

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIATURA EN FARMACIA**

Título de la investigación:

“Análisis de mutaciones asociadas a la Enfermedad de Wilson y su relevancia para el desarrollo de la farmacogenómica en Costa Rica: estudio bibliométrico del período 2020-2025.”

Nombre del estudiante:

Gipzy Zhen Feng

Tutora:

Dra. Karen Kenton Paniagua

Sede Aranjuez

Mayo, 2025

I. Resumen

Las enfermedades hereditarias representan la mayor parte de los casos de enfermedades raras y la gran dificultad de estos tipos de patologías radica en que los estudios y tratamientos disponibles son limitados, generando la imposibilidad de promover el bienestar en esta población de pacientes. La Enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno autosómico recesivo, resultado de una mutación en el gen ATP7B, con una incidencia baja, que afecta a 1 de cada 30.000 personas, aproximadamente, a nivel mundial y se estima que cada 1 de 90 sujetos en todo el mundo resulta ser portador de esta enfermedad; sin embargo, la región con mayor incidencia de esta enfermedad hereditaria a nivel mundial es Costa Rica. Ante la dificultad que se presenta en el diagnóstico y tratamiento de este tipo de patologías, surge la farmacogenómica que ha representado un área de gran estudio que a nivel internacional ha ampliado su exploración, conocimiento y aplicación, favoreciendo la salud de la población con ciertas enfermedades hereditarias, al brindar tratamientos más acertados.

El objetivo de este estudio busca analizar las mutaciones asociadas a la EW y su relevancia para el desarrollo de la farmacogenómica en Costa Rica, mediante un estudio bibliométrico de la literatura científica internacional publicada entre 2020 y 2025. Lo anterior, permitiendo la identificación de las variantes genéticas más frecuentes de la EW, la descripción de la evolución y el estado actual de la farmacogenómica, y, con estos, la evaluación de la aplicabilidad de los hallazgos al contexto clínico costarricense. Para ello, se empleó el estudio bibliométrico como tipo de estudio, con un enfoque cuantitativo y descriptivo, con el fin de poder analizar la producción científica en cuanto a las mutaciones de la EW y la evolución internacional de la farmacogenómica. Además, se emplearon los programas Zotero, Publish or Perish, VOSviewer y Excel para la extracción y análisis de los datos. Asimismo, la jerarquización de los artículos extraídos fue clasificado mediante los niveles de evidencia científica, con publicaciones de tipo revisión sistemática, ensayos clínicos, estudios de cohortes y series de casos; con el fin de determinar el valor de solidez de la evidencia de este estudio.

Los resultados del estudio mostraron una evidencia sólida de las bases genéticas de la EW, presentándose una amplia diversidad de variantes genéticas del gen ATP7B y una gran

heterogeneidad en la distribución geográfica de estas; siendo las variantes p.His1069Gln, p.Arg778Leu, p.Pro992Leu y p.Asn1270Ser las más reportadas dentro del período 2020-2025, con una destacada relevancia de la mutación p.Asn1270Ser en Costa Rica. También, los resultados mostraron una evolución internacional sobresaliente de la farmacogenómica aplicada a enfermedades de mayor prevalencia, con una notable consolidación de este campo en la práctica clínica de regiones como España y Estados Unidos (USA). A pesar del limitado y prácticamente nulo hallazgo de producción científica sobre la aplicación de la farmacogenómica a la EW, los resultados mostraron avances prometedores para la aplicación de esta disciplina en esta enfermedad hereditaria y los cuales pueden ser aprovechados por la comunidad científica de diferentes regiones del mundo para adaptar los avances globales de la farmacogenómica a esta patología específica. En el caso de Costa Rica, aun con la presencia de ciertas barreras que dificultan la integración de la farmacogenómica, resulta ser un marco idóneo para la implementación de estrategias terapéuticas personalizadas al presentar la mayor prevalencia de la EW a nivel mundial, con una cifra de 4,9 por cada 100.000 habitantes. Además, el conocimiento y la experiencia técnica nacional constituyen elementos facilitadores para ejecutar la integración progresiva de la farmacoterapia personalizada basado en el perfil genético de los pacientes, requiriéndose la sensibilización por parte de los profesionales y del personal de salud y, por parte de estos, la sensibilización del paciente para facilitar la aceptabilidad de la integración de la farmacogenómica a la práctica clínica local.

En síntesis, se evidencia que las bases genéticas de la EW están bien establecidas, mostrando una gran heterogeneidad de la distribución geográfica de las distintas variantes genéticas de la EW y la diversidad genética que se presenta en esta patología, resaltando la necesidad de desarrollar investigaciones genéticas locales de la EW para establecer un mayor contexto genético nacional de la enfermedad. Además, la farmacogenómica ha presentado una evolución importante a nivel internacional, principalmente aplicada a patologías de mayor prevalencia; el limitado hallazgo de estudios sobre la aplicación específica de esta rama a la EW, muestra que los avances para su consolidación en esta patología hereditaria siguen siendo primitivo, mostrando un vacío científico importante que puede ser aprovechado por regiones como Costa Rica, en donde se presenta la mayor prevalencia mundial de la EW. Asimismo, esta alta prevalencia de la EW reportada en el país y la

identificación de la variante genética más frecuente entre la población, constituyen una oportunidad para priorizar estudios y pruebas piloto que permitan establecer las pruebas farmacogenómicas necesarias para implementar esta rama de la medicina en los centros de salud de Costa Rica; la integración de esta disciplina representa un gran potencial para evolucionar las estrategias de tratamiento disponibles para la EW; sin embargo, es necesario el desarrollo de protocolos y directrices nacionales, el financiamiento económico y la educación continua de los profesionales y personal de salud.

II. Agradecimientos

Agradezco a mi papá y a mi mamá por permitirme la oportunidad de estudiar la carrera de Farmacia, gracias a ellos por siempre buscar y dar lo mejor para mí.

Agradezco también el apoyo continuo de mi tutora durante todo el proceso de la tesis, por su gran trabajo y brindarme su conocimiento a lo largo de la carrera.

III. Dedicatoria

Dedico este trabajo a mi papá y a mi mamá, gracias al gran esfuerzo de ellos puedo tener este logro y haber completado la carrera de Farmacia.

IV. Tabla de contenidos

I. Resumen.....	1
II. Agradecimientos.....	4
III. Dedicatoria	5
IV. Tabla de contenidos.....	6
V. Lista de tablas.....	9
VI. Lista de figuras	10
VII. Lista de gráficos	12
VIII. Lista de abreviaturas	13
CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN	14
1.1. Introducción.....	15
1.2. Planteamiento del problema	17
1.3. Objetivos.....	20
1.3.1. Objetivo general	20
1.3.2. Objetivos específicos.....	20
1.4. Justificación.....	21
1.5. Antecedentes.....	25
1.5.1. Antecedentes históricos	25
1.5.2. Antecedentes internacionales	30
1.5.3. Antecedentes nacionales.....	40
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO	43
2.1. El cobre como un micronutriente indispensable.....	44
2.2. Bases genéticas y clínicas de la EW	45
2.2.1. Definición y fisiopatología	45

2.2.2.	Gen ATP7B y sus variantes.....	48
2.2.3.	Manifestaciones clínicas de la EW.....	50
2.2.4.	Epidemiología a nivel global y local	52
2.3.	Diagnóstico y tratamiento actual de la EW	53
2.3.1.	Métodos diagnósticos convencionales.....	53
2.3.2.	Tratamientos farmacológicos y sus limitaciones.....	56
2.3.3.	Respuesta terapéutica y su correlación genotipo-fenotipo	59
2.4.	Bases de la farmacogenómica y sus aplicaciones clínicas	61
2.4.1.	Definición y su evolución.....	61
2.4.2.	La farmacogenómica aplicada a enfermedades hereditarias	62
2.4.3.	Retos actuales de la farmacogenómica	63
2.5.	Aplicación de la farmacogenómica en la EW	64
2.5.1.	Avances en farmacogenómica e investigaciones emergentes en la EW	64
2.5.2.	Mutaciones del ATP7B y su influencia en la eficacia de los tratamientos.....	64
2.6.	Farmacogenómica en Costa Rica	65
2.6.1.	Usos actuales de la farmacogenómica	65
2.6.2.	Potencial impacto en enfermedades complejas como la EW	66
2.6.3.	Retos y oportunidades para su implementación en los centros de salud	67
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO		69
3.1.	Enfoque metodológico.....	70
3.2.	Tipo de investigación.....	71
3.3.	Estrategias y criterios de búsqueda.....	74
3.3.1.	Propósito de la investigación.....	74
3.3.2.	Fuentes de información	74
3.3.3.	Criterios de búsqueda	75

3.3.4. Criterios de inclusión y exclusión	76
3.3.5. Proceso de selección de la información.....	77
3.4. Análisis de la información.....	78
3.4.1. Programas de análisis bibliométrico.....	78
3.4.2. Indicadores bibliométricos	79
CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS	80
4.1. Análisis del objetivo 1. Identificar las principales mutaciones genéticas asociadas a la Enfermedad de Wilson reportadas en la literatura científica internacional entre 2020 y 2025. 81	
4.2. Análisis del objetivo 2. Describir la evolución de la farmacogenómica según la evidencia científica publicada en el período 2020-2025, destacando su posible aplicación en la Enfermedad de Wilson.	99
4.3. Análisis del objetivo 3. Examinar la aplicabilidad de los avances internacionales en farmacogenómica para el tratamiento de la Enfermedad de Wilson en el contexto costarricense.....	116
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	124
5.1. Conclusiones.....	125
5.2. Recomendaciones	127
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	129
ANEXOS	148

V. Lista de tablas

Tabla 1. Clasificación de los síntomas manifestados en la EW en afectación hepática, oftálmica, neurológica, psiquiátrica u otros.....	50
Tabla 2. Puntuación de Leipzig para el diagnóstico de la EW	55
Tabla 3. Sistema de puntuación pronóstica del NIW para WD.....	56
Tabla 4. Efectos no deseados en los tratamientos orales actualmente disponibles para la EW	58
Tabla 5. Polimorfismos genéticos que afectan a la respuesta clínica en eficacia y seguridad	62
Tabla 6. Distintas mutaciones con las presentaciones hepática o neurológica de la EW	65
Tabla 7. Clasificación de indicadores bibliométricos.....	73
Tabla 8. Criterios de búsqueda	75
Tabla 9. Criterios de <i>inclusión y exclusión</i>	76
Tabla 10. Metadatos y mutaciones genéticas reportadas en los artículos científicos incluidos del período del 2020 al 2025	82

VI. Lista de figuras

Figura 1. Representación esquemática del transporte normal de cobre en el cuerpo	46
Figura 2. Representación esquemática de la fisiopatología en la EW	47
Figura 3. Diagrama de la proteína ATP7B	48
Figura 4. Distribución de las variantes patogénicas más comunes del gen ATP7B en diferentes regiones del mundo	49
Figura 5. Anillo de Kayser-Fleischer visible en el limbo corneal	51
Figura 6. Prevalencia de pacientes pediátricos con EW en Costa Rica por provincia	53
Figura 7. Metodología para realizar un estudio bibliométrico	72
Figura 8. Diagrama de flujo del proceso de selección de la información	78
Figura 9. Redes de coocurrencia de palabras claves de los 30 artículos incluidos para el análisis del primer objetivo.....	92
Figura 10. Redes de coautoría de los 30 artículos incluidos para el análisis del primer objetivo	95
Figura 11. Visualización de la densidad de producción científica de los autores con mayor coautoría identificados en los artículos incluidos en el primer objetivo	95
Figura 12. Línea temporal de la evolución internacional de la farmacogenómica.....	100
Figura 13. Redes de coautoría de los 30 artículos incluidos para el análisis del segundo objetivo	106
Figura 14. Visualización de la densidad de producción científica de los autores con mayor coautoría identificados en los artículos incluidos en el segundo objetivo.....	107

Figura 15. Redes de coocurrencia de palabras claves de los 30 artículos incluidos para el análisis del segundo objetivo	109
Figura 16. Visualización de la densidad de las palabras claves con mayor predominancia en los artículos incluidos en el segundo objetivo	110
Figura 17. Línea temporal de la evolución en investigaciones de la EW dirigidas hacia terapias personalizadas	115

VII. Lista de gráficos

Gráfico 1. Países con mayor producción científica de las mutaciones relacionadas con la EW, según los artículos incluidos del período del 2020 al 2025	93
Gráfico 2. Frecuencia de aparición de las distintas mutaciones reportadas en los 30 artículos incluidos en el análisis del primer objetivo	96
Gráfico 3. Descripción gráfica de la producción científica sobre farmacogenómica durante el período 2020-2025.....	103
Gráfico 4. Porcentaje de producción científica en farmacogenómica de los países, según los artículos incluidos del período del 2020 al 2025	105
Gráfico 5. Barreras de mayor rango para implementar el uso de pruebas farmacogenómicas, según una encuesta realizada a investigadores científicos y clínicos de América Latina y el Caribe en 2022 en comparación con una encuesta de 2014	121

VIII. Lista de abreviaturas

AST: Aspartato aminotransferasa

ATP7B: ATPasa beta transportadora de cobre

BMC: BioMed Central

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social

CENIBiot: Centro Nacional de Innovaciones Biotecnológicas

CIHATA: Centro de Investigaciones en Hematología y Trastornos Afines

CPIC: Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica

EW: Enfermedad de Wilson

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

GWAS: Estudios de asociación de genoma completo

INIFAR: Instituto de Investigaciones Farmacéuticas

INR: Índice internacional normalizado

NA: No aplica

NIW: Nuevo Índice de Wilson

RELIVAF: Red Latinoamericana de Validación e Implementación de Guías Clínicas Farmacogenómicas

TETA4: Tetrahidrocloreuro de trientina

UCR: Universidad de Costa Rica

USA: Estados Unidos

WBC: Recuento de glóbulos blancos

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

En este primer capítulo, se detalla las bases de la presente investigación para la contextualización del tema a desarrollar; planteando de esta forma la introducción que describe lo que se hará, la pregunta de investigación, los objetivos a cumplir, la justificación de la investigación y los antecedentes que preceden al tema de esta investigación. El objetivo de este capítulo es detallar lo que se investigará en el presente trabajo.

1.1. Introducción

Las enfermedades hereditarias representan la mayor parte de los casos de enfermedades raras que se han reportado actualmente y estas últimas son reconocidas por presentar una baja prevalencia de poblaciones afectadas y ser de carácter grave¹. La gran dificultad de estos tipos de patologías radica en que los estudios y tratamientos disponibles son limitados, generando la imposibilidad de promover el bienestar en esta población de pacientes. Esta situación impulsa a la necesidad del desarrollo constante de investigaciones que generen actualizaciones y hallazgos de métodos terapéuticos novedosos que promuevan el tratamiento eficaz y seguro para las enfermedades hereditarias.

El gran desarrollo y avance de la medicina en los últimos años ha contribuido significativamente en la salud de las personas que presentan enfermedades de complejo tratamiento, en el sentido de la respuesta esperada al tratamiento, como lo es la Enfermedad de Wilson (EW), una enfermedad hereditaria. El área de la farmacogenómica representa actualmente uno de los estudios más atractivos para la ciencia de la medicina, ya que contribuye al desarrollo de la terapia personalizada, en el cual se investiga y estudia los genes propios de cada ser humano y, así, permite determinar la respuesta más adecuada a los tratamientos disponibles generando que estos sean más efectivos y acertados².

Expuesto lo anterior, el presente trabajo de investigación busca analizar la literatura científica disponible, que contenga información acerca de las principales mutaciones genéticas asociadas a la expresión de la EW y acerca de los avances actuales de la farmacogenómica. Lo anterior, con el fin de recopilar la información necesaria para determinar la relevancia que tiene el análisis de los genes individuales y la aplicabilidad que presentan los hallazgos de este estudio en el desarrollo de la farmacogenómica en Costa Rica, promoviendo de esta manera la terapia personalizada.

La farmacogenómica representa un área de gran estudio que a nivel internacional ha ampliado su exploración, conocimiento y aplicación; favoreciendo la salud de la población con ciertas enfermedades hereditarias, al brindar tratamientos más acertados³. Sin embargo, a nivel nacional los estudios en esta área son escasos, limitando las terapias personalizadas en enfermedades hereditarias mediante la aplicación de la farmacogenómica. Por esta razón, es necesario el desarrollo de investigaciones en esta línea de la medicina, con el fin de promover la aplicación de los avances internacionales en farmacogenómica a nivel local.

De esta manera, se busca en el presente trabajo de investigación estudiar las tendencias de las publicaciones científicas internacionales publicadas en el período del 2020 al 2025 acerca de los aspectos genéticos de la EW, específicamente sobre las principales mutaciones asociadas a esta enfermedad hereditaria, y acerca de los avances actuales de la farmacogenómica. Se busca identificar las principales revistas, autores y países que desarrollan con mayor frecuencia publicaciones acerca de las mutaciones asociadas a la EW y sobre la farmacogenómica para posteriormente analizar la información extraída de esta literatura y examinar la aplicabilidad de los hallazgos en Costa Rica.

Para el desarrollo de la investigación, se emplea el método de estudio bibliométrico, el cual consiste en un enfoque metodológico que permite analizar de forma exhaustiva las publicaciones científicas actuales de interés, posibilitando de esta manera la organización y clasificación de los documentos extraídos y, así, identificar las revistas, autores, categorías y países que realizan mayor cantidad de publicaciones sobre la temática de interés. Además, esta metodología permite conocer la actualidad y avance de las investigaciones contemporáneas acerca de la farmacogenómica y las posibles investigaciones futuras que lleven a su evolución.

Los resultados de esta investigación, proporcionan una actualización de las tendencias en la investigación de la farmacogenómica y sobre la EW, además de brindar el apoyo para futuros trabajos que exploren temáticas similares, pues este estudio detalla las revistas y países con más publicaciones sobre este tema; lo que favorece la continuación de este tipo de investigaciones. Por otro lado, los resultados contribuyen a ampliar el conocimiento y desarrollo de la farmacogenómica en Costa Rica, permitiendo impulsar los tratamientos

personalizados para pacientes con patologías hereditarias, de tal forma que prevenga efectos secundarios y favorezca un tratamiento eficaz.

1.2. Planteamiento del problema

Las enfermedades hereditarias representan el 80% de las enfermedades raras, que son reconocidas por presentar una muy baja prevalencia en una población, menos de 1 en 2000 personas, afectando una baja cantidad de sujetos, pero que genera una manifestación clínica de alta gravedad. En el 2021, se informó entre 6.000 y 8.000 enfermedades raras, las cuales afectan a un 6-8% de la población a nivel mundial¹. Esta baja prevalencia representa un desafío para el campo de la medicina y la investigación para el desarrollo de tratamientos eficaces, al ser enfermedades de limitados estudios, debido a que son escasos casos que se pueden identificar y el poco conocimiento que se tiene de estos.

La EW es un trastorno autosómico recesivo con una incidencia baja, que afecta a 1 de cada 30.000 personas, aproximadamente, a nivel mundial; y se estima que cada 1 de 90 sujetos en todo el mundo resulta ser portador de esta enfermedad⁴. La EW, estadísticamente, parece tener una mayor tasa epidemiológica en regiones asiáticas y caucásicas, siendo los países como Alemania, Japón y Austria las poblaciones que presentan mayores tasas epidemiológicas de la EW; sin embargo la región con mayor incidencia de esta enfermedad hereditaria a nivel mundial es Costa Rica⁵. Conociendo los datos estadísticos, es fundamental que estas regiones con mayor incidencia de la EW tengan mayor atención en diagnosticar y tratar esta patología.

Las manifestaciones clínicas de la EW se presentan como una combinación de síntomas hepáticos, neurológicos y psiquiátricos, como resultado de distintas mutaciones que pueden desarrollarse en el gen ATPasa beta transportadora de cobre (ATP7B) y que produce la acumulación de cobre en el organismo⁵⁻⁷. El diagnóstico tardío de esta enfermedad puede llevar a consecuencias graves, como la falla en el tratamiento farmacológico, lo que conlleva a la evolución de la enfermedad en el paciente. Debido a estas circunstancias, en donde la enfermedad afecta en gran medida los distintos sistemas del cuerpo humano y que requiere de un diagnóstico temprano para ser posible el empleo de un tratamiento eficaz, surge la

necesidad de implementar nuevas estrategias terapéuticas para esta línea de enfermedades, como lo es la farmacogenómica.

En la población de Costa Rica, la incidencia reportada de los casos de la EW es de 4,9 por cada 100.000 habitantes, representando la incidencia más alta en contraste con otras regiones del mundo⁵. La forma más común de la EW reportada en Costa Rica se desarrolla con daño hepático, el cual se presenta de manera detonante en el 5% de los pacientes⁸. Esta situación resulta ser un gran desafío para el sistema de salud en Costa Rica, debido a los escasos estudios epidemiológicos nacionales y de nuevos tratamientos que se desarrollan de esta patología.

Actualmente, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) cuenta con dos tipos de tratamientos disponibles para la EW, agentes quelantes como la penicilamina o trientina y sales de zinc; sin embargo, estas terapias disponibles no resultan eficaces en toda la población con EW⁸. A causa de este hecho, se crea la necesidad de realizar estudios y actualizaciones de las tendencias modernas de la farmacogenómica, con el fin de posibilitar la implementación de nuevas estrategias de tratamiento para la EW en Costa Rica, en donde esta enfermedad presenta su mayor incidencia entre la población mundial.

Estrategias terapéuticas contemporáneas, como la farmacogenómica, han cobrado gran interés en el ámbito de la medicina, principalmente como una herramienta para impulsar los tratamientos personalizados. La implementación de estas estrategias requiere de un conocimiento profundo sobre las bases genéticas de la enfermedad estudiada y su influencia en la respuesta farmacológica para, así, poder generar algoritmos genéticos que permitan predecir la respuesta de cada individuo ante las terapias sometidas².

En Costa Rica existe una limitada producción científica sobre las mutaciones del gen ATP7B de la EW, lo que restringe la comprensión de la variabilidad en la respuesta terapéutica observada en los pacientes, limitando, así, la posibilidad de generar algoritmos farmacogenómicos adaptados a los casos nacionales. Esta escasa existencia de estudios locales, resulta en una barrera para integrar datos genéticos de la EW en la práctica clínica, resaltando la necesidad de generar investigaciones con enfoques en estas áreas.

Expuesto lo anterior, el presente trabajo de investigación busca analizar, mediante un estudio bibliométrico de la literatura científica publicada en el período del 2020-2025, las mutaciones asociadas a la EW y su impacto en el desarrollo de la farmacogenómica en Costa Rica. La pregunta de investigación planteada es: ¿Cuál es la relevancia de las mutaciones genéticas asociadas a la Enfermedad de Wilson reportadas en la literatura científica internacional entre 2020 y 2025 para el desarrollo de la farmacogenómica en Costa Rica?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

- Analizar las mutaciones asociadas a la Enfermedad de Wilson y su relevancia para el desarrollo de la farmacogenómica en Costa Rica, mediante un estudio bibliométrico de la literatura científica internacional publicada entre 2020 y 2025.

1.3.2. Objetivos específicos

- Identificar las principales mutaciones genéticas asociadas a la Enfermedad de Wilson reportadas en la literatura científica internacional entre 2020 y 2025.
- Describir la evolución de la farmacogenómica según la evidencia científica publicada en el período 2020-2025, destacando su posible aplicación en la Enfermedad de Wilson.
- Examinar la aplicabilidad de los avances internacionales en farmacogenómica para el tratamiento de la Enfermedad de Wilson en el contexto costarricense.

1.4. Justificación

Anualmente se describen aproximadamente 250-280 nuevas enfermedades raras y que afectan a un 6-8% de la población, siendo las patologías hereditarias las más usuales que afectan a millones de personas en el mundo y se ha determinado con estudios epidemiológicos que 1 de cada 10 personas sufre de alguna enfermedad genética^{1,9}. La singularidad de estas enfermedades resulta ser un reto para el campo de la medicina y la salud pública, especialmente aquellas de menor recurrencia, debido a los desafíos en el diagnóstico y los tratamientos disponibles. Esto conlleva a la necesidad de implementar nuevas estrategias terapéuticas de mayor efectividad, de esta forma se le ha brindado gran interés al área de la farmacogenómica.

Actualmente, los estudios de la farmacogenómica se han ampliado significativamente a nivel mundial y ha captado gran interés para su implementación en distintos trastornos de la salud. Ramsey et al., señalan la utilidad de esta herramienta:

La farmacogenómica (PGx, también conocida como farmacogenética), donde la información genómica se utiliza para adaptar el manejo de la medicación, es una estrategia para maximizar la eficacia del fármaco y minimizar la toxicidad. Un número cada vez mayor de etiquetas de medicamentos de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) contienen información PGx... En algunas clínicas y hospitales pediátricos, la implementación de la PGx comenzó en 2004 y ha aumentado gradualmente¹⁰.

Los avances internacionales de la farmacogenómica han permitido implementar esta estrategia terapéutica en el tratamiento de distintas patologías, desarrollando un sistema de salud más preciso. Un estudio realizado en África, evaluó la relación de los polimorfismos del gen CYP2D6 con las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama; se determinó que ciertas variantes de dicho gen afectan clínicamente y de manera significativa los niveles del metabolito¹¹. Este estudio, es un claro ejemplo de que ha aumentado los avances de la farmacogenómica y que contribuyen de manera considerable en la eficacia de los tratamientos farmacológicos.

Otros estudios descritos, implementan la farmacogenómica para la optimización de la terapia de enfermedades crónicas más comunes. Se ha estudiado el tratamiento de la depresión y psicosis orientándose por el genotipo; determinando que la genotipificación previa del CYP puede conllevar a una dosificación más precisa y rentable¹². En otro análisis, se estudiaron los polimorfos en distintos genes relacionados a ciertos grupos farmacológicos de antihipertensivos para analizar la efectividad y la frecuencia de los efectos adversos¹³. Estos estudios evidencian el potencial de la farmacogenómica como una herramienta para promover la terapia personalizada en los centros de salud.

Considerando lo anterior, la EW resulta ser una buena candidata para la aplicación de la farmacogenómica, al presentar bases genéticas bien conocidas y variación en la respuesta a los tratamientos disponibles por parte de los pacientes. Se han reportado hasta 800 mutaciones diferentes en el gen ATP7B en distintas regiones del mundo en el año 2021, que generan la disfunción del transporte de cobre, produciendo una falla en la excreción biliar del cobre y, por ende, su acumulación en órganos como el hígado, cerebro, retina y entre otros¹⁴. La heterogeneidad de las mutaciones que se pueden presentar en distintos pacientes con EW, hace atractiva la investigación de la respuesta al tratamiento que pueden tener con el perfil genético de cada individuo.

Los tratamientos más populares y de mayor uso para la terapia o control de la EW en todo el mundo son los agentes quelantes como la penicilamina o trientina, sales de zinc y el trasplante de hígado; esta última se emplea en los casos avanzados de la enfermedad y en la que los tratamientos farmacológicos no tuvieron resultados. Sin embargo, el efecto de estas terapias no siempre resulta ser el deseado y varía en cada persona. Saba et al. afirman que “la monoterapia con zinc es mejor que la D-penicilamina pero en algunos casos, falla y crea nuevos problemas como náuseas, vómitos, muerte de células cerebrales y dolor abdominal¹⁵”.

En Costa Rica, la EW se presenta como una enfermedad rara de gran prevalencia entre la población costarricense, afectando a 4,9 de cada 100.000 habitantes; siendo el país con la mayor incidencia de esta patología a nivel mundial⁵. A pesar de estas estadísticas inquietantes, actualmente no se cuentan con los estudios suficientes para la implementación de nuevas estrategias de tratamiento para la EW, generando grandes desafíos para los

médicos a la hora de prescribir el tratamiento farmacológico más acertado. Esta situación, crea la necesidad de ampliar los estudios en estrategias terapéuticas más precisas como la farmacogenómica, al ser un país con una alta prevalencia de la EW y la cual resulta ser de alta complejidad clínica.

Expuesto lo anterior, surge la relevancia del presente trabajo de investigación que busca analizar la literatura científica publicada en el período del 2020 al 2025, por medio de un estudio bibliométrico, para identificar las principales mutaciones a nivel de Costa Rica y contrarrestar los hallazgos con los avances y estudios que se han desarrollado acerca de la EW y la farmacogenómica a nivel internacional. Además, este estudio permite involucrar más a Costa Rica en el área de la investigación de esta línea, al identificar las tendencias de las publicaciones actuales y determinando los puntos fuertes y las partes que requieren de estudios adicionales.

El uso del análisis bibliométrico, como método de investigación para el presente trabajo, resulta conveniente, ya que permite analizar de forma detallada las publicaciones científicas actuales acerca de la EW y la farmacogenómica y cómo han evolucionado estas áreas de la medicina, así como el camino que están tomando. Resulta de gran utilidad realizar un análisis de los avances científicos internacionales para identificar las revistas, países y autores que mayores trabajos publican acerca de genética y la EW, así, la búsqueda de información resulta ser más eficiente. Este método permite determinar con mayor facilidad las fuentes de consulta para identificar las mutaciones de interés.

Con respecto a la disciplina de Farmacia en Costa Rica, ésta se ve favorecida al ofrecer una investigación que aporta al conocimiento de temas contemporáneos como la genética, la farmacogenómica y las tendencias de investigaciones de este enfoque a nivel internacional. Esto genera más estudios disponibles para la consulta de estudiantes, profesionales y ciudadanos que requieran información acerca de estos temas. Además, al emplear un estudio bibliométrico, se expone de manera exhaustiva el estado actual de las investigaciones en los distintos países, permitiendo de esta forma generar nuevas iniciativas de proyectos basados en los vacíos identificados en el presente trabajo.

En cuanto a las poblaciones beneficiadas a nivel nacional, los pacientes con EW serán los mayores beneficiados con el presente trabajo de investigación, al mejorar el servicio de

atención en el sistema de salud de Costa Rica. El propósito de este estudio busca identificar los avances actuales de la farmacogenómica en otros países y promover la aplicación de esta área de la medicina a nivel local, además de analizar las mutaciones más prevalentes en el país y verificar, por medio de estudios publicados, la respuesta al tratamiento según el perfil genético. De esta manera, se promueve el desarrollo de terapias personalizadas para pacientes con enfermedades hereditarias de complejo manejo, evitando efectos adversos o acudir a tratamientos más invasivos como el trasplante de hígado.

También, el sistema de salud costarricense se ve favorecida al contar con investigaciones que podrían generar la implementación de nuevos sistemas de terapia, lo que conlleva a prescripciones médicas y manejos de patologías complicadas con mayor eficiencia y facilidad. La farmacogenómica no solo implica la elección del mejor tratamiento según el perfil genético individual, sino que, genera una atención a la salud pública con mayor fluidez, evitando saturaciones en los hospitales, clínicas y otros centros de salud; de esta forma se ofrece una atención clínica pronta y efectiva, al impulsar tratamientos individualizados que previenen los efectos adversos y/o el fallo de la terapia.

Y desde luego, las instituciones académicas del país también se verán beneficiadas, ya que se ofrecen más fuentes de investigación e información para el desarrollo de trabajos o proyectos universitarios y escolares, tanto para los estudiantes como para profesores. De esta manera, se facilita el acceso a información actualizada y novedosa sobre temas de genética y farmacología; además de ser un posible impulso a las nuevas generaciones para realizar investigaciones de esta línea y promover la implementación de nuevas estrategias terapéuticas. Esto implicaría una evolución de los sistemas de tratamiento en Costa Rica, generando así una aproximación a terapias más eficaces y rentables.

Con lo desarrollado anteriormente, se evidencia el gran significado de impulsar nuevas investigaciones locales enfocadas en las áreas de la genética y la farmacología para optimizar el sistema de salud del país. Asimismo, se genera un crecimiento del ámbito de la investigación en Costa Rica al brindar una contextualización local de las actualizaciones internacionales. Queda claro que la implementación de estrategias terapéuticas novedosas en los centros de salud pública conlleva a grandes beneficios, tanto para el sistema de salud

como para la sociedad en general, al promover el bienestar de la población y la optimización de la calidad de atención a la salud.

1.5. Antecedentes

1.5.1. Antecedentes históricos

Roden et al., realizaron un estudio en el 2006 en Estados Unidos titulado “Pharmacogenomics: Challenges and Opportunities”, en donde se propusieron describir las respuestas variables a los fármacos según factores genéticos, mediante la descripción de los avances en el campo de la farmacogenómica¹⁶.

Se empleó una metodología de revisión bibliográfica de enfoque cualitativo, describiendo los avances y ejemplos de la aplicación de la farmacogenómica para identificar los desafíos a superar y poder integrar la información génica en la prescripción de medicamentos. Los principales hallazgos de los autores determinaron que la implementación de la farmacogenómica es un paso prometedor y que podría convertirse en una rutina, ya que hallaron diversos estudios y avances en el desarrollo de distintos mecanismos biológicos; sin embargo, destacan que hay muchos desafíos a superar para la práctica clínica de este campo¹⁶.

Este antecedente resulta ser de gran utilidad para la presente investigación, ya que permite identificar el estado de la farmacogenómica en el 2006 y analizar la evolución que ha tenido este campo de la medicina. Además, este artículo hace posible determinar los vacíos que persisten, al identificar los puntos que han tomado mayor auge y los que no se han estudiado lo suficiente. De esta manera, este antecedente proporciona los puntos de enfoque para el presente trabajo.

Ferenci en el 2006, realizó un estudio en Austria titulado “Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing”, en la cual se propuso describir la distribución continental de las distintas mutaciones identificadas en el gen ATP7B, responsables del desarrollo de la EW, con el fin de diseñar rutas de diagnóstico más precisas¹⁷.

El estudio empleó una metodología de revisión bibliográfica con enfoque cualitativo y cuantitativo, al describir las distintas mutaciones del gen ATP7B en distintas partes de los

continentes y proporcionar porcentajes de frecuencia de estos genes según la distribución continental. El autor determinó que la mutación más común en Europa Central, del Este y del Norte es la H1069Q en el exón 14, disminuyendo la frecuencia hacia el oeste y el sur de Europa. En los países mediterráneos se determinó variaciones en la frecuencia de mutaciones de un país a otro. En Asia se determinó que la mutación R778L en el exón 8 tiene una alta frecuencia. Mientras que, en América, los países con poblaciones muy mezcladas fueron difíciles de interpretar¹⁷.

Este estudio es de suma importancia para identificar las variantes del gen ATP7B más comunes en ciertas zonas e identificar los tratamientos que mejores resultados demuestran los pacientes de estos países. De esta forma, se puede correlacionar el perfil genético de la población con EW con la respuesta al tratamiento farmacológico empleado; generando así algoritmos farmacogenéticos que contribuyan al desarrollo de la aplicabilidad de la farmacogenómica en la práctica clínica y promover la terapia personalizada.

Jiménez et al. en el 2008, realizaron un estudio en Costa Rica titulado “Enfermedad de Wilson: experiencia pediátrica en Costa Rica”, en el que tuvieron como objetivo describir la presentación clínica y los resultados a largo plazo en niños diagnosticados de EW, mediante la revisión de los expedientes del Hospital Nacional de Niños¹⁸.

Se empleó una metodología de revisión retrospectiva de los expedientes del Hospital Nacional de Niños. La población de estudio incluyó a los expedientes de todos los pacientes diagnosticados de EW desde enero de 1992 hasta marzo de 2006. Determinaron con los resultados que 35 pacientes fueron diagnosticados con EW, en el que 69% de los casos eran varones; y la edad del momento de presentación fue de 10 ± 2 años. El 69% presentó manifestaciones hepáticas, 11% presentaron síntomas hematológicos y 3% con manifestaciones neurológicas. Seis niños fallecieron debido a un fallo hepático fulminante. Concluyeron que en niños con anormalidades persistentes de la función hepática se debe de sospechar de la EW y actuar con rapidez en el diagnóstico.

Este estudio contribuye significativamente a la presente investigación, ya que contextualiza a nivel nacional la situación de los pacientes con EW, evidenciando lo potencialmente mortal que puede llegar a ser si no se realiza un diagnóstico precoz. De igual

manera, este artículo muestra la importancia de realizar investigaciones continuas de esta enfermedad, el cual resulta ser de gran incidencia en el país.

En el 2010, Bruha et al. realizaron un estudio en Praga en la república de Checa titulado “Long-term follow-up of Wilson Disease: natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation”. Este estudio tiene el principal objetivo de describir el pronóstico a largo plazo de un grupo de pacientes con EW y evaluar los factores que afectan la manifestación fenotípica de esta enfermedad¹⁹.

Los autores realizaron una cohorte retrospectiva como metodología del estudio. La población de esta cohorte incluyó a 117 pacientes con EW diagnosticados entre el período de 1965 a 2008 en el Hospital Enseñanza General de Praga. Los resultados revelaron que la mutación más prevalente fue la H1069Q en el exón 14 y que los pacientes con EW tratados adecuadamente tienen un buen pronóstico de vida a largo plazo, con una supervivencia similar a la población checa general¹⁹.

Este antecedente resulta ser crucial para el presente trabajo de investigación, ya que identifica la mutación con mayor prevalencia en la población de estudio y las respuestas a distintos protocolos de tratamientos farmacológicos, dando una idea de la relación que tiene el perfil genético de cada individuo con respecto a la eficacia del tratamiento empleado. Esto evidencia la constante evolución del ámbito de la genética integrada a la farmacología, promoviendo el desarrollo de terapias novedosas.

Hutser et al. en el 2012 realizaron una investigación colaborativa entre Alemania, Estados Unidos y Suiza titulado “Diverse Functional Properties of Wilson Disease ATP7B Variants”. Para este estudio, los autores se propusieron analizar las diversas propiedades funcionales de las variantes del gen ATP7B y determinar la contribución de dichas variantes en el fenotipo de la EW²⁰.

Se empleó una metodología experimental con análisis bioquímicos y celulares in vitro para estudiar las variantes en el gen responsable de la EW. La población de este estudio incluyó 28 variantes del gen ATP7B obtenidas de pacientes con EW en Sigma de Alemania. Se determinó con el estudio qué variantes del gen alteran la actividad de transporte de la proteína, provocan su deslocalización y alteración de su estabilidad. Además, destacan que

los ensayos individuales son insuficientes para predecir con precisión los efectos de las variantes del gen ATP7B en la función de su producto y el desarrollo de la EW²⁰.

Este estudio contribuye en cierta medida a la presente investigación, ya que busca describir la base para la gran diversidad del fenotipo en la EW según las variantes del gen asociado a esta enfermedad. Este estudio permite relacionar los síntomas con el perfil genético de cada individuo y, por lo tanto, predecir el estado de salud de los pacientes al conocer los factores genéticos involucrados. Además, resalta la necesidad de implementar estrategias médicas de mayor precisión para el estudio genético de poblaciones con enfermedades hereditarias, además de otras enfermedades de interés.

Tomic et al. realizaron un estudio en el 2013 en Serbia titulado “Mutational analysis of ATP7B gene and the genotype-phenotype correlation in patients with Wilson's disease in Serbia”, en el que tuvieron como objetivo principal el evaluar el espectro de mutaciones en el gen ATP7B en un mayor número de pacientes de la población serbia para poder establecer una correlación entre genotipos particulares y fenotipos específicos²¹.

Los autores emplearon una metodología de estudio transversal de forma observacional con un diseño analítico; la población incluyó a 86 pacientes con EW en Serbia. Los resultados del estudio demostraron que el diagnóstico genético de la EW puede realizarse mediante el análisis de las 5 mutaciones más frecuentes encontradas en el estudio, las cuales son la H1069Q, 2304-2305insC, A1003T, R616Q y 3402delC. El 80% de los casos de la población del estudio presentaron alguna de estas 5 mutaciones, y los autores afirman que este hallazgo facilita el diagnóstico de la enfermedad significativamente. Sin embargo, no encontraron correlación entre los genotipos examinados y las características fenotípicas de la EW²¹.

Al igual que otros antecedentes mencionados, este estudio aporta al conocimiento de la frecuencia de las diversas mutaciones reportadas en la literatura en ciertas regiones del mundo. Esto permite aproximar las tendencias de las variantes según la región y determinar de esta forma el perfil genético de los pacientes y predecir las características fenotípicas de los pacientes con EW. Además, este estudio resulta ser conveniente, al emplear una gran población para el estudio, por lo que se pueden considerar los factores propios del individuo.

Coffey et al. en el 2013 realizaron un estudio en el Reino Unido titulado “A genetic study of Wilson’s disease in the United Kingdom”, en el que presentaron los hallazgos genéticos en 181 pacientes diagnosticados con EW en el Reino Unido para determinar la prevalencia genética de esta enfermedad²².

Se empleó una metodología de estudio experimental y la población consistió en pacientes biológicamente diagnosticados con la EW en el Reino Unido. Los autores identificaron con los resultados 116 mutaciones diferentes en el gen ATP7B, siendo los exones 14, 8 y 2 los que presentaron mayor porcentaje de estas. Destacan que la mutación más frecuente en esta población fue p.His1069Gln en el exón 14 y que la herencia genética es predominantemente monogénica²².

Este antecedente contribuye a las bases teóricas del presente trabajo de investigación, al describir las mutaciones más prevalentes en la región del Reino Unido, además de describir la alta tasa de mutaciones que pueden desarrollarse en el gen asociado a la EW. La descripción de estas mutaciones permite facilitar el diagnóstico clínico de la enfermedad, así como contribuir a la generación de algoritmos farmacogenéticos para el tratamiento de la EW. Por otro lado, este artículo proporciona un modelo más preciso, que los descritos anteriores, para la detección de mutaciones genéticas, generando una posible herramienta para el desarrollo de la farmacogenómica.

En el 2015, Chen et al. realizaron una investigación en China titulado “Currently Clinical Views on Genetics of Wilson's Disease”, en la cual se propusieron revisar las investigaciones disponibles en bases de datos sobre la genética clínica de la EW²³.

Este estudio empleó una metodología de revisión bibliográfica con enfoque cualitativo y cuantitativo al identificar las mutaciones desarrolladas en el gen ATP7B y la frecuencia de estas. Los autores determinaron con los resultados que existen grandes variaciones de mutaciones según la región, en donde las poblaciones europeas presentan con más frecuencia la mutación H1069Q y en poblaciones asiáticas la mutación R778L. Indican que algunas mutaciones pueden influir en la presentación clínica de la EW y que existe una gran complejidad en la correlación del genotipo de las características fenotípicas de esta enfermedad. Además, afirman que el diagnóstico temprano y el tratamiento médico son fundamentales para mejorar el pronóstico de los pacientes con EW²³.

Este antecedente contribuye al desarrollo de la presente investigación, ya que resulta ser una fuente información sobre las mutaciones con mayor prevalencia en el mundo y su distribución regional, aportando en el estudio de la farmacogenómica y la EW. Además, este artículo resalta la necesidad de las pruebas genéticas clínicas para la implementación de nuevos tratamientos médicos como el trasplante de células madre y la terapia génica; siendo un impulso para la realización de nuevas líneas de investigación.

Ramsey et al. realizaron un proyecto en el 2018 en Estados Unidos titulado “Implementation of Pharmacogenetics at Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Lessons Learned Over 14 Years of Personalizing Medicine”. En este proyecto los autores describen la implementación de la práctica de la farmacogenética en el Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati con el fin de promover la terapia personalizada²⁴.

Esta publicación no sigue una metodología de trabajo, sino, describe el proceso de implementación de la farmacogenética en un centro de salud de niños. Los autores destacan que, con la implementación de este nuevo sistema de tratamiento, que duró 14 años, identificaron desafíos como las financieras, además de otros, y que es sumamente crucial la retroalimentación de los médicos clínicos para moldear el enfoque de los informes genéticos destinados a la aplicación de la farmacogenómica²⁴.

Este artículo es crucial para el presente trabajo de investigación, ya que hace una aproximación de los eventos que son de posible suceso para lograr la implementación de un nuevo sistema de tratamiento para enfermedades hereditarias en Costa Rica. Además, muestra los desafíos a tomar en cuenta a la hora de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas en un centro de salud, permitiendo predecir los retos y puntos de mayor reto.

1.5.2. Antecedentes internacionales

En un estudio del 2020 realizado por Rysz et al. en Polonia titulado “Pharmacogenomics of Hypertension Treatment”, los autores se propusieron describir los polimorfismos más comunes presentes en genes que afectan la respuesta a los fármacos empleados para la hipertensión arterial¹³.

Emplearon una metodología de revisión bibliográfica con un diseño descriptivo, no incluye una población como tal, sin embargo, se centran en los polimorfismos genéticos relacionados con la respuesta a los fármacos antihipertensivos descritos en la literatura científica. Los autores destacaron con los resultados que, la implementación de las pruebas del perfil genético previo a la prescripción de antihipertensivos resulta ser más eficaz y seguro, al prevenir efectos adversos y conocer la actividad enzimática de las sustancias metabolizadoras de estos fármacos¹³.

Este antecedente resulta útil en comprender la importancia de la aplicación de la farmacogenómica y no solo para enfermedades hereditarias, sino, en enfermedades crónicas más comunes como lo es la hipertensión arterial. De esta forma, se evidencian los grandes beneficios en la implementación de nuevas estrategias terapéuticas más novedosas, en cuanto al sistema de tratamiento de los centros de salud.

Dong et al. realizaron un estudio en el 2021 en China titulado “Challenges and suggestions for precise diagnosis and treatment of Wilson’s disease”, en la que se propusieron resumir las dificultades y los desafíos en el diagnóstico clínico y el tratamiento de la EW con el fin de mejorar estos procesos²⁵.

Se empleó una metodología de revisión bibliográfica de la literatura científica disponible acerca del tema. Concluyeron con el estudio que, el diagnóstico temprano y el tratamiento individualizado para los pacientes con EW pueden mejorar significativamente el pronóstico y evitar diagnósticos y tratamientos erróneos. Sin embargo, recalcan que el diagnóstico de la EW es complejo por la diversidad de manifestaciones clínicas. Además, recomiendan la implementación del cribado genético del gen ATP7B para realizar el diagnóstico de la enfermedad y tomar en consideración la distribución regional de las mutaciones reportadas²⁵.

Este artículo sustenta la importancia del presente trabajo de investigación, al promover la implementación de las pruebas genéticas para la prescripción de medicamentos. Esto promueve la terapia individualizada, siendo una semejanza con las metas de esta investigación. Además, evidencia la importancia que tiene el empleo de una terapia adecuada y pronta, lo cual es posible lograrse con la implementación de la farmacogenómica, al aproximar el tratamiento con mayor eficacia según el perfil genético, mediante el desarrollo

de algoritmos farmacogenómicos con el estudio de las mutaciones más prevalentes y sus respuestas a los tratamientos disponibles.

En el 2021 se realizó un estudio en Irak titulado “Evaluation of pathogenic correlation in Iraqi patients with Wilson disease on different treatment protocols”, en donde Hameed et al. se propusieron evaluar la correlación patogénica en pacientes iraquíes con EW bajo diferentes protocolos de tratamiento²⁶.

Se empleó una metodología de intervención prospectiva, la población incluyó 42 pacientes iraquíes diagnosticados con EW. Los autores determinaron una alta frecuencia de la mutación p.Arginina 778 Triptófano con un porcentaje de 92,8% de prevalencia en la población de estudio. Respecto a los protocolos de tratamientos empleados, los autores no encontraron diferencia significativa según el perfil genético²⁶.

Este antecedente aporta a las bases teóricas de la presente investigación, al identificar las variantes en el gen ATP7B más prevalentes en la población estudiada, dando una idea de la distribución regional de las mutaciones asociadas a la EW. Además, brinda detalles de los protocolos de tratamientos empleados en esta población, por lo que se puede contrarrestar con el perfil genético disponible, para correlacionar los resultados del tratamiento con las mutaciones presentes en los pacientes con EW.

Luzum et al., en el 2022 realizaron un estudio en Estados Unidos titulado “Moving Pharmacogenetics Into Practice: It's All About the Evidence!”, en la cual se propusieron resumir los recursos que recopilan evidencia farmacogenética, los tipos de evidencia y sus limitaciones, así como las diferentes perspectivas de quienes la implementan, los profesionales clínicos y los pacientes²⁷.

Se empleó una metodología de estudio de revisión bibliográfica para recopilar las evidencias de farmacogenómica de distintas fuentes. Los autores concluyeron que la farmacogenómica está evolucionando en su aplicación, también destacan que es crucial considerar las perspectivas de las partes que se ven involucradas al implementar nuevas estrategias de tratamiento²⁷.

Este estudio en particular, contribuye a la contextualización actual de la importancia de la farmacogenómica, al mostrar la evolución y estado actual de esta área de la medicina.

Además, resulta útil para recalcar el rumbo que está tomando esta línea de los sistemas de tratamiento, con el fin de priorizar y optimizar los servicios de salud que se ofrecen en los centros médicos. De esta forma, este artículo enriquece la justificación de este presente trabajo de investigación, al mostrar el gran desarrollo en los avances e investigaciones de la farmacogenómica, haciendo viable su implementación.

Jukic et al. realizaron un estudio colaborativo en el 2022 entre Suecia, Serbia y Noruega titulado “Pharmacogenomics in treatment of depression and psychosis: an update”. En la cual se propusieron describir los desarrollos más recientes de la farmacogenómica en el tratamiento de la depresión y la psicosis¹².

Se empleó una metodología de revisión bibliográfica de artículos científicos recientes para la descripción de los avances de la farmacogenómica con respecto a la depresión y la psicosis. Los hallazgos de los autores determinaron que, la respuesta al tratamiento de estas patologías puede verse beneficiada si se toma en cuenta el perfil genético de los pacientes, ya que determinaron que variantes en el gen CYP conlleva a alterar la efectividad de los tratamientos empleados¹².

Este antecedente genera evidencia científica para la presente investigación con respecto a la farmacogenómica, al demostrar que la implementación de este novedoso sistema de tratamiento es de gran utilidad para otras patologías, además de las hereditarias, como lo son las enfermedades psiquiátricas. Esto logra demostrar el gran impacto que conlleva la aplicación de la farmacogenómica en las áreas de salud pública de Costa Rica, al contribuir en la optimización de terapias tanto para las enfermedades más comunes, como la hipertensión arterial, así como para las enfermedades raras, como lo es la EW.

En un estudio realizado el 2022 en China titulado “Clinical and genetic characterization of a large cohort of patients with Wilson's disease in China”, Zhang et al. se plantearon el objetivo principal de proporcionar un análisis exhaustivo de las variantes de ATP7B en China e investigar el posible papel de las variantes comunes en las manifestaciones de la EW²⁸.

Se realizó una caracterización clínica de las manifestaciones de la EW, y una caracterización genética de las mutaciones de los pacientes estudiados. La población del estudio incluyó a 1366 pacientes diagnosticados con EW. Los resultados identificaron 294

variantes patógenas del gen ATP7B, las cuales se correlacionaron con las manifestaciones clínicas de los pacientes. Determinaron que no hay relación entre las variaciones genéticas y la manifestación de síntomas hepáticos y/o neurológicos²⁸.

Este artículo resulta importante en la contextualización del enfoque de la presente investigación, ya que este antecedente evidencia que el estudio de la correlación genotípica-fenotípica es un tema ampliamente investigado de la EW y que los huecos de investigación actuales se centran en las pruebas génicas para la selección del tratamiento más adecuado, según las características genotípicas del paciente. Demuestra que no hay correlación entre las manifestaciones clínicas y las mutaciones involucradas. Además, el artículo proporciona las bases y conocimientos sobre la EW como una posible fuente de información para el desarrollo de la investigación.

En el 2022, Cai et al. realizaron un estudio en China denominado “ATP7B gene therapy of autologous reprogrammed hepatocytes alleviates copper accumulation in a mouse model of Wilson's disease”, en la cual se propusieron evaluar la función y la eficacia de hepatocitos autólogos reprogramados y restaurados con el gen ATP7B, mediante un modelo de ratón de EW²⁹.

Se desarrolló una metodología experimental con estudios in vivo en una población de ratones para la ejecución del estudio biológico. Los resultados demostraron que, la terapia genética empleada en los ratones permitió aliviar los depósitos de cobre en el hígado de estos animales, además de contribuir en el alivio de la fibrosis e inflamación hepática. Determinaron que hepatocitos derivados de células progenitoras hepáticas, incubadas en el ratón, tuvieron un éxito terapéutico en el manejo de la EW²⁹.

Este antecedente contribuye a la relevancia clínica de la presente investigación, ya que demuestra la evolución de la tecnología médica en la implementación de nuevas estrategias terapéuticas contemporáneas, en las cuales, la genética ha tomado gran auge entre los sistemas de tratamientos novedosos. De esta forma, resulta evidente que las investigaciones para la implementación de la farmacogenómica en diversas patologías cobran gran interés, al haber evidencias de la alta eficacia de las terapias génicas actuales en desarrollo.

Torres et al. en el 2022, realizaron un estudio en Portugal titulado “Methotrexate: Implications of pharmacogenetics in the treatment of patients with Rheumatoid Arthritis”, en el que se propusieron describir las principales variantes genéticas identificadas en relación con las proteínas que juegan un papel en la farmacocinética y el perfil de eficacia del metotrexato, un fármaco empleado en el tratamiento de la artritis reumatoide³⁰.

Los autores emplearon una metodología de revisión bibliográfica de artículos científicos publicados entre enero de 2000 hasta diciembre del mismo año, emplearon bases de datos como PubMed y Embase. Determinaron con los resultados que, numerosas variantes genéticas de los genes involucrados en la farmacocinética del metotrexato alteran la respuesta de los pacientes a este fármaco. Destacan que es necesario considerar los genes, origen étnico y características de la enfermedad y del paciente para establecer un algoritmo farmacogenético³⁰.

Este estudio resulta crucial para establecer la contextualización del presente trabajo de investigación, ya que muestra, con otros estudios, los hallazgos del impacto de realizar consideraciones génicas a la hora de realizar la prescripción de medicamentos, al describir las respuestas al tratamiento según el perfil genético de cada paciente. Esto demuestra el futuro impacto de la implementación de la farmacogenómica, como un sistema de tratamiento para las enfermedades hereditarias de alta complejidad, como lo es la EW, el cual requiere de un diagnóstico pronto y un tratamiento acertado. De esta manera, se pueden generar algoritmos farmacogenéticos en los centros de salud del país, para la predicción del tratamiento que mejor se ajusta a los pacientes con esta patología.

Ramsey et al., en un estudio realizado en el 2023 en Estados Unidos titulado “Current Practices in Pharmacogenomics”, se plantearon el objetivo de ilustrar, con casos clínicos reportados, el uso de datos de la farmacogenómica en la atención clínica pediátrica y proporcionar recursos para la implementación de guías de terapias basados en perfiles genéticos¹⁰.

Se empleó una metodología de revisión bibliográfica con un diseño descriptivo, centrado en la literatura de pacientes pediátricos. Los autores destacan con el estudio que, las guías para la prescripción de fármacos con bases génicas están disponibles de forma gratuita en internet, sin embargo, para la población pediátrica resulta de mayor dificultad el acceso a

las guías. Describen que algunos centros pediátricos están incorporando soporte de farmacogenómica para la toma de decisiones clínicas en sus historias clínicas electrónicas, además de ofrecer servicios de consulta de esta línea¹⁰.

Siendo el antecedente anterior de gran actualidad, genera una perspectiva del reciente estado de la farmacogenómica en esta población de pacientes y los métodos de implementación de esta en los centros clínicos. Los hallazgos representan una base sólida para contribuir a la contextualización del presente estudio, al demostrar que ciertas regiones del mundo han iniciado con la práctica de esta nueva estrategia terapéutica contemporánea en los centros de salud. De esta forma, impulsan a otros países a la ejecución de nuevos sistemas de tratamiento, como en el caso de Costa Rica, en el cual, la implementación de la farmacogenómica beneficiaría en gran medida los pacientes con enfermedades complejas, como lo es la EW, el cual se presenta con gran incidencia en el país.

Mbavha et al. realizaron un estudio en el 2023 en África titulado “Pharmacogenetics and pharmacokinetics of tamoxifen in a Zimbabwean breast cancer cohort” y se propusieron determinar el efecto de los polimorfismos del CYP2D6 en los niveles del metabolito del tamoxifeno en pacientes zimbabuenses con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno, con el fin de valorar el uso de la farmacogenómica para guiar la dosificación en la práctica clínica¹¹.

Se empleó una metodología de estudio observacional transversal para evaluar el efecto de los polimorfismos del CYP2D6 en el metabolismo del tamoxifeno. La población del estudio incluyó a 40 pacientes adultas con cáncer de mama tratadas en el Hospital Parirenyatwa en Harare. Los autores determinaron con los resultados que hubo una diferencia significativa en los niveles del metabolito del tamoxifeno en los diferentes grupos de fenotipos. Concluyeron que, las variantes del CYP2D6*17 y *19 son altamente frecuentes en la población africana y que tienen un efecto clínicamente significativo en los niveles del metabolito¹¹.

Este antecedente es crucial para la investigación actual, ya que proporciona una evidencia convincente de que el empleo de las pruebas genéticas para la determinación de las dosis a prescribir de los tratamientos resulta eficaz. Esto permite determinar la dosificación más adecuada de un medicamento, lo que asegura el efecto terapéutico deseado

al emplear la concentración del fármaco necesario. Este artículo sustenta la importancia e impacto que tiene el estudio actual, al demostrar lo prometedor que podría llegar a ser la implementación de la farmacogenómica en los centros de salud de Costa Rica.

En el 2023, Nayagam et al. realizaron un estudio en el Reino Unido titulado “ATP7B Genotype and Chronic Liver Disease Treatment Outcomes in Wilson Disease: Worse Survival With Loss-of-Function Variants”, en el que se propusieron describir los resultados en el fenotipo de la EW como respuesta a su tratamiento a largo plazo y evaluar la asociación de éstas con variantes en el gen que generen pérdida de función³¹.

El estudio empleó una metodología de revisión retrospectiva unicéntrica y la población consistió en 117 pacientes con EW con al menos una variante en el gen ATP7B. Los autores determinaron con los resultados que los pacientes que presentaban enfermedad hepática crónica, además de variantes que generaban pérdida de función, y que estaban en tratamiento con un quelante, presentaron una peor supervivencia a largo plazo³¹.

Este estudio resulta relevante para la investigación actual, ya que muestra que los tratamientos farmacológicos actuales no resultan eficaces en todos los casos en los que se presenta la EW, demostrando la necesidad de innovar en nuevas formas de terapias de gran efectividad. Además, el artículo muestra la importancia de emplear pruebas genéticas para la determinación del pronóstico de vida de pacientes con enfermedades hereditarias, ya que permite determinar la necesidad o no de un monitoreo más estricto y predecir la eficacia de los tratamientos disponibles.

En el 2023, en un estudio realizado por Wungjiranirun et al. en Estados Unidos titulado “Wilson's Disease”, se propusieron describir las bases teóricas de la EW, incluyendo la manifestación clínica de la enfermedad, los métodos de diagnóstico y los tratamientos actuales, proporcionando la información vigente disponible acerca de esta enfermedad hereditaria de presentación inusual³².

El estudio empleó una metodología de revisión bibliográfica, sintetizando las producciones científicas previamente publicadas acerca de la EW. Determinaron con los resultados que esta patología puede presentarse con alteraciones hepáticas, déficits neurológicos y/o trastornos psiquiátricos. Destacan que el diagnóstico de la EW sigue siendo

difícil, debido a que se requiere una alta sospecha de la enfermedad para un diagnóstico correcto, lo que implica un gran avance de esta patología para poder ser detectado y, por lo tanto, mayor desgaste en el paciente. Describen que los tratamientos disponibles son efectivos en la mayoría de los casos en los que la enfermedad es diagnosticada con tiempo, de lo contrario se recurre al trasplante de hígado³².

Este artículo contribuye a las bases teóricas del presente estudio, al describir los principios genéticos de la enfermedad, así como los tratamientos y la importancia de un diagnóstico preciso y rápido para el buen pronóstico de vida del paciente. Este antecedente, remarca la importancia de emplear tratamientos eficaces, al ser una patología de afectación multisistémica, en el que el avance del estado de la enfermedad puede ser mortal para la población con EW. De esta manera, surge la necesidad de la presente investigación en indagar sobre las tendencias de las investigaciones sobre la farmacogenómica y su impacto en la implementación de nuevos sistemas de tratamientos para la EW en Costa Rica.

Lobos et al., en el 2024, realizaron un artículo en Chile titulado “Enfermedad de Wilson: de la clínica a la genética”, en la que se propusieron como objetivo principal describir la EW ampliando en datos clínicos de esta enfermedad, así como datos genéticos involucrados en la EW³³.

Los autores emplearon una metodología de revisión bibliográfica para el desarrollo del estudio. Determinaron con los resultados que el diagnóstico precoz de la enfermedad permite iniciar un tratamiento adecuado, evitando la progresión de la enfermedad y el deterioro fisiológico del paciente. Además, afirman que nuevas estrategias de terapia están en estudio y que pueden proporcionar un tratamiento más eficaz; y potencialmente podría curar a la enfermedad³³.

Este artículo aporta a la definición del presente trabajo de investigación, ya que desarrolla las bases teóricas de la EW incluyendo las manifestaciones clínicas, epidemiología, diagnóstico y tratamientos disponibles. Resulta ser una fuente crucial para la contextualización de la investigación actual, al permitir entender las bases de esta enfermedad y la importancia de un adecuado tratamiento de esta patología; de esta forma, se justifica el estudio de la farmacogenómica como un nuevo método de terapia novedosa para las enfermedades hereditarias complejas. Además, el artículo remarca el gran impacto que puede

tener la aplicación de la genética en terapias clínicas, llegando hasta el punto de poder curar una enfermedad compleja.

Tao et al. realizaron un estudio en el 2024 en China titulado “A bibliometric analysis of hepatolenticular degeneration research in traditional Chinese medicine using CiteSpace and VOSviewer: A study protocol for systematic review”, en la cual su objetivo principal fue analizar los tratamientos para la degeneración hepatolenticular o EW de la medicina tradicional china, describiendo los mecanismos potenciales y los últimos avances actuales, así como las posibles direcciones futuras³⁴.

Realizaron un análisis bibliométrico como metodología de su estudio en las bases de datos Infraestructura Nacional de Conocimiento de China, la base de datos Wanfang, la Base de Datos de Revistas Médicas Chinas, PubMed, la Biblioteca Cochrane y Embase. Los autores determinaron con los resultados que, actualmente hay limitados estudios que correlacionan la EW con la medicina tradicional china, siendo este tema de gran provecho para explorar más a profundidad, con el fin de determinar las ventajas de este tipo de medicina en la EW³⁴.

Este antecedente resulta ser primordial para entender la actualidad de la EW, ya que se evidencia que surgen más investigaciones que estudian distintas estrategias de tratamiento para esta enfermedad, demostrando que hay más opciones de terapias que pueden llegar a ser de gran eficacia para el manejo de la EW. La farmacogenómica no se queda atrás como tratamiento prometedor para esta patología, sin embargo, es necesario llevar a cabo mayores investigaciones de esta línea y promover su implementación.

Chen et al. realizaron una investigación en el 2025 en China titulada “Research progresses in gene therapy for hepatolenticular degeneration”, en la que se propusieron describir las investigaciones sobre terapia génica para la EW en los últimos años, con el fin de proporcionar una referencia para las investigaciones actuales de la terapia génica en esta enfermedad³⁵.

Los autores emplearon una metodología de revisión bibliográfica de las publicaciones científicas recientes acerca de la terapia genética y la EW. Destacan con los resultados que la terapia génica puede resolver fundamentalmente la causa de las enfermedades hereditarias,

en comparación con los tratamientos convencionales que son de por vida. También, destacan que el uso del tratamiento genético para la EW aún requiere estudios para verificar su eficacia en humanos, ya que actualmente solo está disponible los estudios realizados en modelos animales. Sin embargo, resaltan que los avances actuales no están lejos de poder ser una realidad en la aplicación de la terapia génica en la práctica clínica, generando una gran perspectiva para el ámbito de la medicina³⁵.

Este artículo es sumamente crucial para la comprensión de la importancia que tiene el presente estudio, al demostrar los avances que han surgido en la terapia genética y lo prometedor que puede llegar a ser su implementación. Aunque la finalidad de este artículo no es la misma que la del presente trabajo, es una fuente de evidencia que muestra la importancia y eficacia que tiene el desarrollo de otros métodos de tratamiento para la EW, siendo la farmacogenómica una opción promitente para los avances en las terapias actuales y en el ámbito de la investigación.

1.5.3. Antecedentes nacionales

Camacho et al. realizaron un estudio en el 2019 titulado “Situación Actual de Egresos Hospitalarios asociados a Enfermedad de Wilson en Costa Rica”, en el que sistematizaron los egresos hospitalarios de pacientes debidos a EW en el período de 1997 a septiembre del 2017, y realizaron una caracterización según sexo y edad, con el objetivo de proporcionar una actualización sobre el comportamiento y la dinámica de esta enfermedad en Costa Rica⁸.

Los autores emplearon una metodología de análisis descriptivo de los datos públicos proporcionados en el Área de Estadísticas en Salud de la CCSS. Determinaron con los resultados que durante el período de 1997 y septiembre de 2017 hubo 1089 egresos de hospitales debido a la EW, en donde 2004, 2011, 2012, 2013 y 2014 fueron los años con mayores egresos. También, encontraron que los egresos hospitalarios durante este período fueron mayoritariamente de pacientes femeninas y la mayoría de los pacientes, en general, tenían entre 20 y 44 años. Respecto a la edad de mayor diagnóstico de la EW, en mujeres fue de entre 10 y 14 años, seguido del rango de 20 a 44 años y en hombres fue de 10 a 14 años.

Los hospitales que presentaron mayores egresos fueron San Juan de Dios, Hospital México y el Hospital Nacional de Niños⁸.

Este antecedente resulta crucial para la presente investigación, ya que contextualiza la importancia del tema a nivel nacional, al mostrar las estadísticas de la EW en el país. Permite evidenciar el estado de la enfermedad considerando factores como edad y sexo, dando un acercamiento de la distribución de los casos reportados a nivel nacional. Además, proporciona las bases genéticas de esta enfermedad en los costarricenses, describiendo las mutaciones que más afecta a esta población. Finalmente, este artículo resalta la necesidad de realizar más estudios epidemiológicos en el país, ya que hay pocas investigaciones de esta línea, y resulta significativamente importante para Costa Rica, al ser el país con la mayor incidencia de la EW.

En el 2020, Penon-Portmann et al. realizaron un estudio titulado “Wilson disease in Costa Rica: Pediatric phenotype and genotype characterization”, en el que describieron los hallazgos que encontraron acerca de los genotipos y fenotipos de la población pediátrica en Costa Rica con EW³⁶.

Se empleó una metodología de revisión bibliográfica retrospectiva de los registros médicos de pacientes menores de 18 años con pruebas moleculares para ATP7B entre 2010 y 2015. La población consistió en 34 casos de pacientes pediátricos con EW. Determinaron con los resultados que la mutación más frecuente en esta población fue la p.Asn1270Ser, con una edad de diagnóstico que oscila entre 1 a 17 años y una media de $8,8 \pm 3,6$ años. También, destacan que 6 individuos del estudio que presentaron insuficiencia hepática aguda eran homocigotos para la variante p.Asn1270Ser. Determinaron la correlación genotipo-fenotipo en la población pediátrica, en donde para dicha variante se asocia a la presentación de falla hepática aguda³⁶.

Este estudio aporta en la contextualización de la investigación actual, al brindar datos epidemiológicos de origen estadístico y datos genéticos prevalentes de la EW en Costa Rica. Esto permite demostrar la relevancia que tiene el estudio de nuevas terapias para el control de esta enfermedad, ya que muestra lo crucial de caracterizar el genotipo de los pacientes con esta patología para su correlación con su fenotipo y determinar el tratamiento más adecuado. De esta forma, muestra el impacto que tendría la implementación de las pruebas génicas en

los centros de salud de Costa Rica para el desarrollo de nuevos sistemas de tratamiento, incluyendo la farmacogenómica.

Rojas et al., en un estudio realizado en el 2021 titulado “Enfermedad de Wilson: generalidades y enfoque en un estudio de correlación para la determinación de ceruloplasmina sérica entre dos métodos para su diagnóstico”, se propusieron determinar el grado de relación que existe entre la actividad enzimática y la concentración de ceruloplasmina sérica a través de un estudio de correlación para valorar su utilidad a nivel clínico³⁷.

Se empleó una metodología de estudio analítico experimental, con el objetivo principal de determinar la concentración sérica y la actividad enzimática de remanentes de 165 muestras de pacientes, conjuntamente se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos Science Direct, PubMed, Clinical Key y UptoDate. Los autores determinaron con los resultados que no hubo una buena correlación estadística entre la concentración de ceruloplasmina medida por inmunoturbidimetría y la determinada por actividad enzimática. Concluyeron que los inmunoensayos automatizados basados únicamente en la concentración de ceruloplasmina no son lo altamente acertados para el diagnóstico de la EW³⁷.

Este antecedente contribuye a la contextualización y a las bases teóricas del presente trabajo de investigación, al describir la importancia que tiene esta enfermedad a nivel nacional por ser el país con mayores casos reportados. También, destaca las bases genéticas involucradas en el desarrollo de la EW, al desarrollar estudios experimentales genéticas propias de la enfermedad en Costa Rica. Este artículo también contextualiza las tendencias de la investigación en el país respecto a la EW, evidenciando que los estudios de la aplicabilidad de la farmacogenómica en el país son escasas, brindando relevancia al presente trabajo.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

En este capítulo, se presentan las bases que sustentan el presente trabajo de investigación, se describen los fundamentos teóricos que contextualizan el tema de estudio para su completa comprensión. Se abordan los fundamentos genéticos y clínicos de la EW, así como las bases de la farmacogenómica y la contextualización a nivel de Costa Rica.

2.1. El cobre como un micronutriente indispensable

Los micronutrientes, como las vitaminas y minerales, son sustancias de alta importancia para el adecuado funcionamiento del cuerpo humano; brindan grandes beneficios para la salud, como el mantenimiento de los tejidos, desarrollo y salud de los huesos y dientes, actúan como cofactores y coenzimas para enzimas de diversos sistemas enzimáticos, ayudan a la regulación y coordinación de la mayoría de las funciones corporales y otras funciones bioquímicas y fisiológicas del cuerpo. Generalmente, el requerimiento de los micronutrientes en los humanos está por debajo de los 100 miligramos por día, siendo la mayoría de los alimentos de consumo diario y los suplementos dietéticos las principales fuentes de micronutrientes; el exceso o la deficiencia de estos nutrientes, debido a distintos factores, conlleva al desarrollo de diversas patologías^{38,39}.

El cobre es uno de los micronutrientes con función bioquímica específica en el cuerpo humano. Debido a los dos estados de oxidación del cobre, Cu(I)/Cu⁺ (ion cuproso) y Cu(II)/Cu²⁺ (ion cúprico), le permite participar en distintas funciones del cuerpo, ya sea como donador o receptor de electrones⁴⁰. Este metal juega un papel fundamental en funciones vitales del cuerpo, como el metabolismo energético, la desintoxicación de especies reactivas de oxígeno, la captación de hierro y la señalización en organismos eucariotas⁴¹. Estas funciones demuestran el importante papel que tiene el cobre como micronutriente para el adecuado funcionamiento del cuerpo, de esta forma, resulta crucial mantener niveles adecuados de este metal en el organismo.

Las fuentes dietéticas con alta densidad nutricional de cobre incluyen el hígado, mariscos, frutos secos, ostras, semillas y algunos cereales integrales y legumbres; la ingesta dietética diaria recomendada es de 0,9 mg, la cual es necesaria para satisfacer los requerimientos diarios del cuerpo³⁸. Un exceso de cobre en el organismo puede conllevar a manifestaciones clínicas, como cirrosis hepática, neurodegeneración y anemia, además de

que la toxicidad producida por el cobre genera disminución de la respiración mitocondrial e induce apoptosis. Este desequilibrio en los niveles de cobre es conocido como la EW, una enfermedad hereditaria en donde se presentan altos niveles de cobre en sangre⁴¹.

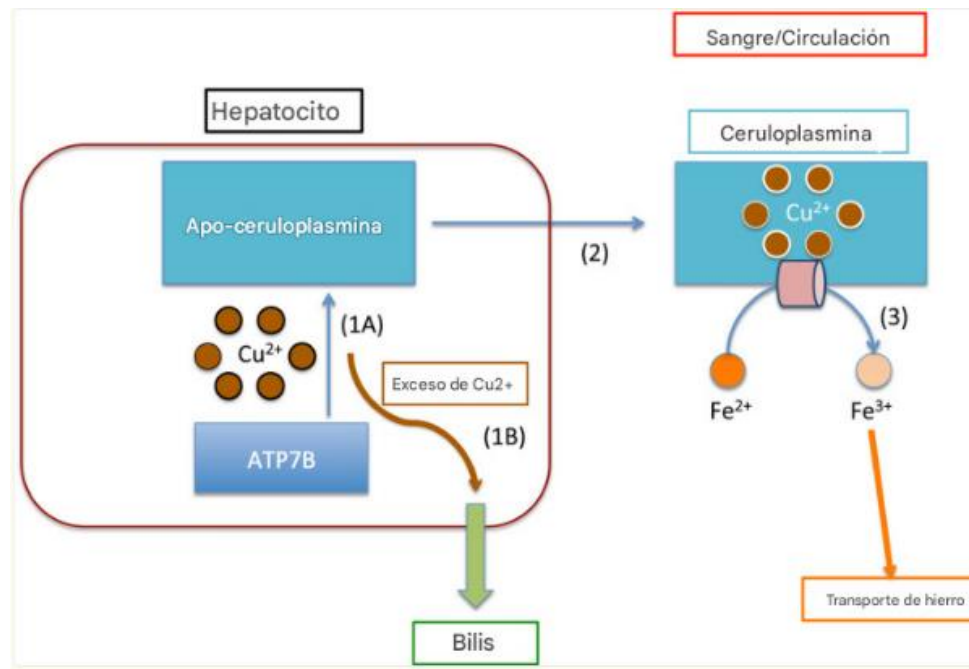
2.2. Bases genéticas y clínicas de la EW

2.2.1. Definición y fisiopatología

La EW es un trastorno hereditario de carácter autosómico recesivo, producido por mutaciones en el gen ATP7B en el cromosoma 13 y se expresa principalmente en las células del hígado. Este defecto en el gen produce una disfunción en la excreción del cobre vía biliar y una deficiencia de la ceruloplasmina, sustancia principal encargada de distribuir el cobre por todo el cuerpo, lo que conlleva a una sobrecarga de cobre. Debido a la acumulación y la imposibilidad de excreción de este metal, como resultado se producen depósitos descontrolados de cobre en distintos tejidos del cuerpo. En consecuencia de este desequilibrio en el organismo, se produce una combinación de síntomas hepáticos, neurológicos y psiquiátricos⁵⁻⁷.

En condiciones normales del gen ATP7B, el hepatocito, o célula hepática, juega un papel muy importante para la excreción del cobre en el cuerpo. Este metal proveniente de la dieta se absorbe en el estómago y en el intestino delgado, pasa por la vena porta para llegar al hígado, en donde la proteína ATP7B se encarga de distribuir el cobre en todo el cuerpo y de su excreción. Como se observa en la **Figura 1**, en la distribución del cobre, el ATP7B une el metal en una proteína llamada apo-ceruloplasmina (**1A**) que carga seis átomos de cobre a la vez y es la responsable de la mayor parte de cobre en sangre; una vez que están unidos, la proteína pasa a llamarse ceruloplasmina (**2**), el cual es el encargado de distribuir el cobre en sangre a todo el cuerpo. En el caso de la excreción, el ATP7B forma vesículas del exceso de cobre en el hígado para ser excretados por la bilis (**1B**)^{7,15}.

Figura 1. Representación esquemática del transporte normal de cobre en el cuerpo



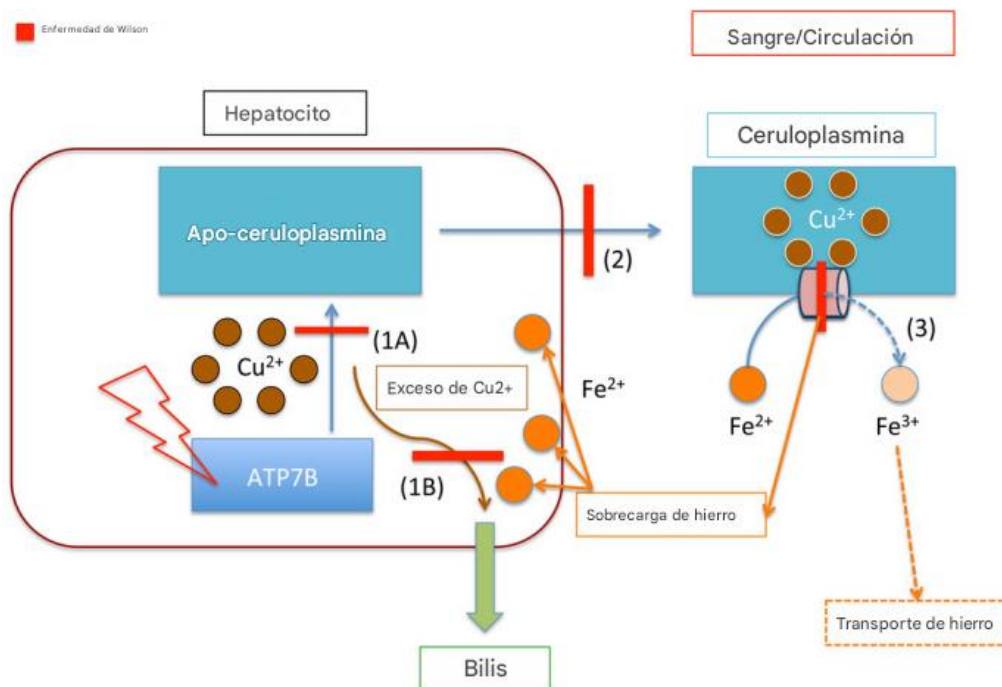
Fuente: imagen tomada de la referencia⁷

Lo anterior, describe la fisiología normal del ATP7B, en las que los niveles de cobre en sangre son normales y no hay desarrollo de mutaciones en el gen. De la misma forma, en la **Figura 1**, se muestra un tercer paso (3) adicional en el que participa el hierro. Este es un proceso secundario al buen funcionamiento del ATP7B, ya que la ceruloplasmina, además de transportar el cobre por el cuerpo, también participa en la ferro-oxidación del hierro, en la cual se elimina un electrón del hierro ferroso (Fe^{2+}) para producir hierro férrico (Fe^{3+}). El Fe^{3+} es la única forma de este metal en el cuerpo que puede ser transportado por la proteína transportadora de hierro, por lo que es necesario que la proteína ATP7B funcione adecuadamente para unir los átomos de cobre a la apo-ceruloplasmina, actuando como un cofactor de la ceruloplasmina que es esencial en el transporte de hierro⁷.

Por otro lado, en la EW las funciones de la ATP7B están defectuosas, como resultado de mutaciones en el gen. Como se observa en la **Figura 2**, el rayo de color rojo representa una mutación en el gen ATP7B, lo que significa que la proteína ATP7B no puede incorporar los átomos de cobre en la apo-ceruloplasmina (1A) o excretarlos por la bilis (1B). De esta manera, el cobre se acumula dentro del hepatocito, al no poder ser transportado por todo el

cuerpo (2) o ser excretado. Eventualmente, el aumento de cobre en el hepatocito genera radicales libres, esto con el tiempo destruye las células hepáticas produciendo los síntomas a nivel hepático, además de otras manifestaciones clínicas como consecuencia del flujo de cobre en sangre a otros tejidos del cuerpo como el cerebro, los riñones, los ojos y otros órganos^{7,14}.

Figura 2. Representación esquemática de la fisiopatología en la EW



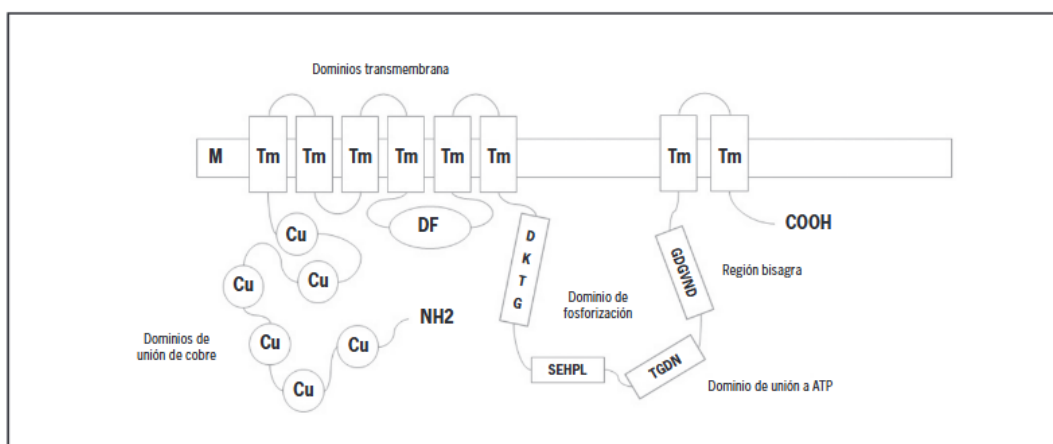
Fuente: imagen tomada de la referencia⁷

En el caso del hierro, al no haber ceruloplasmina que produzca la ferro-oxidación del Fe^{2+} a Fe^{3+} , se producirá una acumulación de hierro, debido a la imposibilidad de su transporte; esto contribuye a la lesión hepática generada por el cobre^{7,42}. Esto evidencia la importancia que tiene el cobre en otros procesos fisiológicos del cuerpo, en los cuales resulta crucial el adecuado equilibrio de los procesos que involucran a este metal. La fisiopatología descrita, demuestra la conexión del cobre con otros mecanismos bioquímicos esenciales para el correcto rendimiento del organismo humano.

2.2.2. Gen ATP7B y sus variantes

El gen ATP7B se expresa activamente en las células del hígado y se localiza, a nivel genético, en la región del cromosoma 13q14.3, en donde se desarrollan las mutaciones responsables de las manifestaciones de la EW. Este gen codifica la ATPasa transportadora de cobre de tipo P, que es el encargado de transportar el cobre a la apo-ceruloplasmina y de eliminar el exceso de cobre^{5,7,43}. La ATP7B presenta en su estructura general un extremo citosólico aminoterminal, ocho hélices transmembrana, un dominio de unión a ATP, un dominio actuador y un extremo citosólico carboxilterminal (**Figura 3**). El extremo aminoterminal de ATP7B alberga seis dominios de unión a metales, cada uno tiene la capacidad de unirse a un ion de cobre, lo que le permite a esta proteína unir seis átomos de este metal en la apo-ceruloplasmina para ser transportado en el cuerpo por medio de la ceruloplasmina³³.

Figura 3. Diagrama de la proteína ATP7B

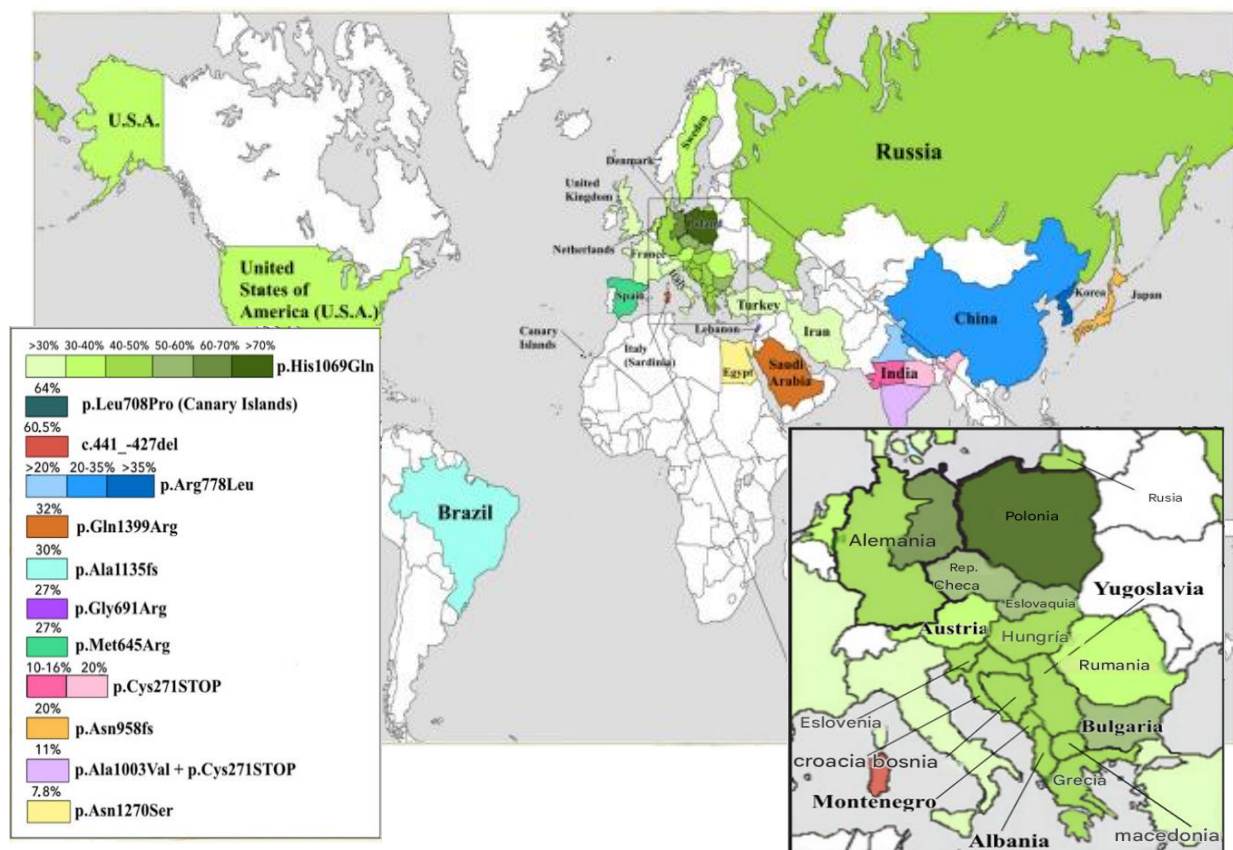


Fuente: imagen tomada de la referencia³³. **Nota:** M: membrana citoplasmática; Tm: dominio transmembrana; Cu: dominio de unión a cobre; DF: Dominio fosfatasa; DKTG, SEHPL, TGDN, GDGVND: secuencias de aminoácidos de los dominios funcionales; NH2: región aminoterminal; COOH: regio carboxiterminal.

Se han identificado más de 900 variantes patogénicas diferentes en el gen ATP7B y, las cuales, difieren de una región a otra. Como se presenta en la **Figura 4**, la variante patógena p.His1069Gln del gen ATP7B, presenta la mayor frecuencia en las distintas regiones del mundo, predominando en los pacientes con EW distribuidos en Europa y América. Se ha

encontrado una correlación genotipo-fenotipo de esta mutación en las distintas regiones en donde predomina dicha mutación⁴³.

Figura 4. Distribución de las variantes patogénicas más comunes del gen ATP7B en diferentes regiones del mundo



Fuente: imagen tomada de la referencia⁴³

En el caso de Costa Rica, varios estudios reportan que la mutación que se manifiesta con mayor frecuencia en el gen ATP7B, entre la población costarricense con EW, es la p.Asn1270Ser, que su prevalencia en el país se le atribuye posiblemente a un efecto fundador, sin embargo, también se presenta en poblaciones sicilianas, libanesas y turcas³³. Esta variante del gen ATP7B se presenta con una prevalencia del 61% en el país, además, la forma predominante de la EW en Costa Rica se manifiesta principalmente con daño hepático, en donde el 5% de estos pacientes se presenta de forma fulminante^{8,44}.

2.2.3. Manifestaciones clínicas de la EW

La EW presenta distintas formas de manifestación clínica, sin embargo, se destacan los síntomas generados a nivel hepático, neurológico, oftálmico y psiquiátrico. La edad de presentación de la enfermedad difiere en gran medida en las distintas poblaciones, llegando a manifestarse en niños de 3 años hasta en pacientes en su octava década de vida. Generalmente, en los pacientes jóvenes predominan los síntomas hepáticos, mientras que, en pacientes adultos las manifestaciones psiquiátricas predominan. En la **Tabla 1**, se describen las manifestaciones clínicas que se desarrollan en la EW.

Tabla 1. Clasificación de los síntomas manifestados en la EW en afectación hepática, oftálmica, neurológica, psiquiátrica u otros.

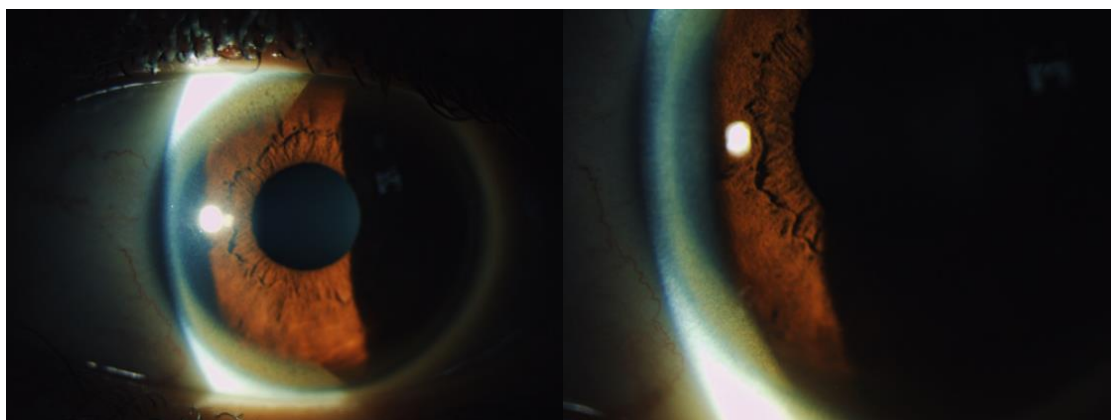
Clasificación	Síntomas
Hepático	- Ictericia - Anorexia - Vómitos - Ascitis - Edema - Hepatoesplenomegalia - Angiomas aracniformes - Ginecomastia - Eritema palmar - Epistaxis - Sangrado gingival - Fatiga muscular - Hipertensión portal - Varices esofágicas - Hemorragia digestiva alta
Oftalmológico	- Anillo de Kayser-Fleischer - Catarata en girasol
Neurológico	- Temblor - Distonía - Parkinsonismo (rigidez, temblor de reposo, bradicinesia y desequilibrio, disartria, disfagia, ataxia cerebelar, lo que conduce a pérdida del equilibrio y la marcha, y el deterioro de los movimientos motores finos, coreoatetosis y convulsiones)
Psiquiátrico	- Disminución del rendimiento escolar - Impulsividad - Cambios de personalidad, - Ansiedad - Depresión - Síndrome maníaco o hipomaniaco - Déficit cognitivo - Disomnias - Disfunciones sexuales
Otros	- Anomalías renales (hipercalcemia, nefrocalcinosis, nefrolitiasis y aminoaciduria)

	- Miocardiopatía con arritmias, - Alteraciones nerviosas autónomas - Gigantismo - Hipoparatiroidismo - Pancreatitis - Osteoartritis - Fracturas patológicas
--	---

Fuente: elaboración propia con base en la referencia³³

Inicialmente, en los síntomas hepáticos, los pacientes pueden presentarse como asintomáticos con enzimas hepáticas elevadas o anormalidades en la ecografía hepática. En estados avanzados de la enfermedad, se presentan síntomas hepáticos más graves como hepatoesplenomegalia o ascitis y sangrado por várices esofágicas. En el caso de las manifestaciones oftalmológicas, el anillo de Kayser-Fleischer, mostrado en la **Figura 5**, se presenta en el 95% de los pacientes con EW, el cual son depósitos de cobre en la membrana de Descemet y que no provoca problemas de visión. Con menor frecuencia, se presenta la catarata en girasol en un 1 a 17% de los pacientes y tampoco genera problemas de visión³³.

Figura 5. Anillo de Kayser-Fleischer visible en el limbo corneal



Fuente: imagen tomada de la referencia⁴⁵

Los síntomas neurológicos más comunes son el temblor, que se presenta en el 90% de los casos, y distonía, con una frecuencia de 65% de los pacientes; ésta última puede generalizarse a medida que avanza la enfermedad. Respecto a los síntomas psiquiátricos, hasta el 25% de los casos pueden comenzar con estas manifestaciones; afectan desde la niñez

produciendo síntomas como disminución del rendimiento escolar y evoluciona a manifestaciones más graves en la adultez temprana. Otros síntomas, afectan a los riñones, corazón, huesos y páncreas, en menos frecuencia, debido a que el cobre y los radicales libres producidas por este, circulan por la sangre y llegan a otros órganos vitales³³.

2.2.4. Epidemiología a nivel global y local

A principios del presente milenio, los casos reportados de la EW alcanzaron los 30 millones y, en las últimas décadas, se ha observado una creciente cantidad de estudios epidemiológicos de esta enfermedad. Se estima que la prevalencia a nivel mundial de la EW ronda entre 1:30.000 y 1:40.000 habitantes, la cual presenta gran variabilidad dependiendo de la región y la etnia^{43,46}.

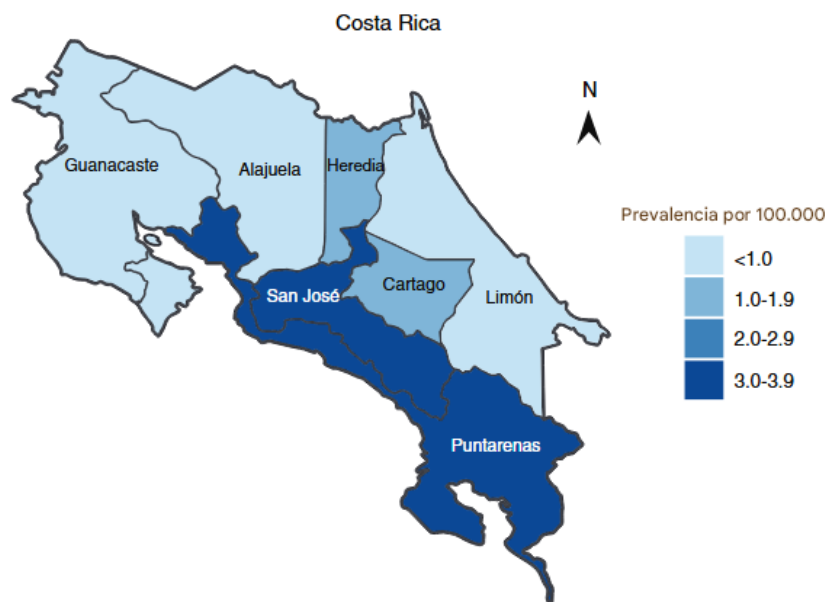
En Europa se estima que la prevalencia es aproximadamente de entre 1,2 y 2,0 por 100.000; considerablemente alta en comparación con Asia, en donde se presenta una prevalencia de 1:55.000 en Taiwán 1:40.000 en Hong Kong, 2,7 por 100.000 en Corea del Sur y 1,9 por 100.000 en Japón. El Reino Unido presentó estadísticas alarmantes, en donde la tasa de portadores de mutaciones patógenas en el gen ATP7B es de 1 por 7.026 habitantes. En Oriente Medio también se observó una prevalencia significativa de la EW en distintas regiones; se reportó 1:31.000 en Irán y 1:15.000 en Arabia Saudita^{46,47}.

Estados Unidos reporta una prevalencia de entre 1:30.000 y 1:40.000, sin embargo, en la ciudad de Nueva York la población de armenios presentó una prevalencia más alta, mostrando 1/22.000. En Brasil, la prevalencia descrita es de 1:36.000 y, en regiones como las Islas Canarias y Cerdeña, del Mediterráneo, presentan prevalencias considerablemente más altas, mostrando cifras de 1/2.600 y 1/7.000, respectivamente⁴⁶.

En el caso de Costa Rica, la incidencia reportada es de 4,9 por cada 100.000 habitantes, tomando el puesto del país con la prevalencia más alta de la EW en el mundo^{5,47}. En un estudio epidemiológico de caracterización genotípica-fenotípica de pacientes pediátricos en Costa Rica, se determinó la distribución de la EW dentro del país, con una prevalencia nacional estimada de 2,2:100.000. La prevalencia entre las provincias, varió de 0,6 a 3,9:100.000, mostrando mayores cifras en las regiones de San José y Puntarenas, como se

observa en la **Figura 6**, donde se presentaron estadísticas de 3,9:100.000 y 3,6:100.000, respectivamente³⁶.

Figura 6. Prevalencia de pacientes pediátricos con EW en Costa Rica por provincia



Fuente: imagen tomada de la referencia³⁶

2.3. Diagnóstico y tratamiento actual de la EW

2.3.1. Métodos diagnósticos convencionales

El diagnóstico de la EW puede requerir de distintos exámenes, al ser una patología con diversas presentaciones clínicas, es necesario abarcar diversas pruebas para su detección. Se emplean criterios clínicos, bioquímicos, histológicos y genéticos para confirmar el diagnóstico de la enfermedad. Entre las pruebas bioquímicas se encuentran la ceruloplasmina sérica, cobre sérico y cobre urinario. Otros métodos de diagnóstico incluyen la biopsia de hígado, imágenes neurológicas, análisis genético, evaluación de sintomatología clínica y el empleo de sistemas de puntuación^{33,48}.

En el caso de las pruebas bioquímicas, un nivel de ceruloplasmina sérica por debajo de 20 mg/dl es un indicativo para la sospecha de la EW; sin embargo, algunos estudios indican que un nivel por debajo de 14 mg/dl es más específico para el diagnóstico de la enfermedad.

El cobre sérico, generalmente, disminuye en función a la reducción de la ceruloplasmina en circulación; es decir, niveles normales o altos de cobre frente a niveles bajos de ceruloplasmina es indicativo de EW. En el caso del cobre urinario, los pacientes con EW suelen tener una excreción urinaria basal de cobre mayor a 100 mcg/24 h en pacientes sintomáticos; los casos asintomáticos y pediátricos presentan un valor de referencia inferior, en donde valores menores de 40 mcg/24 h indican la posible presencia de la EW^{33,48}.

Por otro lado, otras pruebas empleadas en el diagnóstico, como la biopsia de hígado, no es una prueba rutinaria para establecer el diagnóstico de la EW y a menudo son inespecíficos; esta permite determinar la estadificación o clasificación de la enfermedad. También, se realizan imágenes neurológicas, como la resonancia magnética, que ayuda a respaldar el diagnóstico de la enfermedad, además de que permite descartar otros trastornos neurológicos. Los hallazgos de esta prueba que son indicativos de la EW incluyen cambios de señal en los ganglios basales, los tálamos, la protuberancia anular y la sustancia blanca, así como atrofia. El llamado "signo de la cara del panda gigante", que consiste en un aumento de la señal T2 en el mesencéfalo, se ha considerado característico de EW⁴⁸.

Otra prueba de diagnóstico es el análisis genético de la secuencia del gen ATP7B, que permite identificar la presencia de mutaciones en este gen asociadas a la EW y debe realizarse en pacientes en los que el diagnóstico es difícil de establecer mediante pruebas clínicas y bioquímicas. Esta prueba resulta altamente específica para detectar la presencia de la enfermedad, al determinar las variantes patógenas que conducen al desarrollo de la EW, de esta forma se ha vuelto un método cada vez más accesible y rápido para el diagnóstico molecular de la enfermedad^{33,48}.

Del mismo modo, se cuentan actualmente con sistemas de puntuación que permiten facilitar el diagnóstico de la EW, además de predecir su pronóstico. Uno de los sistemas de puntuación más empleados para el diagnóstico de esta patología es la de Leipzig (**Tabla 2**), que puede ser empleada para el diagnóstico general de la enfermedad, tanto en pacientes adultos como en pediátricos. Este sistema integra los distintos criterios para la determinación de la EW, como las características clínicas específicas, pruebas de laboratorio y el análisis de las mutaciones en el gen ATP7B; los puntos asignados a cada uno de los criterios se

suman, según estén presentes o no, para generar una puntuación final que determina el diagnóstico de la enfermedad^{33,48}.

Tabla 2. Puntuación de Leipzig para el diagnóstico de la EW

Criterio diagnóstico		Puntaje
Anillo de Kayser-Fleischer (con lámpara de hendidura)	Presente	2
	Ausente	0
Síntomas neuropsiquiátricos sugerentes de EW (o hallazgos a la RNM cerebral)	Presentes	2
	Ausentes	0
Anemia hemolítica con Coombs negativo	Presente	1
	Ausente	0
Cobre urinario en 24 horas (en ausencia de hepatitis aguda)	Normal	0
	1-2x VNA*	1
	>2x VNA*	2
	Normal, pero >5x con prueba de D-penicilamina	2
Cobre hepático	Normal	-1
	Hasta x5 VNA*	1
	>5x VNA*	2
Rodamina positiva en hepatocitos (si no está disponible la medición de cobre hepático cuantitativo)	Presente	1
	Ausente	0
Ceruloplasmina sérica	Normal	0
	10-20 mg/dl	1
	<10mg/dl	2
Estudio de secuenciación ATP7B	Sin variantes patológicas detectadas	0
	Variante patogénica monoalélica detectada	1
	Variantes patogénicas bialélicas detectadas	4
- 4 o más puntos: enfermedad de Wilson altamente probable - 2-3 puntos: diagnóstico probable, realizar más estudios - 0-1 puntos: diagnóstico poco probable *VNA: Valor de referencia normal alto		

Fuente: tomada de la referencia³³

Por otro lado, los sistemas de puntuación pronóstica, permiten determinar, en los casos avanzados de la enfermedad, la factibilidad del trasplante de hígado. El Nuevo Índice de Wilson (NIW), mostrado en la **Tabla 3**, evalúa criterios clínicos de la EW y es útil para los pacientes con esta patología cuya presentación no es clásica. En este sistema se incluyen parámetros como la bilirrubina, el índice internacional normalizado (INR), el aspartato aminotransferasa (AST), el recuento de glóbulos blancos (WBC, por sus siglas en inglés) y la albúmina; estos permiten determinar el grado de afectación que ha sufrido el hígado como

consecuencia de la EW. Los puntos asignados para cada uno de los cinco parámetros se suman para generar la puntuación. Una puntuación ≥ 11 es un alto predictor de mortalidad sin trasplante de hígado⁴⁸.

Tabla 3. Sistema de puntuación pronóstica del NIW para WD

Puntos asignados	0	1	2	3	4
Bilirrubina (mg/dl)	0–5,8	5,9–8,7	8,8–11,7	11,8–17,5	>17,5
INR	0–1,29	1,3–1,6	1,7–1,9	2,0–2,4	$\geq 2,5$
AST (UI/L)	0–100	101–150	151–200	201–300	>300
WBC ($\times 10^6/\text{ml}$)	0–6,7	6,8–8,3	8,4–10,3	10,4–15,3	$\geq 15,4$
Albúmina (mg/dl)	>4,5	3,4–4,4	2,5–3,3	2,1–2,4	$\leq 2,0$

Fuente: elaboración propia con base en la referencia⁴⁸.

2.3.2. Tratamientos farmacológicos y sus limitaciones

Actualmente, el tratamiento de la EW consiste en terapia farmacológica oral de por vida con agentes quelantes de cobre y/o sales de zinc, además de la restricción de cobre en la dieta. El trasplante de hígado se reserva para casos graves de la enfermedad y en las que hay resistencia a la farmacoterapia. La elección del tratamiento a emplear, depende del estado del paciente y de la enfermedad; el tratamiento con agentes quelantes está recomendado en el tratamiento inicial en pacientes sintomáticos o asintomáticos con la enfermedad activa, sin embargo, algunos estudios proponen que el uso inicial de zinc es recomendado en algunos casos seleccionados⁴⁸. A continuación, se desarrollan los aspectos generales de los tratamientos actualmente disponibles para la terapia de la EW.

En primer lugar, la D-penicilamina es un agente quelante de cobre y fue el primer tratamiento oral para la EW. Su mecanismo de acción induce la excreción renal del cobre, al unirse a este metal y eliminarse del cuerpo por su vía de excreción. Generalmente, en adultos la dosificación inicia con 250-500 mg/día, luego aumenta en incrementos de 250 mg cada 4-7 días hasta aproximadamente 1000-1500 mg/día divididas en 2-4 dosis; la dosis de mantenimiento es de 750-1000 mg/día divididas en dos dosis. Este aumento gradual en las

dosis, permite evitar el empeoramiento neurológico, sin embargo, no hay estudios controlados disponibles⁴⁸.

Los objetivos del tratamiento con la D-penicilamina permiten que los pacientes asintomáticos se mantengan en este estado y, en los pacientes sintomáticos con hepatopatías activas, permite la mejora de la función hepática y de los signos clínicos dentro de los 2-6 meses de tratamiento. El ajuste del tratamiento se realiza contemplando la estabilidad clínica y bioquímica, además de la medicación de la excreción urinaria de cobre de 24 horas. Esta última aumenta durante el tratamiento, llegando a presentar valores superiores a 1000-2000 mcg/24 h al inicio del tratamiento y durante el mantenimiento es de aproximadamente 200-500 mcg/24 h; sin embargo, en pacientes tratados que presentan una excreción urinaria de cobre >500 mcg/24 h y que previo al tratamiento excretaban 200-500 mcg/24 h, puede sugerir una acción insuficiente por parte del fármaco⁴⁸.

Otro agente quelante de cobre es la trientina, que presenta el mismo mecanismo de acción que la D-penicilamina, generando una excreción urinaria de cobre >1000 mcg/día; aunque la trientina resulta ser más débil que la D-penicilamina como agente quelante de cobre. Este medicamento se emplea solo en casos de intolerancia a la D-penicilamina; sin embargo, el empeoramiento neurológico paradójico después de comenzar el tratamiento con trientina es menos común que con D-penicilamina. Se ha demostrado que la trientina resulta ser eficaz como tratamiento inicial, incluso en pacientes con enfermedad hepática descompensada al inicio y en pacientes pediátricos^{14,48}.

La dosis en adultos para el tratamiento inicial con trientina es de 15-20 mg/kg/día divididas en 2-3 dosis y, al igual que con la D-penicilamina, la dosis debe aumentarse gradualmente. La dosis de mantenimiento es de 10-15 mg/kg/día. El objetivo de esta terapia resulta ser la misma que la del primer agente quelante. En el caso del ajuste de dosis, se deben contemplar los mismos factores que la D-penicilamina, tomando en cuenta que para este caso la excreción urinaria de cobre al inicio del tratamiento suele ser >1000 mcg/24 h, pero disminuye con el tiempo hasta aproximadamente 3 a 10 veces el límite superior de la normalidad⁴⁸.

Por otro lado, las sales de zinc presentan como mecanismo de acción la inhibición de la absorción de cobre a nivel intestinal, al inducir la metalotioneína enterocitaria, que es un

quelante endógeno con mayor afinidad por el cobre que por el zinc, y que se excreta por las heces. Además, el zinc también induce la producción de metalotioneína a nivel hepático, lo que contribuye esencialmente en la hepatoprotección. Este fármaco, actualmente, se emplea como tratamiento de mantenimiento; sin embargo, en los casos asintomáticos de la enfermedad, pero no de forma exclusiva, resulta altamente eficaz como primera línea de tratamiento. Se emplea una dosis de 150 mg/día divididas en tres dosis y su efectividad se mide mediante el mantenimiento de la estabilidad clínica y bioquímica, además de considerar una excreción urinaria de cobre <100 mcg/día⁴⁸.

Cabe destacar que las tres terapias empleadas para la EW presentan diversos efectos secundarios, que se describen en la **Tabla 4**, siendo la D-penicilamina la que mayores efectos adversos causa y la que genera mayor riesgo de empeoramiento neurológico⁴⁸. Por otro lado, en Costa Rica el tratamiento de la EW se basa en estas terapias descritas anteriormente. La CCSS cuenta con presentaciones de D-penicilamina 250 mg en cápsulas y trientina 250 o 350 mg en cápsulas⁴⁹.

Tabla 4. Efectos no deseados en los tratamientos orales actualmente disponibles para la EW

Droga	Empeoramiento neurológico	Efectos secundarios
D-penicilamina	10%–20% durante la fase inicial del tratamiento	Fiebre, erupción cutánea, proteinuria, reacción similar al lupus, anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia, síndrome nefrótico, cambios degenerativos en la piel, elastosis perforante serpiginosa, retinitis serosa, hepatotoxicidad y colitis.
Trientina	10%–15% durante la fase inicial del tratamiento	Gastritis, anemia aplásica rara, anemia sideroblástica y colitis.
Zinc	Puede ocurrir durante la fase inicial del tratamiento.	Gastritis, pancreatitis bioquímica, acumulación de zinc y posibles cambios en la función inmune.

Fuente: elaboración propia con base en la referencia⁴⁸

2.3.3. Respuesta terapéutica y su correlación genotipo-fenotipo

En la EW se ha observado que algunos fenotipos de esta patología presentan mejores respuestas al tratamiento farmacológico que otros, por lo que se puede establecer una posible correlación de la respuesta terapéutica del paciente con las manifestaciones clínicas presentes. Es un estudio chino se determinó que la respuesta al tratamiento farmacológico fue mejor en los pacientes con presentación hepática que en los que presentaban manifestaciones neurológicas. Además, se describe que los pacientes negativos para la presencia de anillos de Kayser-Fleischer presentaron una mejor respuesta al tratamiento que los pacientes positivos. De esta manera, es crucial que, para la determinación precisa de la correlación que existe entre la respuesta terapéutica y el fenotipo de la EW, se realice un monitoreo cuidadosamente de los efectos de los distintos tratamientos empleados^{50,51}.

La correlación directa del genotipo-fenotipo en la EW ha resultado ser complejo de establecer, debido a la gran variabilidad en la naturaleza heterocigótica compuesta y la baja frecuencia de la enfermedad. Además, se ha demostrado que los polimorfismos genéticos del gen ATP7B, otros genes y factores epigenéticos influyen en el fenotipo de esta patología, al afectar de manera irregular la estructura y función de la proteína ATP7B⁵². Sin embargo, varios estudios han descrito ciertos hallazgos sobre la correlación genotipo-fenotipo expresada en la EW, lo que da una aproximación hacia la determinación de este enfoque, permitiendo entender a mayor detalle esta patología.

Los hallazgos con respecto a la correlación genotipo-fenotipo de la EW, describen principalmente factores como los niveles de ceruloplasmina, la edad de inicio de la enfermedad y la presentación clínica en relación con el perfil genético de la enfermedad en el paciente. Un estudio realizado en una muestra de pacientes de la población China con EW determinó ciertas correlaciones del genotipo-fenotipo; la mutación p.Arg778Leu se relacionó con una edad de inicio más temprana de la enfermedad y niveles de ceruloplasmina y cobre sérico más bajos, mientras que la mutación p.Arg919Gly se relacionó con la presentación neurológica y niveles más altos de ceruloplasmina⁵¹.

Otros estudios chinos realizados sobre la correlación genotipo-fenotipo determinaron que la mutación p.Arg778Leu se asoció significativamente con niveles más bajos de ceruloplasmina sérica y un inicio más temprano de la enfermedad, p.Pro992Leu se

correlacionó con una edad de inicio más temprana de la EW, p.Asn1270Ser también se presentó en la mayoría de pacientes con una edad de inicio más temprana, y la mutación p.Ala1295Val se asoció significativamente con la presentación hepática de la EW. También, se encontró correlación de la mutación p.Ala874Val con un inicio tardío de la enfermedad en la mayor parte de los pacientes de estudio^{28,53}.

En la región de Eurasia oriental, los estudios realizados en los pacientes de esta población para la determinación de la correlación genotipo-fenotipo demostraron que las mutaciones p.His1069Gln, siendo esta la mutación más común en esta región, y p.Glu1064Lys se relacionaron con manifestaciones mentales y neurológicas de la EW, mientras que p.Met769HisfsTer26 se correlacionó con manifestaciones hepáticas y una combinación de diversos síntomas atípicos para la EW^{54,55}.

En el caso de Costa Rica, a pesar de que hay pocas investigaciones en esta región acerca de la correlación genotipo-fenotipo, se ha identificado un estudio realizado en la población pediátrica de esta región que determinó que todos los pacientes con la variante patogénica p.Asn1270Ser del gen ATP7B en la EW presentaron insuficiencia hepática aguda³⁶. Asimismo, se afirma que la correlación genotipo-fenotipo más consistente de la EW es que la manifestación más grave y de inicio temprano, con presentación predominantemente hepática, se asocia con mutaciones que causan una pérdida de la actividad de la proteína ATPasa⁵⁶.

Además, el anterior estudio realizado en la población pediátrica resalta el hecho de que en Costa Rica se ha descrito una poca variabilidad de mutaciones en el gen ATP7B de la EW y solo existe un punto de referencia en todo el país para esta población de pacientes, que es el Hospital Nacional de Niños. Lo anterior hace que sea factible realizar más estudio epidemiológicos de la población pediátrica con EW y establecer una correlación entre las mutaciones, la forma de presentación de la patología y la respuesta terapéutica de los pacientes⁵⁷.

2.4. Bases de la farmacogenómica y sus aplicaciones clínicas

2.4.1. Definición y su evolución

La farmacogenómica es una disciplina que forma parte de la medicina de precisión y de la atención médica personalizada; emplea la información genética como recurso para predecir la respuesta al tratamiento farmacológico por parte del paciente y, de la misma forma, permite anticipar los efectos adversos que pueden experimentar los pacientes debido al medicamento, además de determinar la dosis más recomendable del mismo. De esta manera, el principal objetivo de la farmacogenómica es establecer un tratamiento farmacológico individualizado basado en el perfil genético de cada paciente, facilitando así la toma de decisiones por parte de los médicos^{2,58}.

El campo de la farmacogenómica se está desarrollando rápidamente y ha adquirido gran relevancia en los últimos años, debido al desarrollo de la biología molecular, las técnicas de ADN recombinante y por la necesidad de encontrar una explicación molecular a las variaciones en la respuesta a los fármacos; además de que las tecnologías de genotipado disponibles para farmacogenómica han evolucionado rápidamente en los últimos años. Sin embargo, fue hasta luego de la finalización del proyecto del genoma humano que se lograron avances importantes de la farmacogenómica y un importante impacto en la mejora de la calidad de la atención sanitaria^{2,58,59}.

En los últimos 20 años, la farmacogenómica ha demostrado integrarse cada vez más en la atención médica, este ha participado en el desarrollo de fármacos y en los sistemas de tratamiento clínicos. Los entes reguladores de productos farmacéuticos han desarrollado distintas recomendaciones y pautas con el fin de promover y regular la práctica clínica de la farmacogenómica en distintas regiones del mundo. Actualmente, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), dispone de una amplia lista de etiquetas de medicamentos aprobados que contienen información y recomendaciones relacionadas con farmacogenómica. Sin embargo, a pesar de los grandes avances que ha demostrado tener esta disciplina, los desafíos para su implementación en la práctica clínica persisten⁵⁸.

2.4.2. La farmacogenómica aplicada a enfermedades hereditarias

Existe evidencia concreta que indica que las variantes en algunos 20 genes del ser humano, que afectan a más de 60 medicamentos, podrían influir en la respuesta a estos fármacos; esto genera la necesidad de implementar técnicas terapéuticas de precisión en los tratamientos farmacológicos, como lo es la farmacogenómica. Esta disciplina ha demostrado ser prometedora para el desarrollo de medicamentos destinados a patologías raras con una base genética; en este grupo de enfermedades resulta importante la implementación de técnicas personalizadas para el tratamiento, al ser grupos reducidos de pacientes y con diferencias genéticas que dificultan la terapia farmacológica^{3,60}.

Las pruebas farmacogenómicas para el análisis de los genes pueden ser estudios de asociación de genoma completo (GWAS) o estudios de genes candidatos. Los GWAS se realizan con el ADN de sujetos que presenten o no una respuesta alterada al fármaco para verificar la zona en donde se presentan diferencias constantes entre todo ellos; la ventaja de los GWAS frente al estudio de genes candidatos es que no se requiere conocer previamente la etiopatogenia, es decir, la ruta de metabolismo del fármaco, diana farmacológica, etc. Los estudios de genes candidatos son superiores a los GWAS cuando el polimorfismo que afecta la respuesta al medicamento es bien conocido y, por lo tanto, el estudio va dirigido a una región específica del genoma⁶¹.

Se han descrito distintas formas en las que los polimorfismos genéticos afectan la eficacia y seguridad de los medicamentos, desde la ruta farmacocinética hasta en la farmacodinamia de estos. En la **Tabla 5** se muestran algunas de las alteraciones que pueden generar los polimorfismos en los genes humanos⁶¹.

Tabla 5. Polimorfismos genéticos que afectan a la respuesta clínica en eficacia y seguridad

Mecanismo afectado por el polimorfismo	Descripción
Metabolismo de los fármacos	- Frecuentes. - Aumento o reducción de función metabólica. - Actúan tanto en enzimas de la fase I como de la fase II.

Transportadores de fármacos	- Afectan absorción y/o eliminación del medicamento. - Debido a que los transportadores se ubican en distintos órganos, se pueden producir irregularidades en las concentraciones plasmáticas y dificultades en el acceso a determinados órganos.
Receptores sobre los que actúan los fármacos	- Ejemplo: afectaciones en receptor β2-adrenérgico genera tolerancia a los betamiméticos en pacientes asmáticos con genotipo arg16arg.
Enzimas que son dianas farmacológicas	- Ejemplo: pacientes con la mutación TSER*3/*3 que sobreexpresan la enzima timidilato sintetasa son refractarios a los efectos del 5-fluoruracilo.

Fuente: elaboración propia con base en la referencia⁶¹

2.4.3. Retos actuales de la farmacogenómica

A pesar del gran desarrollo que ha tenido la farmacogenómica en los últimos años, existen ciertas limitaciones que han desafiado su integración a la práctica clínica. Algunos de estos retos se enlistan a continuación^{58,62}:

- No existe una red mundial de expertos que ayude a impulsar la investigación farmacogenómica básica y la implementación clínica.
- La comprensión mecanicista de los fenotipos farmacogenómicos se ve obstaculizada por la falta de grandes conjuntos de datos y biomuestras disponibles.
- En comparación con la variación genética común, se sabe menos sobre el impacto y la aplicabilidad clínica de la variación genética rara.
- Los biomarcadores validados son un recurso sin explotar para mejorar el descubrimiento y la implementación farmacogenómica.
- Las poblaciones especiales y diversas son poco estudiadas.
- Muchas pruebas farmacogenómicas no están estandarizadas, reembolsadas ni reguladas, lo que limita su utilidad clínica.
- Falta de evidencia de utilidad clínica y estudios de costo-efectividad.

- Se necesitan iniciativas de educación y promoción para aumentar la adopción de la farmacogenómica.

Estos factores evidencian que, a pesar de la gran evolución que ha experimentado la farmacogenómica, existen diversas barreras que impiden consolidar la implementación de esta disciplina en el sistema de salud de los distintos países⁵⁸.

2.5. Aplicación de la farmacogenómica en la EW

2.5.1. Avances en farmacogenómica e investigaciones emergentes en la EW

No se hallaron estudios en la literatura que presentaran avances de la farmacogenómica en la EW; sin embargo, se describe el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos y estrategias de tratamiento. Se ha observado que los avances actuales de la medicina para la EW tienen un enfoque en desarrollar terapias genéticas y terapias celulares para el tratamiento de esta patología, incluso se describe una posible cura potencial de este trastorno genético⁶³.

La terapia génica busca reemplazar los genes alterados mediante el uso de vectores para la transferencia de genes, pudiendo suprimir las manifestaciones de los trastornos genéticos; la EW podría ser tratada con esta estrategia terapéutica si la expresión transgénica suficiente de ATP7B en los hepatocitos pudiera mantenerse a lo largo del tiempo. La terapia celular, por su parte, busca corregir el fenotipo en la EW, mediante el trasplante de una cantidad adecuada de hepatocitos sanos que puede restaurar la actividad de la ATPasa relacionada con ATP7B al nivel adecuado para un metabolismo normal del cobre; esta estrategia puede requerir ciclos repetidos y su principal limitación es el posible requerimiento de altas cantidades de células para ser eficaz⁶³.

2.5.2. Mutaciones del ATP7B y su influencia en la eficacia de los tratamientos

No se identificaron estudios que describan la influencia que puede tener las mutaciones en el gen ATP7B en la EW sobre la respuesta al tratamiento por parte de los pacientes. Sin embargo, se ha observado que la respuesta al tratamiento farmacológico es mejor en los pacientes con presentación hepática de la enfermedad que en los que manifiestan las presentaciones neurológicas⁵¹. De esta manera, mediante la determinación de las mutaciones

relacionadas a estas presentaciones de la enfermedad se puede lograr interpretar la influencia que tienen ciertas mutaciones en la respuesta a los tratamientos farmacológicos.

En la **Tabla 6** se muestran distintas mutaciones y sus correlaciones con el fenotipo de la EW identificados en diferentes estudios; la descripción de estos resultados podría aproximar a la generación de correlaciones sobre respuesta al tratamiento con el perfil genético de los pacientes con EW. De esta forma, se podría predecir la eficacia de los tratamientos, mediante el desarrollo de un programa que permita recopilar estas correlaciones y generar un tamizaje farmacogenético en los pacientes con EW.

Tabla 6. Distintas mutaciones con las presentaciones hepática o neurológica de la EW

Fenotipo	Mutaciones relacionadas
Presentación hepática	p.Ala1295Val
	p.Met769HisfsTer26
	p.Asn1270Ser
Presentación neurológica	p.Arg919Gly
	p.His1069Gln
	p.Glu1064Lys

Fuente: elaboración propia con base en las referencias^{36,51,53–55}

2.6. Farmacogenómica en Costa Rica

2.6.1. Usos actuales de la farmacogenómica

Costa Rica realiza notables esfuerzos con el fin de brindar una atención médica de calidad en el sistema de salud del país, incluyendo la práctica de terapias personalizadas para lograr el efecto farmacológico deseado de los tratamientos disponibles; sin embargo, la disciplina de la farmacogenómica aún no se ha desarrollado en la región. La aplicación de este campo de la medicina en el país resultaría ser prometedor al promover los tratamientos individualizados; aunque, la farmacogenómica resulta ser una de las mayores dificultades de la terapia farmacológica en la práctica clínica, debido a la necesidad de entender la respuesta

individual a los fármacos tanto en su eficacia como en la aparición de reacciones adversas de diferente magnitud⁶⁴.

A pesar del desafío, en Costa Rica se ha descrito un proyecto realizado en el 2009, en el que el Centro Nacional de Innovaciones Biotecnológicas (CENIBiot) seleccionó un proyecto denominado “Mejoramiento y protección de la salud costarricense a través de la aplicación de la farmacogenética” como uno de los favorecidos dentro de su programa de iniciativas piloto. Este proyecto fue propuesto por el Centro de Investigaciones en Hematología y Trastornos Afines (CIHATA) y el Instituto de Investigaciones Farmacéuticas (INIFAR) de la Universidad de Costa Rica (UCR) en conjunto con el Programa Nacional de Tamizaje de la Caja Costarricense del Seguro Social. Además, la Comunidad Europea también participó en este proyecto aportando fondos⁶⁴.

El trabajo propuesto por CIHATA e INIFAR consistió en la caracterización de los polimorfismos de varios genes importantes en farmacogenética en la población costarricense. Esto permite conocer las frecuencias de las variantes descritas entre la población nacional y estimar la proporción de la población que puede mostrar distintas respuestas esperadas a ciertos medicamentos. Con los resultados, los investigadores buscaban diseñar una estrategia nacional para establecer un programa de tamizaje farmacogenético, donde las personas sean estudiadas previo a la aplicación de un fármaco y predecir si éstas responderán de una manera normal, aumentada o disminuida ante la exposición al medicamento⁶⁴. Sin embargo, actualmente no se ha encontrado un seguimiento de este proyecto en las páginas oficiales de las instituciones involucradas, limitando el aprovechamiento de los potenciales beneficios que puede traer esta iniciativa.

2.6.2. Potencial impacto en enfermedades complejas como la EW

Las enfermedades raras se caracterizan por presentar una baja prevalencia entre la población mundial, afectando a menos de 1 en 2000 personas, siendo las enfermedades hereditarias las más prevalentes y representando el 80% de este grupo de patologías. Lo anterior implica que existen pocos casos que permitan generar evidencia clínica que contribuyan al desarrollo de tratamientos altamente eficaces. Esto genera que la

farmacogenómica sea una buena candidata para ser puesto en práctica en estos tipos de enfermedades, en las cuales, gran parte de este grupo presenta implicaciones genéticas¹.

De esta manera, el impacto que tendría la farmacogenómica en las enfermedades raras, como la EW, es el desarrollo de protocolos terapéuticos más precisos y eficaces que permitan una personalización de los tratamientos empleados en estas enfermedades, además de relacionar la aparición de efectos adversos con el perfil genético de los pacientes, lo que genera terapias más seguras⁶⁵. También, esta medicina de precisión contribuye significativamente al diagnóstico más exacto de las enfermedades genéticas por parte de los profesionales de la salud, al describir las distintas variantes genéticas de diferentes patologías, lo que facilita la identificación de cada tipo⁶⁶.

2.6.3. Retos y oportunidades para su implementación en los centros de salud

Existen ciertas limitaciones que desafía la integración de la farmacogenómica a la práctica clínica. Algunos de estos posibles limitantes se enlistan a continuación^{2,58}:

- Falta de laboratorios disponibles para realizar estas pruebas de forma rápida y costo-efectiva.
- Escasez de profesionales de la salud que puedan interpretar los resultados de las pruebas y la farmacología clínica asociada.
- El conocimiento y la experiencia de los profesionales de la salud en la aplicación de la farmacogenómica siguen siendo deficientes.
- Dudas sobre si las compañías de seguros o sistemas de salud podrán subsidiar estas pruebas.
- Recursos financieros, infraestructura, personal calificado para brindar el servicio farmacogenómica y una plataforma adecuada para almacenar e interpretar los datos genéticos.

Sin embargo, las oportunidades que se presentan con la implementación de esta disciplina incluyen tratamientos más precisos, desarrollo de capacidades para la farmacogenética, colaboraciones internacionales, integración de la farmacogenética en los historiales clínicos electrónicos permitiendo compartir la información clínica con todos los

proveedores de atención médica del paciente, avances en tecnologías genómicas, y aprendizaje y conocimiento a nivel local⁶⁷.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se presentan las estrategias de trabajo empleadas para el desarrollo de la presente investigación. La metodología es una herramienta que permite establecer el rumbo de una investigación, permitiendo generar resultados congruentes. También, como indica Martínez et al, la metodología “orienta a la utilización de pasos y procedimientos para la resolución de problemas, y propicia el desarrollo de la capacidad crítica en la toma de decisiones”⁶⁸. De esta manera, a continuación se presentan las bases metodológicas de este trabajo de investigación, empleadas para alcanzar los objetivos propuestos.

3.1. Enfoque metodológico

Los distintos enfoques metodológicos siguen una concepción en común, en donde la investigación se define como el “conjunto de procesos sistemáticos, críticos y empíricos que se aplican al estudio de un fenómeno o problema con el resultado (o el objetivo) de ampliar su conocimiento”⁶⁹. En este caso, esta investigación busca ampliar los conocimientos en la aplicación de la farmacogenómica en el tratamiento de la EW; por esta razón se determina un enfoque metodológico a seguir para el logro de este objetivo.

Existen tres rutas fundamentales planteadas por la comunidad científica para estudiar cualquier fenómeno, estas son los enfoques cuantitativo, cualitativo y mixto. La elección de una u otra depende de cuál sea el más apropiado para conseguir los resultados deseados en una investigación, ya que cada uno utiliza distintas herramientas y siguen un procedimiento diferente⁶⁹.

El enfoque cuantitativo se emplea cuando se quiere estimar las magnitudes u ocurrencia de los fenómenos y probar hipótesis; el enfoque cualitativo busca describir la naturaleza, carácter y propiedades de los fenómenos⁶⁹. En este sentido, el enfoque mixto, según Hernández et al, se define como:

Los métodos mixtos representan un conjunto de procesos sistemáticos, empíricos y críticos de investigación e implican la recolección y el análisis de datos cuantitativos y cualitativos, así como su integración y discusión conjunta, para realizar inferencias producto de toda la información recabada (metainferencias) y lograr un mayor entendimiento del fenómeno bajo estudio⁶⁹.

El enfoque mixto implica la recolección, análisis, mezcla, conversión e integración de datos cuantitativos y cualitativos. Estas características les brindan a las investigaciones una perspectiva más amplia y profunda, mayor teorización, datos más detallados y variados, mayor solidez y rigor, y mejor exploración y explotación de los datos⁶⁹. Estas propiedades del enfoque mixto permiten realizar investigaciones de gran complejidad, en las que se requieren mayor estudio de los datos, como lo describe Hernández et al:

Aquellos problemas que necesitan establecer tendencias se acomodan mejor a un diseño cuantitativo; y los que requieren ser explorados para obtener un entendimiento profundo empatan más con un diseño cualitativo. Asimismo, cuando el problema o fenómeno es complejo, los métodos mixtos pueden ser la respuesta⁶⁹.

Desarrollado lo anterior, el presente trabajo de investigación busca estudiar la producción científica internacional sobre la farmacogenómica aplicada a la EW y, de esta manera, analizar las mutaciones asociadas a esta enfermedad para su aplicación en la farmacogenómica. Dicho esto, este trabajo sigue un enfoque mixto, que entrelaza los enfoques cuantitativo y cualitativo, al presentarse mayor complejidad y requerir de un mayor estudio, como se describe en la cita superior⁶⁹. El enfoque mixto se ve reflejado en el estudio de la producción científica internacional y en el análisis de las mutaciones descritas en la literatura para su aplicación en la farmacogenómica, respectivamente.

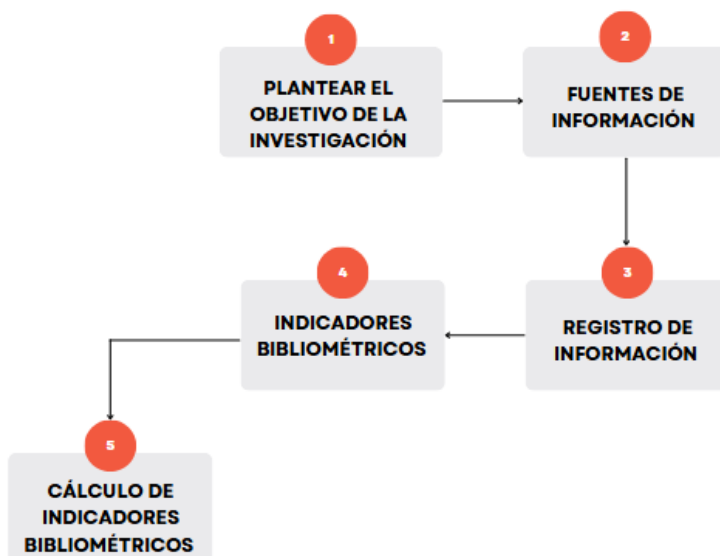
3.2. Tipo de investigación

El presente trabajo se realizó bajo la modalidad de un estudio bibliométrico, el cual se basa en el estudio de las publicaciones científicas mediante el uso de métodos estadísticos y matemáticos. Este tipo de investigación tiene el objetivo de describir, evaluar y monitorear la actividad investigativa, que puede estar enfocada en un tema en particular⁷⁰. La aplicación del método bibliométrico en el presente estudio, se emplea para determinar las tendencias en la producción científica acerca de la farmacogenómica aplicada al tratamiento de la EW a nivel internacional, dentro del período de 2020 al 2025. De esta manera, se busca, posteriormente, describir los avances de esta rama de la ciencia en la EW y proporcionar los aspectos a considerar para valorar la aplicación de los hallazgos en Costa Rica.

Además, se emplea un enfoque descriptivo del estudio bibliométrico empleado en la presente investigación, al proveer información sobre las producciones científicas a nivel de distintos países, lo que permite el análisis comparativo del desarrollo de la investigación científica. De esta manera, se logra identificar los países más productivos sobre el tema de investigación a tratar; además de conocer las publicaciones del tema y la descripción del perfil de las publicaciones realizadas, como tipo de estudio, revista donde fue publicada, idioma, año de publicación, instituciones financiadoras, población de estudio⁷⁰.

En la **Figura 7** se muestra la metodología propuesta por Romaní et al, para el desarrollo de un estudio bibliométrico. En el paso 1, el planteamiento del objetivo es clave para establecer las estrategias de búsqueda, el plan de análisis de resultados y conocer los alcances o limitaciones de la investigación. Como paso 2, se establecen las bases de datos que proporcionen los artículos que se requieren para la investigación y que sean de calidad; si el análisis es de enfoque local o regional se emplean bases de datos como SciELO, LILACS, RedAlyc y bases de datos de cada país; mientras que si se requiere un análisis de repercusión mundial se emplean Web of Science, SCOPUS, EMBASE o MEDLINE⁷⁰.

Figura 7. Metodología para realizar un estudio bibliométrico



Fuente: elaboración propia con base en la referencia⁷⁰

En el paso 3, se realiza un listado conformado por la serie de referencias bibliográficas extraídas de los distintas bases de datos, y los cuales constituirán la población de trabajo del estudio bibliométrico. Cada uno de estos registros está integrado con una serie de campos que generalmente son autores, título, fuente (revista) de publicación, año de publicación, adscripción institucional de los autores, idioma, tipo de documento, clasificación temática, número de citas recibidas, fuente de financiamiento, ámbito del estudio, tipo de población estudiada y entre otros. la selección de los campos dependerá del objetivo del estudio⁷⁰.

Para el paso 4, los indicadores bibliométricos son “índices o cálculos que proporcionan información cuantitativa y objetiva (mensurable) sobre los resultados de la actividad científica, en cualquier área de interés o investigación, bajo diversas perspectivas”. En la **Tabla 7**, se muestran los distintos indicadores bibliométricos; los de producción permiten determinar la magnitud de la producción según los criterios de esa categoría. Los indicadores de visibilidad e impacto permiten medir la relevancia de publicaciones científicas y de los investigadores⁷⁰.

Tabla 7. Clasificación de indicadores bibliométricos

Indicadores bibliométricos
<i>De producción</i>
Artículos por año, institución, autor, índice, firma por autor, etc.
Análisis temático
<i>De visibilidad e impacto</i>
Citas y referencias
Factor de impacto
Evaluación de autores: índice H
Indicadores de implementación clínica
<i>De colaboración</i>
Redes de colaboración, mapas bibliométricos

Fuente: tomada de la referencia⁷⁰

Como último, el paso 5 de la metodología para realizar un estudio bibliométrico se realiza dependiendo del diseño de la investigación y los indicadores bibliométricos empleados, los cuales pueden ser obtenidos o calculados. Esta última forma presenta ciertas limitaciones al realizarse de manera similar a la manual; dado este caso, se recomienda emplear el factor de

impacto que lo brinda el Journal Citation Report del Institute for Scientific Information, o el índice H de un autor que se puede ingresar a SCOPUS y obtenerlo fácilmente, así como el número de citas por artículo, etc⁷⁰.

3.3. Estrategias y criterios de búsqueda

3.3.1. Propósito de la investigación

Este estudio bibliométrico busca generar una actualización del estado de la investigación sobre las mutaciones asociadas a la EW y la aplicación de la farmacogenómica en esta patología, mediante la identificación, clasificación, visualización y síntesis de las publicaciones científicas existentes del área temática. Para lograr este propósito, se busca abordar las siguientes interrogantes: ¿Cuáles son las principales mutaciones genéticas asociadas a la EW reportadas en la literatura científica internacional entre 2020 y 2025? ¿Cómo se encuentra la evolución de la farmacogenómica aplicada a la EW según la evidencia científica publicada en ese mismo período? ¿Es viable la aplicabilidad de los avances en farmacogenómica internacional para el tratamiento de la EW en el contexto costarricense?

3.3.2. Fuentes de información

En toda investigación científica es crucial determinar las fuentes de información de donde se obtendrán los datos para el desarrollo del estudio; estas proporcionan los documentos para reconstruir los hechos y generar conocimiento, además de ser unos instrumentos para la búsqueda y acceso a la información. Existen las fuentes primarias, secundarias y terciarias; en este caso, se emplearon fuentes de información primarias para la obtención de datos. Dentro de esta categoría se encuentran libros, artículos científicos, reportes de investigación, antologías, ponencias en congresos, tesis, testimonios de expertos, monografías y disertaciones⁷¹. Sin embargo, para el análisis bibliométrico del estudio se consideraron solamente artículos de revistas.

La búsqueda de las fuentes primarias se realizó en distintas bases de datos de acceso libre incluyendo PubMed, Google Académico, ScieLo, EBSCO, ClinicalKey, LILACS, OpenAlex

y MEDLINE. Se emplearon palabras claves para generar resultados más específicos a la hora de la búsqueda, éstas fueron: Enfermedad de Wilson, degeneración hepatolenticular, polimorfismo genético, farmacogenómica, variantes de ATP7B y distribución geográfica.

3.3.3. Criterios de búsqueda

Cuando se realiza una búsqueda de la literatura, es importante determinar cuáles son las palabras claves o combinaciones de estas y las bases de datos utilizadas durante la búsqueda, además de los resultados obtenidos. En la **Tabla 8** se muestran los criterios de búsqueda empleados para la recopilación de los artículos de revistas, mediante la búsqueda en las distintas bases de datos planteados. Estos criterios permiten generar filtros y limitar los resultados, y son esencialmente importantes cuando es necesario discriminar entre muchas referencias. Además, se emplearon los operadores booleanos “AND” y “OR” en combinación con los distintos descriptores de la **Tabla 8**⁷².

Tabla 8. Criterios de búsqueda

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Período de estudio	Idioma
Identificar las principales mutaciones genéticas asociadas a la Enfermedad de Wilson reportadas en la literatura científica internacional entre 2020 y 2025.	- Polimorfismo genético. - Enfermedad de Wilson. - Degeneración hepatolenticular. - Distribución regional. - Variantes del gen ATP7B. - Mutaciones. - Variante del gen ATP7B en Costa Rica.	PubMed, Google Académico, ScieLo, EBSCO, ClinicalKey, LILACS, OpenAlex y MEDLINE.	2020-2025	Inglés, español.
Describir la evolución de la farmacogenómica según la evidencia científica publicada en el período 2020-2025, destacando su posible aplicación en la	- Farmacogenómica. - Enfermedad de Wilson. - Degeneración hepatolenticular. - Terapia genética. - p.Asn1270Ser. - Enfermedad	PubMed, Google Académico, ScieLo, EBSCO, ClinicalKey, LILACS,	2020-2025	Inglés, español.

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Período de estudio	Idioma
Enfermedad de Wilson.	hereditaria. - Enfermedad rara.	OpenAlex y MEDLINE.		
Examinar la aplicabilidad de los avances internacionales en farmacogenómica para el tratamiento de la Enfermedad de Wilson en el contexto costarricense.	- Farmacogenómica. - Enfermedad de Wilson. - Farmacogenómica en Costa Rica. - Implementación de la farmacogenómica. - Farmacogenómica para la aplicación clínica. - Cribado genético de ATP7B. - Medicina de precisión en América Latina.	PubMed, Google Académico, ScieLo, EBSCO, ClinicalKey, LILACS, OpenAlex y MEDLINE.	2020-2025	Inglés, español.

Fuente: elaboración propia

3.3.4. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión forman parte fundamental de la metodología de un estudio de búsqueda bibliográfica, ya que permite fortalecer la calidad académica de los estudios y de la metodología⁷³. En la **Tabla 9** se muestran los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el presente trabajo de investigación para determinar los documentos a emplear en el análisis bibliométrico.

Tabla 9. Criterios de *inclusión y exclusión*

Criterios de Inclusión	Criterios de exclusión
Artículos científicos con 5 o menos años de antigüedad.	Artículos con una antigüedad mayor a los 5 años.
Publicaciones en inglés o español.	Publicaciones que no sean en inglés, o español.
Artículos de revisiones sistemáticas,	Estudios de acceso restringido.

revisiones bibliográficas y de ensayos clínicos.	
Artículos de acceso completo.	Artículos de contenido irrelevante al tema de investigación.
Artículos con metodología clara y bien definida.	Artículos duplicados en distintas bases de datos.
Artículos que desarrollen las bases genéticas de la EW.	Artículos y fuentes no confiables.
Artículos que estudien los avances de la farmacogenómica a nivel internacional o en el contexto latinoamericano o costarricense.	Capítulos de libros, artículos de conferencias, resúmenes extendidos, entre otros.
Artículos que muestran la aplicabilidad de la farmacogenómica en el tratamiento de la EW.	

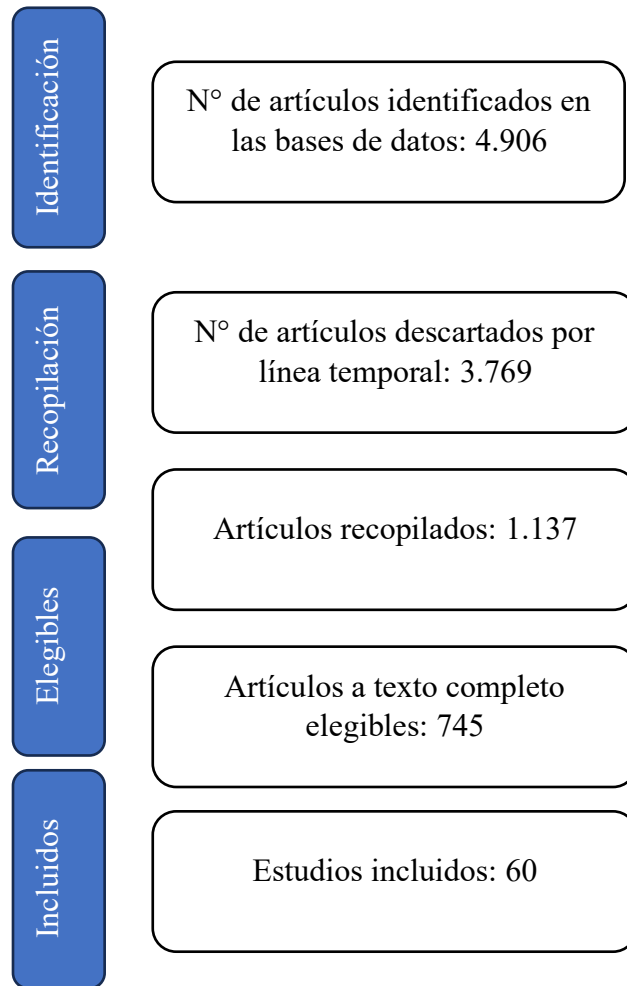
Fuente: elaboración propia

3.3.5. Proceso de selección de la información

Se revisaron que los títulos de los artículos encontrados coincidieran con las palabras claves empleadas durante la búsqueda en las distintas bases de datos y, cuando fue necesario, se examinó el contenido de los artículos para limitar la lista de documentos incluidos en el análisis bibliométrico.

Se extrajo un total de 60 artículos científicos de las bases de datos PubMed, Google Académico, ScieLo, EBSCO, ClinicalKey, LILACS, OpenAlex y MEDLINE, aplicando los criterios de búsqueda y criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente. En la **Figura 8** se detalla, por medio de un diagrama de flujo, el proceso del tratamiento de los resultados obtenidos en los distintas bases de datos empleados para la recopilación de la totalidad de artículos científicos incluidos en el análisis bibliométrico. Además, el contenido de estos artículos fue analizado, considerando también el nivel de evidencia científica de cada una (ver **Anexo A**).

Figura 8. Diagrama de flujo del proceso de selección de la información



Fuente: elaboración propia

3.4. Análisis de la información

3.4.1. Programas de análisis bibliométrico

Para el desarrollo del análisis bibliométrico de la presente investigación se empleó el programa Zotero para extraer los metadatos en formato RIS de los artículos incluidos en el estudio que se tuvieron que descargar en formato PDF, también se empleó el programa de bibliometría Publish Or Perish para importar los metadatos y poder descargar estas en formato CSV, además de emplearse en ocasiones para la búsqueda de artículos, y

posteriormente en Excel se realizó el análisis de los datos extraídos de mayor relevancia como el nombre de los autores, título del artículo, año de publicación y revista de la publicación. También se empleó el programa de bibliometría VOSviewer para generar los mapas basados en datos de red y visualizar y explorar estos.

3.4.2. Indicadores bibliométricos

Para el análisis bibliométrico del presente trabajo se consideraron los siguientes indicadores bibliométricos: productividad por año, autores más productivos, revistas con más publicaciones y países más productivos. Estos indicadores seleccionados para este estudio permitieron demostrar las tendencias de las investigaciones actuales sobre la farmacogenómica aplicada a la EW, generando un acercamiento de las posibles investigaciones que se pueden desarrollar para aproximar la aplicabilidad de esta rama de la medicina en el tratamiento de la EW en Costa Rica y otros países.

CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se presentarán los resultados de la investigación de forma detallada, obtenidos mediante métodos de análisis adecuados y una búsqueda exhaustiva de fuentes de información en las distintas bases de datos y que permitan responder a la pregunta y a los objetivos planteados en el estudio. Este análisis es fundamental para determinar las conclusiones de la presente investigación contribuyendo a un conocimiento más profundo del tema estudiado.

4.1. Análisis del objetivo 1. Identificar las principales mutaciones genéticas asociadas a la Enfermedad de Wilson reportadas en la literatura científica internacional entre 2020 y 2025.

De los artículos recopilados de las distintas bases de datos, el contenido de 30 publicaciones desarrollaba las mutaciones relacionadas a la EW y los cuales se destinaron al análisis bibliométrico del primer objetivo. De dichos artículos se extrajeron los metadatos y las mutaciones reportadas en estos como se muestra en la **Tabla 10**. Se observa una mayor producción científica de las mutaciones del gen ATP7B de la EW durante el año 2024, representando el 33% de los artículos incluidos en este objetivo; mientras que durante los años 2022 y 2023 se extrajeron la menor cantidad de artículos representando, cada una, el 10% de estos artículos. De los años 2020 y 2021 se extrajeron el 13% y 27% de los artículos, respectivamente. Cabe mencionar que a pesar de que la menor cantidad de artículos se extrajo del año 2025, representando el 7% de los artículos incluidos, se considera que este representa el año durante el cual se realizó la presente investigación, por lo tanto, la producción científica de este año sigue en desarrollo.

Tabla 10. Metadatos y mutaciones genéticas reportadas en los artículos científicos incluidos del período del 2020 al 2025

Autores	Título	Año	Revista	Mutaciones
Michael Pöhler, Sarah Guttman, Oksana Nadzemova, Malte Lenders, Eva Brand, Andree Zibert, Hartmut H. Schmidt, Vanessa Sandfort	CRISPR/Cas9-mediated correction of mutated copper transporter ATP7B	2020	PLOS ONE	p.His1069Gln / p.Arg778Leu
Annamaria Sapuppo, Piero Pavone, Andrea Domenico Praticò, Martino Ruggieri, Gaetano Bertino, Agata Fiumara	Genotype-phenotype variable correlation in Wilson disease: clinical history of two sisters with the similar genotype	2020	BMC Medical Genetics	p.His1069Gln / p.Arg919Gly / p.Arg778Leu
Thomas Damgaard Sandahl, Tea Lund Laursen, Ditte Emilie Munk, Hendrik Vilstrup, Karl Heinz Weiss, Peter Ott	The Prevalence of Wilson's Disease: An Update	2020	Hepatology	p.His1069Gln / p.Arg778Leu
Monica Penon-Portmann, Stephanie Lotz-Esquivel, Alejandra Chavez Carrera, Mildred Jiménez- Hernández, Danny Alvarado- Romero, Sharon Segura-Cordero,	Wilson disease in Costa Rica: Pediatric phenotype and genotype characterization	2020	JIMD Reports	p.Asn1270Ser / p.Met645Arg / p.Leu708Pro / p.Thr1434Met / p.Met665Ile

Fiorella Rimolo-Donadio, Francisco
 Hevia-Urrutia, Alfredo Mora-
 Guevara, Manuel Saborío-Rocafort,
 Gabriela Jiménez-Arguedas, Ramsés
 Badilla-Porras

Yi Dong, Zhi-Ying Wu	Challenges and suggestions for precise diagnosis and treatment of Wilson's disease	2021	World Journal of Pediatrics	p.His1069Gln / p.Arg778Leu / p.Pro992Leu / p.Thr935Met
Vernon José Rojas Montero, José Daniel Pérez Muñoz, Luis Alvaro Padilla Segura	Enfermedad de Wilson: generalidades y enfoque en un estudio de correlación para la determinación de ceruloplasmina sérica entre dos métodos para su diagnóstico	2021	Revista Medica Sinergia	p.His1069Gln / 3400delC / P969Q
F Hameed, Inamsameh, M Mohammed	Evaluation of pathogenic correlation in Iraqi patients with Wilson disease on different treatment protocols	2021	International Journal of Pharmaceutical Research	p.Arg778Trp / p.Tyr715* / p.His1069Gln / p.Arg778Leu / p.Pro992Leu/ p.Asn1270* / p.Leu708Pro

Jiuxiang Wang, Lulu Tang, Anqi Xu, Identification of mutations Shijie Zhang, Hailin Jiang, Pei Pei, in the ATP7B gene in 14 Hongmei Li, Tingting Lv, Yue Yang, Wilson disease children: Nannan Qian, Keegan Naidu, Case series Wenming Yang	2021	Medicine	p.Arg483SerfsX19 / p.Glu1382Stop / p.Arg778Gln / p.Ala874Val / p.Pro992Leu / p.Asn1270Ser
Xiang-Zhen Yuan, Ren-Min Yang, Management Perspective of Xiao-Ping Wang Wilson's Disease: Early Diagnosis and Individualized Therapy	2021	Current Neuropharmacol ogy	p.His1069Gln / p.Met769Val / p.Pro767Pro-fs / 3400delC / p.Arg778Leu / Pro992Leu / p.Thr935Met / 2871delC / Cys271Stop
Mingming Li, Jing Ma, Wenlong Wang, Xu Yang, Kaizhong Luo	2021	BMC Gastroenterology	Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype- phenotype correlation in Chinese patients with Wilson disease p.Arg778Leu / p.Pro992Leu / 1. c.1510_1511insA / p.Leu745Met / p.Leu1275Ser / p.Asn1270Ser / p.Ala1295Val / p.Ile1148Thr / p.Ala874Val / p.Thr935Met / p.His1069Gln
Lingyan Qiao, Juan Ge, Cheng Li, Yusheng Liu, Conghui Hu, Sicui Hu, Wenjie Li, Tang Li	2021	Molecular Genetics & Genomic Medicine	Pathogenic gene variation spectrum and carrier screening for Wilson's disease in Qingdao area p.Arg778Leu / p.Pro992Leu / p.Ala874Val & / p.Thr935Met / p.Ile1148Thr / p.Ala1295Val / p.Arg1319* / p.Asn1270Ser / p.Ser975Tyr / p.Thr977Met / p.Thr1178Ala / p.Glu332*

Wolfgang Weiskirchen	Stremmel, Ralf	Therapeutic strategies in Wilson disease: pathophysiology and mode of action	2021	Annals of Translational Medicine	p.His1069Gln / p.Arg778Leu
Sara Kruschel, Max Novak, Kallenbach, Harald Hefter	Samadzadeh, Theodor Michael	Different Behavior to Therapeutic Approaches in Homozygotic Wilson's Disease Twins with Clinical Phenotypic Variability: Case Report and Literature Review	2022	Genes	p.Met769Hisf*26 / p.His1069Gln
Zi-Wei Zheng, Yi Dong, Wu	Zhi-Ying	Latest innovations in the treatment of Wilson's disease	2022	iLIVER	p.His1069Gln
Nguyen Thi Mai Huong, Pham Anh Hoa, Ngo Diem Ngoc, Nguyen Thi Phuong Mai, Pham Hai Yen, Hoàng Thị Vân Anh, Hoa, Tran Minh Dien	Nguyen	Mutation spectrum of ATP7B gene in pediatric patients with Wilson disease in Vietnam	2022	Molecular Genetics and Metabolism Reports	p.Ser105* / p.Leu1371Pro / p.Ile1148Thr / p.Arg778Leu / p.Thr850Ile / p.Val176SerfsTer28 / c.IVS14-2A>G / p.His1069Gln

Jeremy S. Nayagam, Rebecca Jeyaraj, Pierre Foskett, Anil Dhawan, Aftab Ala, Deepak Joshi, Adrian Bomford, Richard J. Thompson	ATP7B Genotype and Chronic Liver Disease Treatment Outcomes in Wilson Disease: Worse Survival With Loss-of-Function Variants	2023	Clinical Gastroenterology and Hepatology	p.His1069Gln/ p.Arg778Leu / p.Arg969Gln / p.Ala874Val / p.Pro992Leu / p.Ile1148Thr / p.Asn1270Ser / p.Gly1341Asp / p.Ala1003Thr / p.Arg778Trp / p.Arg1319* / p.Ala1135fs / p.Gly1000fs / p.Cys271* / p.Gln193* / p.Trp779* / p.Val845fs /
Nathaniel Kipker, Kaitlyn Alessi, Marko Bojkovic, Inderbir Padda, Mayur S Parmar	Neurological-Type Wilson Disease: Epidemiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Management	2023	Cureus	p.His1069Gln
Wan-Qing Xu, Rou-Min Wang, Yi Dong, Zhi-Ying Wu	Pathogenicity of Intronic and Synonymous Variants of ATP7B in Wilson Disease	2023	The Journal of Molecular Diagnostics	p.Met350Ile / p.Cys374Trp / p.Tyr715* / p.Trp756* / p.Ser764Ser / p.Arg861Arg / p.Trp1081* / p.Tyr1338* / p.Gln1417Gln / p.Arg778Leu / p.Pro797Leu / p.Ala874Pro / p.Pro992Leu / p.Gly1297Arg
E Ovchinnikova, N Schneider, A Ovchinnikova, R Nasyrova, S Gulyaev	Advanced electroencephalographic system-based neurophysiological	2024	Russian Medical Inquiry	p.His1069Gln / c.2304insC / p.Glu1064Lys / c.3402delC / p.Gly710Ser

	Enhanced Diagnosis and Treatment of Wilson's Disease				p.Met645Arg / p.Leu708Pro / p.Thr1220Met / p.Met769Val / p.Cys703Tyr / p.Gly691Val / p.Cys271* / p.Ile1148Thr / p.Arg778Trp / p.Gly1061Glu / p.Ile1102Thr / p.Glu122fs / p.Asn958fs / p.Ala874Val / p.Asn1270Ser / p.Met769fs / p.Gln1399Arg / p.Ser105* / p.Leu1371Pro / p.Trp779* / p.Thr1434Met / p.Arg969Gln / p.Gln289* / p.Pro992Leu / p.Thr935Met / p.Ala1295Val / p.Arg1319* / p.Ser975Tyr / p.Thr977Met / p.Thr1178Ala / p.Glu332*
Tianhe Zhang, Wenliang Song, Zhiqin Mao	Phenotypic and genetic characterization of children with Wilson Disease from Northeast China	2024	BMC Pediatrics		p.Arg778Leu / p.Pro992Leu / p.Ala874Val / p.Arg919Gly / p.His1069Gln

Mikhail Garbuz, Elena Ovchinnikova, Anna Ovchinnikova, Valeriya Vinokurova, Yulya Aristarkhova, Olga Kuziakova, Mariya Mashurova, Vadim Kumeiko	Spectrum of Pathogenic Variants of the ATP7B Gene and Genotype-Phenotype Correlation in Eastern Eurasian Patient Cohorts with Wilson's Disease	2024	Biomedicines	p.His1069Gln / p.Glu1064Lys / p.Met769HisfsTer26 / p.Gly710Ser / p.Ser744Pro / p.Ala1135GlnfsTer13 / p.Arg778Leu / p.Arg1041Trp / p.Arg616Gln / p.Arg778Gly / p.Trp779* / c.3222_3243+21del43 / p.Val834Asp / p.Gly943Ser
Thuan Duc Lao, Thuy Ai Huyen Le	Systematic Analysis and Insights Into the Mutation Spectrum and Ethnic Differences in ATP7B Mutations Associated With Wilson Disease	2024	Biomarker Insights	p.Arg778Gln / p.Arg778Leu / p.Lys769Glu / p.Trp779* / p.Met769Hisfs*26 / p.His1069Gln / p.Ser105Ter / p.Cys271* / p.Met645Arg / p.Leu708Pro / p.Gly710Ser / p.Asp765Gly / p.Pro992Leu / p.Glu1064Lys / p.Arg1041Trp / p.Ala1135Glnfs* / p.Ile1148Thr / p.Asn1270Ser / p.Arg1319* / p.Gly1341Asp / p.Leu1371Pro / p.Thr1434Met
Zahra Beyzaei, Arman Mehrzadeh, Niko Hashemi, Bitra Geramizadeh	The mutation spectrum and ethnic distribution of Wilson disease, a review	2024	Molecular Genetics and Metabolism Reports	p.His1069Gln / p.Arg778Leu / p.Cys271* / p.Met645Arg / p.Pro992Leu / p.Ala874Val / p.Ile1148Thr / p.Asn1270Ser / p.Arg969Gln /

						p.Ala1135Glnfs*13 / p.Trp779* / p.Thr977Met / p.Gly1061Glu / p.Gly1341Ser / p.Ser105* / p.Leu708Pro / p.Asn958Thrfs*
Marta Mitiko Deguti, Fabiana Wilson	disease: the 2024	Arquivos de				p.Ala1135Glnfs / p.Leu708Pro /
Cordeiro Araujo, DÃ©bora Raquel	diagnostic challenge and	Neuro-				p.His1069Gln
Benedita Terrabuio, Thiago Ferreira	treatment outcomes in a	Psiquiatria				
Araujo, Egberto Reis Barbosa, Gilda	series of 262 cases					
Porta, Eduardo Luiz Rachid						
CanÃ§ado						
Husna Irfan, Aleesha Muzammil,	AI-Powered CRISPR-Cas9: 2025	Cuestiones de				p.His1069Gln / p.Arg778Leu
Sarah Abdullah, Aya Sami, Meral	Precision Therapeutics for	fisioterapia				
Alnuwaimi, Farrah Shams	ATP7B Mutations in					
	Wilson Disease and					
	Restoring Copper					
	Metabolism					
Chen Gui, Zheng Haoyang, Liu	Research progresses in gene 2025	Chinese Journal				p.Arg778Leu
Fang, Yuan Jing, Xu Yuanhong,	therapy for hepatolenticular	of Hepatology				
Cheng Weisheng	degeneration					

Fuente: elaboración propia con base en las referencias^{5,6,14,25,26,31,33,35–37,43,50,53,54,74–89}

De la misma manera, de los artículos extraídos del período del 2020 al 2025, BioMed Central (BMC) fue la revista del que se extrajo la mayor cantidad de artículos; sin embargo, el número de artículos de esta revista no difiere mucho en comparación con los extraídos de las otras, ya que se obtuvo un total de 3 publicaciones de esta revista y entre 1 a 2 artículos de las demás. Asimismo, se observó que las revistas con publicaciones de mutaciones del gen ATP7B de la EW son predominantemente de biomedicina, hepatología y genética; lo que muestra una alta concentración de estudios enfocados en estas líneas y la escasa presencia de revistas de farmacología que proporcionen estudios sobre la influencia de los genes en la respuesta farmacológica de los pacientes con EW, mostrando así, el escaso estudio de la farmacogenómica aplicada a esta patología^{5,6,14,25,26,31,33,35–37,43,50,53,54,74–89}.

Lo anterior evidencia la necesidad de generar mayores investigaciones con un enfoque farmacológico, con el fin de proporcionar las bases para el desarrollo de la farmacogenómica aplicada a la EW. Esto resulta ser una oportunidad a nivel local para la generación de nuevas investigaciones de la EW con un enfoque farmacogenómico, considerando las revistas con mayor producción científica sobre las mutaciones de esta patología que se identificaron en el presente estudio.

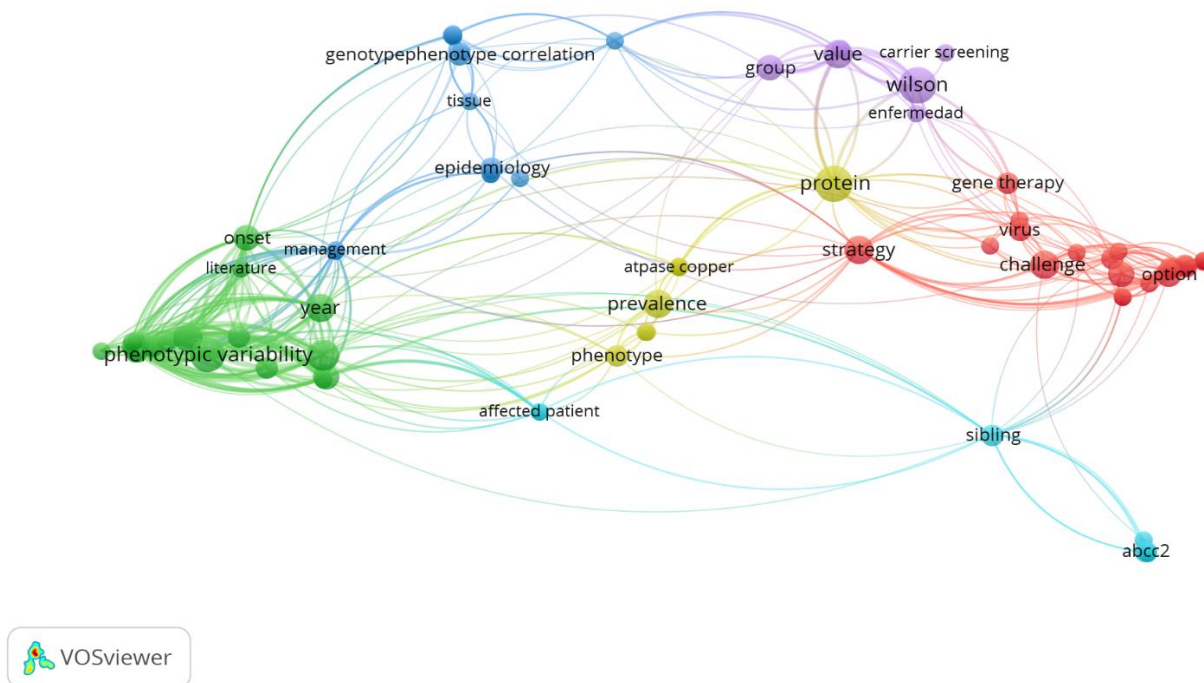
Por otro lado, en la **Figura 9** se muestran las redes de coocurrencia de las palabras claves obtenidas a partir del análisis bibliométrico realizado con VOSviewer de los 30 artículos incluidos en este primer objetivo. Se obtuvo cinco agrupaciones (clusters) de palabras claves relevantes, en donde el cluster verde presenta términos que se asocian con el estudio de la heterogeneidad fenotípica de la enfermedad; el cluster azul muestra el estudio de la variabilidad genotípica, así como la epidemiología de estas; el cluster amarillo tiene un enfoque biomolecular de la EW y de su prevalencia; el cluster morado está asociado a la detección de la patología en los grupos de pacientes; y el cluster rojo refleja las estrategias de tratamiento y los retos en la mejora de estas.

Estas conexiones de la **Figura 9**, muestran que la producción científica del período del 2020 al 2025 integra el enfoque clínico, genético y terapéutico para el desarrollo de investigaciones que no solamente reportan las mutaciones halladas, sino que también evidencian la necesidad del estudio de nuevas estrategias terapéuticas para la EW. Además,

se destaca un top 10 de palabras claves empleadas por los autores de estos 30 artículos incluidos: “proteína”, “Wilson”, “variabilidad fenotípica”, “genotipo”, “estrategia”, “prevalencia”, “retos”, “acumulación de cobre”, “síntomas neurológicos” y “correlación genotipo-fenotipo”. Sin embargo, las palabras más utilizadas, por su mayor tamaño en el mapa, fueron: “variabilidad fenotípica”, “correlación genotipo-fenotipo”, “correlación genotipo-fenotipo” y “proteína” ^{5,6,14,25,26,31,33,35–37,43,50,53,54,74–89}.

La frecuencia de estos términos implica que futuras investigaciones locales están fuertemente respaldadas por los estudios actuales que tienen un enfoque en la caracterización genética de la EW. Además, el escaso uso de términos como “terapia genética”, “estrategia” y “retos” evidencia la poca producción científica a nivel internacional sobre nuevas estrategias de tratamiento, como lo es la farmacogenómica, lo que resulta en la necesidad de generar investigaciones de esta línea y en una oportunidad para Costa Rica en introducirse en esta área de la ciencia ^{5,6,14,25,26,31,33,35–37,43,50,53,54,74–89}.

Figura 9. Redes de coocurrencia de palabras claves de los 30 artículos incluidos para el análisis del primer objetivo

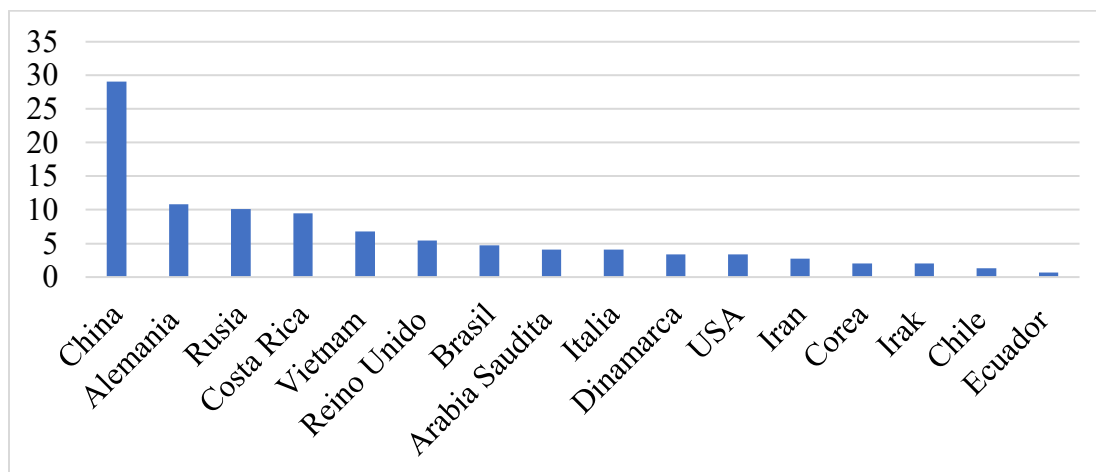


Fuente: elaboración propia a partir del programa VOSviewer con base en las referencias ^{5,6,14,25,26,31,33,35–37,43,50,53,54,74–89}

De igual manera, los artículos incluidos muestran una mayor producción científica de las mutaciones del gen ATP7B de la EW en la región de China, representando el 29% de la producción incluida del período del 2020 al 2025, como se muestra en el **Gráfico 1**. Además, Ecuador representa el país con la menor producción científica del tema estudiado junto con Chile, Irak y Corea. En el caso de Costa Rica, esta se posiciona en el cuarto lugar con una producción científica de un 9%, representando un porcentaje significativamente alto con respecto a los artículos incluidos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión^{5,6,14,25,26,31,33,35–37,43,50,53,54,74–89}.

Esta concentración de la producción científica sobre las mutaciones de la EW en estos países es, potencialmente, debido a la alta prevalencia de esta patología en estas regiones, donde se presentan cifras de 6,21:100.000 y 6:100.000 en China y Costa Rica, respectivamente^{8,90}. Estos altos números les genera la necesidad de producir mayores investigaciones en la población de cada región que les permitan justificar sus altas tasas de prevalencia de esta enfermedad. Asimismo, el alto desarrollo tecnológico de países como China, Rusia y Alemania, les permite generar mayores estudios de cribado genético que les permite diagnosticar con precisión y, por lo tanto, generar estudios de las mutaciones relacionadas con la EW; esto justifica la posición de estos países en cuanto a la producción científica sobre dicho tema, como se observa en el **Gráfico 1**⁹¹.

Gráfico 1. Países con mayor producción científica de las mutaciones relacionadas con la EW, según los artículos incluidos del período del 2020 al 2025



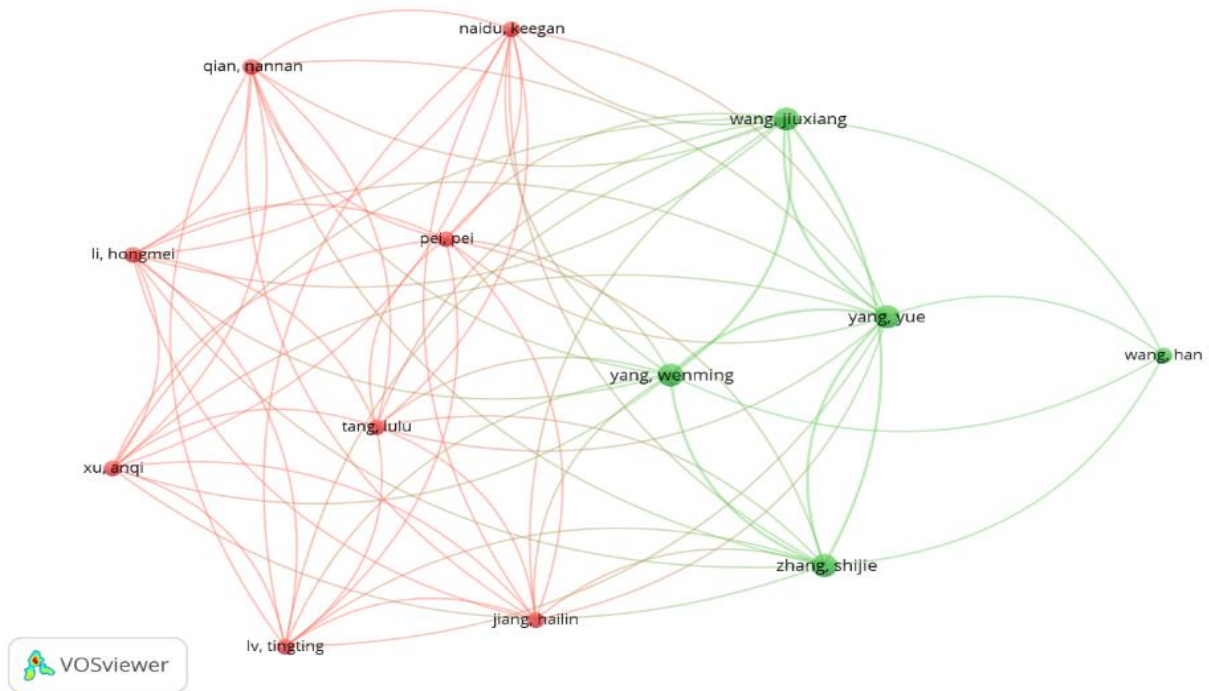
Fuente: elaboración propia con base en las referencias^{5,6,14,25,26,31,33,35–37,43,50,53,54,74–89}

En cuanto a los autores más productivos en el desarrollo de publicaciones científicas de las mutaciones de la EW, identificados dentro del período 2020 al 2025 fueron Yi Dong y Zhi-Ying Wu, participando en los mismos 3 artículos que se incluyeron en este estudio: “Challenges and suggestions for precise diagnosis and treatment of Wilson's disease”, “Latest innovations in the treatment of Wilson's disease” y “Pathogenicity of Intronic and Synonymous Variants of ATP7B in Wilson Disease”. Además, estos autores son de la región de China en donde se identificó la mayor producción científica según los artículos incluidos^{25,75,78}.

En la **Figura 10** se muestran las redes de coautoría obtenidos de los artículos estudiados en el análisis del primer objetivo, mediante el uso del programa bibliométrico VOSviewer. Los autores que presentan una mayor coautoría son grupos de investigación de Asia, específicamente de la región de China, lo que puede justificar la alta producción científica que se identificó en este país como se observa en el **Gráfico 1**, mostrando que el desarrollo de colaboraciones entre los autores genera una alta productividad a nivel de la investigación científica. Además, en la **Figura 11** se observa, entre los autores incluidos en la red de coautoría, una mayor productividad científica colaborativa por parte de los autores Jiuxiang Wang, Wenming Yang, Yue Yang y Shijie Zheng al presentar nodos y densidades con mayores tamaños en los mapas bibliométricos^{77,89}.

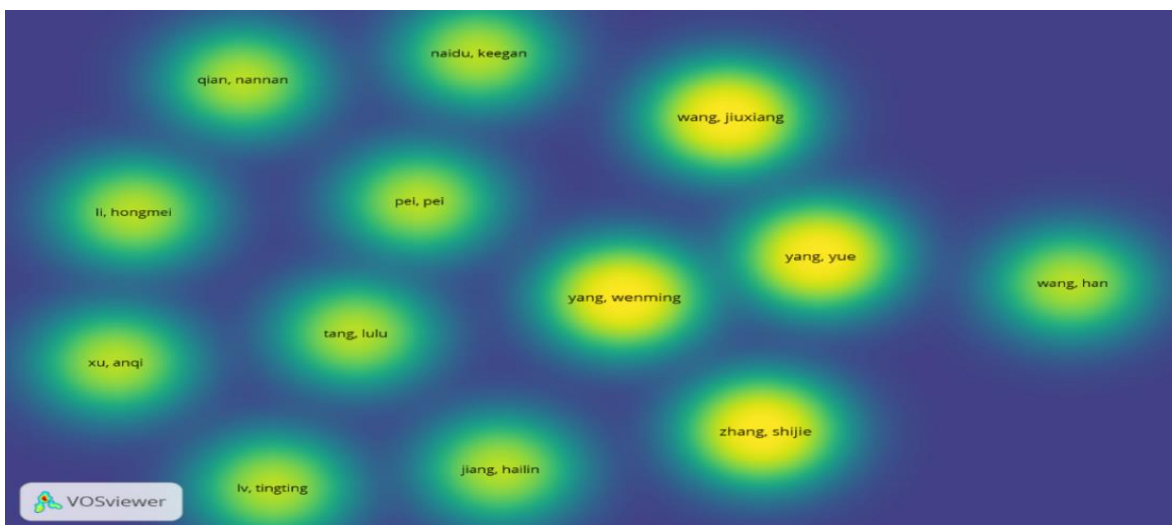
Esta concentración de la coautoría en Asia evidencia una disminuida participación científica de otras regiones del mundo, ya que se observa una predominante producción por parte de China, mientras que la participación de Latinoamérica fue limitada en este tema, además de las regiones de Europa y América, en general, que siguen presentando una producción científica menor que el de China. Este hallazgo representa un reto para que Latinoamérica genere más producciones investigativas de esta área de la ciencia y posicionarse entre los grupos con mayores publicaciones de la EW.

Figura 10. Redes de coautoría de los 30 artículos incluidos para el análisis del primer objetivo



Fuente: elaboración propia a partir del programa VOSviewer con base en las referencias^{5,6,14,25,26,31,33,35-37,43,50,53,54,74-89}

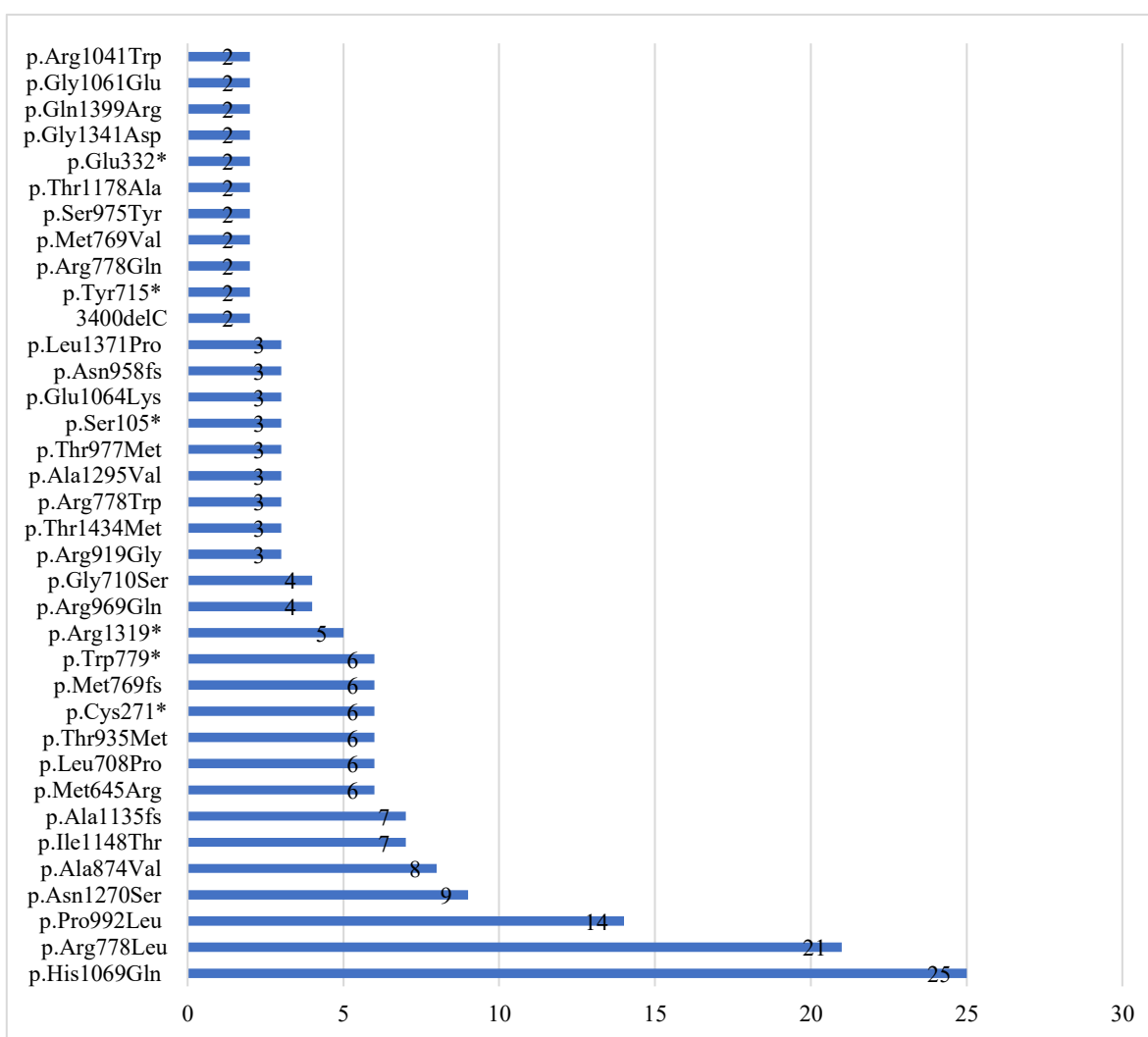
Figura 11. Visualización de la densidad de producción científica de los autores con mayor coautoría identificados en los artículos incluidos en el primer objetivo



Fuente: elaboración propia a partir del programa VOSviewer con base en las referencias^{5,6,14,25,26,31,33,35-37,43,50,53,54,74-89}

Por otra parte, se identificaron 81 variantes distintas del gen ATP7B causantes de la EW en los 30 artículos incluidos en este primer objetivo, siendo las mutaciones p.His1069Gln, p.Arg778Leu y p.Pro992Leu las principales al ser las más reportadas en dichos artículos, presentando una frecuencia de 83%, 70% y 47% de los artículos, respectivamente. La frecuencia de aparición de estas mutaciones se muestra en el **Gráfico 2**, en el cual se incluyeron solamente las mutaciones con una frecuencia de aparición mayor al 3%, es decir, que aparecieran en más de un artículo^{5,6,14,25,26,31,33,35–37,43,50,53,54,74–89}.

Gráfico 2. Frecuencia de aparición de las distintas mutaciones reportadas en los 30 artículos incluidos en el análisis del primer objetivo



Fuente: elaboración propia con base en las referencias^{5,6,14,25,26,31,33,35–37,43,50,53,54,74–89}

Esta identificación de la frecuencia de mutaciones en las distintas regiones del mundo permite al presente estudio determinar los perfiles genéticos más comunes de los pacientes con EW y la respuesta farmacológica reportada en las investigaciones internacionales. De esta forma, es posible generar un potencial algoritmo genético a nivel nacional que permita predecir la respuesta al tratamiento por parte del paciente y proporcionar una terapia más personalizada y precisa, con el fin de evitar los efectos no deseados (ver **Tabla 4**) de los tratamientos farmacológicos disponibles, que incluyen hasta el empeoramiento de la enfermedad, y evitar también el fracaso de la terapia empleada⁴⁸.

De esta manera, la mutación p.His1069Gln es una de las más comunes reportadas en la EW a nivel mundial, con gran predominancia en los países de Europa y en América de Norte. Dicha mutación se ha asociado altamente con la presentación neurológica de la enfermedad; además, es la más prominente, especialmente en el contexto de investigaciones para terapias moleculares dirigidas a restaurar la función proteica del ATP7B, siendo un objetivo clave de las terapias de corrección genética^{5,14,25,26,33,37,43,53,54,74,75,79–83,86–88}.

A su vez, la segunda mutación más frecuente del estudio fue p.Arg778Leu y a nivel global, junto con p.His1069Gln, se reporta con gran frecuencia en países de Asia, principalmente en China; sin embargo, también tiene una alta frecuencia de aparición en países como Corea del Sur, Taiwán, Japón, Vietnam y Hong Kong. Esta mutación también se ha asociado con la presentación neurológica de la enfermedad y también ha sido un objetivo clave en el estudio de las terapias de corrección genética. Además, esta mutación es reportada como una hotspot de la población china. De la misma manera, la variante p.Pro992Leu resulta predominante en la región de China y también se ha reportado en pacientes del norte de India, Corea del Sur, Taiwán y Vietnam^{14,26,35,43,53,74,76,79–83,85–87}.

Por otro lado, la mutación p.Asn1270Ser es la cuarta con mayor frecuencia de aparición del presente estudio con un porcentaje de 30% de los artículos incluidos y es la más frecuente a nivel de Costa Rica. Lo anterior se reporta como un posible efecto fundador de ascendencia italiana, que es consecuencia del aislamiento de ciertas comunidades en donde las mutaciones raras pueden ser más comunes y, por lo tanto, es más frecuente contraer enfermedades genéticas autosómicas recesivas. Los casos reportados de esta variante son predominantemente de la presentación hepática de la EW. Esta mutación también se ha

observado con frecuencia en regiones como Oriente Medio, Asia Meridional, Irán y Corea del Sur^{8,33,36,74,79}. En China, esta mutación se ha descrito en pacientes con EW que presentan una edad de inicio más temprana de la enfermedad y no se ha reportado en pacientes de Europa o América del Norte^{53,92,93}.

De esta forma, este hallazgo de la gran frecuencia que presenta la mutación p.Asn1270Ser en Costa Rica es clave para el inicio del establecimiento de un algoritmo genético que permita predecir las respuestas al tratamiento por parte de los pacientes con EW, según lo reportado en la producción científica internacional. Sin embargo, la gran variabilidad genética en las distintas regiones del mundo, que se identificó en esta investigación, dificulta la estandarización universal de los tratamientos disponibles, ya que no se han reportado estudios sobre la relación genotipo/respuesta-farmacológica de la EW para la mutación p.Asn1270Ser, el cual es la principal causante de dicha patología a nivel local^{8,36}.

Esta restringida información, acerca de las posibles relaciones genotipo/respuesta-farmacológica en la EW, limita la posibilidad de generar, para el presente estudio y para la investigación local, evidencia científica que respalde el desarrollo de algoritmos genéticos que permitan optimizar las estrategias terapéuticas actuales de Costa Rica. Además, el estudio bibliométrico reveló una limitada producción científica a nivel de Latinoamérica, con solo un par de artículos extraídos de Costa Rica, resaltando la necesidad de que esta región aumente la producción científica en cuanto a las mutaciones de la EW, con el fin de generar más evidencia propia del país que permita respaldar la práctica clínica de la farmacogenómica^{2,36,37,58}.

Por otra parte, se observó con el análisis bibliométrico una mayor producción científica sobre las mutaciones de la EW por parte de los grupos de investigación de la región de China, en donde también se han reportado casos de dicha patología con la mutación p.Asn1270Ser. Este hallazgo les concede a las publicaciones de China una gran importancia como objetivo de estudio para las investigaciones locales con un enfoque en la mutación p.Asn1270Ser, ya que, al presentar la misma variante genética de interés, genera la necesidad de realizar una búsqueda ampliada de las publicaciones de esta región, es decir, aumentar los criterios de inclusión como lo son el rango de años e incluir el idioma de la región. Lo anterior, con el

fin de determinar la presencia de la producción científica que relacione el genotipo/respuesta-farmacológica de la EW⁵³.

Asimismo, los hallazgos del análisis de este primer objetivo mostraron una limitada producción científica sobre las mutaciones de la EW por parte de Latinoamérica, una gran heterogeneidad de la distribución mundial de las variantes genéticas de esta patología y la ausencia de estudios que evidencien la posible relación genotipo/respuesta-farmacológica de la EW. Sin embargo, los hallazgos en cuanto a la relación genotipo-fenotipo de este estudio contribuyen en la complementación del enfoque terapéutico para los pacientes con EW, siendo la mutación p.Asn1270Ser de manifestación hepática predominantemente y la que prevalece en Costa Rica^{36,50,56}.

4.2. Análisis del objetivo 2. Describir la evolución de la farmacogenómica según la evidencia científica publicada en el período 2020-2025, destacando su posible aplicación en la Enfermedad de Wilson.

El gran avance de la tecnología genómica en la actualidad le ha brindado un mayor auge al campo de la farmacogenómica, permitiendo abrirle el camino para el estudio de la relación entre la respuesta a los tratamientos farmacológicos y las variantes genéticas individuales. Los estudios de asociación de todo el fenoma, la secuenciación del exoma completo y la secuenciación del genoma completo, son algunos de los avances que le han concedido la gran importancia que tiene la farmacogenómica hoy en día; sin embargo, este ha tenido que recorrer una gran trayectoria para permitir su evolución⁹⁴. De esta forma, a continuación, se describe el progreso que ha tenido la farmacogenómica para alcanzar lo que es hoy en día, con el fin de describir su evolución general y los países más productivos y desarrollados en cuanto a esta rama.

La farmacogenómica ha tenido un avance significativo en los últimos años y ha sido aprobada por la FDA para terapias agnósticas a la histología, en las que los fármacos se indican en función de la presencia de alteraciones genéticas específicas en lugar del tejido de origen del tumor. Esta aplicación de la farmacogenómica en enfermedades como el cáncer, le brinda un gran potencial para ser estudiada en la EW, el cual presenta una base genética

establecida y mutaciones bien catalogadas^{28,89,95}. Es por lo descrito anteriormente que el análisis de este segundo objetivo busca detallar la evolución internacional de la farmacogenómica, con el fin de evaluar su aplicación a la EW.

De esta manera, se extrajeron un total de 30 artículos para el análisis de este segundo objetivo, que describen los avances internacionales de la farmacogenómica a nivel general durante el periodo de 2020 y 2025. Como se observa en la **Figura 12**, durante el 2020 se desarrollaron novedosas tecnologías de genotipado como la plataforma DMETTM capaz de analizar una amplia gama de polimorfismos de genes relacionados con la función ADME; además, se destaca que las sociedades de farmacogenómica han desarrollado guías clínicas para al menos 48 fármacos sustrato de CYP2D6 y se ha aplicado esta disciplina en pediatría y en regiones como España⁹⁶⁻⁹⁹.

Figura 12. Línea temporal de la evolución internacional de la farmacogenómica



Fuente: elaboración propia con base en las referencias⁹⁶⁻¹²⁵

En el 2021 se describieron avances como la integración de la Secuenciación del Genoma Completo para la identificación de variantes farmacogenómicas, se realizaron estudios comparativos sobre el tratamiento antidepresivo guiado por farmacogenómica versus el tratamiento estándar en farmacias comunitarias, también se desarrolló un tutorial para la integración de la fenotipo conversión de CYP2D6 en la farmacogenética clínica, que es el cambio en el fenotipo metabólico de un individuo sin un cambio en el genotipo; y se realizaron estudios para la aplicación de la farmacogenómica a enfermedades específicas como la hipercolesterolemia familiar^{108,109,112,119,121,122}.

Durante el año 2022 se identificaron avances en la región de América Latina y del Caribe describiéndose una mayor consciencia sobre la aplicación de la farmacogenómica por parte de los médicos; a su vez, se determinó que la "necesidad de directrices, procesos y protocolos para la aplicación clínica" fue la principal barrera para la implementación de la farmacogenómica en esta región. Además, se describieron avances de la aplicación de esta disciplina en las áreas de oncología y pediatría, realizando el genotipado del gen DPYD y la evaluación de la actividad de CYP2D6, respectivamente. Asimismo, se detalla un gran avance en la región de Asia, con Tailandia adoptando la farmacogenómica para cáncer, enfermedades raras y en la práctica clínica de rutina^{100,107,111,113}.

En el 2023 se realizaron ensayos de implementación utilizando un panel farmacogenético de 12 genes para prevenir reacciones adversas a medicamentos, se implementaron pruebas genotípicas de DPYD para guiar la dosificación de fluoropirimidinas en oncología y prevenir la toxicidad, y España aprobó su primer catálogo nacional de pruebas farmacogenómicas con los criterios de indicación clínica para cada prueba^{114,116}. Mientras, en el 2024 se publicó una guía para el genotipo CYP2B6 y la dosificación de Metadona, hubo guías detalladas para la implementación del genotipado DPYD para fluoropirimidinas sistémicas en la práctica clínica, y se realizaron estudios sobre la distribución global de alelos clínicamente relevantes de CYP2C8 y sus consecuencias funcionales^{102,104,105,123–125}.

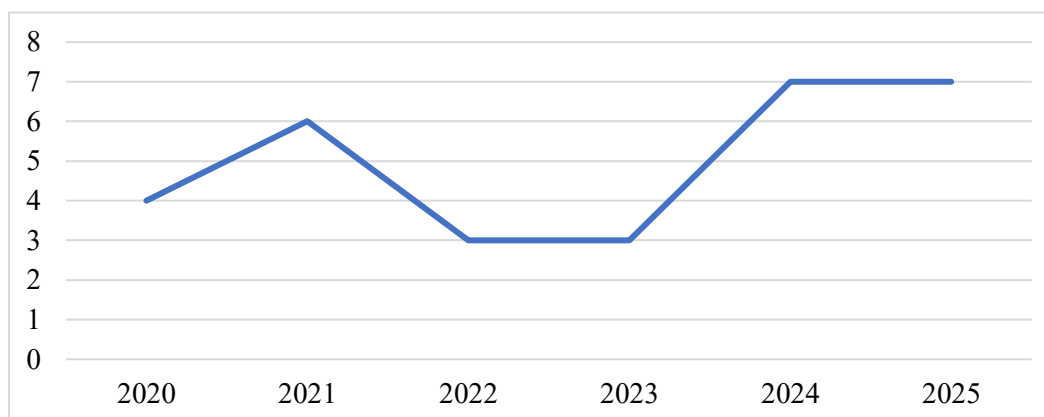
Finalmente, en el 2025 se muestran avances de la farmacogenómica en el área de cardiología describiéndose los marcadores farmacogenómicos asociados con la prolongación del QT inducida por fármacos. También, se detalla una revisión que examina el papel de las influencias genéticas en la respuesta a medicamentos psicotrópicos en niños, observando una

aplicación de dicha disciplina en neurología pediátrica. Además, se describe que el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC) sigue avanzando para evolucionar la farmacogenómica clínica a nivel mundial^{101,103,106,115,117,118,120}.

En resumen, los avances internacionales de la farmacogenómica muestran un gran progreso de esta disciplina, en donde se puede observar la transición del desarrollo de tecnologías para la implementación clínica de la farmacogenómica hacia la aplicación clínica a enfermedades específicas y en ciertas especialidades como la oncología. Además, la descripción del estado en Latinoamérica y en el Caribe, muestran las barreras que se deben de sobrepasar para impulsar la implementación clínica de la farmacogenómica en esta región, dándole un enfoque a las futuras investigaciones en generar protocolos y guías locales para establecer esta disciplina en la práctica clínica.

Por otra parte, el análisis bibliométrico de estos artículos mostró una mayor producción científica extraída de los años 2021, 2024 y 2025 con cifras de 20%, 23% y 23% de los artículos incluidos, respectivamente; mientras que los años 2020, 2022 y 2023 tuvieron cifras de 13%, 10% y 10%, respectivamente⁹⁶⁻¹²⁵. Esta irregularidad en la evolución de la farmacogenómica mostrada en el **Gráfico 3**, en donde inicia con un crecimiento considerable entre 2020-2021, tuvo un declive entre 2022-2023 y volvió a elevar el número de publicaciones entre 2024-2025, es posiblemente debido a los efectos postpandemia por COVID-19, que tuvo un gran impacto en la práctica clínica habitual. Se reporta que desde finales del 2020 hasta inicios del 2022 surgieron diversas revisiones por parte de investigadores del campo de la farmacogenómica para su aplicación a las terapias disponibles para el COVID-19, en donde concluyeron que la evidencia disponible para las interacciones farmacogenómicas de los fármacos utilizados para esta patología no eran suficientemente sólidas para su análisis; esto puede justificar el crecimiento inicial y el declive de las producciones sobre farmacogenómica, respectivamente¹²⁶.

Gráfico 3. Descripción gráfica de la producción científica sobre farmacogenómica durante el período 2020-2025



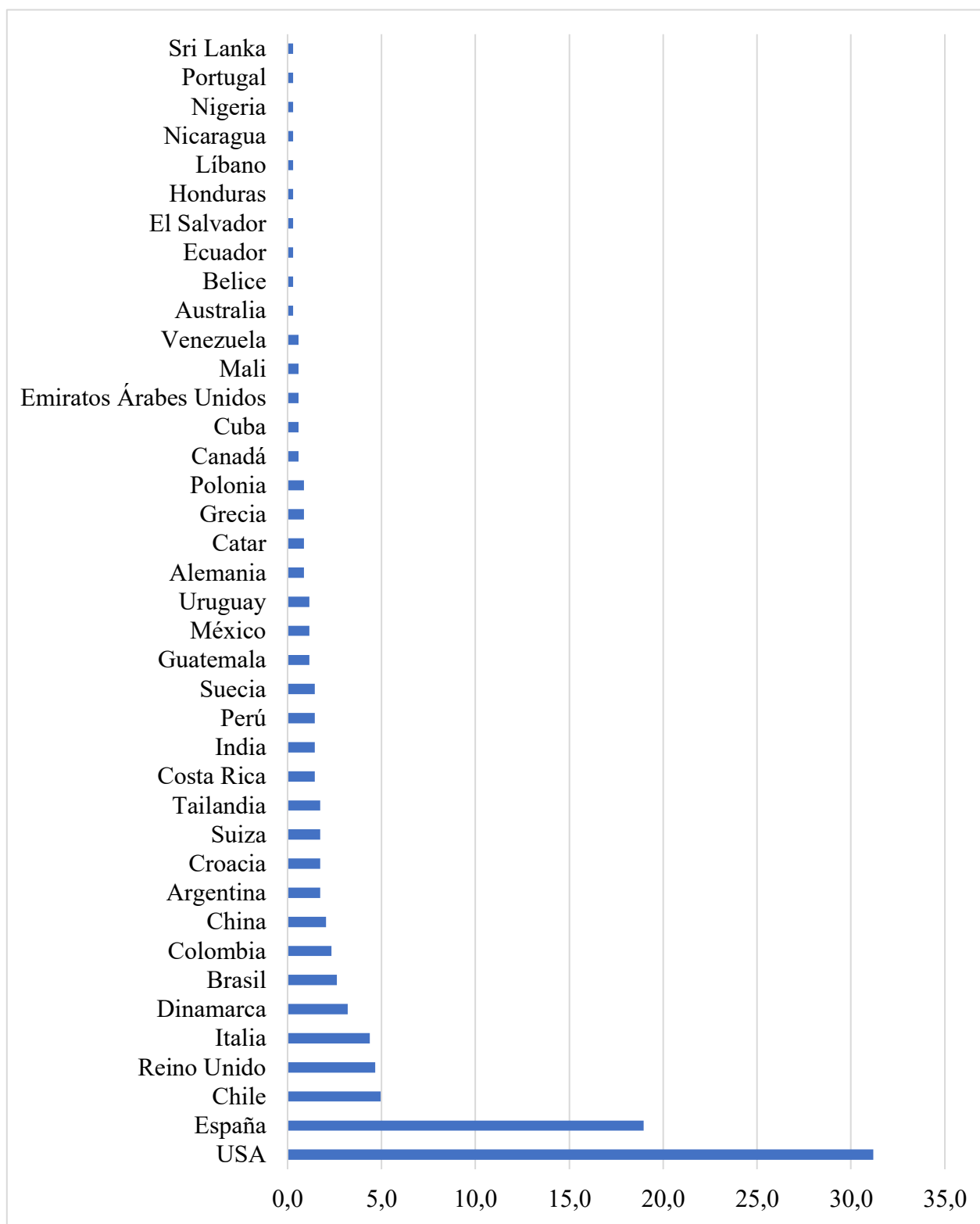
Fuente: elaboración propia con base en las referencias⁹⁶⁻¹²⁵

Sin embargo, este comportamiento mostrado en el **Gráfico 3**, evidencia que en estos últimos años el estudio de la farmacogenómica ha retomado el gran auge que tuvo entre el 2020-2021, lo que demuestra su gran avance actual y viabilidad para ser estudiada en la EW⁹⁶⁻¹²⁵. Esto resulta en una gran oportunidad para la comunidad científica, principalmente para la población investigativa costarricense, considerando su posición como el país con la mayor incidencia mundial de la EW, con el fin sumergirse en esta área que se encuentra en estado exploratoria; permitiéndoles contribuir en el avance de la producción científica global y en el aumento de las evidencias científicas que respalden la aplicación de la farmacogenómica en la EW⁴⁷.

De los artículos extraídos del período del 2020 al 2025, las revistas Genes, International Journal of Molecular Sciences y Pharmacogenomics fueron de las que se extrajeron una mayor cantidad de las publicaciones incluidas en este segundo objetivo; un total de 3 artículos fueron extraídos de cada una de estas revistas. Se observa una predominancia de revistas de genes, biología molecular y de farmacogenómica, lo que muestra la alta producción de estos tipos de revistas en investigaciones de farmacogenómica. Este hallazgo el brinda a futuros estudios locales e internacionales los puntos de búsqueda de producciones científicas con un enfoque en la farmacogenómica, facilitando los procesos de exploración en las bases de datos⁹⁶⁻¹²⁵.

Respecto a la producción científica por parte de los autores, los resultados muestran que los grupos de investigación de América del Norte, específicamente USA, es la región con mayor producción en cuanto a farmacogenómica, como se observa en el **Gráfico 4**, representando el 31% de la producción científica entre las publicaciones incluidas del 2020-2025. Mientras que países como Australia, Belice, Ecuador, El Salvador, Honduras, Líbano, Nicaragua, Nigeria, Portugal y Sri Lanka muestran la menor producción científica con cifras de 0,3% cada uno. Además, la producción de Latinoamérica fue limitada al extraerse únicamente un artículo relacionado con farmacogenómica y, en la cual, participaron 5 autores de Costa Rica, representan un 1,5% de la producción científica incluida⁹⁶⁻¹²⁵.

Gráfico 4. Porcentaje de producción científica en farmacogenómica de los países, según los artículos incluidos del período del 2020 al 2025



Fuente: elaboración propia con base en las referencias⁹⁶⁻¹²⁵

En la **Figura 13** se muestran las redes de coautoría obtenidas del análisis bibliométrico de los artículos estudiados en el segundo objetivo. Los resultados muestran una mayor coautoría por parte de la región de España, observando una mayor correlación entre los autores Gil-Rodríguez Almudena, Carracedo Ángel, Maroñas Olalla y Recarey-Rama Sheila, quienes pertenecen a dicho país^{96–125}. No se obtuvo coautoría por parte de los grupos de investigación de USA, a pesar de ser el país con mayor producción científica entre las publicaciones incluidas en el estudio. Este contraste es posiblemente debido a que esta región presenta mayores grupos de investigación, al ser el país con la mayor producción científica a nivel global; de esta forma hay mayores grupos de investigación que trabajan de forma independiente generando mayor producción científica pero no coautoría entre ellos¹²⁷.

Figura 13. Redes de coautoría de los 30 artículos incluidos para el análisis del segundo objetivo



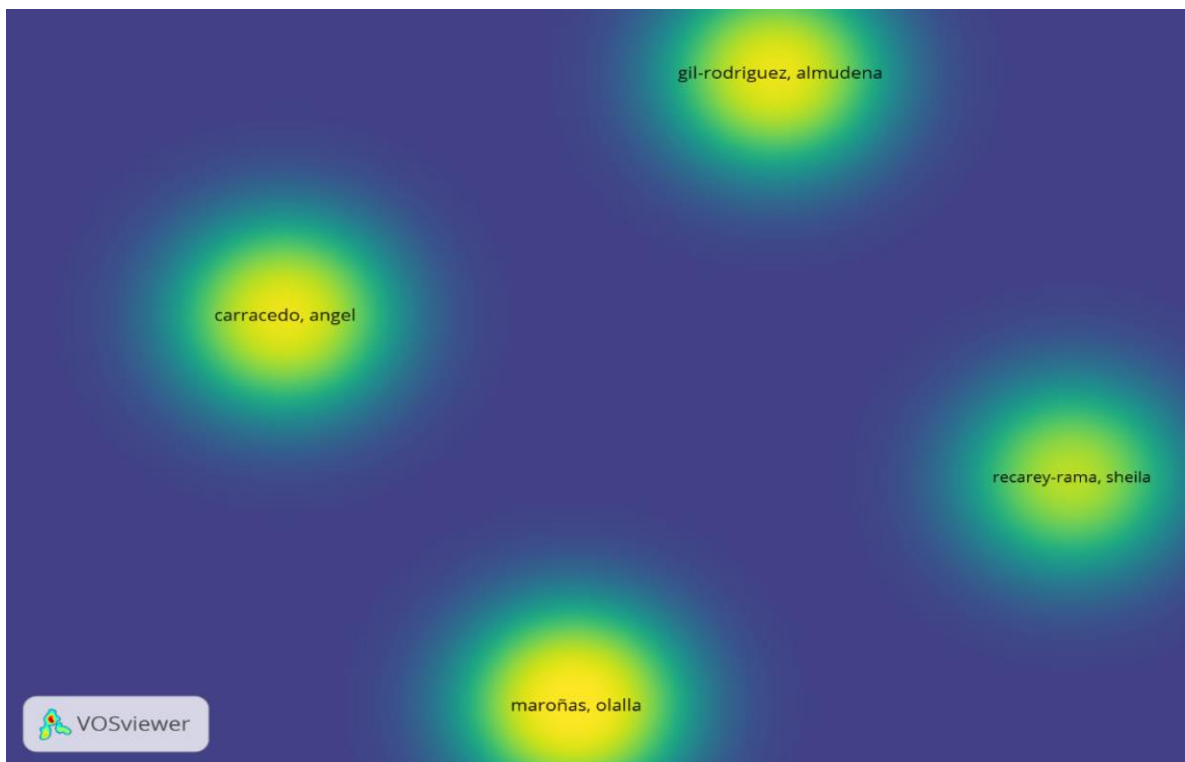
Fuente: elaboración propia a partir del programa VOSviewer con base en las referencias^{96–125}

Además, la red de coautorías mostró, predominantemente, grupos de investigación especializados en genómica, farmacogenómica, genética, medicina genómica, e investigación biomédica sobre enfermedades raras; con dos autores especializados en

enfermedades raras. Sin embargo, a pesar de haber grupos de investigación sobre esta categoría de enfermedades, los estudios de farmacogenómica aplicada a la EW son prácticamente nulas, al no encontrarse publicaciones durante el proceso de búsqueda de artículos, aplicando los criterios de búsquedas establecidos. Esto demuestra que hay una mayor tendencia de estudio de la farmacogenómica dirigida a otras patologías con mayor prevalencia que la EW^{103,112,114,115}.

Asimismo, de los autores con mayor coautoría, Maroñas Olalla presenta la mayor producción científica entre los autores de los artículos incluidos en este segundo objetivo, como se muestra en la **Figura 14** en la que se observa una mayor densidad de este autor, con una participación en la producción científica de 4 artículos; mientras que Gil-Rodríguez Almudena y Carracedo Ángel participaron en la producción de 3 artículos y Recarey-Rama Sheila en el desarrollo de 2 artículos, mostrando densidades menores^{103,112,114,115}.

Figura 14. Visualización de la densidad de producción científica de los autores con mayor coautoría identificados en los artículos incluidos en el segundo objetivo

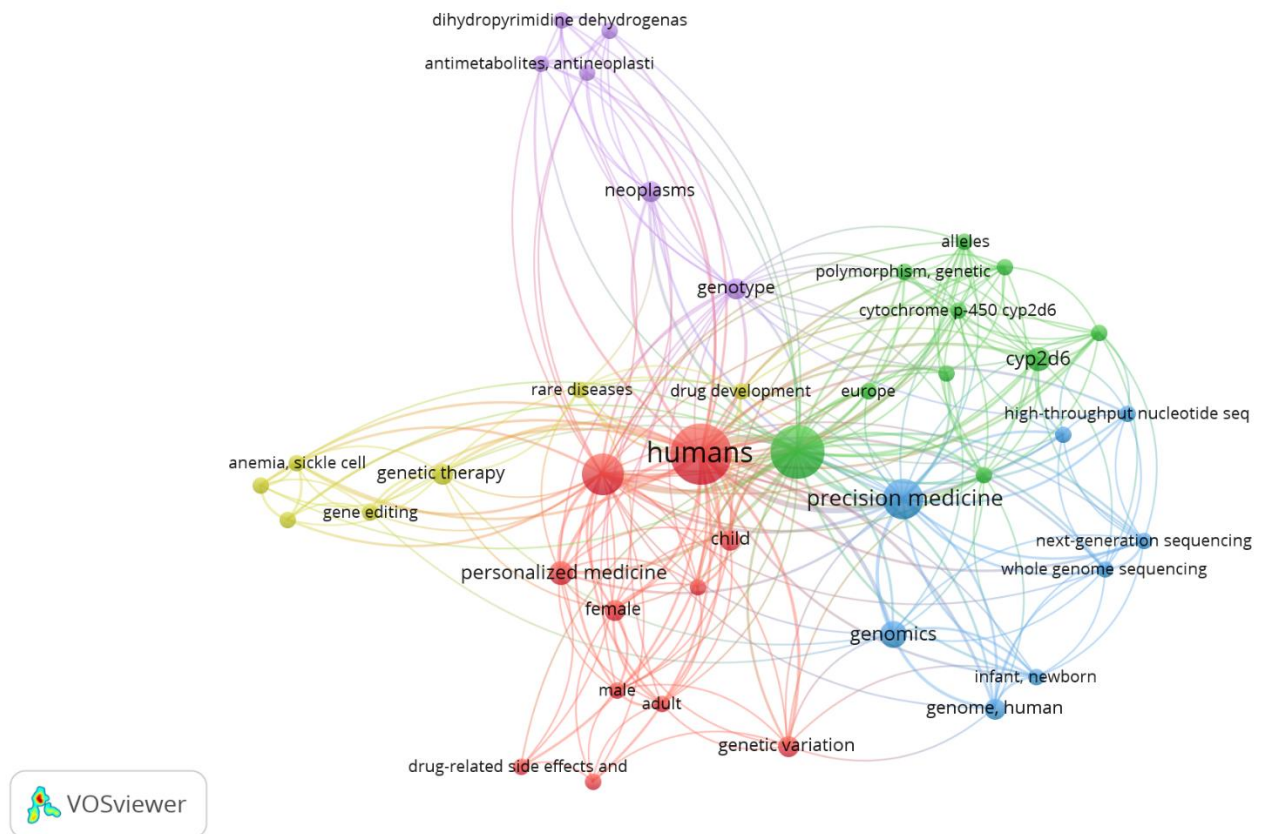


Fuente: elaboración propia a partir del programa VOSviewer con base en las referencias⁹⁶⁻¹²⁵

Estos resultados permiten identificar el país más desarrollado en cuanto a la producción científica sobre farmacogenómica, haciendo posible que futuras investigaciones, con enfoques en el desarrollo de la farmacogenómica aplicada a la EW u otras enfermedades candidatas, dispongan de los puntos de referencia con las que pueden aliarse o, puramente, indagar más en las publicaciones de estas regiones. Además, el hallazgo de los autores con especialización en investigación biomédica de enfermedades raras y del autor más productivo en farmacogenómica, del período del 2020 al 2025, es un resultado clave para Costa Rica y otras regiones de Latinoamérica para realizar colaboraciones investigativas con dichos autores; que resulta de gran viabilidad dada a la destacada producción científica de estos y el hecho de que compartan el mismo idioma. Esto, como una oportunidad estratégica para implementar una optimización en los tratamientos personalizados y llevar la evolución de las estrategias terapéuticas locales a otro nivel.

Por otro lado, en la **Figura 15** se muestran las redes de coocurrencia de las palabras claves obtenidas a partir del análisis bibliométrico de los 30 artículos incluidos en este segundo objetivo. Se observan 5 clusters de palabras claves extraídas de los artículos, de las cuales el rojo muestra palabras claves relacionadas con la medicina personalizada, incluyendo la farmacogenómica, aplicada a las distintas poblaciones; el cluster azul se enfoca en medicina de precisión mediante el estudio genómico; en el cluster verde se observa un enfoque de palabras claves relacionadas con el estudio de la respuesta farmacológica por medio de la farmacogenética y la región de Europa; mientras que el cluster morado se relaciona con el estudio del genotipo y biomoléculas; y el cluster amarillo muestra palabras claves con enfoque en la edición de genes de la terapia genética dirigida.

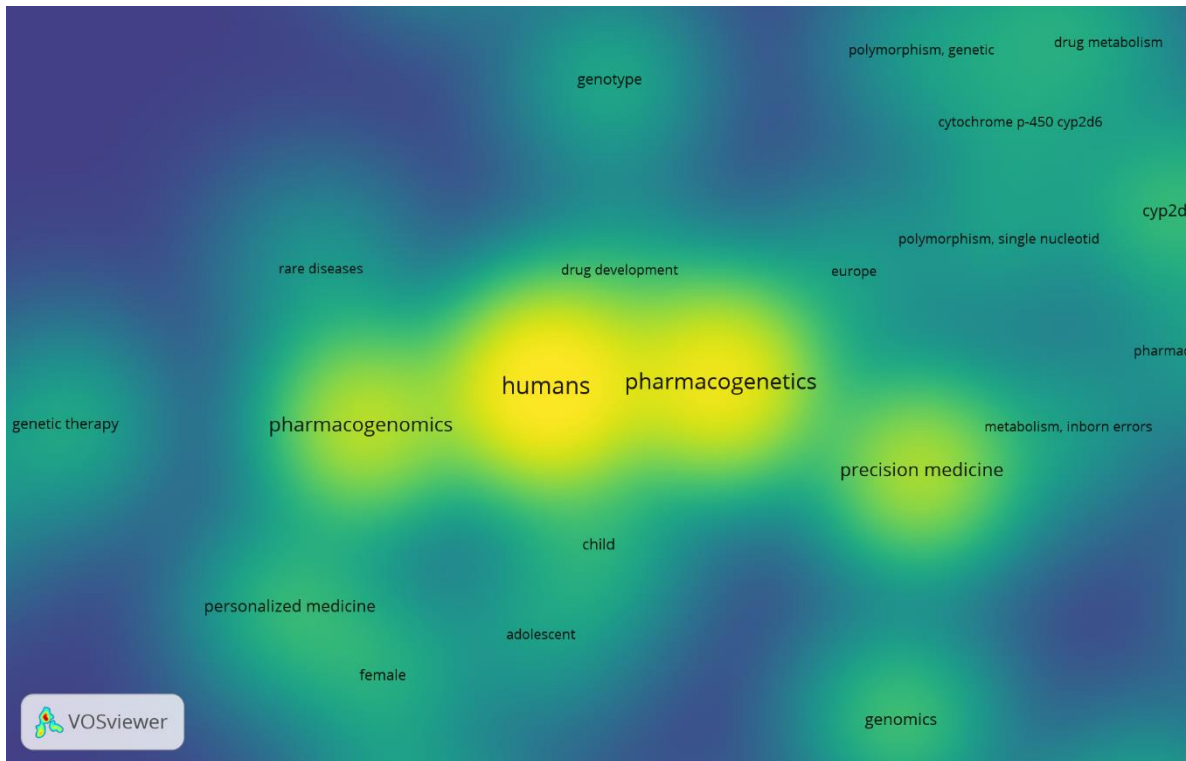
Figura 15. Redes de coocurrencia de palabras claves de los 30 artículos incluidos para el análisis del segundo objetivo



Fuente: elaboración propia a partir del programa VOSviewer con base en las referencias⁹⁶⁻¹²⁵

En la **Figura 16**, se pueden observar las palabras claves más destacadas de los artículos incluidos, siendo “humans”, “pharmacogenetics”, “pharmacogenomics” y “precision medicine” las palabras con mayor frecuencia de aparición en las publicaciones del 2020 al 2025, observando una densidad mayor de estas en el mapa bibliométrico. Las conexiones expuestas en el mapa muestran que las investigaciones incluidas tienen un enfoque en la aplicación de la farmacogenómica y la farmacogenética en poblaciones humanas, que buscan optimizar las estrategias de tratamiento mediante la medicina personalizada. La ausencia del término “Enfermedad de Wilson” en estos estudios resulta ser una oportunidad o impulso para Costa Rica para que genere mayor producción científica enfocada en esta patología y en la farmacogenómica, aprovechando su estado de país con mayor incidencia de la enfermedad^{47,96-125}.

Figura 16. Visualización de la densidad de las palabras claves con mayor predominancia en los artículos incluidos en el segundo objetivo



Fuente: elaboración propia a partir del programa VOSviewer con base en las referencias⁹⁶⁻¹²⁵

Esta concentración de palabras claves, observadas en la **Figura 16**, muestra una predominancia de términos vinculados a farmacogenética, medicina personalizada, variantes genéticas y terapias dirigidas, reflejando una mayor orientación, de los estudios incluidos, hacia la identificación de biomarcadores genómicos y su aplicación en tratamientos individualizados. Sin embargo, el análisis bibliométrico muestra una nula presencia de publicaciones que vinculen la EW con la farmacogenómica, sugiriendo que, a pesar del gran avance general de esta disciplina, su aplicación específica en esta patología hereditaria sigue siendo limitada.

De esta forma, el análisis bibliométrico realizado para este segundo objetivo determinó una limitada o prácticamente nula producción científica acerca de la aplicación de la farmacogenómica en la EW dentro del período del 2020 al 2025. Sin embargo, en la actualidad este enfoque de la medicina ha tenido un gran avance global en su aplicación en

otras enfermedades candidatas, como lo es el cáncer. El hecho de que la farmacogenómica ha sufrido un gran crecimiento en los últimos años y que también se cuentan con numerosos estudios de la EW, resulta una oportunidad para la población científica global en innovar en este vacío, principalmente para Costa Rica que presenta la incidencia más alta de esta enfermedad^{47,95}.

A pesar de que no se hallaron estudios de la aplicación de la farmacogenómica en la EW, hay publicaciones que muestran avances prometedores para la aplicación de esta disciplina en esta enfermedad hereditaria. De esta forma, a continuación, se detallan cronológicamente los hallazgos que pueden contribuir en gran medida a la evolución de las terapias personalizadas en la EW, y los cuales pueden ser aprovechados por la comunidad científica de diferentes regiones del mundo para adaptar los avances globales de la farmacogenómica a esta patología específica.

Iniciando en el 2020, las terapias personalizadas que comienzan a experimentar un mayor auge son las terapias genéticas dirigidas, principalmente la edición genética con la tecnología CRISPR/Cas9 que busca reparar la alteración genética de la EW. En los últimos años, esta estrategia se ha empleado en la corrección genética de varias enfermedades en modelos animales o células aisladas; la EW resulta ser una buena candidata para esta estrategia terapéutica al presentar mutaciones puntuales de gran frecuencia como lo es la variante p.His1069Gln. Sin embargo, el número elevado de mutaciones que se presenta en esta patología dificulta el uso de una única herramienta de edición genética para tratar a todos los pacientes del mundo con EW, ya que esta tecnología es configurada para dirigirse a un solo punto del gen^{29,75,83,128}.

Durante el 2021, los estudios de la EW se enfocaron en la optimización de los tratamientos orales, desarrollando nuevas moléculas con distintos mecanismos de acción, como el tetratiomolibdato de bis-colina, el cual interfiere en la absorción intestinal del cobre y promueve la excreción biliar de esta. En este mismo año, se reportan estudios de la correlación genotipo-fenotipo de este trastorno hereditario, permitiendo la predicción del curso clínico de los pacientes con EW. Además, se estudiaron distintos métodos de diagnóstico con el fin de optimizar las estrategias para la identificación de la EW. De este modo, el pronóstico previo de los síntomas, según el perfil genético de los pacientes, ha

constituido una herramienta complementaria a la terapia personalizada, al poder brindar tratamientos farmacológicos más dirigidos y la posibilidad de cubrir la variedad de síntomas que se pueden presentar en cada individuo, según los hallazgos de la correlación genotipo-fenotipo^{37,53,63}.

Por otra parte, en el 2022 se reportan estudios de caracterización clínica y de las mutaciones del gen ATP7B de la EW, que detallaron variantes más comunes de esta patología. Además, surgieron investigaciones más detalladas sobre la fisiopatología de la EW y, las cuales, sugirieron que con el tiempo se desarrollarían biomarcadores específicos y tratamientos mejorados para esta patología hereditaria. Estos avances permiten comprender a mayor profundidad cómo el mecanismo fisiopatológico de la EW contribuye al conocimiento de los genes involucrados en dicha patología dando un paso al desarrollo de las terapias personalizadas^{28,50,128}.

También, en este mismo año, se desarrollaron agentes quelantes de cobre optimizados como lo es la tetrahidrocloruro de trientina (TETA4), que ya ha sido aprobado por la FDA como dosis única diaria y ha demostrado no ser inferior a la d-penicilamina, al mostrar un perfil farmacológico más seguro. Conjuntamente, se reportan investigaciones sobre terapia génica del gen ATP7B empleando hepatocitos reprogramados que buscan aliviar la acumulación de cobre en modelos animales con EW. Estos avances contribuyen significativamente a las estrategias terapéuticas actuales, al mostrar la eficacia de agentes farmacológicos novedosas que previenen los efectos secundarios reportados y generando opciones de terapias más tolerables por los pacientes con EW, además de las terapias dirigidas que pueden corregir el defecto genético de esta patología hereditaria^{29,75}.

Por el lado del año 2023, se hallaron estudios que detallan la distribución étnica de las distintas mutaciones del gen ATP7B reportadas en la EW, proporcionando información de la amplia gama de variantes patógenas de esta enfermedad. Este avance en la investigación de la EW contribuye en el diagnóstico temprano de esta patología, al conocer las variantes que predominan en las distintas poblaciones, lo que es fundamental en las terapias personalizadas que buscan conocer el perfil genético para seleccionar el tratamiento más adecuado; además de que contribuye a estrategias terapéuticas adaptadas a la diversidad genética que se presenta en la EW⁷⁹.

Además, en el 2024, se han desarrollado estrategias terapéuticas dirigidas que buscan entregar el fármaco en el órgano afectado empleando vehículos de entrega conocidos como “proquelantes inteligentes”, que son activados cuando aumentan las cantidades de radicales libres en cierto órgano, como consecuencia de los altos niveles de cobre en la EW, permitiendo la liberación gradual del agente quelante. Esta novedosa estrategia terapéutica resulta significativamente prometedora, al minimizar los efectos tóxicos en otros órganos que pueden ser producidos por los agentes quelantes tradicionales con efecto sistémico. Este avance favorece la disponibilidad de nuevos tratamientos más seguros y eficaces para la EW¹²⁹.

En este mismo año se realizaron estudios de caracterización clínica y genética de pacientes con EW de inicio tardío, en los que se identificaron las variantes genéticas correlacionadas con la presentación tardía de la enfermedad. Este hallazgo proporciona información valiosa sobre la base genética y el diagnóstico de la EW, al identificar las mutaciones con función residual del gen ATP7B, permitiendo predecir el curso clínico de los pacientes con dichas mutaciones y poder determinar el inicio del tratamiento y la estrategia terapéutica más adecuada; además de evitar la toxicidad por sobretratamiento en fases preclínicas de la enfermedad⁸⁹.

Actualmente, en el 2025, se han extraído publicaciones enfocados en generar estrategias de diagnóstico más precisos, con el fin de detectar la enfermedad en una etapa precoz y poder brindar un tratamiento farmacológico eficaz. Métodos de diagnóstico como la cuantificación precisa de cobre no unido a ceruloplasmina, emplea cromatografía de intercambio aniónico fuerte que permite medir directamente la cantidad de ceruloplasmina y su contenido de cobre, superando las limitaciones de métodos diagnósticos previos. Esta evolución en las estrategias diagnósticas de la EW contribuye en gran medida a la detección temprana de la enfermedad, lo cual es un gran reto, debido a la variedad y complejidad de los síntomas que se pueden presentar en la EW y que pueden generar falsos positivos¹³⁰.

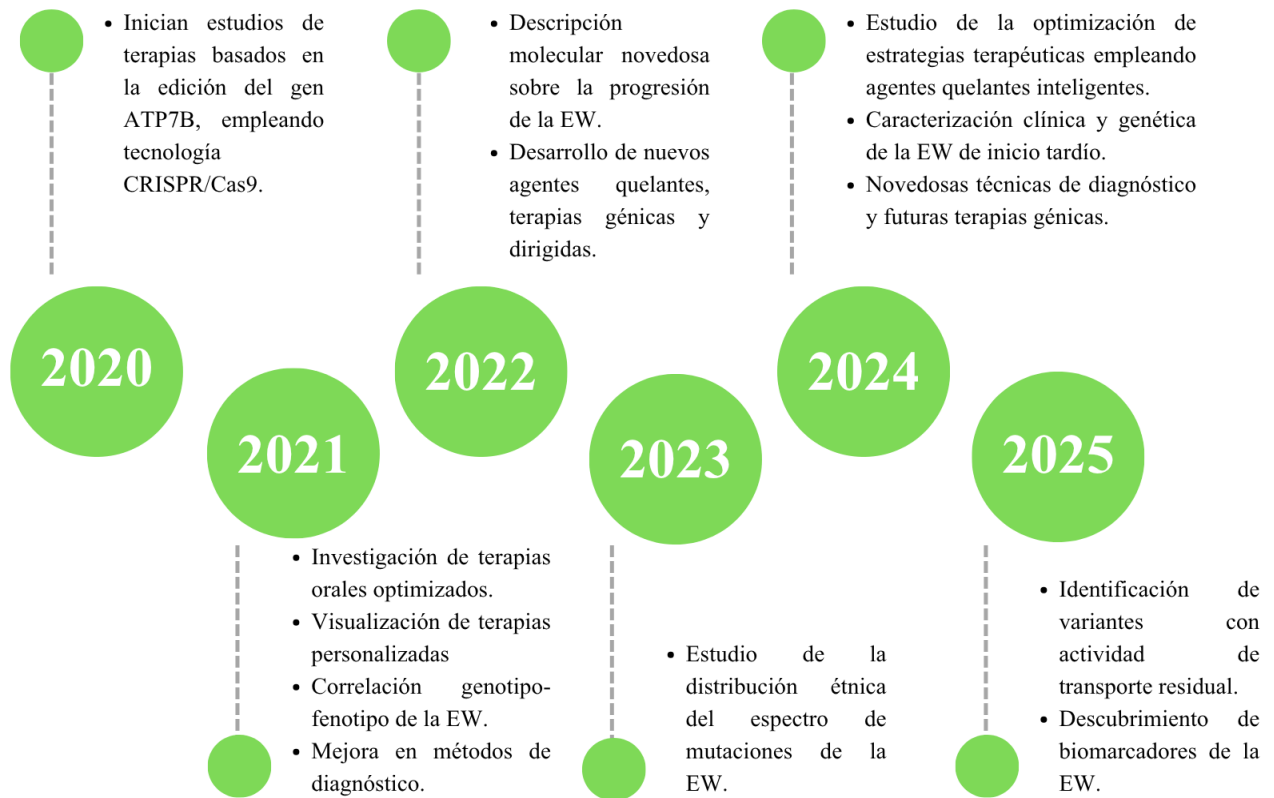
Del mismo modo, en este año también se realizaron estudios de las variantes de ATP7B en la EW con actividades de transporte residuales, determinando que las mutaciones p.Ser657Arg, p.Gly1061Glu y p.Gly1266Arg fueron las únicas tres del estudio, el cual incluyó 101 variantes genéticas de ATP7B, que presentaron inactivación completa del

transporte de cobre. Este descubrimiento le brinda una mayor relevancia al diagnóstico temprano de la EW, con el fin de identificar los casos más graves en donde las variantes presentes resultan en un inicio abrupto, al afectar completamente el transporte de cobre¹³¹.

Otro avance reciente que ha contribuido al desarrollo de las terapias personalizadas en la EW son los biomarcadores, que facilitan el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, al ser una patología con un amplio espectro clínico. Se han descrito nuevos biomarcadores para las manifestaciones generales, hepáticas y neurológicas de la EW, las cuales se detallan ampliamente en la literatura científica publicada; a pesar de no ser ampliamente usados en la práctica clínica, resultan ser prometedores para complementar el diagnóstico de la enfermedad y predecir el curso clínico del paciente, lo que contribuye a brindar el tratamiento más eficaz. Además, la identificación de estos biomarcadores, contribuye a las investigaciones en modelos experimentales diseñados para probar la eficacia de nuevas moléculas terapéuticas, al poseer puntos de referencias que permitan medir la efectividad de estos tratamientos¹³².

En resumen, las investigaciones del período del 2020-2025 de la EW muestran una transición de enfoques desde la genética y el diagnóstico hacia estrategias terapéuticas avanzadas y personalizadas y el desarrollo de biomarcadores terapéuticos, como se observa en la **Figura 17**. A pesar de que la farmacogenómica no ha sido enfocada suficientemente en la EW, se evidencia un claro avance hacia la farmacogenómica, al detallar cómo el perfil genético de un paciente puede afectar su fenotipo, visualizando las respuestas esperadas hacia los tratamientos disponibles. También, la caracterización de la amplia gama de variantes del ATP7B y el desarrollo de biomarcadores, permiten enfatizar las investigaciones de nuevas terapias de tratamiento para la EW en predecir la opción terapéutica más adecuada basado en el perfil genético.

Figura 17. Línea temporal de la evolución en investigaciones de la EW dirigidas hacia terapias personalizadas



Fuente: elaboración propia con base en las referencias^{28,29,37,50,53,63,75,79,83,89,128-132}

A pesar de que la farmacogenómica ha estado más enfocada en patologías de otras categorías, se han identificado publicaciones dentro del período analizado que detallan los aspectos genéticos de la EW, con enfoques en la descripción de la correlación genotipo-fenotipo, en la caracterización de las mutaciones de esta patología y en la investigación de terapias genéticas, más que en la predicción de la respuesta farmacológica. Esto representa una base potencial para futuras aplicaciones de la farmacogenómica a la EW, mostrando que la aplicación de esta disciplina en esta enfermedad hereditaria se encuentra en un estado exploratorio, pero que demuestra un alto potencial de desarrollo^{28,29,37,50,53,63,75,79,83,89,128-132}.

Además, la identificación de las distintas mutaciones y la predominancia de estas en las distintas regiones del mundo, simplifica el proceso de catalogar y caracterizar la diversidad de variantes genéticas que se pueden encontrar en la EW, algo que es necesario en la disciplina de la farmacogenómica. Esto resulta útil como precursor para la construcción

de los algoritmos genéticos necesarios para la transición hacia la predicción de la respuesta a agentes quelantes de cobre en la EW. Al mismo tiempo, también evidencia el gran potencial que tiene la aplicación de la farmacogenómica en esta enfermedad hereditaria que presenta sus bases genéticas bien establecidas^{28,53,79,89,131}.

Adicionalmente, el descubrimiento de nuevos biomarcadores terapéuticos de la EW, es un hallazgo clave para impulsar el desarrollo de la farmacogenómica, al proporcionar parámetros de referencias que permiten valorar la eficacia de los tratamientos analizados. De la misma manera, estos biomarcadores contribuyen en gran medida a la disminución del tiempo de estudio, al brindar valores que permiten determinar el desempeño de los fármacos estudiados, previniendo la larga espera al mejoramiento de los síntomas¹³².

En síntesis, los resultados obtenidos en este segundo objetivo afirman que la farmacogenómica ha mostrado una evolución significativa a nivel global durante el período del 2020 al 2025, demostrando ser un campo consolidado en expansión en la medicina moderna, con una alta aplicación en oncología. No obstante, su establecimiento en la EW continúa siendo primitivo, siendo una oportunidad para las futuras investigaciones sumergirse en este vacío, especialmente en contextos como el costarricense, en donde la incidencia de esta enfermedad es alta. La identificación y caracterización de las variantes genéticas relevantes de esta patología y la disposición de nuevos biomarcadores con asociación a la respuesta terapéutica posibilitan el curso hacia el desarrollo de estrategias farmacogenómicas aplicables a esta patología hereditaria.

4.3. Análisis del objetivo 3. Examinar la aplicabilidad de los avances internacionales en farmacogenómica para el tratamiento de la Enfermedad de Wilson en el contexto costarricense.

La EW resulta ser una buena propuesta para la aplicación clínica de la farmacogenómica, debido al claro establecimiento de las bases genéticas de esta enfermedad, la gran diversidad de variantes del gen ATP7B y la variabilidad de las respuestas al tratamiento, presentados por cada individuo ante los agentes quelantes de cobre y las sales de zinc disponibles. Los resultados obtenidos en el análisis de los objetivos 1 y 2 permiten

identificar minuciosamente las distintas mutaciones reportadas en la EW, describir la evolución global que ha tenido la farmacogenómica en el período del 2020 y 2025 y, mediante estos hallazgos, examinar la posible implementación de esta disciplina en el contexto costarricense.

Los resultados bibliométricos de los objetivos anteriores evidenciaron un crecimiento global de la farmacogenómica durante el período del 2020 al 2025, con una concentración de la producción científica en USA, y con un limitado hallazgo de la aplicación de esta disciplina en la EW. Sin embargo, se observó un predominio de estudios de esta enfermedad con enfoques predominantes en la identificación de las mutaciones del gen ATP7B, en la correlación genotipo-fenotipo de la patología, en el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas y en la experimentación de nuevas terapias génicas novedosas; siendo China el país más productivo en cuanto a la EW.

De los hallazgos obtenidos, las mutaciones p.His1069Gln, con mayor predominancia en poblaciones europeas y de América del Norte, p.Arg778Leu y p.Pro992Leu, con mayor concentración en Asia Oriental, y p.Asn1270Ser, más descrita en la región de Costa Rica y con escasos casos en China, fueron las mutaciones más reportadas en los estudios incluidos y a nivel global. Esto es evidencia de la gran heterogeneidad que existe en la distribución geográfica de las distintas variantes genéticas de la EW, lo que sugiere la necesidad de realizar estudios genéticos de esta patología a nivel local, que permitan abrir el camino al desarrollo de la farmacogenómica y, así, contribuir en los avances del sistema de salud de Costa Rica^{5,8,14,25,26,33,35-37,43,53,54,74-76,79-83,86-88,92,93}.

Sin embargo, una de las mutaciones más reportadas a nivel mundial, la variante p.Asn1270Ser, resulta ser también la más reportada en Costa Rica, con una alta prevalencia de la EW; esto puede situar al país como una población clave de interés para otras regiones en el desarrollo de estudios genéticos sobre la EW. La predominancia de esta variante genética en Costa Rica y la alta prevalencia de esta enfermedad en la región tiene importantes implicaciones científicas, ya que se presta para realizar investigaciones sobre la correlación genotipo-fenotipo y la predicción de la respuesta farmacológica por parte de investigadores internacionales al contar con numerosos casos de la enfermedad y, por lo tanto, se desarrollan

oportunidades para la población científica costarricense en generar colaboraciones investigativas y fortalecer la visibilidad científica nacional³⁶.

Además, el hecho de que la mutación más predominante en Costa Rica figure dentro de las variantes genéticas más comunes de la EW a nivel global, plantea la posibilidad de que los pacientes costarricenses compartan respuestas terapéuticas o perfiles farmacogenómicos comparables con los observados en otras regiones, como lo es China, en donde también se han reportado casos de la mutación p.Asn1270Ser y es la región que más estudios de la EW ha reportado en este estudio. Este aspecto genera la posibilidad de adaptar los protocolos farmacogenómicos internacionales a las necesidades locales para progresar en la implementación de la farmacogenómica en Costa Rica.

Asimismo, es necesaria la producción de mayores investigaciones locales sobre la EW, que permitan determinar una correlación de las variantes genéticas predominantes en la región con la respuesta farmacológica, con el fin de contribuir en la generación de guías clínicas basadas en la genética nacional. De esta forma, se puede consolidar a Costa Rica como un referente para las investigaciones de enfermedades hereditarias en la región de América Latina, así como para otras zonas del mundo, favoreciendo el avance global de las investigaciones en enfermedades raras.

Por otro lado, se observaron avances significativos en cuanto al desarrollo de las bases necesarias para la aplicación de la farmacogenómica a la EW, al identificarse estudios que caracterizan las mutaciones que afectan la función normal del gen ATP7B, permitiendo determinar un algoritmo en la variación de las respuestas terapéuticas de cada individuo. También, se observó un significativo avance hacia métodos farmacogenómicos y reconstituyentes en la EW, al hallar estudios sobre el desarrollo de modelos experimentales que valoran la viabilidad de las terapias génicas con tecnologías como CRISPR/Cas9, así como la reparación de los hepatocitos con el gen funcional ATP7B^{28,29,57,83}. Esto muestra que, más que en la predicción de la respuesta farmacológica en la EW, los estudios actuales buscan corregir el error genético de esta patología hereditaria.

Sin embargo, el descubrimiento de nuevos biomarcadores terapéuticos de la EW representa un gran avance hacia la implementación de la farmacogenómica, al proporcionar parámetros de referencia que permiten determinar la efectividad de los tratamientos

empleados en cada individuo y poder, así, predecir la respuesta farmacológica en relación con el perfil genético de cada paciente. Este avance representa una oportunidad de aprovechamiento para los estudios costarricenses, ya que supera uno de los retos existentes para la implementación de la farmacogenómica, identificados a nivel global en la presente investigación¹³².

Costa Rica resulta ser un marco idóneo para la implementación de estrategias terapéuticas personalizadas al presentar la mayor prevalencia de la EW a nivel mundial, con una cifra de 4,9 por cada 100.000 habitantes. Del mismo modo, el reporte de la mutación p.Asn1270Ser como la más frecuente en la población costarricense y asociada a la presentación hepática de la EW y, en ocasiones, de forma fulminante, representa un estándar apto para la implementación de algoritmos farmacogenómicos en la práctica clínica local; además de ser una oportunidad para realizar estudios locales con enfoques en este vacío de la investigación global, o bien, realizar alianzas con centros de investigación internacionales que cuentan con la tecnología y los equipos necesarios que permitan facilitar el proceso del estudio^{8,36}.

Adicionalmente, a pesar de que la farmacogenómica en Costa Rica está en una etapa exploratoria, existen ciertas ventajas en la región que hace favorable la integración de esta disciplina en la práctica clínica local. Ventajas tales como la presencia de organizaciones especializados en el estudio biomédico como CENIBiot, el CIHATA y el INIFAR, la alta incidencia de la EW en el país, las posibles asociaciones internacionales con regiones como España o USA, la disponibilidad de instituciones con investigaciones continuas como la UCR, y la existencia nacional de leyes regulatorios que rigen los estudios biomédicos como lo es la Ley de Investigación Biomédica N.º9234, sientan las bases necesarias para impulsar el avance de los estudios locales en la aplicación de la farmacogenómica a la EW y en la práctica clínica de esta^{36,64,133}.

Por otro lado, existen ciertas limitaciones que representan un desafío para la aplicación de la farmacogenómica en la región de Latinoamérica y del Caribe, y las cuales deben de ser superadas con el fin de establecer esta disciplina en la práctica clínica. Una encuesta realizada a 17 países de esta región, en donde Costa Rica representó el 13,2% de los encuestados,

detalla las percepciones y las barreras que limitan el avance de la farmacogenómica para su implementación clínica, las cuales se muestran en el **Gráfico 5**¹⁰⁰.

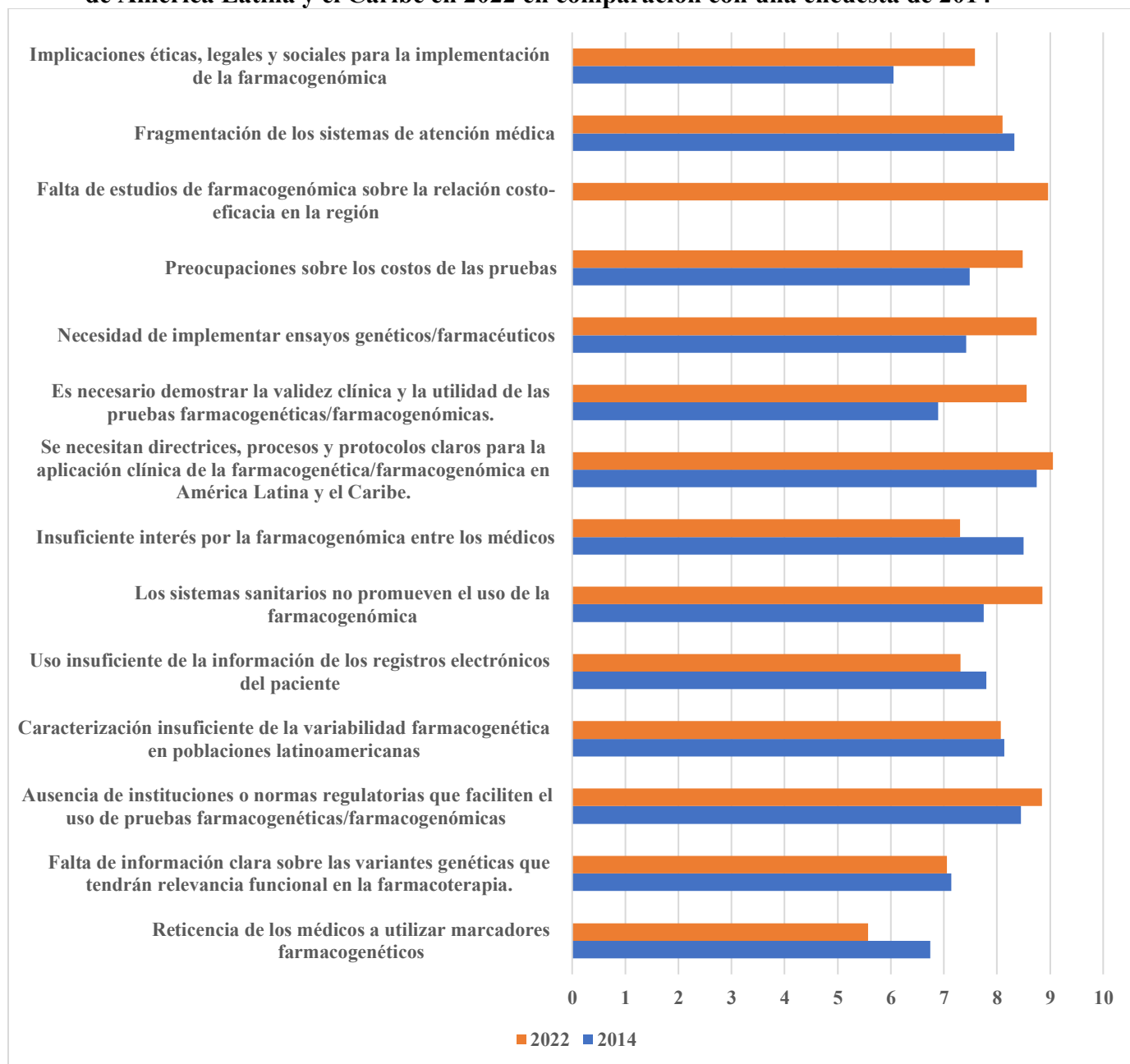
Los resultados de la encuesta revelaron que la barrera más significativa en Latinoamérica y del Caribe fue la "necesidad de directrices, procesos y protocolos para la aplicación clínica de la farmacogenética/farmacogenómica", representando una necesidad crítica de la zona. Además, la segunda barrera más relevante de la encuesta fue la “Falta de estudios farmacogenómicos de costo-efectividad en la región”, lo que resulta ser un obstáculo persistente en países en desarrollo. Sin embargo, destacan que actualmente los profesionales biomédicos de esta región son más conscientes de esta disciplina, al notarse una disminución de la barrera “Reticencia de los médicos clínicos a utilizar marcadores farmacogenéticos”, en comparación con el 2014, como se observa en el **Gráfico 5**¹⁰⁰.

Ante las barreras identificadas para la implementación de la farmacogenómica en Latinoamérica y en el Caribe, surge la necesidad de identificar protocolos internacionales de esta disciplina para su adopción a los criterios locales. En el caso de Costa Rica, se cuenta con el potencial para liderar el desarrollo de directrices para la implementación de la farmacogenómica al contar con médicos especializados y ser el país de Centroamérica con la mayor producción investigativa de esta disciplina^{64,134}. Es necesario la colaboración nacional de los centros de salud como la CCSS y universidades públicas como la UCR para desarrollar los protocolos y procesos necesarios para el progreso de la farmacogenómica en la práctica clínica, considerando las guías internacionales existentes, como las de la CPIC, como modelo a basarse para la adaptación de las guías locales, cumpliendo con las estipulaciones de las leyes que rigen la investigación biomédica a nivel nacional y los criterios locales requeridos.

Además, la falta de estudios de costo-efectividad dificulta la adopción de pruebas genéticas en los centros de salud de Costa Rica, ya que se requiere evidencia económica para justificar las inversiones por parte de las instituciones locales. Sin embargo, a pesar de la ausencia de estos estudios, en la región se cuentan con equipos muy especializados en la institución CENIBiot y la cual posee la experiencia técnica para el desarrollo del análisis genético necesario para la implementación de la farmacogenómica⁶⁴. Asimismo, se podría dar un enfoque en el ámbito privado en donde la accesibilidad económica es más amplia, lo

que posibilita la implementación de los equipos necesarios en la medicina personalizada de las enfermedades hereditarias. Sin embargo, considerando el principio de equidad y acceso universal a la salud para todos los pacientes, es necesario que los centros de salud pública desarrollen los estudios de costo-efectividad y consideren la colaboración con CENIBiot.

Gráfico 5. Barreras de mayor rango para implementar el uso de pruebas farmacogenómicas, según una encuesta realizada a investigadores científicos y clínicos de América Latina y el Caribe en 2022 en comparación con una encuesta de 2014



Fuente: elaboración propia con base en la referencia¹⁰⁰

Además, en el 2023 se destacó que, a la fecha, los países de Latinoamérica y del Caribe no cuentan con biorepositorios, biobancos y/o bases de datos para proporcionar muestras y datos con fines farmacogenómicos, lo cual representa otra necesidad crítica en la región. Sin embargo, destacan que, como zona de ingresos medios y con la disponibilidad de herramientas moleculares básicas en la mayoría de los países de la región, la implementación de farmacogenómica es posible. También, mencionan que desde el 2014, se han desarrollado algunos avances educativos en esta región, como el progreso de al menos 9 cursos locales de pregrado y posgrado en Argentina, Brasil, Costa Rica, Chile, Guatemala, México, Perú y Uruguay, la mayoría de ellos con participación de miembros de RELIVAF (Red Latinoamericana de Validación e Implementación de Guías Clínicas Farmacogenómicas)¹⁰⁰.

También, la reducción mostrada en el **Gráfico 5** de la barrera “Reticencia de los médicos clínicos a utilizar marcadores farmacogenéticos” en el 2022, en comparación con el 2014, muestra una mayor conciencia por parte de los médicos sobre el uso de biomarcadores farmacogenómicos, promoviendo el progreso hacia la medicina contemporánea. Además, el hecho de que los médicos consideren dichos biomarcadores también promueve el cambio en la educación de los futuros investigadores y profesionales de salud sobre el uso de la farmacogenómica en la práctica clínica, conllevando a la sensibilización en el personal de salud y, por lo tanto, en los pacientes para que tengan una mejor aceptación de esta disciplina.

Por lo tanto, el gran avance global que ha tenido la farmacogenómica junto a la identificación de estudios sobre la caracterización de las mutaciones de la EW, la correlación genotipo-fenotipo los avances tecnológicos para la implementación de tratamientos correctivos en la EW y la identificación de biomarcadores terapéuticos de esta patología, representan la base y una oportunidad de aprovechamiento para Costa Rica en adaptar las líneas de investigación, con el objetivo de contribuir a las terapias farmacológicas personalizadas en los sistemas locales de salud.

Además, los hallazgos internacionales sirven como modelos para la implementación de la farmacogenómica en Costa Rica, pudiendo adaptar las metodologías y protocolos a las necesidades locales. Avances como el catálogo nacional de pruebas farmacogenómicas desarrollado en España sirven de guía para implementar procesos nacionales adaptados a los protocolos legales de Costa Rica, proporcionando los criterios necesarios para la selección

de las pruebas farmacogenómicas a realizar durante la práctica clínica. También, el modelo multidisciplinario de soporte clínico implementado en USA y España, es un modelo prometedor al fomentar la participación de los distintos profesionales de salud para brindar una atención de calidad al paciente, al colaborar en la interpretación de los resultados farmacogenómicos.

De esta forma, pese a las diversas barreras que desafían la implementación de la farmacogenómica en Costa Rica, existen grandes ventajas y beneficios para generar avances en esta disciplina; la presencia de instituciones de investigación biomédica, la disposición de estudios de la caracterización de mutaciones del gen ATP7B, investigaciones sobre la correlación genotipo-fenotipo, la disposición de nuevos biomarcadores terapéuticos asociados a la EW y la evidencia científica del avance global que ha tenido la farmacogenómica, representan una circunstancia para el aprovechamiento estratégico en el contexto costarricense para generar avances científicos en cuanto a la aplicación de la farmacogenómica en la EW, la cual resulta en una alta incidencia en el país.

En síntesis, la aplicación de la farmacogenómica en Costa Rica es posible, sin embargo, es necesario el desarrollo de investigaciones locales que evidencien la relación entre la respuesta farmacológica del paciente con su perfil genético y la elaboración de guías y protocolos para su establecimiento en la práctica clínica. La disposición de las bases para implementar la farmacogenómica es muy amplia, y la percepción de la utilidad de esta disciplina por parte de los médicos especializados ha cambiado drásticamente, lo que le confiere un futuro prometedor. Sin embargo, resulta esencial llamar la atención de los profesionales en salud con el fin de que conozcan, comprendan y, más importantemente, apliquen la farmacogenómica.

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

- Las mutaciones más relevantes del gen ATP7B de la EW fueron las variantes His1069Gln, Arg778 Leu y p.Asn1270Ser al ser las más reportadas en la población europea, asiática y costarricense, respectivamente. Esto evidencia la gran diversidad y heterogeneidad en la distribución geográfica de las variantes genéticas de la EW, resaltando la necesidad de desarrollar investigaciones genéticas locales de esta patología, con el fin de fortalecer la evidencia nacional para generar nuevos métodos diagnósticos y nuevas estrategias terapéuticas, incluyendo la medicina personalizada.
- Existe evidencia internacional vigorosa sobre la identificación de las mutaciones del gen ATP7B de la EW, sin embargo, también se identificó una escasa producción científica que correlacione el perfil genético de la EW con la variabilidad en la respuesta terapéutica individual, limitando la consolidación de algoritmos genómicos locales que permitan el avance de la farmacogenómica en la práctica clínica. Esto precisa de estudios genéticos locales que permitan guiar el desarrollo de dichos algoritmos, considerando la gran prevalencia de la mutación p.Asn1270Ser en la población costarricense, contribuyendo a las estrategias terapéuticas personalizadas.
- La farmacogenómica ha tenido una gran evolución internacional, principalmente en patologías de mayor prevalencia, mostrando inicialmente el enfoque a desarrollar nuevas tecnologías con una transición hacia el desarrollo de guías y la aplicación en especialidades como oncología. Esta evolución ha permitido establecer estrategias terapéuticas más personalizadas en distintas regiones del mundo, pudiendo mejorar la respuesta terapéutica individual de los pacientes; sin embargo, el limitado hallazgo de estudios sobre la aplicación específica a la EW, muestra que los avances para su consolidación en esta patología hereditaria siguen siendo primitivo.
- A pesar de que no se describió la aplicación de la farmacogenómica en la EW, se identificó un crecimiento significativo en las investigaciones de esta patología, con avances prometedores para el progreso hacia la integración de esta disciplina a la EW,

con una transición de enfoques desde la genética y el diagnóstico hasta estrategias terapéuticas personalizadas y el desarrollo de biomarcadores terapéuticos. La limitada producción científica en la integración de la farmacogenómica en la EW muestra un vacío científico importante que puede ser aprovechado por regiones como Costa Rica, que muestra la mayor prevalencia de esta enfermedad.

- Costa Rica, a pesar de tener ciertas limitaciones que dificultan el establecimiento de la farmacogenómica en la práctica clínica, resulta ser un escenario idóneo para la implementación de esta disciplina, debido a la alta prevalencia reportada de la EW y la identificación de la variante genética más frecuente entre la población. Esto, es una oportunidad para priorizar estudios y pruebas piloto que permitan establecer las pruebas farmacogenómicas necesarias para implementar esta rama en los centros de salud de Costa Rica, contribuyendo a la medicina personalizada del país.
- El conocimiento y la experiencia técnica nacional constituyen elementos facilitadores para ejecutar la integración progresiva de la farmacoterapia personalizada basado en el perfil genético de los pacientes, pudiendo mejorar la precisión de los tratamientos y disminuir la aparición de efectos secundarios. Además, la integración de la farmacogenómica en Costa Rica representa un gran potencial para evolucionar las estrategias de tratamiento disponibles para la EW; sin embargo, es necesario el desarrollo de protocolos y directrices nacionales, el financiamiento económico y la educación continua de los profesionales y personal de salud.

5.2. Recomendaciones

- Promover estudios nacionales de genética en pacientes con la EW que permitan caracterizar las variantes del gen ATP7B prevalentes en Costa Rica, permitiendo generar registros genómicos mediante el desarrollo de perfiles genéticos propios, destinados a optimizar las estrategias de diagnóstico y tratamiento, al establecer bases de datos genómicos que facilitan el diagnóstico temprano de la EW y, por consiguiente, brindarle un tratamiento eficaz al paciente.
- Diseñar estudios locales que permitan establecer una correlación del perfil genético del paciente con la variación en la respuesta al tratamiento farmacológico disponible, permitiendo medir la eficacia de estas terapias en la EW. No obstante, es necesario crear directrices, protocolos y procesos que rijan los programas de monitoreo durante la evaluación clínica y la capacitación de los profesionales de salud para comprender y tomar consciencia del gran impacto de estas novedosas estrategias terapéuticas para enfermedades raras, como la EW.
- Adaptar en Costa Rica los modelos farmacogenómicos internacionales que han resultado ser exitosos al contexto de enfermedades raras, como la EW; ya que hay evidencia sólida de la exitosa integración de esta disciplina en la práctica clínica y su aplicación a enfermedades específicas en otras regiones del mundo. Asimismo, es necesario adaptar las guías globales existentes del CPIC para desarrollar la implementación gradual de modelos internacionales a la práctica clínica local.
- Tomar como oportunidad el gran progreso que han tenido los estudios actuales de la EW para establecer las bases necesarias para su implementación en la práctica clínica en Costa Rica, con el fin de generar estudios locales que contribuyan al avance global de la consolidación de esta disciplina en la EW. Asimismo, fomentar la sensibilización y formación del personal y de los profesionales de salud, así como la educación de los pacientes, con el propósito de mejorar la aceptación y la integración de la farmacogenómica en el ámbito nacional.

- Establecer alianzas estratégicas internacionales con centros de investigación y universidades especializadas en farmacogenómica, con el fin de promover el intercambio de conocimientos, tecnologías, experiencias y financiamiento que permitan desarrollar proyectos orientados a la aplicación de los hallazgos genómicos de la EW en la práctica clínica. Estas colaboraciones deben fortalecer las capacidades del personal de salud e investigadores en Costa Rica, fomentando la generación de estudios locales que contribuyan al avance global de la farmacogenómica en esta patología hereditaria y aprovechen el progreso alcanzado por las investigaciones internacionales en este campo.
- Promover la colaboración nacional entre instituciones de investigación biomédica, universidades tanto públicas como privadas y centros de salud para adaptar los protocolos, directrices y procesos internacionales a los criterios y necesidades locales. Lo anterior, con el fin de tener a disponibilidad las bases que impulsan el establecimiento de la farmacogenómica en la práctica clínica, además de que permiten implementar proyectos piloto farmacogenómicos para la EW.

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ars E. Enfoque Genético de las Enfermedades Renales Hereditarias. Nefrología al día [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/359>
2. Rodríguez Duque R, Soca E. Farmacogenómica: principios y aplicaciones en la práctica médica. Revista Habanera de Ciencias Médicas [Internet]. 2020;19(6). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729-519X2020000700003&script=sci_arttext
3. Hockings J, Pasternak A, Erwin A, Mason N, Eng C, Hicks K. Pharmacogenomics: An evolving clinical tool for precision medicine. Cleveland Clinic Journal of Medicine [Internet]. 2020;87(2). Disponible en: <https://gopgx.com/wp-content/uploads/2020/05/Cleveland-Cin-PGx-CME.pdf>
4. Karunarathna I, Aluthge P, Hapuarachchi T, Gunasena P. A Multidisciplinary Approach to Wilson Disease: Case Report and Management Strategies. ResearchGate [Internet]. 2024; Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/383384973_A_Multidisciplinary_Approach_to_Wilson_Disease_Case_Report_and_Management_Strategies
5. Kipker N, Alessi K, Bojkovic M, Padda I, Parmar M. Neurological-Type Wilson Disease: Epidemiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Management. Cureus [Internet]. 2023;15(4). Disponible en: [10.7759/cureus.38170](https://doi.org/10.7759/cureus.38170)
6. Sandahl T, Laursen T, Munk D, Vilstrup H, Weiss K, Ottl P. The Prevalence of Wilson's Disease: An Update. Hepatology [Internet]. 2020;71(2):722-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31449670/>
7. Pak K, Ordway S, Sadowski B, Canevari M, Torres D. Wilson's Disease and Iron Overload: Pathophysiology and Therapeutic Implications. Clin Liver Dis [Internet]. 2021;17(2):61-6. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7916432/>
8. Camacho M, Fernández D, Solís P, Fernández J, Chacón L. Situación Actual de Egresos Hospitalarios asociados a Enfermedad de Wilson en Costa Rica. Rev Colegio de MicrobQuim Clin de Costa Rica [Internet]. 2019;25(3):160-74. Disponible en: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/items/18efeebe-8261-46c9-8c3d-8b75a7185b9c>

9. Boqiyeva G, Rezyapova D, Zokirov F. HEREDITARY DISEASES AND THEIR PREVALENCE AND CAUSES. Modern Science and Research [Internet]. 2024;3(9):544-6. Disponible en: <https://inlibrary.uz/index.php/science-research/article/view/43344>
10. Ramsey L, Prows C, Girdwood S, Driest S. Current Practices in Pharmacogenomics. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2023;70(5). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2023.05.010>
11. Mbavha B, Thelingwani R, Chikwambi Z, Nyakabau A, Masimirembwa C. Pharmacogenetics and pharmacokinetics of tamoxifen in a Zimbabwean breast cancer cohort. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2023;89(10):3209-16. Disponible en: [10.1111/bcp.15827](https://doi.org/10.1111/bcp.15827)
12. Jukic M, Milosavljević F, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics in treatment of depression and psychosis: an update. *Trends in pharmacological sciences* [Internet]. 2022;43(12):1055-69. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.09.011>
13. Rysz J, Franczyk R, Rysz-Górczyńska M, Gluba-Brzózka A. Pharmacogenomics of Hypertension Treatment. *International journal of molecular sciences* [Internet]. 2020;21(13). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21134709>
14. Stremmel W, Weiskirchen R. Therapeutic strategies in Wilson disease: pathophysiology and mode of action. *Ann Transl Med* [Internet]. 2021;9(8). Disponible en: [10.21037/atm-20-3090](https://doi.org/10.21037/atm-20-3090)
15. Saba L, Tiwari A, Biswas M, Gupta S, Godia-Cuadrado E, Chaturvedi A, et al. Wilson's disease: A new perspective review on its genetics, diagnosis and treatment. *Front Biosci* [Internet]. 2019;11(1):166-85. Disponible en: <https://doi.org/10.2741/E854>
16. Roden D, Altman R, Benowitz N, Flockhart D, Giacomini K, Johnson J, et al. Pharmacogenomics: Challenges and Opportunities. *Annals of Internal Medicine*

- [Internet]. 2006;145(10). Disponible en: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-10-200611210-00007>
17. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet* [Internet]. 2006;120:151-9. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00439-006-0202-5>
 18. Jiménez G, Cambronero V, Morales C, Mora A, Guzmán C, Jiménez-Rivera C. Enfermedad de Wilson: experiencia pediátrica en Costa Rica. *Gastroenterología y Hepatología* [Internet]. 2008;32(4):274-8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-enfermedad-wilson-experiencia-pediatrica-costa-S0210570509003082>
 19. Bruha R, Marecek Z, Pospisilova L, Nevsimalova S, Vitek L, Martasek P, et al. Long-term follow-up of Wilson Disease: natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation. *Liver International* [Internet]. 2010;31(1):83-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02354.x>
 20. Huster D, Kühne A, Bhattacharjee A, Raines L, Jantsch V, Noe J, et al. Diverse Functional Properties of Wilson Disease ATP7B Variants. *Gastroenterology* [Internet]. 2012;142(4):692-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.048>
 21. Tomic A, Dobricic V, Novakovic I, Svetel M, Pekmezovic T, Kresojevic N, et al. Mutational analysis of ATP7B gene and the genotype-phenotype correlation in patients with Wilson's disease in Serbia. *Vojnosanit Pregl* [Internet]. 2013;70(5):457-462. Disponible en: <https://doi.org/10.2298/vsp1305457t>
 22. Coffey A, Durkie M, Hague S, McLay K, Emmerson J, Lo C, et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain* [Internet]. 2013;136(5):1476-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/brain/awt035>
 23. Chen C, Shen B, Xiao J, Wu R, Duff Canning S, Wang X. Currently Clinical Views on Genetics of Wilson's Disease. *Chinese medical journal* [Internet]. 2015;128(13):1826-30. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.159361>

24. Ramsey L, Prows C, Zhang K, Saldaña S, Sorter M, Pestian J, et al. Implementation of Pharmacogenetics at Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Lessons Learned Over 14 Years of Personalizing Medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. 2018;105(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cpt.1165>
25. Dong Y, Wu ZY. Challenges and suggestions for precise diagnosis and treatment of Wilson's disease. *World J Pediatr* [Internet]. 2021;17:561-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12519-021-00475-4>
26. Hameed F, Inamsameh, Mohammed M. Evaluation of pathogenic correlation in Iraqi patients with Wilson disease on different treatment protocols. *International Journal of Pharmaceutical Research* [Internet]. 2021;13(2). Disponible en: <https://doi.org/10.31838/ijpr/2021.13.02.169>
27. Luzum J, Petry N, Taylor A, Van Driest S, Dunnenberger H, Cavallari L. Moving Pharmacogenetics Into Practice: It's All About the Evidence! *Clinical pharmacology and therapeutics* [Internet]. 2021;110(3):649-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cpt.2327>
28. Zhang S, Yang W, Li X, Pei P, Dong T, Yang Y, et al. Clinical and genetic characterization of a large cohort of patients with Wilson's disease in China. *Translational neurodegeneration* [Internet]. 2022;11(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40035-022-00287-0>
29. Cai H, Cheng X, Wang X. ATP7B gene therapy of autologous reprogrammed hepatocytes alleviates copper accumulation in a mouse model of Wilson's disease. *Hepatology* [Internet]. 2022;76(4):1046-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hep.32484>
30. Torres R, Santos F, Branco J. Methotrexate: Implications of pharmacogenetics in the treatment of patients with Rheumatoid Arthritis. *ARP rheumatology* [Internet]. 2022;1(3):225-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35724450/#full-view-affiliation-1>

31. Nayagam J, Jeyaraj R, Foskett P, Dhawan A, Ala A, Joshi D, et al. ATP7B Genotype and Chronic Liver Disease Treatment Outcomes in Wilson Disease: Worse Survival With Loss-of-Function Variants. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* [Internet]. 2023;21(5):1323-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.08.041>
32. Wungjiranirun M, Sharzei K. Wilson's Disease. *Seminars in neurology* [Internet]. 2023;43(4):626-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1771465>
33. Lobos U, Pardo V. Enfermedad de Wilson: de la clínica a la genética. *Hospital Clínico Universidad De Chile* [Internet]. 2024;35(1):72-83. Disponible en: <https://doi.org/10.5354/2735-7996.2024.74649>
34. Tao Z, Wang F, Jiang Z, Wang C, Jiang C, Ye S, et al. A bibliometric analysis of hepatolenticular degeneration research in traditional Chinese medicine using CiteSpace and VOSviewer: A study protocol for systematic review. *Medicine* [Internet]. 2024;103(49). Disponible en: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2024/12060/a_bibliometric_analysis_of_hepatolenticular.23.aspx
35. Chen G, Zheng H, Liu F, Yuan J, Xu YH, Cheng W. Research progresses in gene therapy for hepatolenticular degeneration. *Chinese journal of hepatology* [Internet]. 2025;33(1):97-102. Disponible en: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20240501-00238>
36. Penon-Portmann M, Lotz-Esquivel S, Chavez Carrera A, Jiménez-Hernández M, Alvarado-Romero D, Segura-Cordero S, et al. Wilson disease in Costa Rica: Pediatric phenotype and genotype characterization. *Journal of Inherited Metabolic Disease* [Internet]. 2020;52(1):55-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmd2.12098>
37. Rojas Montero VJ, Pérez Muñoz JD, Padilla Segura LÁ. Enfermedad de Wilson: generalidades y enfoque en un estudio de correlación para la determinación de ceruloplasmina sérica entre dos métodos para su diagnóstico. *Médica Sinergia* [Internet]. 2021;6(12). Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v6i12.735>

38. Awuchi C, Igwe V, Amagwula I, Echeta C. Health Benefits of Micronutrients (Vitamins and Minerals) and their Associated Deficiency Diseases: A Systematic Review. *International Journal of Food Sciences*. 2020;3(1).
39. Arif L, Hamza M, Iqbal E, Kaleem Z. Role of Micronutrients (Vitamins & Minerals). *International Journal of Multidisciplinary Sciences and Arts* [Internet]. 2024;3(1):333-7. Disponible en: <https://doi.org/10.47709/ijmdsa.v3i1.3769>
40. Chen J, Jiang Y, Shi H, Peng Y, Fan X, Li C. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases. *European Journal of Physiology* [Internet]. 2020;472(10):1415-29. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/S00424-020-02412-2>
41. Ruiz L, Libedinsky A, Elorza A. Role of Copper on Mitochondrial Function and Metabolism. *Front Mol Biosci* [Internet]. 2021;8. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.711227>
42. Tarantino G, Bridges C. Wilson Disease: Copper-Mediated Cuproptosis, Iron-Related Ferroptosis, and Clinical Highlights, with Comprehensive and Critical Analysis Update. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024;25(9). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms25094753>
43. Ovchinnikova E, Garbuz M, Ovchinnikova A, Kumeiko V. Epidemiology of Wilson's Disease and Pathogenic Variants of the ATP7B Gene Leading to Diversified Protein Disfunctions. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024;25(4). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms25042402>
44. Alvarado D, Herrera J, Jimenez M, Hidalgo K, Vasquez F, Vargas F, et al. O-12 DECIPHERING WILSON'S DISEASE IN COSTA RICA: AN INNOVATIVE GENETIC APPROACH. *Annals of Hepatology* [Internet]. 2024;29. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2024.101610>
45. Plaza A, Navarro E, Sánchez O. Anillo de kayser-fleischer: una señal visual de la enfermedad de wilson. *Revista andaluza de patología digestiva* [Internet].

2024;47(4):176-8.

Disponibile

en:

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9782758>

46. Gan C, Yuan Y, Shen H, Gao J, Kong X, Che Z, et al. Liver diseases: epidemiology, causes, trends and predictions. *Signal Transduction and Targeted Therapy* [Internet]. 2025; Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-02072-z>
47. Moraru L, Budianu MA, Musteață IR, Voidăzan TS. Epidemiological Study on a Wilson Disease Group of Patients. *Seria Medica* [Internet]. 2025; Disponible en: <https://actamedicamarisiensis.ro/epidemiological-study-on-a-wilson-disease-group-of-patients/>
48. Schilsky M, Roberts E, Bronstein J, Dhawan A, Hamilton J, Rivard A, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: Executive summary of the 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2023;77(4):1428-55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36152019/>
49. Caja Costarricense de Seguro Social. Lista oficial de medicamentos y normativas. Vol. 25. Costa Rica: CCSS; 2024.
50. Samadzadeh S, Kruschel T, Novak M, Kallenbach M, Hefter H. Different Response Behavior to Therapeutic Approaches in Homozygotic Wilson's Disease Twins with Clinical Phenotypic Variability: Case Report and Literature Review. *Genes* [Internet]. 2022;13(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35885998/>
51. Cheng N, Wang H, Wu W, Yang R, Liu L, Han Y, et al. Spectrum of ATP7B mutations and genotype-phenotype correlation in large-scale Chinese patients with Wilson Disease. *Clinical genetics* [Internet]. 2017;92(1):69-79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27982432/>
52. Chang I, Hahn S. The genetics of Wilson disease. *Handbook of clinical neurology* [Internet]. 2017;142:19-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28433102/>

53. Li M, Ma J, Wang W, Yang X, Luo K. Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype-phenotype correlation in Chinese patients with Wilson disease. BMC gastroenterology [Internet]. 2021;21(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34470610/>
54. Garbuz M, Ovchinnikova E, Ovchinnikova A, Vinokurova V, Aristarkhova Y, Kuziakova O, et al. Spectrum of Pathogenic Variants of the ATP7B Gene and Genotype-Phenotype Correlation in Eastern Eurasian Patient Cohorts with Wilson's Disease. Biomedicines [Internet]. 2024;12(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39767741/>
55. Medici V, LaSalle J. Genetics and epigenetic factors of Wilson disease. Ann Transl Med [Internet]. 2019;7(2). Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6531661/>
56. Cramer Jenkins E, Neily Younes P, Flores Alfaro C. Enfermedad de Wilson en Costa Rica: un enfoque genético y epidemiológico. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos [Internet]. 2025;9(2). Disponible en: <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/829>
57. Penón Portmann M, Jiménez Arguedas G. Caracterización clínica, epidemiológica y genética de los pacientes pediátricos con enfermedad de Wilson en el Hospital Nacional de Niños de Costa Rica (Dr. Carlos Saénz Herrera), (CCSS) del 2010 al 2015 [Internet] [Especialista en Pediatría]. [Costa Rica]: Universidad de Costa Rica; 2017. Disponible en: <https://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr/items/5821f6d6-0634-4d7e-953b-d57d58eff7f5>
58. Elewa H, Awaisu A. Pharmacogenomics In Pharmacy Practice: Current Perspectives. Integrated Pharmacy Research and Practice [Internet]. 2019;8:97-104. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/IPRP.S180154#abstract>
59. van der Lee M, Kriek M, Guchelaar HJ, Swen J. Technologies for Pharmacogenomics: A Review. Genes [Internet]. 2020;11(12). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/12/1456>

60. Roman Y. Pharmacogenomics and rare diseases: optimizing drug development and personalized therapeutics. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2025;26:121-8. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14622416.2025.2490465>
61. Jordán Zárate M. Farmacogenómica y medicina personalizada [Internet] [Trabajo fin de grado]. [México]: Universidad de Cantabria; 2022. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/25761>
62. Chenoweth M, Giacomini K, Pirmohamed M, Hill S, van Schaik R, Schwab M, et al. Global Pharmacogenomics Within Precision Medicine: Challenges and Opportunities. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* [Internet]. 2020;107:57-61. Disponible en: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.1664>
63. Moini M, To U, Schilsky M. Recent advances in Wilson disease. *Translational Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2021; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7838529/>
64. Arrieta-Bolaños E, Alvarado-Ulate P, Baudrit-Carrillo O, Salazar-Sánchez L. Farmacogenética: hacia la individualización de la terapia farmacológica en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense* [Internet]. 2012;54(4). Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/lil-700630>
65. Amaro-Álvarez L, Cordero-Ramos J, Calleja-Hernández M. Exploring the impact of pharmacogenetics on personalized medicine: A systematic review. *Farmacia Hospitalaria* [Internet]. 2024;48:299-309. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.12.004>
66. Abdelhalim H, Berber A, Lodi M, Jain R, Nair A, Pappu A, et al. Artificial Intelligence, Healthcare, Clinical Genomics, and Pharmacogenomics Approaches in Precision Medicine. *Frontiers in Genetics* [Internet]. 2022;13. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.929736>
67. Chang WC, Tanoshima R, Ross C, Carleton B. Challenges and Opportunities in Implementing Pharmacogenetic Testing in Clinical Settings. *Annual Review of*

- Pharmacology and Toxicology [Internet]. 2021;61. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-030920-025745>
68. Martínez M, Briones R, Cortés J. Metodología de la investigación para el área de la salud. 2.^a ed. México: McGRAW-HILL; 2013.
 69. Hernández R, Mendoza C. Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. 1.^a ed. México: McGRAW-HILL; 2018.
 70. Romaní F, Huamaní C, González-Alcaide G. Estudios bibliométricos como línea de investigación en las Ciencias Biomédicas: una aproximación para el pregrado. CIMEL [Internet]. 2011;16(1). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/361730377_Estudios_bibliometricos_como_linea_de_investigacion_en_las_Ciencias_Biomedicas_una_aproximacion_para_el_pregrado
 71. Cruz del Castillo C, Olivares S, González M. Metodología de la investigación. 1.^a ed. México: PATRIA; 2014.
 72. Arnau L, Sala J. La revisión de la literatura científica: Pautas, procedimientos y criterios de calidad [Internet]. Universitat Autònoma de Barcelona; 2020. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/recdoc/2020/222109/revliltcie_a2020.pdf
 73. Manzano R, García H. Sobre los criterios de inclusión y exclusión. Más allá de la publicación. Rev chil pediatr [Internet]. 2016;87(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.05.003>
 74. Sapuppo A, Pavone P, Praticò AD, Ruggieri M, Bertino G, Fiumara A. Genotype-phenotype variable correlation in Wilson disease: clinical history of two sisters with the similar genotype. BMC Med Genet [Internet]. diciembre de 2020 [citado 24 de septiembre de 2025];21(1):128. Disponible en: <https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12881-020-01062-6>

75. Zheng ZW, Dong Y, Wu Z. Latest innovations in the treatment of Wilson's disease. *iLIVER* [Internet]. 2022;1(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.iliver.2022.09.002>
76. Qiao L, Ge J, Li C, Liu Y, Hu C, Hu S, et al. Pathogenic gene variation spectrum and carrier screening for Wilson's disease in Qingdao area. *Molecular genetics & genomic medicine* [Internet]. 2021;9(8). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34240825/>
77. Wang J, Tang L, Xu A, Zhang S, Jiang H, Pei P, et al. Identification of mutations in the ATP7B gene in 14 Wilson disease children: Case series. *Medicine* [Internet]. 2021;100(16). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33879678/>
78. Xu W, Wang R, Dong Y, Wu Z. Pathogenicity of Intronic and Synonymous Variants of ATP7B in Wilson Disease. *The Journal of molecular diagnostics* [Internet]. 2023;25(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36343861/>
79. Beyzaei Z, Mehrzadeh A, Hashemi N, Geramizadeh B. The mutation spectrum and ethnic distribution of Wilson disease, a review. *Molecular genetics and metabolism reports* [Internet]. 2023;38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38149214/>
80. Lao T, Le T. Systematic Analysis and Insights Into the Mutation Spectrum and Ethnic Differences in ATP7B Mutations Associated With Wilson Disease. *Biomarker insights* [Internet]. 2024;19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39502306/>
81. Huong N, Hoa N, Ngoc N, Mai N, Yen P, Anh H, et al. Mutation spectrum of ATP7B gene in pediatric patients with Wilson disease in Vietnam. *Molecular genetics and metabolism reports* [Internet]. 2022;31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35782615/>
82. Choi W, Cha S, Kim K. Navigating the CRISPR/Cas Landscape for Enhanced Diagnosis and Treatment of Wilson's Disease. *Cells* [Internet]. 2024;13(14). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39056796/>

83. Pöhler M, Guttman S, Nadzemova O, Lenders M, Brand E, Zibert A, et al. CRISPR/Cas9-mediated correction of mutated copper transporter ATP7B. *PloS one* [Internet]. 2020;15(9). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997714/>
84. Deguti M, Araujo F, Terrabuio D, Araujo T, Barbosa E, Porta G, et al. Wilson disease: the diagnostic challenge and treatment outcomes in a series of 262 cases. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2024;82(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38811021/>
85. Irfan H, Muzammil A, Abdullah S, Sami A, Alnuwaimi M, Shams F. AI-Powered CRISPR-Cas9: Precision Therapeutics for ATP7B Mutations in Wilson Disease and Restoring Copper Metabolism. *Cuest fisioter* [Internet]. 2025;54(4). Disponible en: <https://cuestionesdefisioterapia.com/index.php/es/article/view/2032>
86. Yuan XZ, Yang RM, Wang XP. Management Perspective of Wilson's Disease: Early Diagnosis and Individualized Therapy. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. abril de 2021 [citado 24 de septiembre de 2025];19(4):465-85. Disponible en: <https://www.eurekaselect.com/181503/article>
87. Zhang T, Song W, Mao Z. Phenotypic and genetic characterization of children with Wilson Disease from Northeast China. *BMC Pediatr* [Internet]. 12 de septiembre de 2024 [citado 25 de septiembre de 2025];24(1):576. Disponible en: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-024-05045-x>
88. Ovchinnikova E, Schneider N, Ovchinnikova A, Nasyrova R, Gulyaev S. Advanced electroencephalographic system-based neurophysiological methods to elucidate a mechanism of cognitive dysfunction associated with hepatolenticular degeneration. *Russ Med Inq* [Internet]. 2024 [citado 24 de septiembre de 2025];8(10):547-53. Disponible en: https://www.rusmedreview.com/en/articles/nevrologiya/Neyrofiziologicheskie_metody_na_osnove_sovremennyh_elektroencefalograficheskikh_sistem_primenyaemye_s_celyu_opredeleniya_mehanizma_razvitiya_kognitivnoy_disfunkcii_pri_gepatolentikuljarnoy_degeneracii/

89. Yang W, Yang Y, Wang H, Wang J, Zhang S. Clinical and genetic characterization of patients with late onset Wilson's disease. *npj Genomic Medicine* [Internet]. 2024;9(71). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41525-024-00459-z>
90. Fang L, Wang M, Li X, Filoteo J. Nursing Care and Quality of Life Among Children with Hepatolenticular Degeneration. *Journal of Innovations in Medical Research* [Internet]. 2024;3(2). Disponible en: <https://www.paradigmpress.org/jimr/article/view/1154>
91. Parisi C, Rodríguez-Cerezo E. Current and future market applications of new genomic techniques. *JRC Publications Repository* [Internet]. 2021; Disponible en: <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC123830>
92. Zhong S, Deng Z, Jiang L, Zeng J, Yu T. Wilson's Disease with Hepatogenous Diabetes: A Case Report. *Iran J Pediatr* [Internet]. 2021;31(2). Disponible en: <https://brieflands.com/articles/ijp-105261.pdf>
93. Shimizu N, Amemiya A. Chapter 7: Wilson Disease, Crime of Copper [Internet]. Royal Society of Chemistry; 2025. (Coordination Chemistry Perspectives; vol. 3). Disponible en: <https://doi.org/10.1039/9781837677955-00123>
94. Ferrante G, Fasola S, Malizia V, Licari A, Cilluffo G, Piacentini G, et al. Farmacogenómica: Un paso adelante en la medicina de precisión para el asma infantil. *Genes* [Internet]. 2022;13(4). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4425/13/4/599>
95. Guolin Wen A, Wen S, Patel P. Pharmacogenomics Overview [Internet]. StatPearls; 2025. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40811599/>
96. Chen Y, Fang F, Kidwell KM, Vangipuram K, Marcath LA, Gersch CL, et al. Genetic variation in Charcot-Marie-Tooth genes contributes to sensitivity to paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Pharmacogenomics*. agosto de 2020;21(12):841-51.

97. Van Driest SL, Sleeper LA, Gelb BD, Morris SA, Dietz HC, Forbus GA, et al. Variants in ADRB1 and CYP2C9: Association with Response to Atenolol and Losartan in Marfan Syndrome. *J Pediatr.* julio de 2020;222:213-220.e5.
98. Agapito G, Settino M, Scionti F, Altomare E, Guzzi PH, Tassone P, et al. DMET(TM) Genotyping: Tools for Biomarkers Discovery in the Era of Precision Medicine. *High-Throughput.* 29 de marzo de 2020;9(2).
99. Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. *Genes.* 30 de octubre de 2020;11(11).
100. Salas-Hernández A, Galleguillos M, Carrasco M, López-Cortés A, Redal M, Fonseca-Mendoza D, et al. An updated examination of the perception of barriers for pharmacogenomics implementation and the usefulness of drug/gene pairs in Latin America and the Caribbean. *Front Pharmacol [Internet].* 2023; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37251329/>
101. Singh J, Manginas A, Wilkins G, Santosh P. A Comprehensive Analysis Examining the Role of Genetic Influences on Psychotropic Medication Response in Children. *Genes.* 8 de septiembre de 2025;16(9).
102. Rajput DS, Gupta N, Singh S, Sharma B. A Comprehensive Review: Personalized Medicine for Rare Disease Cancer Treatment. *Chin J Appl Physiol.* 23 de diciembre de 2023;39:e20230008.
103. Recarey-Rama S, Conde-Pumpido Zubizarreta S, Brenlla C, Gerpe-Rieiro E, Gil-Rodriguez A, Tubío-Fungueiriño M, et al. Exploring the sensory profile and pharmacogenetic biomarkers in child and youth ADHD patients undergoing methylphenidate (MPH) treatment: a systematic review conducted in European studies. *J Psychiatr Res.* octubre de 2025;190:512-21.
104. Adegunsoye A, Kropski JA, Behr J, Blackwell TS, Corte TJ, Cottin V, et al. Genetics and Genomics of Pulmonary Fibrosis: Charting the Molecular Landscape and Shaping Precision Medicine. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de agosto de 2024;210(4):401-23.

105. Camara MD, Zhou Y, De Sousa TN, Gil JP, Djimde AA, Lauschke VM. Meta-analysis of the global distribution of clinically relevant CYP2C8 alleles and their inferred functional consequences. *Hum Genomics*. 22 de abril de 2024;18(1):40.
106. Bentestuen MS, Weis CN, Jeppesen CB, Thiele LS, Thirstrup JP, Cordero-Solorzano J, et al. Pharmacogenomic markers associated with drug-induced QT prolongation: a systematic review. *Pharmacogenomics*. febrero de 2025;26(1-2):53-72.
107. Trujillo-Del Río C, Tortajada-Pérez J, Gómez-Escribano AP, Casterá F, Peiró C, Millán JM, et al. Metformin to treat Huntington disease: A pleiotropic drug against a multi-system disorder. *Mech Ageing Dev*. junio de 2022;204:111670.
108. Hindi NN, Alenbawi J, Nemer G. Pharmacogenomics Variability of Lipid-Lowering Therapies in Familial Hypercholesterolemia. *J Pers Med*. 31 de agosto de 2021;11(9).
109. Caspar SM, Schneider T, Stoll P, Meienberg J, Matyas G. Potential of whole-genome sequencing-based pharmacogenetic profiling. *Pharmacogenomics*. febrero de 2021;22(3):177-90.
110. Phanthunane C, Pongcharoen S, Pannarunothai S, Roboon J, Phanthunane P, Nontarak J. Precision medicine in Asia enhanced by next-generation sequencing: Implications for Thailand through a scoping review and interview study. *Clin Transl Sci*. junio de 2024;17(6):e13868.
111. Herzeg A, Almeida-Porada G, Charo RA, David AL, Gonzalez-Velez J, Gupta N, et al. Prenatal Somatic Cell Gene Therapies: Charting a Path Toward Clinical Applications (Proceedings of the CERSI-FDA Meeting). *J Clin Pharmacol*. septiembre de 2022;62 Suppl 1(Suppl 1):S36-52.
112. Toja-Camba FJ, Gesto-Antelo N, Maroñas O, Echarri Arrieta E, Zarra-Ferro I, González-Barcia M, et al. Review of Pharmacokinetics and Pharmacogenetics in Atypical Long-Acting Injectable Antipsychotics. *Pharmaceutics*. 23 de junio de 2021;13(7).

113. Attardo S, Musumeci O, Velardo D, Toscano A. Statins Neuromuscular Adverse Effects. *Int J Mol Sci.* 28 de julio de 2022;23(15).
114. Apellaniz-Ruiz M, Barrachina J, Castro-Sanchez P, Comes-Raga A, García-González X, Gil-Rodríguez A, et al. Status of the implementation of pharmacogenetics in clinical practice in Spain: from regional to national initiatives. *Drug Metab Pers Ther.* 1 de diciembre de 2024;39(4):183-99.
115. Recarey-Rama S, Gómez-Trigo J, Gil-Rodríguez A, Dominguez E, Sánchez-Martínez I, Riveiro-Recimil Á, et al. The Relevance of Pharmacokinetic Biomarkers in Response to Methadone Treatment: A Systematic Review. *Pharm Basel Switz.* 25 de abril de 2025;18(5).
116. Król ZJ, Dobosz P, Ślubowska A, Mroczek M. WGS Data Collections: How Do Genomic Databases Transform Medicine? *Int J Mol Sci.* 3 de febrero de 2023;24(3).
117. Ho TT, Smith DM, Aquilante CL, Cicali EJ, El Roubi N, Hertz DL, et al. A Guide for Implementing DPYD Genotyping for Systemic Fluoropyrimidines into Clinical Practice. *Clin Pharmacol Ther.* mayo de 2025;117(5):1194-208.
118. Shi L, Yan X, Xia Y, Zhao Y, Zhu X, Li Q, et al. Beyond transfusions and transplants: genomic innovations rewriting the narrative of thalassemia. *Ann Hematol.* agosto de 2025;104(8):3963-80.
119. Dyar B, Meaddough E, Sarasua SM, Rogers C, Phelan K, Boccuto L. Genetic Findings as the Potential Basis of Personalized Pharmacotherapy in Phelan-McDermid Syndrome. *Genes.* 30 de julio de 2021;12(8).
120. Thompson MD, Chidiac P, Jose PA, Hauser AS, Gorvin CM. Genetic variants of accessory proteins and G proteins in human genetic disease. *Crit Rev Clin Lab Sci.* marzo de 2025;62(2):113-34.
121. Karamperis K, Tsoumpeli MT, Kounelis F, Koromina M, Mitropoulou C, Moutinho C, et al. Genome-based therapeutic interventions for β -type hemoglobinopathies. *Hum Genomics.* 5 de junio de 2021;15(1):32.

122. McInnes G, Sharo AG, Koleske ML, Brown JEH, Norstad M, Adhikari AN, et al. Opportunities and challenges for the computational interpretation of rare variation in clinically important genes. *Am J Hum Genet.* 1 de abril de 2021;108(4):535-48.
123. de Moraes FCA, de Almeida Barbosa AB, Sano VKT, Kelly FA, Burbano RMR. Pharmacogenetics of DPYD and treatment-related mortality on fluoropyrimidine chemotherapy for cancer patients: a meta-analysis and trial sequential analysis. *BMC Cancer.* 30 de septiembre de 2024;24(1):1210.
124. Gambari R, Waziri AD, Goonasekera H, Peprah E. Pharmacogenomics of Drugs Used in β -Thalassemia and Sickle-Cell Disease: From Basic Research to Clinical Applications. *Int J Mol Sci.* 12 de abril de 2024;25(8).
125. Brlek P, Bulić L, Bračić M, Projić P, Škaro V, Shah N, et al. Implementing Whole Genome Sequencing (WGS) in Clinical Practice: Advantages, Challenges, and Future Perspectives. *Cells.* 13 de marzo de 2024;13(6).
126. Zeina AM. Pharmacogenomics at the post-pandemic: If not now, then when? *Frontier in Pharmacology* [Internet]. 2022;13. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1013527>
127. Elango B, Dong-Geun O. Scientific Productivity of Leading Countries. *International Journal of Information Science and Management* [Internet]. 2022;20(2). Disponible en: https://ijism.isc.ac/article_698383.html
128. Dev S, Kruse R, Hamilton J, Lutsenko S. Wilson Disease: Update on Pathophysiology and Treatment. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* [Internet]. 2022;10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35586338/>
129. Wang C, Wang R, Zhao L, Wang S, Liu Y, Zhao J, et al. Constructing «smart» chelators by using an activatable prochelator strategy for the treatment of Wilson's disease. *Redox biology* [Internet]. 2024;70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38340635/>

130. Mariño Z, Schilsky M. Wilson Disease: Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches. Semin Liver Dis [Internet]. 2025;45(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39496313/>
131. Calvo J, Heger T, Kabin E, Mowrey W, Del Angel G, Ding W, et al. Functional Screen of Wilson Disease ATP7B Variants Reveals Residual Transport Activities. Human Mutation [Internet]. 2025; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40661833/>
132. Wolska M, Wicik Z, Ahmadova S, Mirowska-Guzel D, Postula M, Czlonkowska A, et al. Biomarker Discovery in Wilson's Disease-A Path Toward Improved Diagnosis and Management: A Comprehensive Review. Molecular Neurobiology [Internet]. 2025;62(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40531364/>
133. Asamblea Legislativa De La República De Costa Rica. Ley Reguladora de Investigación Biomédica N° 9234 [Internet]. 2014. Disponible en: https://pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=77070#
134. Céspedes-Garro C, Naranjo ME, Rodrigues-Soares F, LLerena A, Duconge J, Montané-Jaime L, et al. Pharmacogenetic research activity in Central America and the Caribbean: a systematic review. Pharmacogenomics [Internet]. 2016;17(15). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27633613/>

ANEXOS

Anexo A. Análisis de las fuentes de información extraídas durante la búsqueda en los distintas bases de datos.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Kipker N, Alessi K, Bojkovic M, Padda I, Parmar M / Cureus / 2023	5	Neurological-Type Wilson Disease: Epidemiology, Clinical Manifestations, and Diagnosis, and Management.	Revisión bibliográfica	5	NA	Por medio de la revisión bibliográfica, realizaron un análisis de la epidemiología y la patogénesis de la forma neurológica de la EW, sus implicaciones clínicas y conductuales, las características diagnósticas y las modalidades de tratamiento actuales y emergentes; esto con el fin de ayudar a los profesionales sanitarios en el diagnóstico temprano y las estrategias de manejo.	Determinaron que la EW es un trastorno generado por una mutación en el gen ATP7B en el cromosoma 13. Describen que esta enfermedad afecta a una de cada 30,000 personas en todo el mundo. Entre los sistemas afectados se encuentra el neurológico, en la cual se generan manifestaciones como temblor, distonía, parkinsonismo, ataxia cerebelosa, disartria, disfagia y manifestaciones conductuales y psiquiátricas. El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante los síntomas, pruebas de laboratorio como la ceruloplasmina sérica y la excreción de cobre, la presencia de anillos de Kayser-

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							Fleischer o la biopsia hepática. Los tratamientos actuales como los agentes quelantes con D-penicilamina o trientina y las sales de zinc permiten eliminar y evitar la absorción de cobre, respectivamente. Los tratamientos emergentes incluyen la terapia celular y la terapia génica. Concluyeron que la EW es un trastorno bien documentado y con bases genéticas bien definidas. El diagnóstico precoz de la enfermedad, es crucial para la eficacia de los tratamientos disponibles, indicando que dichos tratamientos reducen los síntomas y mejoran la calidad de vida a largo plazo. Además, indican que es necesaria la investigación continua para

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							generar tratamientos emergentes.
Sandahl T, Laursen T, Munk D, Vilstrup H, Weiss K, Ottl P. / Hepatology / 2020	⁶	The Prevalence of Wilson's Disease: An Update.	Revisión bibliográfica	5	NA	Por medio de la revisión bibliográfica, los autores reevaluaron la estimación de la prevalencia mundial de la EW con base en la literatura disponible. Analizaron críticamente cómo las diferentes metodologías pueden sesgar las estimaciones. También examinaron qué se puede aprender de los estudios genéticos y cómo afectarán a la comprensión de la epidemiología clínica y la historia natural de la EW.	Determinaron una prevalencia mundial de la EW de entre 1:30.000 a 1:50.000, la cual fue descrita en 1984 y sigue siendo válida actualmente. Destaca que la prevalencia es mayor en países en los cuales el matrimonio entre primos hermanos es más común, como en el caso de Oriente Medio, Pakistán e India. Resaltan la falta de información para estimar la prevalencia en Oriente Medio, India, Pakistán, África y América del Sur. Determinaron que la prevalencia genética es mayor que la prevalencia clínica, y que algunas mutaciones pueden causar o no la EW. Además,

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							indican que el diagnóstico de la enfermedad ha sido más consciente, por lo que los casos registrados han aumentado. Concluyeron que la prevalencia mundial determinada en el estudio, refuerza la prevalencia original descrita en el año de 1984. Recalcan que es crucial el desarrollo de estudios clínicos en poblaciones grandes y de alta calidad, así como estudios genéticos mucho más amplios y precisos, con el fin de proporcionar datos más sólidos en cuanto a la prevalencia de la EW.
Stremmel W, Weiskirchen R / Ann Transl Med / 2021	14	Therapeutic strategies in Wilson disease: pathophysiology and mode of action.	Revisión bibliográfica	5	NA	Mediante una revisión bibliográfica, los autores describieron lo que se conoce sobre la EW y presentaron una	Los autores describen que la EW es un trastorno raro que afecta a 1 de cada 30,000 habitantes y, en los cuales, se presenta, debido a una

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						perspectiva del mecanismo de tratamiento. Se plantearon como pregunta clave si los quelantes o el zinc realmente eliminan el cobre del organismo o convierten el cobre tóxico en depósitos inofensivos.	mutación en el gen ATP7B. Determinaron que el objetivo terapéutico de los tratamientos actuales no es la eliminación cuantitativa del cobre del hígado, sino, los tratamientos buscan normalizar los niveles de cobre libre tóxico en el cuerpo. De esta manera, describen que los pacientes con adecuado tratamiento de la EW, presentan esperanzas de vidas normales y que, a pesar de la eficacia de los tratamientos, las manifestaciones neurológicas siguen siendo un desafío. Determinaron que, para el monitoreo, la medición directa del cobre libre en suero es lo más eficaz, además de que destacan que el trasplante de hígado se realiza en casos de

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							insuficiencia hepática fulminante. Describen que la terapia génica es una opción prometedora para el desarrollo de los tratamientos para la EW y que ha presentado éxito en modelos animales. Los autores concluyeron que, el objetivo de las terapias actuales es la normalización de los niveles de cobre libre en el cuerpo, permitiendo una esperanza de vida normal. Las sales de zinc resultan mejores, en términos de seguridad, para el tratamiento a largo plazo debido a la menor presencia de efectos secundarios. Destacan que los síntomas neurológicos son el mayor desafío de la EW y que la terapia génica representa un enfoque prometedor para el tratamiento

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							de esta enfermedad.
Dong Y, Wu ZY / World J Pediatr / 2021	25	Challenges and suggestions for precise diagnosis and treatment of Wilson's disease.	Revisión bibliográfica	5	NA	Mediante la revisión bibliográfica, los autores resumen las dificultades y los desafíos en el diagnóstico clínico y el tratamiento de la EW con el fin de mejorar su nivel.	Con los resultados, los autores indican que la EW es una enfermedad neurogenética y metabólica tratable; sin embargo, requiere de un diagnóstico preciso y precoz para un tratamiento eficaz. Determinaron que niveles de ceruloplasmina sérica inferior a 200 mg/L y cobre urinario de 24 horas superior a 100 µg, son indicativo de la EW; además de la presencia de anillos de Kayser-Fleischer. Sin embargo, indican que la detección de mutaciones en el gen ATP7B es esencial y preferible. Destacan que los tratamientos requieren ser individualizados, debido a los

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							efectos secundarios o falta de respuesta terapéutica por el paciente. Concluyeron que la EW es tratable, sin embargo, hay desafíos en el diagnóstico, debido a su complejidad. También, se debe tomar en cuenta las características regionales y étnicas que influyen en las variantes genéticas de la EW. Los tratamientos actuales son eficaces, sin embargo, requiere un enfoque multidisciplinario.
Hameed F, Inamsameh, Mohammed M / Int Jo Pharm Re / 2021	26	Evaluation of pathogenic correlation in Iraqi patients with Wilson disease on different treatment protocols.	Estudio intervencional prospectivo, aleatorizado y controlado	2b	42 pacientes iraquíes	Se realizó el diagnóstico de la EW en pacientes iraquíes empleando la puntuación LEIPZIG y se realizó un examen genético utilizando el	Se identificaron tres mutaciones del gen ATP7B: p.Arginina 778 Triptófano patogénica, p.Tirosina 715-codón de parada patogénica, y p.Arginina 778 Triptófano probablemente patogénica. No

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						método de secuenciación de Sanger. Se dividieron los pacientes en tres grupos; el primer grupo constó de 23 pacientes asintomáticos con afectación hepática tratados con acetato de zinc, el segundo grupo con 10 pacientes con elevación inexplicable de enzimas hepáticas tratados con D-penicilamina, y el grupo 3 de 9 pacientes con elevación inexplicable de enzimas hepáticas tratados con trientina.	se encontró una diferencia significativa en la proporción de mutaciones patogénicas, probablemente patogénicas y benignas entre los grupos de tratamiento. El porcentaje de mutaciones patogénicas fue del 90% en el grupo de D-Penicilamina, 77.8% en el grupo de Trientina y 56.5% en el grupo de Acetato de Zinc
Nayagam J, Jeyaraj R, Foskett P, Dhawan A, Ala A, Joshi D, et al. / Cli	31	ATP7B Genotype and Chronic Liver Disease Treatment Outcomes in Wilson Disease: Worse	Revisión retrospectiva unicéntrica	2b	117 pacientes con EW hepática	Mediante una revisión retrospectiva, los autores describieron los resultados del	De los 117 pacientes, la edad media al diagnóstico fue de 13,1 años y el 54,7% eran mujeres. Se identificó al menos

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Gastro and Hep / 2023		Survival With Loss-of-Function Variants.				tratamiento a largo plazo en el fenotipo de la enfermedad hepática crónica en la EW y evaluaron su asociación con las variantes del ATP7B con pérdida de función.	una variante con pérdida de función en el 51,3% de los pacientes y no se encontró diferencia genotípica entre los pacientes con enfermedad hepática crónica e insuficiencia hepática fulminante. Durante el seguimiento de 70 probandos, con una mediana de seguimiento de 10.7 años, con fenotipo de enfermedad hepática crónica, un total de 10 pacientes fallecieron o tuvieron trasplante de hígado. Los pacientes sin variante con pérdida de función presentaron menores pérdidas o trasplantes, en comparación con los que sí poseían una variante de este tipo. Los autores concluyeron que, la presencia de al menos una variante con pérdida de

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							función, genera un pronóstico peor, y los cuales requieren seguimientos más estrechos.
Lobos U, Pardo V. / Hosp Clín Univ Chile / 2024	33	Enfermedad de Wilson: de la clínica a la genética.	Revisión bibliográfica	5	NA	Este artículo de revisión, sintetiza los conocimientos actuales acerca de la EW, empleando publicaciones científicas.	Se describe una reducción o disfunción en la proteína ATP7B, lo que genera una acumulación tóxica de cobre y, por consiguiente, se presenta un estrés oxidativo y daño celulares. En las manifestaciones clínicas se incluyen hepáticas, oftalmológicas, neurológicas y psiquiátricas. El diagnóstico puede requerir de estudios bioquímicos, biopsia hepática, estudio genético y/o puntaje de Leipzig. Los tratamientos deben iniciarse lo más temprano posible y son de por vida; consisten en medidas dietéticas o farmacológicas con agentes quelantes y sales de

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							zinc. El trasplante de hígado es una opción de rescate en caso de falla hepática aguda o cirrosis descompensada. Las terapias novedosas incluyen los tratamientos con vectores virales adenoasociados que están en fase de ensayo clínico y muestran gran potencial. Se concluyó que la EW es un trastorno hereditario poco frecuente con distintas manifestaciones clínicas y que requiere de una alta sospecha para su diagnóstico. Actualmente no tiene cura definitiva, sin embargo, los estudios de terapias génicas muestran gran potencial y están en fase de estudio.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Chen G, Zheng H, Liu F, Yuan J, Xu YH, Cheng W. / Chinese journal of hepatology / 2025	35	Research progresses in gene therapy for hepatolenticular degeneration.	Revisión bibliográfica	5	NA	Los autores realizaron una revisión de las investigaciones sobre terapia génica para la degeneración hepatolenticular o EW en los últimos años, con el fin de proporcionar una referencia para la investigación de la terapia génica en la EW.	La terapia génica con vectores de virus adenoasociados restauró la homeostasis del cobre a largo plazo en modelos de ratón. Actualmente, hay dos fármacos de terapia génica en desarrollo, que administran el gen mini-ATP7B y la cual se encuentra en ensayos clínicos, demostrando gran potencial. Han surgido diversos avances en la edición genómica y celular, incluyendo herramientas como CRISPR/Cas9. Se concluyó con la investigación que hay grandes ventajas en la terapia génica y muestra gran potencial en el tratamiento de la EW. Éstas brindan una solución duradera, lo que proporciona una mejor calidad de vida al paciente, sin

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							embargo, los autores resaltan la necesidad de más estudios que permitan verificar la seguridad de estas terapias en humanos.
Penon-Portmann M, Lotz-Esquivel S, Chavez Carrera A, Jiménez-Hernández M, Alvarado-Romero D, Segura-Cordero S, et al. / Jour of Inher Metab Dis / 2020	36	Wilson disease in Costa Rica: Pediatric phenotype and genotype characterization.	Revisión retrospectiva de expedientes médicos	2b	34 pacientes menores de 18 años que se sometieron a pruebas moleculares para el gen ATP7B entre 2010 y 2015	Los autores caracterizaron el fenotipo y genotipo de la población pediátrica costarricense con EW que se realizaron pruebas moleculares entre 2010 y 2015 y compararon los resultados con un informe previo en su centro para demostrar el impacto de las medidas estratégicas en la implementación de servicios de genética.	La edad promedio de diagnóstico de la EW en la población fue de 8.8 ± 3.6 años, con una prevalencia pediátrica nacional de 2.2:100.000. Identificaron en 27 de los 30 individuos, variantes genéticas patogénicas, siendo la más frecuente la p.Asn1270Ser, presentándose en el 58,8% de la población de estudio. La presentación hepática fue la más frecuente, en donde el 18% presentó insipiente hepática y el 47% fueron detectados en una etapa presintomática. Todos los individuos que presentaron insuficiencia hepática aguda fueron

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							homocigotos para la variante p.Asn1270Ser. Los autores concluyeron que pruebas moleculares han facilitado la detección de pacientes presintomáticos de EW en Costa Rica. La alta prevalencia de la variante p.Asn1270Ser y su asociación con la insuficiencia hepática aguda, puede indicar que esta variante se relaciona con un efecto de gran supresión de la proteína ATP7B. Los autores describen que la gran incidencia de la EW a nivel nacional se debe a la consanguinidad y un posible efecto fundador.
Rojas Montero VJ, Pérez Muñoz JD, Padilla Segura LÁ. /	³⁷	Enfermedad de Wilson: generalidades y enfoque en un estudio de	Estudio analítico, experimental.	2b	165 muestras de suero de pacientes	El estudio consistió en una revisión bibliográfica para el	Se encontró una pobre correlación entre las dos metodologías para la

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Médica Sinergia / 2021		correlación para la determinación de ceruloplasmina sérica entre dos métodos para su diagnóstico.			obtenidas de las Divisiones de Inmunología y Nefrología del Laboratorio Clínico del Hospital San Juan de Dios.	desarrollo del marco teórico, y un estudio analítico, experimental con el objetivo de determinar la concentración sérica y la actividad enzimática de remanentes de 165 muestras de suero de pacientes. En primer lugar, se determinó la actividad enzimática de la ceruloplasmina sérica por el método utilizando o-dianisidina dihidrocloruro como sustrato, y posteriormente se determinó la concentración sérica de la ceruloplasmina de las mismas muestras por un	determinación de ceruloplasmina sérica y que ambas están lejos de presentar una buena correlación estadística. Concluyeron que la pobre correlación encontrada con el estudio puede dificultar la identificación de pacientes con EW. Además, recomiendan no realizar determinaciones de ceruloplasmina sérica basándose únicamente en la concentración de esta proteína por inmunoturbidimetría.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						método inmunturbidimétrico en un analizador automatizado COBAS c311 de ROCHE.	
Ovchinnikova E, Garbuz M, Ovchinnikova A, Kumeiko V. / Int J Mol Sci / 2024	43	Epidemiology of Wilson's Disease and Pathogenic Variants of the ATP7B Gene Leading to Diversified Protein Disfunctions.	Revisión bibliográfica.	5	NA	Mediante la revisión bibliográfica, los autores describen los hallazgos actuales de los estudios epidemiológicos sobre la EW. También describen las funciones y la estructura de la proteína no patógena ATP7B y el efecto de las variantes patógenas del gen en la función y la maduración de la proteína.	Los resultados muestran que se han identificado más de 900 mutaciones patogénicas en el gen ATP7B, los cuales conllevan al desarrollo de la EW. Se determinó que la variante p.His1069Gln es la más común en Europa y América, los pacientes homocigotos para esta variante suelen presentar un curso moderado con síntomas neuropsiquiátricos predominantes a una edad de entre 20-22 años y mayor frecuencia de anillos de Kayser-Fleischer. Otras variantes como la p.Thr977Met

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							y p.Pro1352Ser/Leu/Arg, causan trastornos del movimiento. El estudio destaca que existe una distribución desigual de la EW en todo el mundo y que la prevalencia ha aumentado en las últimas décadas. Se concluyó que ha habido un incremento en la detección de casos de la EW y la predicción del curso de la enfermedad sigue siendo un desafío. La introducción universal y la reducción del costo de los métodos de investigación molecular genética son cruciales para promover el acceso al diagnóstico de la enfermedad y brindar el tratamiento adecuado.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Samadzadeh S, Kruschel T, Novak M, Kallenbach M, Hefter H. / Genes / 2022	50	Different Response Behavior to Therapeutic Approaches in Homozygotic Wilson's Disease Twins with Clinical Phenotypic Variability: Case Report and Literature Review.	Informe de caso y revisión bibliográfica.	5	Hermanas gemelas.	Los autores describieron un caso de un par de gemelos monocigóticos con EW con diferentes presentaciones clínicas, pero a diferencia de informes anteriores sobre gemelos monocigóticos con EW, se centraron más en las dificultades del tratamiento y el manejo y también demostraron las diferencias en el curso de la enfermedad y la respuesta a la terapia.	Los hallazgos de los autores determinaron que existe una diferencia fenotípica y respuesta al tratamiento muy marcada. La hermana 1 está severamente afectada con compromiso cerebral generalizado y cirrosis hepática; mientras que la hermana 2 se presentaba clínica y neurológicamente asintomática, con compromiso hepático incipiente. La hermana 1 respondió bien a un aumento del tratamiento con D-penicilamina (hasta 180 mg/d), sin embargo, presentó un síndrome nefrótico como efecto secundario del medicamento y se hizo cambio a trientina, con el cual los síntomas neurológicos continuaron mejorando. La

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							hermana 2 recibió dosis de D-penicilamina (hasta 600 mg/d) presentó mejoramiento de las pruebas hepáticas. Los autores no determinaron una correlación entre el genotipo y el fenotipo. Concluyeron que no existe una correlación clara entre el genotipo y el fenotipo en la EW y atribuyen a estas diferencias a factores ambientales y estilos de vida. Este caso resalta la necesidad de regímenes terapéuticos muy diferentes y personalizados para pacientes con EW, incluso si tienen el mismo perfil genético.
Li M, Ma J, Wang W, Yang X, Luo K. / BMC gastroenterology /	53	Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype-phenotype correlation in Chinese	Estudio observacional y revisión sistemática.	2b	103 pacientes con EW.	El estudio describe los hallazgos de nuevas mutaciones del gen ATP7B y determina el	Se identificaron 48 mutaciones en el gen ATP7B en la población de estudio, reportando tres nuevas

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
2021		patients with Wilson disease.				espectro y la frecuencia de las mutaciones, así como la correlación genotipo-fenotipo en pacientes chinos con EW.	variantes no descritas, las cuales fueron c.1510_1511insA, c.2233C>A y c.3824T>C. En el análisis sistemático que incluyó a 1302 pacientes con EW, se detectaron 233 mutaciones distintas, 85 de las cuales fueron novedosas. La correlación de los genotipos y fenotipos determinaron que la mutación c.2333G>T se relaciona con niveles más bajos de ceruloplasmina; c.2975C>T se correlacionó con una edad de inicio de la enfermedad más temprana; c.3884C>T se relacionó con presentación hepática. Se concluyó que la detección del amplio espectro de mutaciones contribuye a la biblioteca de mutaciones del

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							gen ATP7B. Existe cierta correlación entre las variantes y la expresión fenotípica de la EW.
Garbuz M, Ovchinnikova E, Ovchinnikova A, Vinokurova V, Aristarkhova Y, Kuziakova O, et al. / Biomedicines / 2024	54	Spectrum of Pathogenic Variants of the ATP7B Gene and Genotype-Phenotype Correlation in Eastern Eurasian Patient Cohorts with Wilson's Disease.	Estudio observacional retrospectivo analítico.	4	100 personas (54 pacientes con diagnóstico previo de EW, 14 pacientes con sospecha de esta enfermedad y 32 familiares de primer grado).	El artículo busca identificar variantes patogénicas del gen ATP7B en cohortes de pacientes de Eurasia Oriental y establecer correlaciones entre estas variantes, el sexo, la edad de inicio de la enfermedad y el curso de la misma.	67 de los 100 pacientes presentaron variantes patogénicas. La variante identificada más frecuente fue c.3207C>A, seguida de c.3190G>A y la tercera más frecuente fue c.2304insC. Los pacientes tenían una edad promedio de 19,6 años y los síntomas iniciales predominantes fueron condiciones paroxísticas y los defectos motores. La correlación genotipo-fenotipo, mostró que las variantes c.3207C>A y c.3190G>A presentaron predominantemente defectos motores al inicio. c.2304insC

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							presentó condiciones paroxísticas. Los autores concluyeron que existe una amplia gama de mutaciones relacionadas con la EW. La correlación del genotipo-fenotipo permitió determinar patrones de síntomas asociados a las distintas variantes patogénicas.
Sapuppo A, Pavone P, Praticò AD, Ruggieri M, Bertino G, Fiumara A. / BMC Medical Genetics/ 2020	74	Genotype-phenotype variable correlation in Wilson disease: clinical history of two sisters with the similar genotype	Reporte de caso.	5	Dos hermanas sicilianas.	Los autores realizaron un seguimiento clínico comparativo a largo plazo para describir la presentación, el diagnóstico y la evolución de la enfermedad en ambas hermanas con el mismo genotipo. Realizaron evaluación clínica, análisis de laboratorio,	Ambas hermanas presentaban el mismo genotipo, siendo heterocigotas compuestas para la mutación p.His1069Gln; sin embargo, ambas presentaban distintos fenotipos. Una hermana presentó inicio neurológico mientras que la otra inició con presentación hepática. Los autores concluyeron que hay una falta de correlación

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						imagenologías e investigaciones genéticas.	estricta genotipo-fenotipo al presentarse una considerable variabilidad fenotípica en los pacientes estudiados. Además, destacan que dicha variabilidad puede ser resultado de genes modificadores y/o de factores ambientales. Resaltan la necesidad de realizar más estudios a futuro sobre estos genes modificadores, lo que podría tener un gran impacto en el manejo y la terapia de los pacientes con EW.
Zheng ZW, Dong Y, Wu Z. / iLIVER / 2022	75	Latest innovations in the treatment of Wilson's disease.	Revisión bibliográfica.	5	NA	Los autores realizaron una revisión de la literatura científica disponible y enfocada en las limitaciones de los tratamientos actuales y el desarrollo	Los autores determinaron que la molécula Bis-choline TTM reduce el cobre no unido a ceruloplasmina al unirse a las proteínas de cobre. También, observaron que la trientina en dosis única diaria permite mantener clínicamente estables a los pacientes y destacan la

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						de nuevas estrategias terapéuticas para EW.	incapacidad de esta molécula de atravesar la barrera hematoencefálica como su principal desafío. Recalcan que de la terapia génica hay varios estudios clínicos de fase I/II/III que están en curso. Concluyeron que, a pesar de la efectividad de los tratamientos actuales, es necesario la innovación de las terapias para los pacientes con EW. Además, destacan que solo unos pocos tratamientos innovadores han entrado a ensayos clínicos de fase III.
Qiao L, Ge J, Li C, Liu Y, Hu C, Hu S, et al. / Molecular genetics & genomic medicine / 2021	76	Pathogenic gene variation spectrum and carrier screening for Wilson's disease in Qingdao area.	Estudio descriptivo	4	42 pacientes del Hospital de Mujeres y Niños de Qingdao	Se investigó y analizó la frecuencia de portadores de variantes de punto caliente de ATP7B en recién nacidos con WD en el	Se detectaron 28 variantes del gen ATP7B, de las cuales el más común fue c.2333G>T. La frecuencia de portadores de variantes patogénicas del gen ATP7B fue del 1.46% (73 de

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
					diagnosticados con EW.	área de Qingdao de junio de 2016 a diciembre de 2018. Se emplearon 5012 recién nacidos asintomáticos para el cribado de portadores.	5012 recién nacidos). Los autores concluyeron que, la frecuencia de portadores de variantes patogénicas del gen ATP7B es alta en la población de Qingdao; sin embargo, la alta prevalencia de portadores no siempre indica una alta prevalencia clínica de la EW. Las variantes c.2333G>T, c.2975C>T y c.2621C>T, fueron las más frecuentes de la región. Determinaron que el cribado de portadores es una medida de prevención primaria crucial para las enfermedades hereditarias como la EW.
Wang J, Tang L, Xu A, Zhang S, Jiang H, Pei P, et al. / Medicine / 2021	77	Identification of mutations in the ATP7B gene in 14 Wilson disease children: Case series.	Estudio observacional descriptivo.	4	14 casos de niños con WD en el Primer Hospital de la Universidad	Se analizaron las mutaciones causantes de enfermedades en 14 niños chinos con EW, 11 de los cuales tienen	Los autores detectaron 13 mutaciones en la población de estudio; dos nuevas correspondientes a p.Arg483SerfsX19 y

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
					de Medicina China.	diagnóstico de trastornos hepáticos, 2 de degeneración neurológica y 1 trastornos hepáticos y neurológicos.	p.Glu1382Stop. Esta última variante es una mutación de punto caliente en la población china. Se identificó la variante p.Ala874Val en el caso que presentaba degeneración neurológica. El índice de probabilidad combinada, que estima la probabilidad de que un cambio de aminoácido sea perjudicial para la función de la proteína, indicó valores altos para las variantes causantes de la EW, lo que afirma que esta herramienta es un predictor fiable. Se concluyó, que los resultados del estudio permitieron enriquecer la biblioteca de mutaciones en el gen ATP7B. Esto permite ofrecer una base de asesoramiento genético. Los polimorfismos de un solo

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							nucleótido, incluso aquellos previamente considerados no patógenos, pueden contribuir a la progresión de la EW. La herramienta del índice de probabilidad combinada es útil y sencilla para la evaluación rápida del efecto de los polimorfismos de un solo nucleótido.
Xu W, Wang R, Dong Y, Wu Z. / JMD / 2023	78	Pathogenicity of Intronic and Synonymous Variants of ATP7B in Wilson Disease.	Estudio descriptivo retrospectivo y exploratorio.	4	12 pacientes ingresados en el centro de los autores entre noviembre de 2012 y febrero de 2021, cuya presentación clínica era sospechosa de EW.	Los autores identificaron y analizaron la patogenicidad de variantes sinónimas e intrónicas del gen ATP7B en pacientes con sospecha clínica de EW. El análisis genético se realizó mediante tecnología NGS con ADN	Los autores identificaron 14 variantes sospechosas en el gen ATP7B en los 12 pacientes de estudio. Los resultados permitieron confirmar la EW en 8 de los 12 pacientes, detectando variantes como c.1050G>A y c.1122C>G, que originalmente eran clasificadas como "probablemente benignas", pero fueron reclasificadas como "probablemente patogénicas".

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						genómico extraído de la sangre periférica de los pacientes. Utilizaron diversas herramientas y bases de datos para predecir los cambios en el proceso de splicing del ATP7B causados por las mutaciones.	Las mutaciones c.1543+40G>A, c.1707+6_1707+16del, c.1870-49A>G, c.2731-67A>G, c.3243G>A y c.4014T>A, también se clasificaron como “probablemente patogénicas”. Se concluyó que las herramientas empleadas en el estudio para la determinación de la patogenicidad de variantes sinónimas e intrónicas, no son suficientes; surgiendo la necesidad de realizar estudios funcionales a nivel de ARN o proteína. La descripción de estas variantes patogénicas permite mejorar la tasa de diagnóstico de la EW y, por ende, generar un tratamiento más precoz.

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Beyzaei Z, Mehrzadeh A, Hashemi N, Geramizadeh B. / Mol Genet Metab Rep / 2023	79	The mutation spectrum and ethnic distribution of Wilson disease, a review.	Revisión bibliográfica.	5	NA	Los autores realizaron una búsqueda bibliográfica utilizando la base de datos PubMed y los siguientes términos de búsqueda: “Wilson disease”, “Hepatolenticular Degeneration”, “mutation” y “genetic vary”. Los autores seleccionaron los artículos más relevantes en inglés. Esto con el fin de describir las mutaciones de la EW.	A partir de 260 artículos, los autores identificaron 1275 variantes únicas en el gen ATP7B. Se determinó en la distribución geográfica de las mutaciones que el 80% de las variantes provienen de Asia Oriental y Europa, en donde las más comunes fueron R778L y H1069Q, respectivamente. En América del Sur, la variante más frecuente fue la M645R. No establecieron una correlación genotipo-fenotipo clara. Concluyeron que el análisis molecular del ATP7B es particularmente útil para el diagnóstico de la EW. La identificación de la distribución geográfica de las mutaciones permite generar un cribado de mutaciones más dirigido para

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							un mejor diagnóstico.
Lao T, Le T. / Biomark Insights / 2024	80	Systematic Analysis and Insights Into the Mutation Spectrum and Ethnic Differences in ATP7B Mutations Associated With Wilson Disease.	Revisión sistemática y metaanálisis.	2a	NA	Los autores realizaron una búsqueda exhaustiva y sistemática siguiendo las directrices de los elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA). Utilizaron las siguientes palabras clave de separación y combinación o términos MeSH: Hepatolenticular degeneration, Wilson, Wilson disease, WD, ATP7B, P-type ATPases, Copper-	Se incluyeron 40 estudios entre el 2001 y 2023; en estas se detectaron 463 mutaciones en el gen ATP7B y, en las cuales, las mutaciones de un solo nucleótido fueron las más notables. Determinaron que el exón 8 presentaba la mayor diversidad de mutaciones, siendo las mutaciones missense las más predominantes. Las variantes más frecuentes identificadas en el exón 8 fueron c.2333G>A/T, c.2305A>G y c.2304dupC. Respecto a la correlación genotipo-fenotipo, los autores destacan que es inconsistente en la literatura consultada. Concluyeron que la

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						Transporting ATPase, en las bases de datos de PubMed, EMBASE, Cochrane Library y Web of Science, se llevó a cabo una búsqueda sistemática basada en protocolos de artículos que informaran sobre las mutaciones de ATP7B asociadas con EW.	comprensión de las mutaciones, principalmente las del exón 8, resulta crucial para el manejo de la EW. El estudio de las variantes relacionadas con la afectación hepática permite predecir la progresión de la enfermedad. Los autores destacan limitaciones como la heterogeneidad entre los estudios incluidos y la omisión de artículos en idiomas distintos al inglés.
Huong N, Hoa N, Ngoc N, Mai N, Yen P, Anh H, et al. / Mol Genet Metab Rep / 2022	81	Mutation spectrum of ATP7B gene in pediatric patients with Wilson disease in Vietnam.	Estudio analítico transversal unicéntrico.	4	113 pacientes pediátricos no emparentados con EW.	Los autores reclutaron 113 pacientes pediátricos con diagnóstico clínico de EW. Se extrajeron muestras de ADN de sangre periférica. Se identificaron mutaciones en el gen	Se identificaron mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas en 110 de 113 pacientes, detectando 35 variantes distintas en el gen ATP7B. La variante más prevalente fue la mutación S105*. Se identificaron 5 nuevas mutaciones, las cuales fueron L658P, L792P, T977K,

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						ATP7B mediante secuenciación de Sanger .	IVS4 + 1G > A, IVS20 + 4A > G. Se destaca que el exón 2 fue el que presentó mayor frecuencia de mutaciones. Las mutaciones de la población de estudio difieren significativamente de las descritas en la población asiática. Los autores concluyeron que espectro mutacional del gen ATP7B en la población pediátrica vietnamita es diverso y distinto; sin embargo, determinaron que el más común es la S105* y el exón 2 es la región principal de mutaciones. Establecieron un sistema para caracterizar rápidamente mutaciones empleando un procedimiento simplificado que empieza en el exón 2; esto permite acelerar el

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							diagnóstico y reducir costos.
Choi W, Cha S, Kim K. / Cells / 2024	82	Navigating the CRISPR/Cas Landscape for Enhanced Diagnosis and Treatment of Wilson's Disease.	Revisión bibliográfica.	5	NA	Mediante una revisión bibliográfica, los autores proporcionan una descripción detallada de la EW y revisaron la aplicación de nuevas estrategias basadas en CRISPR para su diagnóstico y tratamiento, junto con los desafíos que deben superarse.	La edición del gen ATP7B con Cas9 vía de reparación dirigida por homología ha mostrado resultados prometedores in vitro y en modelos animales, incluyendo la restauración de la capacidad de exportación de cobre. Los editores de bases han logrado corregir mutaciones patogénicas en ATP7B. La edición principal ha sido utilizada con éxito para corregir una duplicación de un par de bases en el gen ATP7B. La ventaja de estas últimas dos técnicas es que no inducen roturas de doble cadena. Los autores destacan limitaciones en la terapia génica basada en CRISPR/Cas como efectos

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							fuera de objetivo y citotoxicidad en el objetivo; baja eficiencia de edición y desafíos en la entrega de los complejos CRISPR/Cas a las células diana; y alto costo. Los autores concluyen que los nuevos enfoques terapéuticos basados en el sistema CRISPR/Cas cambiarán significativamente el manejo clínico de la enfermedad en los próximos años. Sin embargo, se requieren más estudios para superar las limitaciones detalladas.
Pöhler M, Guttman S, Nadzemova O, Lenders M, Brand E, Zibert A, et al. / PLoS One / 2020	83	CRISPR/Cas9-mediated correction of mutated copper transporter ATP7B.	Estudio experimental in vitro.	5	Línea celular humana HEK293T,	Los autores crearon una mutación puntual para imitar una mutación específica de EW que conduce a una pérdida de función del gen	Se demostró la viabilidad y eficiencia de la corrección genética de la mutación ATP7B mediante CRISPR/Cas9 en células humanas. Casi el 50% de las

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						ATP7B . Posteriormente, la mutación puntual iniciada dentro del gen ATP7B se reparó utilizando el sistema CRISPR/Cas9 más ssODN específicos, con foco en la eficiencia de selección celular mediante la adición de cobre.	células alteradas mostraron reparación del ATP7B y su expresión fue restaurada. Se concluyó que la corrección genética mediada por CRISPR/Cas9 de mutaciones puntuales en ATP7B es factible y eficiente a nivel celular humano; permitiendo corregir mutaciones puntuales. Esto le atribuye un gran potencial terapéutico a esta herramienta para el tratamiento de la EW.
Deguti M, Araujo F, Terrabuio D, Araujo T, Barbosa E, Porta G, et al. / Arq Neuropsiquiatr / 2024	⁸⁴	Wilson disease: the diagnostic challenge and treatment outcomes in a series of 262 cases.	Análisis retrospectivo de una cohorte.	2b	262 pacientes con EW.	Se realizó un análisis retrospectivo de 262 pacientes con EW estratificados por presentación clínica, exámenes complementarios, genotipificación de	La presentación clínica de los pacientes con EW incluyó formas hepáticas (36.3%), neurológicas (34.7%) y neuropsiquiátricas (8.3%). Los pacientes fueron monitoreados durante una media de 9,6 años, en este período se evaluó la eficacia de los tratamientos. La

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						ATP7B y respuesta al tratamiento.	D-penicilamina fue el tratamiento de primera elección en el 93.6% de los 245 pacientes tratados con este medicamento. El 21.1% de los pacientes que iniciaron con D-penicilamina cambiaron de tratamiento debido a efectos adversos. Se observó un deterioro clínico en el 85.3% de los pacientes con mala adherencia. Nueve pacientes recibieron trasplante hepático y 82 pacientes (39.6%) fallecieron. Los autores concluyen que, en la mayoría de los casos, la EW se diagnóstica de forma tardía. A pesar de que la D-penicilamina es el más recetado para la EW, no siempre resulta satisfactoria su efecto. Es un desafío la identificación de

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							medicamentos mejor tolerados y el desarrollo de estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento.
Irfan H, Muzammil A, Abdullah S, Sami A, Alnuwaimi M, Shams F. / Cuest fisioter / 2025	85	AI-Powered CRISPR-Cas9: Precision Therapeutics for ATP7B Mutations in Wilson Disease and Restoring Copper Metabolism.	Revisión bibliográfica.	5	NA	Realizaron una revisión exhaustiva de la literatura utilizando bases de datos de libre acceso como PubMed y Google Académico. Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron "Enfermedad de Wilson", "Mutaciones de ATP7B", "CRISPR-Cas9", "Edición génica", "IA en terapia génica" y "Metabolismo del cobre". La revisión	Los estudios revisados mostraron un éxito significativo de CRISPR/Cas9 en la corrección de mutaciones del gen ATP7B, principalmente en modelos animales de conejos. Destacan que persisten desafíos como los efectos fuera del objetivo; sin embargo, la integración de la inteligencia artificial podría mejorar considerablemente la eficacia y la personalización de los tratamientos. Concluyeron que CRISPR-Cas9 impulsadas por IA muestran un potencial prometedor para corregir las

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						incluyó estudios sobre aplicaciones de CRISPR-Cas9 con IA en modelos celulares y animales. Además, se incluyeron artículos que exploran el papel de la IA en la mejora de la precisión de CRISPR y la identificación de mutaciones de ATP7B.	mutaciones del gen ATP7B y restaurar el metabolismo del cobre en casos de EW, al permitir desarrollar terapias personalizadas. De esta manera, se ofrecen tratamientos dirigidos, precisos y duraderos.
XZ Yuan, RM Yang, XP Wang / Current Neuropharmacology / 2021	86	Management Perspective of Wilson's Disease: Early Diagnosis and Individualized Therapy.	Revision bibliográfica.	5	NA	Los autores mediante una revisión de la bibliografía buscan describir los últimos avances en la genética, la fisiopatología y el diagnóstico de la EW, y destacar la importancia del diagnóstico precoz y la terapia	Los resultados destacan que la EW tiene una presentación clínica altamente variable, y más de 700 mutaciones y las cuales no se han establecido claramente la correlación con el fenotipo. También, determinaron que todos los agentes quelantes de cobre y las sales de zinc pueden producir deterioro neurológico

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						individualizada en el manejo de esta enfermedad.	temprano. Concluyeron que el diagnóstico temprano y el tratamiento son críticos para mejorar el pronóstico de los pacientes con EW. la secuenciación genética representa un valioso método de diagnóstico. A pesar de las opciones de tratamientos farmacológicos disponibles recomiendan terapias individualizadas.
Zhang T, Song W, Mao Z / BMC Pediatrics / 2024	87	Phenotypic and genetic characterization of children with Wilson Disease from Northeast China.	Estudio retrospectivo.	3b	65 pacientes pediátricos con EW de la región de China.	Los autores se propusieron resumir las manifestaciones clínicas y las características de laboratorio y genéticas de niños con EW en el noreste de China. Además, buscan	El 76.9% de los pediátricos fueron asintomáticos diagnosticados con EW solo a través de exámenes de función hepática anormal en revisiones de rutina. El anillo de Kayser–Fleischer fue negativo en todos los pacientes asintomáticos. Detectaron 46 variantes genéticas de ATP7B,

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						determinar el espectro y la frecuencia de las variantes del gen ATP7B y la correlación genotipo-fenotipo en pacientes pediátricos con esta enfermedad. La metodología se basó en el análisis retrospectivo de los datos clínicos y los resultados de la secuenciación genética de 65 niños con EW, atendidos en el Hospital Shengjing de la Universidad Médica de China entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2022.	incluyendo siete variantes novedosas; la variante p.Arg778Leu fue la más frecuente. Los pacientes portadores de esta variante tuvieron niveles séricos de ceruloplasmina significativamente más bajos y niveles de zinc más altos. Se concluyó que hay una dificultad en el diagnóstico temprano de la enfermedad debido a los casos asintomáticos. Las pruebas genéticas de ATP7B, junto con las características clínicas y de laboratorio, son esenciales para el diagnóstico temprano. Se necesitan estudios multicéntricos y a gran escala

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
E.V. Ovchinnikova, N.A. Schneider, A.A. Ovchinnikova, R.F. Nasyrova, S.A. Gulyaev / Russian Medical Inquiry / 2024	88	Advanced electroencephalographic system-based neurophysiological methods to elucidate a mechanism of cognitive dysfunction associated with hepatolenticular degeneration.	Estudio observacional de caso-control.	3b	24 pacientes europeos con presentación neurológica de la EW y 24 sujetos sanos.	Los autores estudiaron los mecanismos de desarrollo de la disfunción cognitiva mediante métodos neurofisiológicos avanzados basados en sistemas electroencefalográficos en pacientes con un diagnóstico genéticamente confirmado de EW. para ellos realizaron un estudio empleando una combinación de exámenes clínicos, genéticos, neuropsicológicos y neurofisiológicos avanzados. Empleando métodos como	Se identificaron signos motores extrapiramidales y trastornos mentales, además de trastornos en la construcción de programas y la planificación de actividades. Se observó altos niveles de ansiedad y depresión; la gravedad de la ansiedad y la disfunción cognitiva no dependió del tipo específico de mutación en el gen ATP7B. Los indicadores de 8 clases de microestados de electroencefalográficos mostraron similitud en los perfiles de distribución de la actividad bioeléctrica Los autores concluyeron que el defecto cognitivo en todos los pacientes es causado por cambios en la actividad de los ganglios basales. Además, resaltan que su aplicación

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						Evaluación Cognitiva de Montreal, la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria, Escala de Leipzig de 2001.	clínica permite el diagnóstico temprano de la enfermedad y el desarrollo de herramientas de rehabilitación modernas.
Yang W, Yang Y, Wang H, Wang J, Zhang S / npj Genomic Medicine.	89	Clinical and genetic characterization of patients with late onset Wilson's disease.	Estudio de cohorte retrospectivo.	3b	105 pacientes con una edad de inicio ≥ 35 años de la EW y 1237 pacientes índice con una edad de inicio menor a 35 años.	Los pacientes reclutaron a pacientes con un puntaje de Leipzig de 4 o más. Se colectaron datos como las características demográficas, edad de inicio/diagnóstico, síntomas de inicio, hallazgos de laboratorio y hallazgos de resonancia magnética. La enfermedad hepática se clasificó según la escala Child-Pugh. Se	Los pacientes de inicio tardío presentaron niveles séricos de ceruloplasmina significativamente mayores que los de inicio temprano. La cohorte de inicio tardío tuvo una mayor proporción de Anillos de Kayser-Fleischer positivos que la cohorte de inicio temprano. Además, se identificaron 62 variantes, siendo las mutaciones p.Arg778Leu, p.Ala874Val, p.Val1106Ile, p.Pro992Leu, p.Arg919Gly y p.Thr935Met las más frecuentes en su orden

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						realizo secuenciación de las variantes del ATP7B exón por exón y se realizó un análisis de regresión logística binaria para identificar factores asociados con la presentación neurológica/hepática en pacientes con dos variantes patogénicas	descendiente. Concluyeron que las variantes p.Ala874Val, p.Val1106Ile, p.Thr935Met y p.Arg919Gly se asociaron fuertemente con la presentación tardía de la EW. Destacan que los pacientes con una combinación de dos variantes de inicio tardío pueden ser pasados por alto debido a la falta de síntomas o la presentación atípica. El estudio resalta el valor de los Anillos Kayser–Fleischer, los niveles de ceruloplasmina y los síntomas extrapiramidales en el diagnóstico de la EW de inicio tardío.
Agapito G, Settino M, Scionti F, Altomare E, Guzzi PH, Tassone P, et al	98	DMET(TM) Genotyping: Tools for Biomarkers Discovery in the Era of Precision	Revision bibliográfica.	5	NA	Los autores realizaron una descripción y comparación de herramientas de	Los resultados destacan que la plataforma DMET™ permite analizar integralmente 1931 Polimorfismos de Nucleótido

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
/ High-throughput / 2020		Medicine.				software existentes y el desarrollo de una nueva metodología de integración de datos. La metodología fue aplicada integrando la salida de la plataforma DMET™ (datos privados) con la base de datos de anotación GENCODE (datos públicos). Esto se logró utilizando una consulta GMQL (GenoMetric Query Language) para seleccionar regiones con Polimorfismos de Nucleótido Único del DMET que se superpusieran con	Único y cinco Variaciones en el Número de Copias ubicadas en 231 genes. El estudio resultó exitoso, sin embargo, destacan la necesidad del desarrollo e implementación de algoritmos y software de alto rendimiento. Se concluyó que el estudio de las variantes en el proceso ADME tiene el potencial de mejorar significativamente la investigación clínica al predecir la contribución genética individual a la actividad farmacocinética y farmacodinámica. Este estudio contribuye a la reducción de las reacciones adversas a medicamentos. Además, destacan que la identificación de biomarcadores predictivos es el objetivo principal de la

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						regiones de exones de GENCODE.	investigación biomédica.
Salas-Hernández A, Galleguillos M, Carrasco M, López-Cortés A, Redal M, Fonseca-Mendoza D, et al. / Front Pharmacol / 2023	¹⁰⁰	An updated examination of the perception of barriers for pharmacogenomics implementation and the usefulness of drug/gene pairs in Latin America and the Caribbean.	Revisión bibliográfica.	5	NA	Los autores revisaron y analizaron el conocimiento farmacogenómico entre la comunidad científica y clínica de América Latina y el Caribe (ALC) y examinaron las barreras para su aplicación clínica. Realizaron una búsqueda de publicaciones y ensayos clínicos en el campo a nivel mundial y evaluaron la contribución de ALC. Posteriormente, realizaron una encuesta	ALC ha contribuido en un 3,44% en las publicaciones del campo de la farmacogenómica, realizando 1.337 publicaciones de casi 39.000; siendo Brasil el que mayores publicaciones realiza. De 774 ensayos clínicos, 19 son de ALC. Los autores determinaron 6 principales barreras para la implementación de la farmacogenómica en ALC: necesidad de directrices, procesos y protocolos claros, falta de estudios de costo-efectividad, sistemas de salud no promueven el uso de la farmacogenómica, ausencia de instituciones o normas reguladoras, necesidad de

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						regional estructurada que evaluó una lista de 14 posibles barreras para la implementación clínica de biomarcadores según su importancia. Además, analizaron una lista pareada de 54 genes/fármacos para determinar la asociación entre los biomarcadores y la respuesta a la medicina genómica.	implementación de ensayos de gen/fármaco, y necesidad de demostración de la validez y utilidad clínica. Se concluyó que la capacidad en farmacogenómica en ALC está aumentando, sin embargo, la contribución global de la región sigue siendo limitada. Observaron una mejora en el número de publicaciones. La principal limitación de la aplicación de la farmacogenómica es la necesidad de directrices, procesos y protocolos para su aplicación clínica.
Singh J, Manginas A, Wilkins G, Santosh P / Genes / 2025	101	A Comprehensive Analysis Examining the Role of Genetic Influences on Psychotropic	Revisión sistemática.	2a	NA	Realizaron búsquedas en PubMed, Scopus, Cochrane, PsycINFO, Embase y Web of Science en febrero de	Los dos temas más predominantes de los artículos fueron “implicaciones de los polimorfismos no CYP450” y “farmacogenética CYP450

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
		Medication Response in Children.				2025. Emplearon términos como farmacogenómica, farmacogenética, cerebro y niño. La búsqueda inicial arrojó 769 registros, de los cuales 50 artículos de texto completo fueron finalmente incluidos para el análisis.	pediátrica”. Los autores concluyeron que es necesario enfoques más amplios con análisis de los polimorfismos no CYP450. La farmacogenómica pediátrica se consideró más útil clínicamente en especialidades como hematología/oncología, anestesiología/dolor y cirugía, seguida de psiquiatría. Las barreras clave para la implementación de la farmacogenómica pediátrica incluyen la falta de familiaridad de los proveedores de atención médica, el costo/cobertura del seguro, la aplicación a la práctica clínica y dudas sobre el valor clínico

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Rajput DS, Gupta N, Singh S, Sharma B / Chinese journal of applied physiology / 2023	102	A Comprehensive Review: Personalized Medicine for Rare Disease Cancer Treatment.	Revisión bibliográfica.	5	NA	Mediante una revisión de la bibliografía los autores buscan discutir el estado de la medicina personalizada aplicada al cáncer.	La medicina personalizada busca utilizar el medicamento correcto para el paciente correcto, en el momento correcto y en la dosis correcta, con toxicidad mínima o nula. También, el artículo detalla que el uso de marcadores aumenta la sensibilidad y especificidad de la detección del cáncer. Destacan como ejemplo de terapias dirigidas que la genotipificación del CYP2D6 puede predecir la reacción a la terapia con tamoxifeno en el cáncer de mama. Los autores concluyeron que la medicina personalizada es útil porque ayuda a desarrollar estrategias de prevención de enfermedades y el mayor desafío es el costo. Destacan también que es necesario el

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							apoyo gubernamental y la formación en los médicos para obtener capacitación y comprensión.
Recarey-Rama S, Conde-Pumpido S, Zubizarreta S, Brenlla C, Gerpe-Rieiro E, Gil-Rodriguez A, Tubío-Fungueiriño M, et al. / Journal of psychiatric research / 2025	¹⁰³	Exploring the sensory profile and pharmacogenetic biomarkers in child and youth ADHD patients undergoing methylphenidate (MPH) treatment: a systematic review conducted in European studies.	Revisión sistemática.	2a	7 artículos extraídos de bases de datos.	Los autores siguieron las directrices PRISMA para realizar la revisión sistemática, empleando las bases de datos PubMed, Web of Science, PsycINFO y Scopus para la búsqueda de los artículos, extrayendo 7 publicaciones en total.	Ninguno de los 7 artículos abordó los biomarcadores farmacogenéticos relacionados con los resultados sensoriales. Concluyeron que el avance en la comprensión de los biomarcadores y el impacto de otros factores podría conducir a la implementación de pruebas farmacogenéticas preventivas.
Adegunsoye A, Kropski JA, Behr J, Blackwell TS, Corte TJ, Cottin V, et al. / Am J Respir Crit Care Med / 2024	¹⁰⁴	Genetics and Genomics of Pulmonary Fibrosis: Charting the Molecular Landscape and Shaping Precision Medicine.	Revisión bibliográfica.	3b	NA	Se realizó una síntesis y análisis de la literatura científica existente, destacando el conocimiento actual sobre los factores de	los resultados en cuanto a la farmacogenómica revelaron una significativa influencia de los polimorfismos involucrados en la fibrosis pulmonar sobre los

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
						riesgo genético, la utilidad de los datos genómicos en el diagnóstico, la patogénesis y el uso de esta información en la atención clínica de pacientes con fibrosis pulmonar.	tratamientos empleados. Concluyeron que el tratamiento personalizado según el genotipo es potencialmente alcanzable y efectivo. Además, resaltan que el gran avance de la genética podría conllevar al desarrollo de terapias dirigidas por genes.
Camara MD, Zhou Y, De Sousa TN, Gil JP, Djimde AA, Lauschke VM / Human genomics / 2024	105	Meta-analysis of the global distribution of clinically relevant CYP2C8 alleles and their inferred functional consequences.	Metaanálisis.	2a	96 estudios.	Mediante un metaanálisis, los autores recopilaron e interpretaron la distribución de alelos del CYP2C8. Se realizó una búsqueda sistemática en Medline de artículos originales que reportaron frecuencias de alelos CYP2C8.	Observaron diferencias significativas entre países vecinos e incluso entre grupos étnicos que se superponen geográficamente. Llegaron a la conclusión de que los resultados podrían ayudar a identificar poblaciones en riesgo ante el tratamiento con sustratos de CYP2C8. Además, sugieren la necesidad de realizar un perfilado farmacogenético de alta

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
							resolución debido a la heterogeneidad observada entre los grupos étnicos y geográficos.
Trujillo-Del Río C, Tortajada-Pérez J, Gómez-Escribano AP, Casterá F, Peiró C, Millán JM, et al. / Mech Ageing Dev / 2022	¹⁰⁷	Metformin to treat Huntington disease: A pleiotropic drug against a multi-system disorder.	Revisión bibliográfica.	5	NA	Mediante una revisión de la bibliografía disponible, los autores describieron el conocimiento actual sobre la metformina en Enfermedad de Huntington, incluyendo su pleiotropía, el impacto del microbioma y la farmacogenética.	Los resultados del estudio permitieron correlacionar las bases genéticas con el fenotipo de la enfermedad, evidenciando un potencial uso de la farmacogenómica. Se concluyó que uso de la farmacogenética, junto con el estudio de los objetivos de la metformina y el microbioma, contribuirá el diseño de la medicina personalizada para el tratamiento de la Enfermedad de Huntington.