



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TITULO DE LA TESIS:**

Características clínicas de los pacientes  
con malformaciones de placa ductal  
al diagnóstico; tratamiento recibido y evolución  
dentro del Instituto Nacional de Pediatría  
en el período 1995-2018.

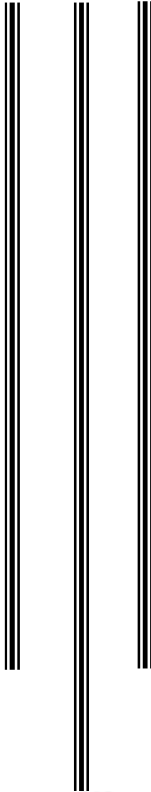
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:  
GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION PEDIATRICA

**PRESENTA:**

DR. PABLO XAVIER SEMPÉRTEGUI CÁRDENAS

**TUTOR DE TESIS:**

DRA. FLORA ELVA ZÁRATE MONDRAGÓN



Ciudad de México 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Características clínicas de los pacientes con malformaciones de placa ductal al diagnóstico; tratamiento recibido y evolución dentro del Instituto Nacional de Pediatría en el período 1995-2018.



---

DR. JOSE N. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



---

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



---

DR. JAIME RAMIREZ MAYANS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN  
PEDIÁTRICA



---

DRA. FLORA ELVA ZÁRATE MONDRAGÓN  
TUTOR DE TESIS

## INDICE

<b>CONTENIDO</b>	<b>PAG.</b>
Marco teórico	1-14
Definiciones	1
Epidemiología	1
Desarrollo embrionario del hígado	1-2
Fisiopatología	2-4
Presentación clínica	4-6
Diagnóstico	6-9
Tratamiento	9-12
Evolución y pronóstico	12-14
Planteamiento del problema y pregunta de investigación	15
Justificación	15
Objetivos	16
Materiales y métodos	16-19
Tipo de estudio	16
Población	16
Ubicación	16
Criterios de selección	16-17
Muestra	17
Procedimientos	17
Análisis estadístico	17-18
Aspectos éticos	18
Relevancia, impacto, originalidad.	18-19
Factibilidad y presupuesto	19
Resultados	20-24
Tabla No.1 Distribución por estado nutricional a su llegada	20
Tabla No.2 Distribución por sintomatología al diagnóstico y evolución	21
Tabla No.3 Distribución por biometría hemática y función hepática	21
Tabla No.4 Distribución por función renal y examen de orina	22
Tabla No.5 Distribución por hallazgos en imágenes	22
Tabla No.6 Distribución por hallazgos en histopatología	23
Tabla No.7 Distribución por tratamiento recibido	23
Gráfico No.1 Curva de supervivencia libre de insuficiencia renal crónica	24
Discusión	25-28
Conclusiones	29
Referencias bibliográficas	30-40
Anexos	41-52
Matriz de operacionalización de variables	41-47
Formulario de recolección de datos	48-51
Cronograma de actividades	51
Presupuesto	52

## MARCO TEORICO

### MALFORMACION DE PLACA DUCTAL

#### **Definiciones:**

Las malformaciones de placa ductal representan “*cualquier anomalía primaria en el desarrollo o disrupción de una secuencia en el desarrollo temprano en la vida fetal que resulta en una regresión incompleta de los ductos biliares inmaduros*” (1).

El concepto fue introducido por primera vez por Jorgensen para referirse a un trastorno en la remodelación de la placa ductal que conduce a la persistencia de la configuración primitiva de los conductos biliares. (2)

Los defectos en la remodelación están generalmente acompañados de anormalidades en las ramas de la vena porta. (3)

El conjunto de malformaciones de la placa ductal afectan al hígado, pudiendo estar afectados también otros órganos tales como riñón, páncreas y pulmón entre otros; y abarca al menos las siguientes entidades: fibrosis hepática congénita (CHF), enfermedad poliquística renal autosómica dominante (ADPKD), enfermedad poliquística renal autosómica recesiva (ARPKD), síndrome de Caroli y enfermedad de Caroli, y complejos de Von Meyenburg, aunque se ha postulado también la vinculación con otras patologías con destrucción necroinflamatoria del hígado tales como el síndrome de Alagille (ALGS) y atresia de vías biliares entre otras. (4)

#### **Epidemiología:**

La prevalencia de las distintas malformaciones de placa ductal es variable, es así que la prevalencia de CHF no ha podido ser estimada, considerándose una enfermedad rara (5)

La prevalencia estimada para ARPKD es de 1 en 10000 a 1 en 40000 nacidos, (6) la de ADPKD de 1 por cada 1000 a 1 por cada 20000 nacidos vivos. (7), (8)

La enfermedad de Caroli es muy rara con una prevalencia estimada de 1 en 1000.000 de habitantes (9), siendo la incidencia del síndrome de Caroli más común que la enfermedad sola, sobre todo en países como Gran Bretaña, Francia, Japón y Estados Unidos. (10)

El síndrome de Alagille ha sido estimado en 1 de 30000 nacidos vivos. (11)

La prevalencia de complejos de Von Meyenburg fue estimada en biopsias en alrededor de 0,6 x 2000 (12)

#### **Desarrollo embrionario del hígado**

El desarrollo hepático requiere dos procesos vinculados: diferenciación de los diversos tipos de células hepáticas desde sus progenitores embrionarios y la disposición de esas células en estructuras que permiten las funciones hepáticas de circulación, metabolismo y excreción. Muchos reguladores del desarrollo hepático han sido identificados, éstos

incluyen: moléculas de señalización extracelular, vías de transducción intracelular y factores de transcripción. (13)

El proceso del desarrollo hepático no está completo al nacer continuando la remodelación de conductos biliares, además muchas vías moleculares de desarrollo se reactivan durante la regeneración hepática. (13)

Después de la gastrulación, el embrión se compone de tres capas germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo. La gastrulación ocurre aproximadamente al día 16 de gestación. Las principales células epiteliales hepáticas, hepatocitos y colangiocitos se derivan del endodermo, estas células representan dos tercios del volumen hepático, el tercio restante consiste en una variedad de células derivadas principalmente del mesodermo tales como: células de Kupffer, células estrelladas, fibroblastos y leucocitos. (13)

La primera etapa del desarrollo hepático es la especificación, durante la cual las células del endodermo comienzan a diferenciarse en hepatoblastos con expresión de proteínas tales como albúmina y  $\alpha$ -fetoproteína; esto es seguido por la formación y expansión del brote hepático: los hepatoblastos proliferan y penetran en la membrana basal del endodermo para formar el botón hepático (aproximadamente al día 25). El botón hepático se expande en tamaño, intercalando en el tabique transversal del mesénquima adyacente en el proceso que rodea a los angioblastos que luego darán origen a la vena porta. Otras células mesenquimales se integran en el hígado y se diferenciarán en fibroblastos y células estrelladas. (14)

Durante la etapa de diferenciación epitelial, los hepatoblastos maduran en hepatocitos o se diferencian en colangiocitos. La diferenciación de los colangiocitos ocurre en un patrón espacial distinto, primero por la expresión de citoqueratina 19 en una envoltura de células que rodea cada rama de la vena porta llamada placa ductal. En uno o dos puntos a lo largo de la circunferencia de la placa ductal, algunos hepatoblastos adyacentes también son inducidos a diferenciarse en colangiocitos, formando un lumen tubular entre estas células y la primera capa de células de la placa ductal. Estas estructuras se desarrollan dentro de los conductos biliares, mientras que el resto de la placa ductal se pierde, muy probablemente por transdiferenciación en hepatocitos periportales. La arteria hepática es el último componente de la tríada portal en aparecer y depende del desarrollo del conducto biliar previo. (15)

## **Fisiopatología**

**Fibrosis hepática congénita (CHF):** es una malformación hereditaria autosómica recesiva; la persistencia de la placa ductal conduce a la formación de fibrosis portal y periportal que lleva a cuadros de hipertensión portal y síntomas asociados. La malformación de la placa ductal se asocia con malformación de la vena porta con ramificaciones demasiado pequeñas y estrechas con aspecto de árbol de sauce. (16) Los conductos biliares afectados son principalmente los pequeños conductos, pudiendo afectarse simultáneamente los conductos intermedios lo que se conoce como síndrome de Caroli. (16), (17). Las células estrelladas y las células de Kupffer juegan un papel fundamental mediante la producción de factor de crecimiento transformante TGF- $\beta$  el cual es un potente profibrótico, (18), (19) se ha postulado además que la sobreexpresión de plasminógeno biliar conduce a la generación de cantidades excesivas de plasmina con

la posterior lisis de moléculas de la matriz extracelular que contribuye a una disgenesia biliar. (20) La sobreexpresión del gen osteopontina (también implicado en la fisiopatología de la atresia biliar y enfermedad de Caroli) lleva a un estado de fibroinflamación, regulado por la presencia de cantidades excesivas de factores reguladores tales como NF- $\kappa$ B y TGF- $\beta$ 1. (21) Finalmente se ha demostrado la disminución en los niveles de microRNA en el hígado de pacientes con ARPKD, ADPKD y CHF, lo que resulta en un aumento en la expresión de un regulador del ciclo celular conocido como producto del gen del ciclo de división celular 25A (Cdc25A), que es directamente responsable de la proliferación celular. (22)

**Enfermedad poliquística renal autosómica dominante (ADPKD):** es la enfermedad renal monogénica más común. Se caracteriza por un implacable desarrollo de quistes renales con hipertensión que lleva finalmente a enfermedad renal en etapa terminal. La enfermedad es consecuencia de mutaciones en los genes PKD1 o PKD2 que codifican policistina 1 (PC-1) y policistina 2 (PC-2); las policistinas se expresan en muchos tejidos incluyendo el epitelio tubular renal, conductos biliares hepáticos y conductos pancreáticos. Estas policistinas juegan un papel en la regulación intracelular del calcio, las mutaciones en PKD1 o PKD2 conducen a una reducción en el calcio intracelular, aumento de la adenosina cíclica monofosfato (cAMP), activación de la proteína quinasa A y aumento en la sensibilidad del conducto colector al efecto tónico constante de la vasopresina. La secreción epitelial anormal de cloruro ocurre a través del transportador dependiente de cAMP codificado por el gen CFTR que juega un papel importante en la generación de quistes y para mantenerlos llenos líquido. Otras vías patogénicas pueden incluir la activación de señalización mTOR, Wnt o hedgehog. Los quistes aumentan gradualmente en número y tamaño, la afección renal se caracteriza por hipertensión, hematuria, proteinuria, nefrolitiasis y disminución de la tasa de filtración glomerular; existiendo manifestaciones extrarenales tales como: enfermedad poliquística hepática y fibrosis hepática congénita, aneurismas intracraneales, quistes aracnoideos, prolapso de la válvula mitral, pericarditis, quistes pancreáticos, diverticulosis, bronquiectasias, quistes de vesículas seminales e infertilidad masculina. (23)

**Enfermedad poliquística renal autosómica recesiva (ARPKD):** es causada por mutaciones en el gen PKHD1 ubicado en cromosoma 6p21.1-p12. (24), (25) El producto de este gen es la fibrocistina/poliductina (FPC), una proteína de membrana que se expresa predominantemente en riñón (conductos colectores y asa de Henle), hígado (epitelio del conducto biliar) y páncreas. La FPC se localiza en la membrana apical, los cilios primarios y el huso mitótico. (26) La función exacta de FPC no está clara, pero se sugiere un papel en el desarrollo y mantenimiento de la arquitectura tubular renal y ha llevado a que algunos autores caractericen a este trastorno dentro de las llamadas "ciliopatías". (27), (28) A través de sus interacciones con la policistina 2 de la ADPKD puede formar parte de una vía de señalización común. (29) La ARPKD está caracterizada por dilatación fusiforme no obstructiva renal (quiste tubular renal proximal) que lleva a enfermedad renal crónica, así como malformación de la placa ductal hepática que resulta en malformación de los pequeños ductos biliares (fibrosis hepática congénita CHF), dilatación no obstructiva de los ductos biliares intrahepáticos (síndrome de Caroli) o dilatación de la vía biliar común; que pueden llevar a colestasis, hipertensión portal, riesgo de colangiocarcinoma y colangitis ascendente. (30)

**Enfermedad de Caroli:** pertenece al grupo de enfermedades fibropoliquísticas hepáticas, es un trastorno congénito caracterizado por dilataciones saculares segmentarias de los

conductos biliares intrahepáticos de gran tamaño asociado con grados variables de fibrosis hepática (31). La teoría más viable que explica su patogénesis se sustenta en la malformación de la placa ductal (3). La Fibrocistina / poliductina ha sido implicada con la disminución de los niveles de calcio intracelular y el aumento de las concentraciones de cAMP causando hiperproliferación de colangiocitos, interacciones anormales de la matriz celular y secreción alterada de fluidos, que finalmente resultan en la dilatación del conducto biliar (32). Existen dos variantes de la anomalía biliar, la variante con fibrosis hepática congénita (síndrome de Caroli) y la variante sin CHF (enfermedad de Caroli) siendo esta última bastante rara, además una proporción significativa de pacientes se asocian con ARPKD (33). La enfermedad suele limitarse a un lóbulo hepático, principalmente el izquierdo, la dilatación de los conductos biliares induce a estasis biliar con formación de litos, y predispone a colangitis bacteriana con formación de abscesos hepáticos y sepsis, puede ocurrir cirrosis biliar secundaria; la hipertensión portal puede conducir a ascitis y hemorragia variceal. Puede haber además progresión a colangiocarcinoma. Existen datos limitados respecto a estudios moleculares hepáticos en pacientes con enfermedad de Caroli, pero se ha demostrado que los colangiocitos sobreexpresan factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y angiopoyetina-2, (34) con un posible efecto proliferativo al aumentar el suministro vascular y dilatando los colangiocitos a través de un efecto autocrino, (35) además, la activación del mTOR ha sido implicado en el crecimiento excesivo de estos, (36) así como también la expresión de microARN. (37) La acumulación de factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) en el tracto portal podría ser responsable de la fibrosis hepática. (38)

**Complejos de Von Meyenburg (VMC) o microhamartomas biliares:** representan una rara entidad clínico patológica que consiste en pequeñas (<1.5 cm) y generalmente múltiples lesiones quísticas nodulares no comunicantes con el árbol biliar, generalmente no causan síntomas ni perturbaciones en la función hepática y, por lo tanto, en la mayoría de los casos son diagnosticados de manera incidental. (39) La entidad es el resultado de malformaciones de la placa ductal de los conductos biliares intrahepáticos más pequeños debido a una involución embrionaria desordenada. (1) A menudo se ven complejos de von Meyenburg en hígados afectados con CHF, síndrome de Caroli o enfermedad hepática poliquistica, de hecho se sospecha que pueden ser la causa de ésta última. Desde una perspectiva embriológica, estos complejos parecen resultar de la malformación de los conductos biliares interlobulares más periféricos. La hipótesis más aceptada es que las estructuras ductales de los complejos de von Meyenburg originalmente se comunicaban con el árbol biliar en desarrollo, pero se separaron por dilatación progresiva, retorcimiento y el entorno fibrótico. (40) Aunque los complejos de von Meyenburg son comunes y generalmente asintomáticos, se ha reportado asociación con colangiocarcinoma. (41)

### **Presentación clínica**

**Fibrosis hepática congénita (CHF):** típicamente se presenta en asociación con ARPKD. La aparición de signos y síntomas es variable, desde la primera infancia hasta la quinta o sexta década de la vida, pero la mayoría de pacientes son diagnosticados durante la adolescencia o la adultez temprana. La fibrosis hepática congénita pura típicamente se manifiesta con hipertensión portal, sin embargo cuando existen patologías asociadas tales como Caroli pueden otras formas clínicas tales como colangítica, mixta y latente. La forma de hipertensión portal generalmente se manifiesta con sangrado digestivo alto por varices esofágicas rotas, esplenomegalia e hiperesplenismo; estos episodios han sido descritos a edades tan tempranas como 19 meses de edad, (42) aunque son más comunes



en niños mayores. Aunque todos los individuos con CHF tienen fibrosis detectable mediante biopsia al nacimiento, ecogenicidad hepática anormal y esplenomegalia, estos pueden no ser detectables durante la primera infancia porque la fibrosis portal y la hipertensión portal son dependientes del tiempo y progresan con la edad. La gravedad y la tasa de progresión de la fibrosis hepática congénita y sus complicaciones varían ampliamente incluso dentro de la misma familia, lo que hace que establecer un pronóstico sea difícil. (43) La forma colangítica tiene afección del árbol biliar intra y extrahepático, las principales manifestaciones son la colestasis y episodios recurrentes de colangitis, que pueden conducir a sepsis, disfunción hepática y afección en el crecimiento; la formación de cálculos biliares y colangiocarcinoma se puede desarrollar a edades tempranas. (44) Otras complicaciones incluyen: hipertensión pulmonar (hipertensión portopulmonar y síndrome hepatopulmonar), ascitis y encefalopatía. El examen físico puede mostrar ictericia en pacientes con colangitis o con deterioro de la función hepática, distensión abdominal puede estar presente, el hígado suele estar agrandado y firme con prominencia del lóbulo izquierdo y el bazo palpable en hipertensión portal. Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos, transaminasas y bilirrubina generalmente son normales, gammaglutamiltransferasa y fosfatasa alcalina pueden estar elevadas durante los episodios de colangitis. Trombocitopenia y neutropenia se ve en hipertensión portal e hiperesplenismo. Los niveles de urea y creatinina pueden elevarse en afectación renal. (45) .

**Enfermedad poliquística renal autosómica dominante (ADPKD):** las manifestaciones renales incluyen: hipertensión (70%), dolor abdominal o en flancos (60%), hematuria (60%), proteinuria o disminución de la tasa de filtración glomerular. La edad de inicio de estos síntomas es variable. Las mutaciones PKD1 generalmente conllevan a riñones más grandes, enfermedad más grave y menor edad de presentación que los pacientes con mutaciones PKD2. Las manifestaciones en otros órganos incluyen: enfermedad poliquística hepática (>80%) visibles incluso en el primer examen de imagen, aneurismas intracraneales (27%), quistes aracnoideos que incrementan el riesgo de hematoma subdural espontáneo (12%), prolapso de la válvula mitral (25%), derrame pericárdico (35%), quistes pancreáticos (10%), diverticulosis (25%), bronquiectasias (37%), fibrosis hepática congénita (rara), quistes de vesículas seminales (40% de varones), e infertilidad masculina. (23)

**Enfermedad poliquística renal autosómica recesiva (ARPKD):** aunque algunas publicaciones recientes han encontrado casos con presentación en mayores de 21 años, (43) el mayor espectro se presenta en series pediátricas. Existen dos patrones de presentación, uno con riñones ecogénicos agrandados e insuficiencia renal grave combinada o no con patología biliar severa que a menudo se presenta en pacientes jóvenes (incluso prenatal), y un segundo fenotipo hepatobiliar predominante que puede estar presente en lactantes pero generalmente se presenta en niños mayores y adultos jóvenes. (46) La presentación más severa es en fetos con riñones ecogénicos agrandados y oligohidramnios causados por falta en la producción de orina, aunque la sobrevida ha mejorado, la muerte ocurre en el 30% debido a hipoplasia pulmonar (Síndrome de Potter). En los individuos que sobreviven al primer año, un espectro de problemas clínicos de gravedad variable se desarrolla como consecuencia de la afección de órgano dual. (46) El compromiso renal lleva a hipertensión sistémica y diversos grados de disfunción renal progresiva hasta llevar a insuficiencia renal terminal en la primera década de la vida. El compromiso hepático siempre está presente, siendo la complicación más común la hipertensión portal, (47) otros hallazgos incluyen hepatomegalia, malformación de

pequeños conductos biliares (CHF), dilatación no obstructiva de conductos biliares intrahepáticos (síndrome de Caroli) y dilatación del conducto hepático común. La colangitis ascendente es una complicación frecuente. La alteración del flujo biliar puede conducir a la malabsorción de grasa y vitaminas liposolubles (A, D, E y K). A pesar de tales anomalías, la función de síntesis y metabólica del hígado suelen ser normales hasta muy tarde en la enfermedad. (30)

**Enfermedad de Caroli:** El síndrome de Caroli presenta un síndrome clínico que es una combinación de la enfermedad de Caroli (episodios de colangitis, hepatolitis y cálculos de la vesícula biliar) y de fibrosis hepática congénita (hipertensión portal). La progresión clínica y la presentación del síndrome de Caroli es muy variable y los síntomas pueden aparecer tarde o temprano durante la vida, aunque ocasionalmente ocurren durante la segunda o tercera década de la vida. (48) Las principales consecuencias de la fibrosis hepática congénita son la hipertensión portal y el desarrollo de varices esofágicas. La hipertensión portal puede causar hematemesis o melena por rotura de várices esofágicas así como esplenomegalia, circulación colateral y ascitis. (17) En la mayoría de los pacientes, la hipertensión portal no estará presente o aparecerá más tarde en la evolución de la enfermedad. (49) La aparición tardía de estos síntomas en pacientes con enfermedad de Caroli sugiere que la fibrosis hepática congénita en la enfermedad de Caroli es dinámica y progresiva. (50) La estasis biliar y la hepatolitis explican la colangitis recurrente que domina el curso clínico y que es la principal causa de morbilidad y mortalidad, presentándose principalmente con fiebre con o sin ictericia. El dolor abdominal crónico, la pancreatitis resultante de cálculos biliares y el absceso hepático son otras de las complicaciones de la enfermedad. (10) Los pacientes con enfermedad de Caroli también tienen mayor riesgo de desarrollar colangiocarcinoma. (51)

**Complejos de Von Meyenburg (VMC):** las lesiones quísticas de esta entidad generalmente son asintomáticas, siendo en la mayoría de los casos diagnosticados de manera incidental, (39) encontrándose en histología de especímenes hepáticos normales, sin embargo han sido descritas asociaciones con colangiocarcinoma. (41) Aunque la colangio-resonancia magnética pareciera ser la mejor herramienta de imagen, (52) el diagnóstico requiere un cuidadoso estudio histológico que muestre la dilatación quística de los conductos biliares incrustados en un estroma fibroso sin signos de malignidad. (53)

## **Diagnóstico**

**Fibrosis hepática congénita (CHF):** La ultrasonografía (USG) es generalmente la primera modalidad en el proceso diagnóstico dada su alta utilidad, carencia de radiación y capacidad para visualizar el conducto biliar y anomalías del parénquima hepático tales como la heterogeneidad; permite además la visualización de anomalías renales. Los hallazgos típicos incluyen: hipertrofia del lóbulo izquierdo o caudado, lóbulo derecho atrófico, presencia de hepatoesplenomegalia, pudiendo en anomalías asociadas encontrarse también dilatación de conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos con lesiones quísticas o sólidas focales concomitantes como nódulos hepáticos regenerativos y engrosamiento periportal, conductos biliares intrahepáticos dilatados con cálculos en el interior (enfermedad de Caroli), quistes hepáticos y renales y transformación cavernosa de la vena porta. La tomografía computarizada (TAC) ofrece una ventaja adicional dada la mejor representación de la morfología general del hígado con mediciones precisas del volumen e imágenes de la vasculatura hepática, así como la demostración de cualquier cambio en el árbol biliar, también puede detectar manguitos periportales indicativos de

fibrosis. Por otra parte las imágenes del sistema nervioso central son esenciales en el diagnóstico diferencial de síndromes congénitos asociados a fibrosis hepática. La resonancia magnética (RMN) es una alternativa a la radiación y la colangiopancreatografía por resonancia (CPRMN) permite una evaluación detallada y completa del árbol biliar y las anomalías renales que pudieron haber pasado inadvertidas en el USG. Nuevas secuencias como el HASTE (half-fourier acquisition single-shot turbo spin-echo) pudieran incluso cuantificar el grado de fibrosis. La resonancia magnética cerebral por otra parte es esencial para identificar malformaciones asociadas tales como el síndrome de Arima, Joubert y COACH. (5) Los hallazgos histopatológicos permiten un diagnóstico inequívoco de fibrosis hepática congénita, los hallazgos clásicos varían en diversos grados de fibrosis hepática con formación nodular con evolución progresiva, estos hallazgos desgraciadamente son operador-dependiente pudiendo confundirse fácilmente con cirrosis. En la CHF las bandas fibróticas pueden encontrarse en el tracto portal con proliferación irregular de conductos biliares revestidos por epitelio cubico normal y a diferencia de la cirrosis los lóbulos hepáticos suelen mostrar una morfología normal de los hepatocitos particularmente en las primeras etapas. Se pueden observar signos de colestasis en el contexto de una colangitis asociada. Otros hallazgos incluyen: dilatación quística de conductos biliares (enfermedad de Caroli) e hipoplasia de ramas de la vena porta en asociación con ramas supernumerarias de la arteria hepática. De hecho, la ausencia congénita de la vena porta ha sido reportada. (54) Del mismo modo, teniendo en cuenta la asociación de transformación cavernosa de la vena porta con CHF, se ha postulado que tal anomalía puede ser un componente del trastorno en lugar de una consecuencia, ya que los conductos biliares y la vena porta comparten orígenes embrionarios. (17)

**Enfermedad poliquística renal autosómica dominante (ADPKD):** El diagnóstico se basa principalmente en imágenes, aunque algunos casos son diagnosticados por pruebas genéticas. Los hallazgos típicos muestran riñones agrandados con múltiples quistes. Factores importantes para el diagnóstico de la enfermedad incluyen: antecedentes familiares de ADPKD, edad del paciente y número de quistes renales. La ultrasonografía es de elección para el diagnóstico en pre-sintomáticos. La presencia de de 3 o más quistes renales para individuos de 15 a 39 años en riesgo o de 2 o más quistes en cada riñón para personas en riesgo entre 40 y 59 años son suficientes para el diagnóstico. Si los resultados no son concluyentes, la resonancia magnética o la tomografía computarizada (TC) pueden aclarar el diagnóstico. En personas mayores de 40 años, la ausencia de quistes renales en el ultrasonido excluye ADPKD; en individuos más jóvenes, la resonancia magnética es superior a la ultrasonografía para excluir ADPKD. Un estudio reciente de 73 personas afectadas y 82 personas no afectadas sugirió que encontrar menos de 5 quistes por resonancia magnética es suficiente para excluir el diagnóstico de ADPKD en potenciales donantes de riñón. La tomografía contrastada probablemente proporcione similar información. En ausencia de un historial familiar, los criterios basados en imágenes no son aplicables. En tales situaciones, múltiples factores deben ser considerados, incluida la edad del paciente, presencia de manifestaciones asociadas (quistes hepáticos) y antecedentes familiares sugestivos de otros trastornos genéticos. ADPKD es el diagnóstico más probable en presencia de riñones agrandados con múltiples quistes en cada riñón (>10), sin embargo otras enfermedades genéticas (por ejemplo, esclerosis tuberosa, enfermedad de von Hippel-Lindau y enfermedad renal tubulointerstitial autosómica dominante) pueden asociarse con quistes renales. Cuando se observen hallazgos sugerentes, el diagnóstico diferencial debe ser ampliado. (55) Las pruebas genéticas no siempre son necesarias para el diagnóstico pero pueden ser útiles cuando los

resultados de la imagenología son inciertos o se requiere un diagnóstico firme, como en la identificación de donantes renales o en casos atípicos (por ejemplo, enfermedad renal poliquística temprana y severa PKD), en insuficiencia renal sin aumento significativo del tamaño renal y enfermedad marcadamente discordante dentro de la familia. Las pruebas genéticas también son útiles en el diagnóstico de PKD esporádica sin antecedentes familiares o PKD con características sindrómicas. Tal prueba puede ser útil también en consejería reproductiva. Actualmente, el método más utilizado para el diagnóstico molecular es la detección directa de la mutación por secuenciación de los genes PKD1 y PKD2. Sin embargo el análisis es costoso y difícil de interpretar ya que se han reportado 1,270 mutaciones patogénicas para PKD1 y 200 para PKD2, más aún, hasta un 15% de pacientes con sospecha de ADPKD no tiene una mutación en estos genes. (56), (57), (58)

**Enfermedad poliquística renal autosómica recesiva (ARPKD):** El diagnóstico puede sospecharse en el periodo prenatal basado en una ultrasonografía de rutina que muestre riñones agrandados y ecogénicos (debido a quistes microscópicos), con pérdida de la diferenciación cortico-medular debido a hiperecogenicidad medular. Quistes discretos pueden a veces observarse al igual que oligohidramnios, (6), (59) sin embargo el diagnóstico definitivo no puede basarse solo en imágenes a menos que exista el antecedente de diagnósticos confirmados en hermanos; un hallazgo que ayuda a la distinción ARPKD de la ADPKD es el aumento de la diferenciación corticomédular en la última, (60) hay que tener presente sin embargo que unos hallazgos ecográficos normales no excluyen ARPKD debido a que las anomalías pueden tardar en aparecer hasta el segundo trimestre o incluso la vida infantil. (6), (59), (61) Las pruebas prenatales genéticas pueden realizarse mediante el uso de análisis de haplotipos (6), (62) o secuencias para PKHD1. (63), (64), (65) Sin embargo, establecer un pronóstico basado en ellas resulta un reto, aunque la presencia de 2 mutaciones es generalmente incompatible con la vida, otras mutaciones pueden ser difíciles de predecir. (63) Aunque el ultrasonido renal es usado para monitorear a los niños con ARPKD, el valor pronóstico de los hallazgos imagenológicos no está claro. A diferencia de la ADPKD, en el que la disminución de la función renal se correlaciona claramente con el aumento de volumen total del riñones y los quistes, (66), (67) aquí no existe una correlación clara, (68) tampoco está claro si los hallazgos representan diferentes etapas de progresión de la enfermedad o simplemente diferencias inherentes a la expresión de la enfermedad. El tamaño del riñón tiende a permanecer estable o decrecer con el tiempo. (68), (69), (70) El ultrasonido también puede usarse para evaluar secuelas de la hipertensión portal tales como esplenomegalia, presencia de vasos colaterales y flujo portal retrógrado; sin embargo estos pueden ser hallazgos tardíos y pueden no reflejar la patología subyacente a la fibrosis hepática. La elastografía (FibroScan) es un método de evaluación de la fibrosis hepática que ha sido validado en otros procesos de enfermedad (71) y ha sido estudiado en niños con ARPKD. (72)

**Enfermedad de Caroli:** Los hallazgos de laboratorio generalmente son inespecíficos. Los niveles de transaminasas pueden estar ligeramente elevados sobre todo durante las fases agudas en tanto que en la etapa crónica puede aparecer alteración en las pruebas de síntesis hepática. La biometría hemática puede mostrar trombocitopenia y leucopenia si hay hipertensión portal e hiperesplenismo. La leucocitosis o el aumento de velocidad de sedimentación globular pueden indicar colangitis. Se deben obtener valores de BUN y creatinina para detectar la enfermedad renal asociada. La comunicación entre los quistes hepáticos y los conductos biliares es mandatorio para demostrar enfermedad de Caroli, ya que esto lo diferencia de otros trastornos con formación quística tales como la

enfermedad poliquística hepatorenal donde no existe dicha comunicación. Los componentes del síndrome de Caroli pueden visualizarse por USG, TAC, RMN o CPRE. La apariencia ecográfica en la enfermedad de Caroli es de áreas anecoicas por quistes intrahepáticos en los que pueden estar presentes haces fibrovasculares, cálculos y puentes lineales o tabiques. Los haces fibrovasculares están compuestos por la vena porta y arterias hepáticas, que se pueden demostrar mediante ecografía Doppler. (73) La RM es una técnica no invasiva que puede confirmar el diagnóstico tanto en los patrones quísticos grandes como en los pequeños. El uso de secuencias mejoradas de gadolinio puede permitir la visualización del signo de punto que parece ser muy específico de la malformación de la placa ductal. La RM también puede sugerir alteraciones acompañantes como hipertensión portal, cirrosis y afectación renal. (74), (75) El diagnóstico es más difícil de establecer en el caso de dilataciones fusiformes de las vías biliares y la CPRE es el estándar de oro en este contexto. La CPRE muestra la comunicación entre los sáculos y los conductos biliares de tipo divertículo del árbol biliar intrahepático. (73) Los quistes intra o extra hepáticos pueden detectarse fácilmente con estos métodos; mientras que la fibrosis hepática congénita es un diagnóstico histopatológico. La ectasia y la proliferación del conducto biliar intrahepático histopatológicamente se asocia a fibrosis periportal grave y confirman el componente de fibrosis hepática congénita del síndrome de Caroli.

**Complejos de Von Meyenburg (VMC):** Los hallazgos ecográficos son variables e incluyen: imágenes múltiples, pequeñas e hiperecogénicas con márgenes mal delimitados o incluso imágenes hipoecogénicas de márgenes bien delimitados. (76), (77) En cuanto al número de hamartomas en estudios de imágenes, pueden presentarse como una lesión uninodular, pero con mayor frecuencia son multinodulares. (78), (77) Dicha característica conlleva mayores análisis, particularmente en presencia de algún tumor conocido, teniendo en cuenta su similitud con metástasis, se ha descrito laparotomías exploratorias. (79) Los hallazgos sonográficos y de TAC pueden ser inconclusos. (80) Sin embargo, la resonancia magnética es una alternativa precisa para el diagnóstico y seguimiento del complejo von Meyenburg. (52) Hay informes de casos que describen asociación con colangiocarcinoma, (81) así como con enfermedad poliquística en adultos, (82) por lo que es prudente hacer un seguimiento de estos casos. La biopsia hepática debe ser realizada cuando el diagnóstico es dudoso, especialmente en pacientes oncológicos. (83)

## **Tratamiento**

**Fibrosis hepática congénita:** Hasta el momento, no se ha demostrado que algún tratamiento detenga o revierta el proceso patológico, sin embargo, varias investigaciones respecto a fibrosis hepática en el curso de enfermedades hepáticas crónicas puede extrapolarse a CHF sobre todo dirigido al manejo de sus complicaciones. Varios agentes han sido investigados como parte de terapia antifibrótica, sin embargo el resultado clínico en humanos aun no alcanza las expectativas deseadas; la colchicina inhibe la polimerización de microtúbulos, y se cree que puede detener el depósito de colágeno, sin embargo no ha podido demostrarse su beneficio en humanos. (84) La angiotensina II también puede desempeñar un papel en la patogénesis de la hipertensión portal, pero tampoco se ha podido demostrar efectividad del uso de bloqueadores de receptores de angiotensina. La Pirfenidona, otro prometedor agente antifibrótico, ha demostrado ser útil en el manejo de fibrosis pulmonar idiopática aunque su uso en fibrosis hepática no ha sido suficientemente investigado. El tratamiento endoscópico es el pilar principal para el manejo profiláctico de várices esofágicas y gástricas así como del sangrado agudo. En

caso de malformación asociada que provoque colangitis recurrente, el uso de antibióticos y la extracción de litos mediante técnicas como la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) puede estar indicado. La derivación portosistémica intrahepática transyugular está indicada en pacientes no candidatos de escleroterapia, y es particularmente útil en pacientes con sangrado refractario mientras se logra el trasplante hepático. La experiencia con el uso del ácido Ursodesoxicólico ha mostrado retrasar la progresión de los cambios histológicos, aunque son pocos los estudios que lo avalan. (85) El trasplante hepático es la única cura conocida hasta el momento y está indicada en enfermedad hepática en estadio avanzado con signos de falla hepática. El desarrollo de colangitis recurrente como sucede en la enfermedad de Caroli es también una indicación de trasplante. (86)

**Enfermedad poliquística renal autosómica dominante (ADPKD):** la función renal puede estar normal hasta la edad de 40 o 60 años por lo que la determinación seriada de la función renal en las primeras etapas suele ser inútil, siendo mejor la determinación del volumen total renal, (87) de igual manera la capacidad de concentración de orina puede afectarse de forma precoz precediendo a la formación de quistes. La gravedad y la progresión de la enfermedad se han relacionado con los niveles de coceptina plasmática. (88) Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) han mostrado ser efectivos en el control de la hipertensión arterial secundaria, (89) las medidas no farmacológicas incluyen dieta baja en sal y ejercicio. (90) La proteinuria tiene un valor pronóstico en la progresión de la enfermedad, los IECA disminuyen la progresión de la enfermedad. Los litos renales pueden tratarse con citrato de potasio en la mayoría de los casos, (91) pudiendo también usarse litotripsia extracorpórea, nefrolitotomía percutánea (92) y ureterorenoscopia flexible con fragmentación láser. (93) La hematuria macroscópica por rotura de quistes suele precisar tratamiento conservador con reposo, hidratación e interrupción temporal de medicación que promueve el sangrado (warfarina, aspirina o clopidogrel), las transfusiones deben usarse con precaución para prevenir la sensibilización ante un potencial trasplante renal, el ácido tranexámico puede considerarse. (94) Los antibióticos están indicados durante la infección de vías urinarias generalmente durante 10 a 14 días pudiendo extenderse a 4 o 6 semanas en caso de quistes infectados; los quistes mayores a 5 cm precisan drenaje quirúrgico y la nefrectomía está indicada en abscesos o enfisema renal resistente al tratamiento médico. El trasplante renal está indicado en falla renal terminal, que alcanza al 50% de pacientes a los 60 años, aunque el trasplante preventivo puede realizarse y se ha asociado con mejores resultados. (95) La hemodiálisis pareciera ser mejor a la diálisis peritoneal, (96) sobre todo asociado al riesgo de hernias abdominales e infecciones. A los 30 años de edad el 80% de pacientes muestran quistes hepáticos en la RMN dando síntomas por compresión y pudiendo complicarse con infección, ruptura y sangrado; si son asintomáticos está indicado el manejo conservador, las mujeres deben evitar usar hormonas contraceptivas, en pacientes con síntomas severos puede considerarse intervenciones quirúrgicas que incluyen aspiración percutánea de quistes, escleroterapia con etanol, remoción laparoscópica o abierta y hepatectomía parcial con preservación de al menos 2 segmentos hepáticos contiguos y de un adecuado drenaje venoso. El trasplante de hígado se reserva para pacientes que no son candidatos a resección hepática parcial y generalmente tienen baja prioridad en la lista de espera de trasplante. (97) Los análogos de somatostatina (octreotide, lanreotide) han mostrado disminuir el volumen de los quistes hepáticos, (98) aunque al momento no están aprobados para ralentizar la progresión de la enfermedad hepática poliquística. Las infecciones del quiste hepático son una complicación común e implican un curso prolongado de antibióticos parenterales de amplio espectro seguidos

por antibióticos orales. El cribado para aneurismas intracraneales está indicado más aún si existen antecedentes familiares, el tratamiento conservador se indica con aneurismas menores a 7mm y de circulación anterior, en los otros casos se indica embolización endovascular, el control de factores de riesgo cardiovascular modificables es fundamental. (99) El ecocardiograma está indicado solo si se detectan soplos y el tratamiento va dirigido a la causa. Los quistes pancreáticos suelen ser asintomáticos y no precisan tratamiento. El riesgo de diverticulosis es mayor. Los quistes de vesículas seminales están presentes y son causa de infertilidad en los hombres pero no en las mujeres. Las bronquiectasias pueden presentarse pero generalmente no son severas. La fibrosis hepática congénita es rara pero puede llevar a hepatomegalia del lóbulo izquierdo e hipertensión portal con el tratamiento ya mencionado. (100)

**Enfermedad poliquística renal autosómica recesiva (ARPKD):** Durante el período neonatal los riñones pueden estar tan agrandados que producen compresión significativa respiratoria y gastrointestinal requiriendo ventilación mecánica e incluso nefrectomía; (101), (102) la mayoría de pacientes desarrollan falla renal terminal aunque la edad de presentación es variable, ésta precisa terapia de reemplazo renal con diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante. (103), (30) La hipertensión precede a la disminución en la tasa de filtración glomerular y precisa el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. (104) El manejo de la hiponatremia puede ser necesario (105) al igual que el manejo antibiótico por infección de vías urinarias o de infección de los quistes renales. (106) La fibrosis portal progresiva lleva a hipertensión portal con desarrollo de várices e hiperesplenismo requiriendo manejo profiláctico y terapéutico de las várices incluyendo el farmacológico con betabloqueantes, endoscópico y derivaciones portosistémicas. Los episodios de colangitis ascendente deben ser manejados de forma agresiva con antibióticos de amplio espectro. La decisión de trasplante combinado de hígado y riñón se basa en el contexto de una enfermedad hepática en etapa terminal y una tasa de filtración glomerular menor a 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. (107), (108) La detención del crecimiento suele ser importante y requiere el uso de hormona del crecimiento. (109) Dados los múltiples factores de riesgo para disfunción neurocognitiva, debe mantenerse un alto índice de sospecha para proporcionar una referencia adecuada cuando se presenten. (110) Los inhibidores de mTOR tales como el Sirolimus no han demostrado efectividad en disminuir la progresión de la enfermedad en humanos. (111) Los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico han demostrado su efectividad en modelos murinos. (112) Hace falta investigación sin embargo para esclarecer los mecanismos moleculares implicados que permitan un tratamiento dirigido más eficaz.

**Enfermedad y síndrome de Caroli:** El tratamiento electivo para la enfermedad de Caroli es la resección hepática. En el caso de enfermedad localizada, sin fibrosis ni cirrosis hepática asociada, se recomienda la hepatectomía parcial (113), (114). Entre los aspectos que hay que tener en cuenta están: 1) deben extraerse los cálculos del lóbulo contralateral y durante un tiempo el paciente puede requerir la extracción radiológica o endoscópica de los cálculos residuales, 2) si la enfermedad se localiza en un segmento, la eliminación de este único segmento podría no ser suficiente, ya que muchos pacientes requieren extender la operación a una hemihepatectomía (114). 3) si la enfermedad se extiende a la confluencia biliar proximal, como ocurre en el 25% de los casos, la intervención también incluirá una derivación bilio-digestiva (113), (114). La forma localizada asociada con fibrosis o cirrosis hepática representa una indicación para trasplante hepático, esto permite resolver también las complicaciones crónicas del parénquima hepático

(hipertensión portal o insuficiencia hepática). La forma difusa de la enfermedad, sin daño del parénquima hepático, puede beneficiarse de las resecciones hepáticas extendidas, si se puede preseleccionar suficiente tejido hepático alrededor de los conductos biliares no dilatados. Esto ocurre cuando la enfermedad afecta a todos los conductos biliares de un lóbulo, mientras que en el lóbulo contralateral las dilataciones están localizadas. Sin embargo, los resultados a largo plazo de este enfoque táctico no son alentadores (115), (116). Si las dilataciones ocurren en los conductos biliares intrahepáticos como un todo, y existen complicaciones tales como colangitis recurrente o litiasis intrahepática, la solución óptima es el trasplante de hígado, que tiene muy buenos resultados a largo plazo (117), (118). En la forma difusa de la enfermedad de Caroli asociada con fibrosis o cirrosis hepática, se recomienda el trasplante de hígado (119), (120), (118). Si el trasplante hepático no está disponible, la colangitis debe tratarse con antibióticos, mientras que para la litiasis intrahepática, el ácido ursodesoxicólico puede ser útil (17), (118). Las obstrucciones biliares requieren drenaje que puede realizarse por vía endoscópica, radiológica o quirúrgica, teniendo en cuenta, sin embargo, el alto riesgo de colangitis recurrente (17), (48), (118).

**Complejos de Von Meyenburg (VMC):** Aunque los complejos no suelen dar sintomatología, los casos esporádicos de colangitis deben manejarse con cursos largos de antibióticos (39). Es prudente además el seguimiento de los pacientes dada la posibilidad de malignización en colangiocarcinoma (41). También existen casos reportados de presentación clínica con pancreatitis de etiología biliar y colecistectomía practicada. (121). En todo caso, con excepción de la ruptura, torsión y hemorragia intraquistica, el tratamiento de los hamartomas de los conductos biliares o complejos de Von Meyenburg debe ser electivo, dependiendo del tamaño, localización y las condiciones generales del paciente (122) aunque algunos autores en investigaciones recientes sugieren que debería practicarse cirugía de resección en todos los casos dado el potencial malignizante (123).

### **Evolución y pronóstico**

**Fibrosis hepática congénita:** La disminución en la velocidad de crecimiento de los niños con fibrosis hepática congénita debe ser investigada ya que es menos probable que obedezca a la hipertensión portal y podría deberse mayormente a problemas asociados tales como la insuficiencia renal en el curso de una ARPKD. Extrapolando estudios de adultos con cirrosis, los niños con fibrosis hepática congénita deben ser evaluados para varices esofágicas, particularmente cuando el recuento de plaquetas disminuya significativamente con el tiempo o antes de intervenciones tales como un trasplante renal (124). La prevalencia de hemorragia esofágica se estima en el 30% de pacientes con fibrosis hepática congénita aislada y el 6% de pacientes con enfermedad asociada a ARPKD (105). Las varices pequeñas justifican la repetición de la panendoscopia en un año. Si no se identifican varices, debe repetirse en 2 a 3 años. La frecuencia apropiada de exámenes de imagen para vigilancia no está bien definida y depende de la gravedad de la enfermedad. En pacientes con enfermedad leve, un ultrasonido cada 2 años sería adecuado; para aquellos con enfermedad más severa debería hacerse de forma anual para monitorizar la progresión de la enfermedad. (125). Alvares et al, describen una población de 27 niños con CHF en los que se realizó derivación portosistémica en 16 pacientes de 3-16 años, durante un seguimiento de 3 meses a 12 años, la función hepática no empeoró y no existieron signos de encefalopatía hepática (126). En general el pronóstico en la forma infantil de la enfermedad se considera mejor (127). Entre 2.5% a 16% de los afectados desarrollan colangiocarcinoma sobre todo en enfermedad asociada a Caroli



aunque también se ha descrito en la forma aislada (128), (129). En una cohorte realizada en el departamento de Gastroenterología de la Universidad Hacettepe en Ankara, 26 pacientes fueron diagnosticados de fibrosis hepática congénita con una edad promedio de presentación de 28 años. El síntoma más común fue distensión abdominal por hepatoesplenomegalia (42%) y el antecedente más común fueron cuadros de colangitis recurrente (23%). Un 7.7% tuvo sangrado por varices esofágicas. El 31% estuvo asociado a enfermedad de Caroli de los cuales todos tuvieron colangitis. En 2 pacientes se diagnosticó Síndrome de Joubert con anomalías asociadas en vermis cerebeloso. Tres pacientes fueron diagnosticados de síndrome de Bardet Biedl. Se informó sobrevida y buena evolución en 23 pacientes (88%); de los 3 fallecidos, dos fueron a causa de cáncer colangiocelular, y 1 por sepsis secundaria a extracción de cálculos biliares. En 3 pacientes se logró un trasplante hepático exitoso (5).

**Enfermedad poliquística renal autosómica dominante (ADPKD):** Los hombres suelen tener en general un fenotipo más severo (23). Hasta los 40 o 60 años, la función renal suele encontrarse normal, a partir de esa etapa el promedio de disminución de la tasa de filtración glomerular es de 4.4 a 5.9 ml/min/año. El volumen total del riñón medido por resonancia o tomografía es una buena herramienta para monitorizar y pronosticar la enfermedad renal en pacientes con etapas tempranas. El volumen de los quistes aumenta exponencialmente en todos los pacientes (5-6% por año en promedio). Se ha desarrollado una clasificación basada en el volumen total renal ajustada por edad y talla, esta clasificación estratifica a los pacientes en diferentes clases (clase 1A a 1E) (<http://www.mayo.edu/investigación/documentos/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754>). Esta herramienta es útil para estimar la edad a la que el paciente desarrollará falla renal terminal, siendo para la subclase 1E en 10 años de 66,9% y para la 1A del 2,4% (130). La hipertensión ocurre en el 70% de casos a una edad promedio de 30 años aunque puede detectarse en pequeño porcentaje de niños, los estudios sugieren que un mejor control de la presión arterial se relaciona con un menor riesgo cardiovascular (90) (131), (132). Respecto a los quistes hepáticos el 80% de pacientes los presentan a los 30 años de edad y pueden complicarse con infección, sangrado o ruptura (133). Aunque el desarrollo de insuficiencia hepática es raro, los quistes hepáticos son responsables de una morbilidad y mortalidad significativa (134). La ruptura de aneurismas craneales se asocia a tasas de mortalidad del 50% (99).

**Enfermedad poliquística renal autosómica recesiva (ARPKD):** Gracias al soporte respiratorio neonatal y la terapia de reemplazo renal, la supervivencia a 10 años en niños con enfermedad grave que logran sobrevivir el primer año de vida se ha estimado en un 82%. La supervivencia a quince años de la presentación neonatal oscila entre 67 a 79% (46). No existen datos respecto a la supervivencia en niños que se presentan en etapas más tardías o con clínica hepatobiliar predominante. Los pacientes con afección renal-hepática severa pueden ser candidatos a trasplante dual. Al momento del diagnóstico un 45% de niños presentan enfermedad hepática clínicamente aparente (135) y aunque la insuficiencia hepática es una complicación inusual, esta se asocia con mortalidad significativa (8), (136), (137), (138). La hipertensión portal se ha documentado en 37-44% de pacientes que sobrevivieron al primer año de vida (105) y lleva al desarrollo de sangrado de varices esofágicas en un 13% de pacientes (138). La ascitis, el síndrome hepatopulmonar y la encefalopatía son complicaciones poco comunes (139). Las derivaciones portosistémicas han sido descritas en el 19,8% de los pacientes con hipertensión portal (42). El riesgo de colangitis ascendente se ha estimado en 6% para CHF aislada y 65% en el síndrome de Caroli (138) y se ha considerado el principal factor

asociado a mortalidad en pacientes que recibieron trasplante renal llevando a un 36% de muertes (137). Aunque el desarrollo de colangiocarcinoma es raro en niños, en adultos es casi universalmente letal (140). Si bien la colestasis es rara, su desarrollo puede llevar a trastornos nutricionales, fracturas óseas patológicas y prurito incapacitante que puede considerarse como indicación de trasplante hepático. El riesgo quirúrgico de mortalidad asociado al trasplante hepático se ha publicado menor al 10% en estudios recientes (141), (142). La supervivencia al año se ha estimado en 95,2% y se han reportado pequeñas series con trasplante dual con 100% de supervivencia (143). Finalmente se ha reportado que el trasplante dual con hígado y riñón de un mismo donante se asocia con menor frecuencia de rechazo y menor necesidad de terapia inmunosupresora (144).

**Enfermedad de Caroli:** Las complicaciones del síndrome de Caroli incluyen: colangitis, sepsis, coledocolitiasis, absceso hepático, colangio-carcinoma e hipertensión portal (145). Después de que ha ocurrido un episodio de colangitis, una gran cantidad de pacientes mueren dentro de 5-10 años. Se ha descrito también la progresión a colangiocarcinoma (73). Se ha publicado la malignización hepatobiliar en 7% -14% de los pacientes. La muerte está relacionada con insuficiencia hepática o con complicaciones de la hipertensión portal (113). El trasplante de hígado tiene buenos resultados a largo plazo (117), (118). De acuerdo al Registro Europeo de Trasplante Hepático, hasta el 2007 se realizaron 110 trasplantes por enfermedad de Caroli lo que representa el 0,2% de todos los trasplantes (114). El seguimiento promedio fue de 27 meses, con tasas de supervivencia del 86% a los 5 años y 76% a los 10 años; Estados Unidos de forma similar reporta tasas de supervivencia de 77% a los 5 años (120). Estos resultados respaldan el trasplante para mejorar el pronóstico y eliminar el riesgo de colangiocarcinoma (118), (146). Sin trasplante la evolución natural de la enfermedad es desfavorable con una tasa de mortalidad del 46% durante 21 años y una supervivencia promedio de 9-40 meses desde el diagnóstico (147).

**Complejos de Von Meyenburg (VMC):** Aunque no existen estudios respecto a la historia natural de la enfermedad, y se considera que la mayoría de casos son asintomáticos, han existido casos con presentación clínica dada por distensión abdominal (148), infecciones bacterianas (149), colangitis recurrente con ictericia (39) e hipertensión portal (150). Existen también publicaciones de pequeñas series de casos con reportes de transformación a colangiocarcinoma y carcinoma hepatocelular (81), (123), (151), (152), (153), (154).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el mundo no se conoce con exactitud la prevalencia de las distintas enfermedades de la placa ductal, pero se han hecho estimaciones variables de las mismas, siendo más frecuente la ADPKD que puede afectar hasta 1 de 1000 nacidos, seguido en frecuencia por complejos de Von Meyenburg con 0,2 x 2000, ARPKD con 1 en 10000 nacidos, y Caroli con 1 en 1000.000 (6), (7), (8), (12), de la fibrosis hepática congénita aislada no se ha estimado la prevalencia.

Las malformaciones de placa ductal presentan un importante impacto en la salud de los portadores presentando grados variables de disminución en la velocidad del crecimiento, hipertensión portal con la consiguiente hemorragia variceal, insuficiencia renal terminal, insuficiencia hepática, colangitis recurrente y progresión a carcinoma hepático, lo cual varía entre las distintas patologías; pese a ello no existen estudios en México respecto a su frecuencia, presentación epidemiológica o clínica, diagnóstico, tratamiento o evolución, limitándose los datos disponibles solamente a presentaciones de casos aislados; tampoco existen estudios previos dentro del Instituto Nacional de Pediatría.

Es por ello que nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con malformaciones de placa ductal al momento del diagnóstico, el tratamiento recibido y la evolución dentro del Instituto Nacional de Pediatría en el período 1995-2018?

## **JUSTIFICACIÓN**

Conocer las características clínicas de los pacientes con malformación de placa ductal resulta importante por cuanto representa el punto de partida para el entendimiento de una enfermedad.

La presente investigación permitirá un acercamiento a la determinación de la magnitud del problema de las distintas malformaciones estudiadas dentro del Instituto Nacional de Pediatría.

La caracterización de los pacientes de acuerdo edad, síntomas y signos al momento del diagnóstico, los exámenes de laboratorio e imágenes que permitieron el diagnóstico, el tratamiento recibido en la institución, la evolución y complicaciones de las distintas malformaciones de la placa ductal resulta en una contribución valiosa tanto para los médicos pediatras, gastroenterólogos, nefrólogos, imagenólogos, patólogos y cirujanos que se enfrentan a la tarea de diagnosticar y tratar a los pacientes afectados con estas patologías pobremente conocidas, así como también para el personal administrativo encargado de la planificación, asignación, ejecución y evaluación de los recursos destinados a estos pacientes; finalmente permitirá la realización de investigaciones posteriores con diseños analíticos y experimentales que permitan guiar un mejor manejo de estas enfermedades.

Los resultados de esta investigación pretenden ser publicados en una revista internacional o nacional de Gastroenterología.

## **OBJETIVOS**

### **General**

Determinar las características clínicas de los pacientes con malformaciones de placa ductal al diagnóstico, el tratamiento recibido y la evolución dentro del Instituto Nacional de Pediatría en el período 1995-2018.

### **Específicos**

1. Determinar la frecuencia de las distintas malformaciones de placa ductal: fibrosis hepática congénita, enfermedad poliquística renal autosómica dominante, enfermedad poliquística renal autosómica recesiva, enfermedad y síndrome de Caroli y complejos de Von Meyenburg.
2. Caracterizar a los pacientes de acuerdo a edad, sexo, antecedentes familiares, estado nutricional, síntomas y signos clínicos, hallazgos de laboratorio, hallazgos imagenológicos e histopatológicos al momento del diagnóstico
3. Determinar los distintos tratamientos farmacológicos, endoscópicos, sustitutivos y quirúrgicos administrados.
4. Identificar la evolución clínica, de laboratorio y de imagen al año y a los cinco años del diagnóstico.
5. Establecer la frecuencia y tipo de complicaciones derivadas de la patología hepática y renal, así como la edad a la que se presentaron, así como la sobrevida libre de complicaciones y la sobrevida global.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Tipo de Estudio**

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

### **Población Objetivo**

Todos los expedientes de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría durante el período 1995-2018.

### **Población Elegible**

Expedientes de pacientes de 0 a 18 años de edad a quienes se les diagnosticó fibrosis hepática congénita, enfermedad poliquística renal autosómica dominante, enfermedad poliquística renal autosómica recesiva, enfermedad o síndrome de Caroli o complejos de Von Meyenburg.

### **Ubicación del Estudio**

Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México, México.

### **Criterios de Inclusión**

Expedientes de pacientes de 0 a 18 años de edad a quienes se les diagnosticó fibrosis hepática congénita, enfermedad poliquística renal autosómica dominante, enfermedad poliquística renal autosómica recesiva, enfermedad o síndrome de Caroli o complejos de

Von Meyenburg y que tuvieron un tiempo de seguimiento mínimo de 1 año dentro de la Institución.

### **Criterios de Exclusión**

Expedientes clínicos incompletos.

### **Variables**

Se encuentran operacionalizadas en el anexo 1.

### **Muestra**

La muestra fue no probabilística, dado que se contó con pocos pacientes con las patologías estudiadas no se realizó cálculo muestral y se trabajó con el total del universo.

### **Procedimiento de recolección**

Se solicitó en el servicio de archivo clínico los números de expediente de pacientes con diagnósticos de: malformación de placa ductal, fibrosis hepática congénita, enfermedad poliquística renal autosómica dominante, enfermedad poliquística renal autosómica recesiva, quistes renales, quistes hepáticos, enfermedad de Caroli, síndrome de Caroli, complejos de Von Meyenburg y hamartomas hepáticos, así como los códigos internacionales de enfermedades: K740, K741, K742, Q446, Q610, Q611, Q612, Q613, Q618, Q619, D134, durante el período Enero de 1995 a Diciembre de 2018.

Se revisaron cada uno de los expedientes electrónicos y físicos, así como los sistemas informáticos de laboratorio, anatomía patológica e imagenología de la Institución.

Los datos fueron recolectados en un formulario diseñado por el autor el mismo que se encuentra en los anexos (anexo 2).

Los datos fueron codificados de acuerdo a la operacionalización de variables e ingresados en una base de datos en el programa IBM SPSS versión 22 para su tabulación y análisis estadístico.

### **Análisis estadístico**

De las variables cualitativas tales como: sexo: estado nutricional, tipo de malformación de placa ductal, antecedente de malformación de placa en la familia, ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, hiperesplenismo, red venosa colateral, sangrado digestivo alto, ascitis, insuficiencia hepática, encefalopatía hepática, dolor abdominal, nefromegalia, hipertensión arterial, hematuria macroscópica, insuficiencia renal crónica, hematuria microscópica, proteinuria, tipo de examen imagenológico, hallazgos imagenológicos hepáticos, hallazgos imagenológicos renales, realización de biopsia hepática y renal, hallazgos histopatológicos hepáticos y renales, análisis genéticos, panendoscopia y tipo, uso de propanolol, derivación portosistémica, hepatectomía, uso de UDKA, uso de antihipertensivos y tipo de antihipertensivo, diálisis, trasplante renal, complicaciones de causa hepática y complicaciones de causa renal; se obtuvieron medidas de frecuencia absoluta como números y relativa como porcentajes.

De las variables cuantitativas tales como: edad actual, edad al diagnóstico, peso, talla, IMC, conteo de leucocitos, hemoglobina, plaquetas, bilirrubina directa y total, ALT, AST, GGT, albúmina, TP, INR, urea, creatinina, nivel de hemáties en orina, nivel proteínas en orina, edad al desarrollo de complicaciones y edad al fallecimiento; se realizó en primer lugar un test de normalidad mediante el estadístico Kolmogorov-Smirnov para bondad de ajuste a una ley normal aceptando como distribución normal un  $p > 0,05$ ; en caso de ser normales se obtuvieron medias y desviaciones estándar (DS), caso contrario se calcularon medianas, rangos intercuartil (RIQ), valores mínimos y máximos.

Los datos se organizaron en tablas simples de frecuencia y tablas cruzadas.

Se realizaron asociaciones entre los distintos diagnósticos con sexo y edad mediante chi cuadrado de Pearson y se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

De las complicación hepáticas o renales se realizaron análisis de sobrevida libre de enfermedad y de los casos de mortalidad se análisis de sobrevida global mediante método de Kaplan-Meier y se compararon factores mediante el estadístico de Log-Rank y se graficaron curvas de sobrevida.

### **Aspectos éticos**

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 17, que considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Para efectos de este Reglamento, este protocolo de investigación se clasificó como Investigación sin riesgo al realizar revisión de expedientes clínicos, ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, no se realizó intervenciones ni modificaciones intencionadas en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio. Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 23, tratándose de una investigación sin riesgo, se omitió la obtención del consentimiento informado.

Este estudio se llevó a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto, manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

### **Relevancia, impacto y originalidad en la investigación biomédica**

El presente trabajo resulta relevante por cuanto permite conocer las características clínicas de los pacientes con malformación de placa ductal dando un punto de partida para el entendimiento de la enfermedad, determinando la magnitud de las distintas malformaciones estudiadas dentro del Instituto Nacional de Pediatría. Caracterizar a los pacientes de acuerdo edad, síntomas y signos al momento del diagnóstico, exámenes de laboratorio e imágenes que permitieron el diagnóstico, el tratamiento recibido en la institución, la evolución y complicaciones de las distintas malformaciones de la placa

ductal resulta en una contribución valiosa tanto para los médicos pediatras, gastroenterólogos, nefrólogos, imagenólogos, patólogos y cirujanos que se enfrentan a la tarea de diagnosticar y tratar a los pacientes afectados con estas patologías pobremente conocidas a nivel mundial, así como también para el personal administrativo encargado de la planificación, asignación, ejecución y evaluación de los recursos destinados a estos pacientes; finalmente permitirá la realización de investigaciones posteriores con diseños analíticos y experimentales que permitan guiar un mejor manejo de estas enfermedades.

### **Factibilidad y recursos disponibles**

El Instituto Nacional de Pediatría cuenta con un sistema informático que permite el acceso a los expedientes clínicos y resultados de exámenes complementarios realizados en los pacientes, sean de laboratorio clínico, imagenología y anatomía patológica de los cuales se extrajo la información en base a los diagnósticos mencionados; cuenta además con equipo médico y personal capacitado en el manejo de las distintas malformaciones de placa ductal, tales como gastroenterólogos, nefrólogos y cirujanos pediátricos, así como imagenólogos y patólogos encargados del diagnóstico y tratamiento multidisciplinario que implican las distintas malformaciones de placa ductal y sus complicaciones.

### **Presupuesto estimado**

Todos los costos de la presente investigación fueron cubiertos por el autor y se encuentran en el anexo 4.

## RESULTADOS

En total se registraron 32 casos de patología de placa ductal. De ellos 22 (68,8%) fueron hombres. La mediana de edad a la llegada fue de 25 meses (RIQ 60) con una edad mínima de 0,1 meses y una máxima de 151 meses.

La patología más frecuente fue la fibrosis hepática congénita asociada a enfermedad poliquística renal autosómica recesiva con 7 casos (21,9%), seguida en frecuencia por enfermedad poliquística renal autosómica dominante aislada con 5 casos (15,6%), fibrosis hepática congénita aislada y enfermedad poliquística renal autosómica recesiva aislada con 4 casos cada uno (12,5%), enfermedad poliquística renal no especificada y síndrome de Caroli con enfermedad poliquística recesiva con 3 casos cada uno (9,4%), respecto a los complejos de Von Meyenburg se registraron 2 casos de los cuales el uno fue aislado (4,5%) y el otro asociado a fibrosis hepática congénita (4,5%). No existió diferencias significativas en la edad de acuerdo al sexo ( $p$  0,497) o en el diagnóstico de acuerdo al sexo ( $p$  0,799).

La mediana del peso a la llegada fue de 10,4 kilogramos (RIQ 11,4) con un mínimo de 2,8 kg y un máximo de 48kg; el promedio de talla a la llegada fue de 88,6cm (DS 32,4) con un mínimo de 41 cm y un máximo de 153cm. La mayoría de pacientes presentaron algún grado de desnutrición a su llegada con 19 casos (59,3%).

A continuación se presenta el estado nutricional a la llegada:

**Tabla No.1 Distribución de pacientes con malformación de placa ductal de acuerdo a estado nutricional a su llegada. Instituto Nacional de Pediatría. México 1995-2018.**

<b>Estado nutricional</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
Eutrófico	12	37,5
Desnutrición aguda leve	1	3,1
Desnutrición aguda moderada	2	6,3
Desnutrición crónica reagudizada leve	2	6,3
Desnutrición crónica reagudizada moderada	4	12,5
Desnutrición crónica reagudizada severa	2	6,3
Desnutrición crónica compensada leve	7	21,9
Desnutrición crónica compensada moderada	1	3,1
Sobrepeso	1	3,1
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100,0</b>

Fuente: expedientes clínicos del INP. Elaboración: Autor.

Un total de 9 pacientes (28%) tuvieron algún antecedente familiar de malformación de placa ductal, de los cuales un 16% tuvieron antecedente en hermanos, 9% en padres y 3% en tíos.

A continuación se presentan la sintomatología al diagnóstico, al año y a los 5 años:



**Tabla No.2 Distribución de pacientes con malformación de placa ductal de acuerdo a sintomatología al diagnóstico y evolución a 1 y 2-5 años. Instituto Nacional de Pediatría. México 1995-2018.**

Sintomatología	Al diagnóstico		1 año		2-5 años	
	No. N=20	%	No. N=20	%	No. N=20	%
Hepatomegalia	20	100	14	70	13	65
Esplenomegalia	14	70	12	60	12	60
Red venosa colateral	6	30	6	30	5	25
Ictericia	4	20	2	10	1	5
Sangrado digestivo alto	4	20	4	20	9	45
Ascitis	4	20	2	10	3	15
Hiperesplenismo	2	10	2	10	6	30
Encefalopatía	0	0	0	0	2	10
Nefromegalia	12	52,2	8	34,8	6	26,1
Hematuria	1	4,3	0	0,0	1	4,3
Hipertensión	11	47,8	11	47,8	12	52,2
Insuficiencia renal	12	52,2	12	52,2	13	56,5

Fuente: expedientes clínicos del INP. Elaboración: Autor.

En los 32 casos se tomó biometría hemática al diagnóstico, sin embargo solo en 28 casos se les tomó al año y en 26 casos de 2 a 5 años del diagnóstico; los otros parámetros de laboratorio no se solicitaron en todos los casos ni al diagnóstico ni en la evolución, a continuación se presentan los parámetros de laboratorio:

**Tabla No.3 Distribución de pacientes con malformación de placa ductal de acuerdo a biometría hemática y función hepática. Instituto Nacional de Pediatría. México 1995-2018.**

Parámetro	Diagnóstico		1 año		2-5 años	
	No.	%	No.	%	No.	%
<b>Leucocitos</b>	<b>N=32</b>	<b>100%</b>	<b>N=28</b>	<b>100%</b>	<b>N=26</b>	<b>100%</b>
<5000	4	12,5	4	14,3	6	23,1
5000-10000	10	31,3	15	53,6	17	65,4
>10000	18	56,3	9	32,1	3	11,5
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	<b>N=32</b>	<b>100%</b>	<b>N=28</b>	<b>100%</b>	<b>N=26</b>	<b>100%</b>
<12	16	50,0	9	32,1	12	46,2
>=12	16	50,0	19	67,9	14	53,8
<b>Plaquetas</b>	<b>N=32</b>	<b>100%</b>	<b>N=28</b>	<b>100%</b>	<b>N=26</b>	<b>100%</b>
<150000	4	12,5	2	7,1	8	30,8
>=150000	28	87,5	26	92,9	18	69,2
<b>Bilirrubina directa (mg/dl)</b>	<b>N=26</b>	<b>100%</b>	<b>N=25</b>	<b>100%</b>	<b>N=22</b>	<b>100%</b>
>1	2	7,7	1	4,0	2	9,1
<=1	24	92,3	24	96,0	20	90,9
<b>ALT</b>	<b>N=26</b>	<b>100%</b>	<b>N=27</b>	<b>100%</b>	<b>N=25</b>	<b>100%</b>
Elevada	15	57,7	18	66,7	12	48,0
Normal	11	42,3	9	33,3	13	52,0
<b>GGT</b>	<b>N=24</b>	<b>100%</b>	<b>N=26</b>	<b>100%</b>	<b>N=25</b>	<b>100%</b>
Elevada	6	25,0	6	23,1	7	28,0
Normal	18	75,0	20	76,9	18	72,0
<b>Albumina (g/dl)</b>	<b>N=27</b>	<b>100%</b>	<b>N=29</b>	<b>100%</b>	<b>N=26</b>	<b>100%</b>
<3,5	6	22,2	7	24,1	4	15,4
>=3,5	21	77,8	22	75,9	22	84,6
<b>TP (segundos)</b>	<b>N=25</b>	<b>100%</b>	<b>N=21</b>	<b>100%</b>	<b>N=22</b>	<b>100%</b>
>13,5	9	36,0	7	33,3	4	18,2
<=13,5	16	64,0	14	66,7	18	81,8

Fuente: expedientes clínicos del INP. Elaboración: Autor.

**Tabla No.4 Distribución de pacientes con malformación de placa ductal de acuerdo a función renal y examen de orina. Instituto Nacional de Pediatría. México 1995-2018.**

Examen	Diagnóstico		1 año		2-5 años	
	No.	%	No.	%	No.	%
<b>Urea</b>	<b>N=32</b>	<b>100%</b>	<b>N=28</b>	<b>100%</b>	<b>N=26</b>	<b>100%</b>
>40	13	43,3	13	46,4	10	38,5
<=40	17	56,7	15	53,6	16	61,5
<b>Creatinina</b>	<b>N=23</b>	<b>100%</b>	<b>N=20</b>	<b>100%</b>	<b>N=17</b>	<b>100%</b>
Elevada	14	60,9	14	70,0	12	70,6
Normal	9	39,1	6	30,0	5	29,4
<b>Sangre en orina</b>	<b>N=30</b>	<b>100%</b>	<b>N=28</b>	<b>100%</b>	<b>N=25</b>	<b>100%</b>
Positiva	15	50,0	13	46,4	11	44,0
Negativa	15	50,0	15	53,6	14	56,0
<b>Proteinuria</b>	<b>N=30</b>	<b>100%</b>	<b>N=28</b>	<b>100%</b>	<b>N=25</b>	<b>100%</b>
Positiva	5	16,7	3	10,7	2	8,0
Negativa	25	83,3	25	89,3	23	92,0

Fuente: expedientes clínicos del INP. Elaboración: Autor.

La mediana de la urea al diagnóstico fue de 31,2 mg/dl (RIQ 61,2) en tanto que a los 5 años fue de 30,6 mg/dl (RIQ 46,1); respecto a la creatinina la mediana al diagnóstico fue de 0,5 (RIQ 0,44) mientras que entre 1 a 5 años la mediana fue de 0,6 (RIQ 1,27). El examen de imagen más frecuentemente realizado fue el ultrasonido renal el cual se hizo en los 32 pacientes (100%), seguido en frecuencia por el ultrasonido hepático el cual se realizó en 25 pacientes (78%), tomografía hepática en 14 (43,8%), uretrocistografía en 13 (40,6%) y tomografía renal en 12 (37,5%), en 6 pacientes se realizó resonancia magnética hepática, en 3 RMN cerebral y en 2 RMN renal; en 2 pacientes se realizó esplenoportografía, en 2 tomografía cerebral y en 1 ultrasonido cerebral, a continuación se presentan los hallazgos en imágenes al diagnóstico y en la evolución:

**Tabla No.5 Distribución de pacientes con malformación de placa ductal de acuerdo a hallazgos en imágenes. Instituto Nacional de Pediatría. México 1995-2018.**

Hallazgo	Diagnóstico		1 año		2-5 años	
	No.	%	No.	%	No.	%
<b>Hepáticos</b>	<b>N=27</b>	<b>100</b>	<b>N=24</b>	<b>100</b>	<b>N=22</b>	<b>100</b>
Hepatomegalia	16	59,3	10	41,7	9	28,1
Hipertrofia de lóbulo izquierdo	11	40,7	9	28,1	7	21,9
Atrofia de lóbulo derecho	1	3,7	1	4,2	1	4,5
Fibrosis hepática	7	25,9	7	29,1	7	31,8
Dilatación de conductos intra-hepáticos	6	22,2	7	29,2	7	31,8
Dilatación de conductos extra-hepáticos	3	11,1	2	8,3	2	9,1
Litiasis	0	0	0	0	0	0
Hipoplasia de la porta	1	3,7	0	0	0	0
Nódulos de regeneración	1	3,7	1	4,2	2	9,1
Quistes hepáticos	10	35,7	5	20,8	6	27,3
Flujos colaterales	5	18,5	5	20,8	8	36,4
<b>Renales</b>	<b>N=32</b>	<b>100</b>	<b>N=25</b>	<b>100</b>	<b>N=22</b>	<b>100</b>
Nefromegalia	18	58,1	12	48	7	31,8
Quistes renales	22	71	13	52	10	45,5
Nefrolitiasis	1	3,2	1	4	1	4,5
Alteración de relación cortico-medular	11	35,5	9	36	6	27,3
<b>Cerebral</b>	<b>N=6</b>	<b>%</b>				
Normal	2	33,3				
Leucomalacia peri-ventricular	1	16,7				
Reforzamiento nodular y edema de cerebro tallo y cerebelo	1	16,7				
Atrofia cortical	1	16,7				
Hemorragia intra-parenquimatosa	1	16,7				

Fuente: expedientes clínicos del INP. Elaboración: Autor.

A continuación se presentan los hallazgos histológicos:

**Tabla No.6 Distribución de pacientes con malformación de placa ductal de acuerdo a hallazgos en histopatología. Instituto Nacional de Pediatría. México 1995-2018.**

<b>Variable</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
<b>Biopsia hepática</b>	<b>N=18</b>	<b>100</b>
Fibrosis periportal	16	88,9
Proliferación de conductos	7	38,9
Colestasis	9	50,0
Dilatación de conductos	7	38,9
Nódulos de regeneración	1	5,6
Hamartoma biliar	2	11,1
Colangitis	2	11,1
Conductos biliares inmaduros	1	5,6
Hamartoma parenquimatoso	3	16,7
<b>Biopsia renal</b>	<b>N=4</b>	<b>100</b>
Quistes en conexión	4	100,0
Glomérulo-esclerosis	3	75,0
Fibrosis intersticial	2	50,0
Atrofia tubular	1	25,0

Fuente: expedientes clínicos del INP. Elaboración: Autor.

El estudio genético se realizó en 1 solo paciente (3,1%) el cual resultó positivo para la mutación PKHD1. El estudio endoscópico se realizó en 17 pacientes (53,1%) para búsqueda de várices; de los 12 casos (37,5%) que presentaron várices esofágicas en 9 se realizó ligadura o esclerosis de las mismas (75%).

A continuación se presentan los tratamientos administrados:

**Tabla No.7 Distribución de pacientes con malformación de placa ductal de acuerdo a tratamiento recibido. Instituto Nacional de Pediatría. México 1995-2018.**

<b>Tratamiento</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
<b>Hepático</b>		
Betabloqueantes para profilaxis de sangrado variceal	14	45,2
Ligadura y/o esclerosis de várices	9	29,0
Ácido ursodesoxicólico	9	29,0
Derivación porto-sistémica	4	12,9
Esplenectomía	4	12,9
Hepatectomía parcial	1	3,2
<b>Renal</b>		
Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina	17	53,1
Antagonistas de receptor de angiotensina II	5	15,6
Calcioantagonistas	7	21,9
Diuréticos	15	46,9
Betabloqueantes (antihipertensivo)	13	41,9
Alfabloqueantes	10	31,3
Dialisis	6	19,4
Nefrectomía total	6	19,4
Trasplante renal	6	19,4

Fuente: expedientes clínicos del INP. Elaboración: Autor.

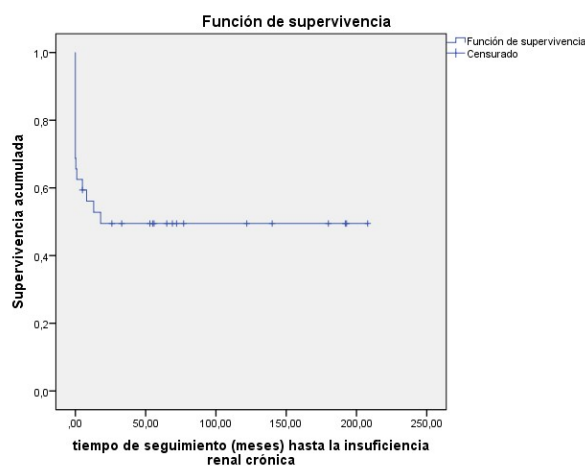
La principal complicación hepática presentada fue el sangrado variceal con 10 casos (32%), seguido en frecuencia por ascitis (13%) y encefalopatía (10%), se documentó 1 caso de cirrosis y 1 de absceso hepático (3,2%). La principal complicación renal fue la insuficiencia renal crónica en 15 pacientes (48,4%), llegando en 6 casos a falla terminal (19,4%), un total de 13 pacientes (41%) presentaron al menos 1 episodio de infección de vías urinarias. Un total de 3 pacientes fallecieron como consecuencia de la enfermedad

dando una tasa de letalidad del 9,4%, las 3 muertes registradas se distribuyeron entre sepsis, encefalopatía y crisis hipertensiva con 33,3% cada una.

El tiempo promedio de seguimiento de los pacientes fue de 92,4 meses (DS 64,3) con un tiempo mínimo de seguimiento de 12 meses y un máximo de 208.

Respecto a la sobrevida libre de complicaciones, la sobrevida libre de sangrado variceal al año de seguimiento fue del 84% y a los 5 años de 72%. Respecto a la colangitis la sobrevida libre al año y a los 5 años fue de 93,2%; la sobrevida libre de cirrosis al año fue del 100% y a los 5 años del 96%, la sobrevida libre de absceso hepático al año fue de 97%. La sobrevida libre de ascitis fue de 94% al año, a los 5 años disminuyó al 83%. La sobrevida libre de encefalopatía al año fue de 97%, disminuyendo a los 5 años al 93%. Respecto a la infección urinaria al año la sobrevida libre fue de 64% al año y a los 5 años de 57%.

**Gráfico No.1 Curva de sobrevida libre de insuficiencia renal crónica en pacientes con malformación de placa ductal. Instituto Nacional de Pediatría. México 1995-2018.**



Fuente: expedientes clínicos del INP. Elaboración: Autor.

Se evidencia en el gráfico 1 que al iniciar el seguimiento 10 pacientes presentaban ya insuficiencia renal crónica (IRC) dando una tasa de sobrevida libre de 69%, al año la sobrevida disminuyó a 56% y a los 5 años disminuyó a 50%. Respecto a la falla renal terminal, al diagnóstico 3 pacientes presentaban ya falla renal terminal dando una sobrevida de 94% misma que se mantiene hasta el año, a los 5 años la sobrevida libre de falla terminal disminuye a 85%.

La sobrevida global al año fue del 94% y a los 5 años del 90%. La sobrevida global fue menor en pacientes con enfermedad poliquística renal autosómica recesiva aislada alcanzando al año y a los 5 años una sobrevida de 75% así como en pacientes con enfermedad poliquística renal autosómica recesiva asociada a fibrosis hepática congénita con una sobrevida al año de 86% y a los 5 años del 69%. Al dicotomizar los diagnósticos de acuerdo a presencia o ausencia de enfermedad renal poliquística autosómica recesiva vemos que este diagnóstico influye significativamente en la mortalidad general dando una sobrevida al año de 86% y a los 5 años de 77% comparado con 100% de sobrevida global en el mismo tiempo en aquellos que no la tenían (p 0,043).

## DISCUSIÓN

Hasta nuestro conocimiento, el presente estudio constituye una revisión única en su tipo ya que incluyó todas las malformaciones de placa ductal dentro de una institución pediátrica de tercer nivel, con un periodo de tiempo incluido de 23 años y un total de 32 casos. La patología más frecuente fue la fibrosis hepática congénita asociada a enfermedad poliquística renal. Un total de 17 pacientes presentaron fibrosis hepática congénita sola o asociada, muestra menor a los 26 casos publicados por Bayraktar Y, et al, en Turquía (10), sin embargo este autor incluyó un periodo de tiempo mayor (35 años) por lo que inferimos una frecuencia similar, además dicho autor no incluyó otras malformaciones de placa ductal. Respecto al sexo en nuestro estudio encontramos una frecuencia mayor de hombres (68%) respecto a mujeres al contrario del estudio de Bayraktar donde el 62% fueron mujeres; en relación a la edad a la llegada en nuestro estudio obtuvimos una mediana de 45,6 meses (3,8 años), francamente menor a los 28,4 años promedio publicado por Bayraktar ya que este estudio no se llevó a cabo en un centro pediátrico (10), sin embargo en la revisión sistemática llevada a cabo por Srinath A, et al, se publica una mediana de edad al diagnóstico de 2 años (42), similar a la encontrada en nuestro estudio; en otras revisiones como la de Alvares F, et al, se reporta una serie de 27 niños con edades entre los 9 meses y 10 años (126).

Además de los diagnósticos de fibrosis hepática congénita sola o asociada, enfermedad poliquística renal autosómica recesiva y autosómica dominante, encontramos 6 casos de enfermedad de Caroli de los cuales 3 fueron aislados y 3 estuvieron asociados con enfermedad renal poliquística recesiva con diagnósticos entre los 9 meses hasta los 130 meses de edad, no es posible realizar comparaciones ya que las publicaciones existentes al respecto solo dan cuenta de reportes o series de casos en adultos tales como el de Iancu C, et al, con 1 caso de Caroli en una mujer de 49 años (155), Wang Z, et al, con un reporte de 30 casos de enfermedad de Caroli con una media de edad de 24 años (146); sin embargo existen publicaciones aisladas en niños como el de Gupta A, et al, con el reporte de un caso de Caroli en un niño de 8 años (9).

Encontramos además 2 casos compatibles con complejos de Von Meyenburg con edades de 3 y 21 meses respectivamente, no se encontraron reportes en la literatura de casos a edades tan tempranas, es así que Motta, et al, reporta 2 casos diagnosticados a los 39 y 55 años respectivamente (122), Vitule L, et al, 1 caso en un adulto de 27 años (121), Sinakos E, et al, 4 casos entre 25 y 60 años (39) y Yang X, et al, con 9 casos con edades entre 35 y 70 años (123); cabe sin embargo mencionar que nuestros casos fueron diagnosticados de manera incidental, el uno tras resección de una masa quística mesentérica y el otro en histopatología de una biopsia hepática en sospecha de fibrosis hepática congénita.

Respecto al estado nutricional, la mayoría de pacientes presentaron algún grado de desnutrición a su llegada (59,3%), condición que de acuerdo a la literatura no se relaciona directamente con el compromiso hepático de la malformación de placa ductal sino más bien con la insuficiencia renal asociada (126), hecho que no fue demostrado en nuestro estudio ya que no se encontró correlación entre insuficiencia renal y desnutrición, por lo que deberían estudiarse otras causas.

La mayoría de pacientes no tuvieron antecedente familiar de malformación de placa ductal estando éste presente en el 28%, dato no investigado por Bayraktar (10), aunque

ya en 1980 en el estudio de Alvares F, et al, se reportaba que en 6 de 27 pacientes (22%) se presentaba antecedente de hermanos enfermos con el espectro de fibrosis hepática congénita (126) hecho que resulta entendible si consideramos que la mayoría de malformaciones de placa ductal obedecen a trastornos autosómico-recesivos (45). Solo en un caso se realizó el estudio genético, el cual resultó positivo para una mutación del gen PKHD1 que como sabemos es encontrado en enfermedad renal poliquística autosómica recesiva, con al menos 1 mutación en aproximadamente el 95% de los casos (110), y cuyo producto es la fibrocistina/poliductina (FPC) (26) la cual se piensa es la responsable del mantenimiento de la arquitectura tubular renal (27)(28); sería importante realizar el estudio genético no sólo para las mutaciones de este gen sino también para las mutaciones en los genes PKD1 o PKD2 que codifican policistina 1 (PC-1) y policistina 2 (PC-2) en la enfermedad renal autosómica dominante (23) en todos los pacientes con enfermedad renal poliquística, dado que existen muchas patologías que pueden cursar con quistes renales y deben diferenciarse entre las que destacan: riñón esponjoso medular, riñón displásico multiquístico, displasia quística aislada, enfermedad renal quística unilateral localizada, esclerosis tuberosa, síndrome de Meckel-Gruber, síndrome de Jeune, entre otros; sin embargo el análisis de dichas mutaciones no están disponibles en nuestra institución y su costo extra-institucional es alto, más aun sólo en ARPKD se han identificado más de 300 mutaciones (42).

Respecto a la presentación clínica, al considerar únicamente los pacientes con fibrosis hepática congénita aislada o combinada, los signos más frecuentes fueron hepatomegalia (94.1%), esplenomegalia (76.5%), nefromegalia (41.2%), hipertensión arterial (29.4%) y sangrado digestivo (23.5%); lo que difiere a lo publicado por Bayraktar con un 42% de hepatoesplenomegalia, 23% de colangitis y 7% de sangrado digestivo (10), sin embargo dicho autor realizó su estudio en adultos donde los patrones clínicos pueden estar atenuados; contrastado con Alvares F., con un estudio en niños donde se reporta una frecuencia de hepatomegalia en 25 de 27 pacientes (92,6%) predominantemente a expensas de lóbulo izquierdo y esplenomegalia en el 88%, similar a lo encontrado en nuestro estudio (126), lo que da cuenta de la variabilidad clínica que pueden presentar los pacientes con esta patología. De acuerdo a la edad al sangrado digestivo en nuestro estudio encontramos una edad mínima de 9 meses, menor incluso a los casos de edades más tempranas publicados por otros autores como lo que informó Srinath A, et al, con una edad mínima de 19 meses (42).

Un total de 12 casos (37,5%) del conjunto de malformaciones de placa en nuestro estudio presentaron hipertensión portal y de los 17 casos de fibrosis hepática congénita 10 (58,8%) la presentaron, porcentaje menor al rango de 71-97% de hipertensión portal en CHF de la revisión de Srinath (42) sin embargo en esta revisión la mediana de seguimiento de los pacientes fue mayor a la de nuestro estudio por lo que nuestros pacientes aún podrían desarrollar hipertensión portal en el futuro, este hecho también fue publicado por Alvares F, respecto al sangrado en CHF donde se encontró en el 40,7% del total de niños pero solo en el 29% al diagnóstico (126); en nuestro estudio se demostró también que la frecuencia de sangrado se incrementó con la evolución lo que tiene sentido si consideramos que la fibrosis portal y la hipertensión portal son dependientes del tiempo y progresan con la edad, aunque la tasa de progresión de la fibrosis y las complicaciones varían ampliamente lo que hace difícil establecer un pronóstico (43).

Respecto al tratamiento de la hipertensión portal en nuestro estudio el 100% requirió betabloqueantes, 75% ligadura o esclerosis de várices, 33% derivación portosistémica y 25% esplenectomía. En la revisión de Srinath A, et al se publica que el 78% de los 74 casos de hemorragia variceal precisaron alguna intervención, siendo el 50% derivaciones portosistémicas, 20% esclerosis de várices y 0,1% ligadura de várices (42); la diferencia en las técnicas de tratamiento empleados podrían deberse a que dicha revisión incluyó estudios de 1950 a 2010 por lo que la ligadura de várices pudo no haber estado disponible en la mayoría de estudios, mientras que en la actualidad representa el método terapéutico de elección (124) en tanto que la derivación portosistémica está indicada en pacientes no candidatos o no respondedores a la terapia endoscópica y es particularmente útil en pacientes con sangrado refractario mientras se logra el trasplante hepático (5).

Además del sangrado variceal se documentaron otras complicaciones tales como ascitis (13%) y encefalopatía (10%), también se documentó 1 caso de cirrosis y 1 de absceso hepático (3,2%); la principal complicación renal fue la insuficiencia renal crónica con 15 pacientes (48,4%); en la evolución existió un aumento en la frecuencia de hiperesplenismo y sangrado variceal pero no de la alteración en las pruebas de función hepática; la insuficiencia renal estuvo presente en 12 pacientes al diagnóstico y en la mitad progresó a falla renal terminal. En el estudio de Alvares et al, en el que se describe una población de 27 niños con CHF no existieron pacientes con encefalopatía, sin embargo al igual que en nuestro estudio la función hepática no empeoró en el seguimiento, este autor no describe la frecuencia de insuficiencia renal aunque se menciona que 4/19 pacientes presentó alteración en los niveles de urea (126); cabe mencionar que de los 2 casos que encontramos de encefalopatía, uno no tuvo un origen hepático, siendo consecuencia de una emergencia hipertensiva secundaria al daño renal, el otro caso si tuvo causa hepática probablemente a causa de la hipertensión portal al igual que la ascitis ya que se han reportado estas complicaciones en fibrosis hepática congénita aunque de forma mucho menos común comparada con la cirrosis hepática (45). El caso de absceso hepático presentado se documentó en un paciente con enfermedad de Caroli, complicación que de acuerdo a literatura es atribuible a la colangitis (31), sin embargo en nuestro paciente no se documentó colangitis por lo que probablemente se haya encontrado subdiagnosticada, finalmente el caso de cirrosis también ocurrió en un paciente con enfermedad de Caroli ya que como se había comentado, aunque la fibrosis hepática congénita pura no progresa a cirrosis hepática, esta complicación puede presentarse en la enfermedad de Caroli en su variante difusa, pudiendo ser ésta, una indicación de trasplante hepático en un futuro (118)(119)(120).

En la cohorte de la Universidad Hacettepe en Ankara, se informó una sobrevida global del 88% en FHC; de los 3 fallecidos, dos fueron a causa de cáncer colangiocelular y uno por sepsis secundaria a extracción de cálculos biliares (5). En nuestro estudio también se produjeron 3 muertes dando una sobrevida global de 94% al año y de 90% a los 5 años, sin embargo las causas de muerte son disímiles, encontrando en nuestro estudio crisis hipertensiva, encefalopatía y sepsis; tampoco encontramos casos de cáncer colangiocelular, ésta diferencia podría deberse a que en dicho estudio se incluyeron adultos y como se había mencionado el desarrollo de colangiocarcinoma es extremadamente raro en niños (140), por otra parte todos los casos de fallecimiento en nuestro estudio tuvieron hipertensión arterial al diagnóstico la cual se describe entre el 55-75% de casos de enfermedad renal poliquística autosómica recesiva con un

mecanismo fisiopatológico poco claro entre los que se ha propuesto disregulación en la absorción de sodio en los túbulos colectores, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, entre otros (68)(105).

Todos los casos de enfermedad de Caroli de nuestro estudio sobrevivieron a 5 años y ninguno precisó trasplante hepático durante el seguimiento, sin embargo 2 de los 6 casos desarrollaron colangitis (33%) la cual se explica por la estasis biliar y la colelitiasis llevando a cuadros recurrentes que dominan el curso clínico de la enfermedad, siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad (17)(145) por lo que nuestros pacientes no están exentos de necesitar trasplante hepático más adelante dada la naturaleza dinámica y progresiva de la enfermedad (50).

En nuestro estudio la presencia de enfermedad poliquística renal autosómica recesiva influyó de forma negativa en la sobrevida global, así como la presencia de insuficiencia renal crónica al diagnóstico en pacientes con fibrosis hepática congénita. No se disponen estudios previos que evalúen estos factores en la sobrevida aunque en pacientes con enfermedad renal poliquística autosómica recesiva se ha estimado una sobrevida global a quince años entre 67 a 79% (46), muy comparables con la sobrevida encontrada en nuestro estudio para esta patología con una sobrevida global al año de 86% y a los 5 años de 77%.

Finalmente, respecto a la mortalidad posterior al trasplante renal en pacientes con enfermedad renal autosómica recesiva, se ha considerado que el principal factor asociado es la colangitis llevando a un 36% de muertes (137), este hecho no pudo ser demostrado en nuestro estudio ya que no existieron casos de colangitis en ninguno de los 3 fallecidos, así como tampoco se presentó colangitis o muerte en ninguno de los 6 casos de trasplante renal.



## CONCLUSIONES

Las malformaciones de placa ductal representan enfermedades poco frecuentes pero con un importante impacto en la salud, la fibrosis hepática congénita asociada a enfermedad renal poliquística autosómica recesiva representa la forma más común.

El personal de salud debe familiarizarse con las malformaciones de placa ductal para poder sospecharlas en todo paciente que se presente con hepatomegalia sobre todo a expensas de lóbulo hepático izquierdo así como en pacientes con hipertensión portal, enfermedad renal poliquística, cuadros de colangitis recurrente o quistes hepáticos; para garantizar la derivación oportuna así como un diagnóstico y tratamiento precoz antes de la aparición de complicaciones amenazadoras para la vida.

En el presente estudio se evidenció que muchos pacientes con enfermedad poliquística renal no tuvieron un abordaje hepático completo, faltando en muchas ocasiones la realización de pruebas de función hepática o exámenes de imágenes por lo que resulta importante concientizar sobre la importancia de referir al servicio de gastroenterología estos pacientes para un manejo integral.

La biopsia hepática resulta esencial para el diagnóstico etiológico y el diagnóstico diferencial de las distintas malformaciones de placa ductal.

En nuestro estudio la realización de test genéticos en pacientes con enfermedad renal poliquística prácticamente fue nula, lo cual resulta fundamental para diferenciar entre las múltiples patologías que pueden cursar con quistes renales.

El sangrado como complicación de la hipertensión portal es frecuente y progresiva, el tratamiento dirigido a su manejo tal como los betabloqueantes y la ligadura endoscópica de várices ha permitido un mejor manejo de la patología hepática, así como lo ha sido la diálisis y el trasplante en la insuficiencia renal, dando una importante tasa de supervivencia.

Los pacientes con enfermedad de Caroli precisan un seguimiento estrecho de las posibles complicaciones dado que los casos de colangitis y cirrosis se presentaron exclusivamente en esta enfermedad.

El daño renal representa la principal causa de muerte en estos pacientes, tanto por sepsis asociada a infección urinaria como por las complicaciones de la hipertensión arterial la cual puede llevar a crisis hipertensivas y daño neurológico secundario por lo que el manejo adecuado de la hipertensión resulta esencial y precisa en muchos casos la combinación de varios fármacos anti-hipertensivos.

Dada la baja prevalencia de malformaciones de placa ductal, resulta necesaria la realización de series más grandes y de estudios multicéntricos que permitan un mejor entendimiento de estas enfermedades, su fisiopatología, evolución natural, terapéutica más adecuada y los factores pronósticos para brindar un mejor manejo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Desmet V. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformacion". *Hepatology*. 1992;(16): 1069-1083.
2. Jorgesten M. The ductal plate malformation. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Suppl A*. 1977;(272): 1-88.
3. Desmet V. The Amazing Universe of Hepatic Microstructure. *Hepatology*. 2009; 50: 333-342.
4. Raynaud P, Tate J, Callens C, Cordi S, Vardersmissen P, Carpentier R, et al. A classification of ductal plate malformations based on distinct pathogenic mechanisms of biliary dysmorphogenesis. *Hepatology*. 2011; 53(6): 1959–1966.
5. Shorbagi A, Bayraktar Y. Experiencie of a single center with congenital hepatic fibrosis: A review of the literatura. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(6): 683-690.
6. Zerres K, Múcher G, Becker J, al el. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. *Am J Med Genet*. 1998; 76(2): 137-144.
7. Rock N, Mclin V. Liver involvement in children with ciliopathies. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2014; 38: 407-414.
8. Sweeney WE, Avner ED. Polycystic Kidney Disease, Autosomal Recessive. *Gene Reviews*. 2001 Updated 2016.
9. Gupta AK, Gupta A, Bhardwaj VK, Chansoria M. Caroli's disease. *Indian J Pediatr*. 2006; 73: 233-235.
10. Bayraktar Y. Clinical characteristics of Caroli's síndrome. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(13): 1934-1937.
11. Cioccaa M, Álvarez F. Síndrome de Alagille. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(6): 509-515.
12. Thommesen N. Biliary hamartomas (von Meyemburg complexes) in liver needle biopsies. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1978; 86: 93-99.
13. Zong Y, Friedman JR. Liver development. En: Suchi F, Sokol R, Balistreri W. *Liver disease in children*. Cambridge University Press; 2014. p. 1-7.
14. Asahina K, Tsai SY, Li P, et al. Mesenchymal origin of hepatic stellate cells, submesothelial cells, and perivascular mesenchymal cells during mouse liver development. *Hepatology*. 2009; 49: 998-1011.
15. Gualdi R, Bossard P, Zheng M, et al. Hepatic specification of the gut endoderm in vitro: cell signaling and trascriptional control. *Gene Dev*. 1996; 10: 1670-1682.
16. Yonem O, Bayraktar Y. Is portal vein cavernous transformation a component of congenital hepatic fibrosis?. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 1928-1929.

17. Yonem O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of Caroli's disease. *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 1930-1933.
18. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1286-1292.
19. Alcolado R, Arthur MJ, Irelade JP. Pathogenesis of liver fibrosis. *Clin Sci (Lond).* 1997; 92: 103-112.
20. Yahoshima M, Sato Y, Furubo S, Kizawa K, Sanzen T, Ozaki S, et al. Matrix proteins of basement membrane of intrahepatic bile ducts are degraded in congenital hepatic fibrosis and Caroli's disease. *J Pathol.* 2009; 217: 442-451.
21. Huang L, Wei MF, Feng JX. Abnormal activation of OPN inflammation pathway in livers of children with biliary atresia and relationship to hepatic fibrosis. *Eur J Pediatr Surg.* 2008; 18: 224-229.
22. Chu AS, Friedman JR. A role for microRNA in cystic liver and kidney disease. *J Clin Invest.* 2008; 118: 3585-3587.
23. Fouad C, Torres V. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67(5): 792-810.
24. Onuchic LF, Furu L, Nagasawa Y, et al. PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexintranscription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats. *Am J Hum Genet.* 2002; 70(5): 1305-1317.
25. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, et al. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet.* 2002; 30(3): 259-269.
26. Menezes LF, Cai Y, Nagasawa Y, et al. Polyductin, the PKHD1 gene product, comprises isoforms expressed in plasma membrane, primary cilium, and cytoplasm. *Kidney Int.* 2004; 66(4): 1345-1355.
27. Watnick T, Germino G. From cilia to cyst. *Nat Genet.* 2003; 34(4): 355-356.
28. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med.* 2011; 364(16): 1533-1543.
29. Bertuccio CA, Caplan MJ. Polycystin-1C terminus cleavage and its relation with polycystin-2, two proteins involved in polycystic kidney disease. *Medicina (B Aires).* 2013; 73(2): 155-162.
30. Telega G, Cronin D, Avne E. New approaches to the autosomal recessive polycystic kidney disease patient with dual kidney-liver complications. *Pediatr Transplantation.* 2013; 17: 328-335.
31. Sato Y, Shan X, Nakanuma Y. Caroli's Disease: Current Knowledge of Its Biliary Pathogenesis Obtained from an Orthologous Rat Model. Hindawi Publishing Corporation. *International Journal of Hepatology.* 2012: 1-10.

32. Ward CJ, Yuan D, Masyuk V, et al. Cellular and subcellular localization of the ARPKD protein; fibrocystin is expressed on primary cilia. *Human Molecular Genetics*. 2003; 12(20): 2703-2710.
33. Harris PC, Torres VE. "Polycystic kidney disease". *The Annual Review of Medicine*. 2009; 60: 321-337.
34. Fabris L, Cadamuro M, Fiorotto R, et al. "Effects of angiogenic factor overexpression by human and rodent cholangiocytes in polycystic liver diseases". *Hepatology*. 2006; 43(5): 1001-1012.
35. Gaudio E, Barbaro B, Alvaro D, et al. Vascular endothelial growth factor stimulates rat cholangiocyte proliferation via an autocrine mechanism. *Gastroenterology*. 2006; 130(4): 1270-1282.
36. Becker J, Opazo A, Zerres S, et al. The mTOR pathway is activated in human autosomal-recessive polycystic kidney disease. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2010; 33(2): 129-138.
37. Lee S, Masyuk T, Splinter P, et al. MicroRNA15a modulates expression of the cell-cycle regulator Cdc25A and affects hepatic cystogenesis in a rat model of polycystic kidney disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2008; 118(11): 3714-3724.
38. Ozaki S, Sato Y, Yasoshima M, Harada K, Nakanuma Y. Diffuse expression of heparan sulfate proteoglycan and connective tissue growth factor in fibrous septa with many mast cells relate to unresolving hepatic fibrosis of congenital hepatic fibrosis. *Liver International*. 2005; 25(4): 817-828.
39. Sinakos E, Papalavrentios L, Chourmouzi D, Dimopoulou D, Drevelegas A, Akriviadis E. The clinical presentation of Von Meyenburg complexes. *Hippokratia*. 2011; 15(2): 170-173.
40. Desmet VJ. Ludwig symposium on biliary disorders: part I. Pathogenesis of ductal plate abnormalities. *Mayo Clin Proc*. 1998; 73: 80-89.
41. Burns CD, Kuhns JG, Wieman TJ. Cholangiocarcinoma in association with multiple biliary microhamartomas. *Arch Path Lab Med*. 1990; 114: 1287-1289.
42. Srinath A, Schneider BL. Congenital hepatic fibrosis and autosomal recessive polycystic kidney disease: an analytic review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012. 2012; 54: 580-588.
43. Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S, et al. Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Medicine*. 2006; 85: 1-21.
44. Summerfield JA, Nagafuchi Y, Sherlock S, et al. Hepatobiliary fibropolycystic disease: a clinical and histological review of 51 patients. *J Hepatol*. 1986; 2: 141-156.
45. Suchi F, Sokol R, Balistreri W. *Liver disease in children*. En.: Cambridge University Press; 2014: 712-715.

46. Dell KM, Avner ED. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: GeneClinics. Clinical Genetic Information Resource (database online). 2001. Updated July 2011. University of Washington, Seattle. Available at <http://www.geneclinics.org>.
47. Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis. *Pediatrics*. 2003; 111: 1072-1080.
48. Vasilescu C, Andresi SL, Andronesi DT, Zamfir R, Popescu I. Boli hepatice rare. *Chirurgia Ficatului*. 2004; 1: 526-530.
49. De Kerckhove L, De Meyer M, Verbaandert C, Mourad M, Sokal E, Goffette P, et al. The place of liver transplantation in Caroli's disease and syndrome. *Transpl Int*. 2006; 19: 381-388.
50. Gorka W, Lewall DB. Value of Doppler sonography in the assesment of patients with Caroli's disease. *J Clin Ultrasound*. 1998; 26: 283-287.
51. Habib S, Shaikh OS. Caroli's disease and liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008; 14: 2-3.
52. Nagano Y, Matsuo K, Gorai K, et al. Bile duct hamartomas (von Meyenburg complexes) mimicking liver metastasis from bile duct cancer: MRI findings. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 1321-1323.
53. Arnon R, Jonas M, Perez-Atayde A, Suchy F. Fibrocystic liver disease. En: Suchi F, Sokol R, Balistreri W. *Liver disease in children*. Cambridge University Press; 2014. p. 721.
54. Gocmen R, Akham O, Talim B. Congenital absence of the portal vein associated with congenital hepatic fibrosis. *Pediatr Radiol*. 2007; 37: 920-924.
55. Pei Y, Hwang YH, Conklin J, et al. Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26(3): 746-753.
56. Tan AY, Michael A, Liu G, et al. Molecular diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease using nextgeneration sequencing. *J Mol Diagn*. 2014; 16(2): 216-228.
57. Eisenberger T, Decker C, Hiersche M, et al. An efficient and comprehensive strategy for genetic diagnostics of polycystic kidney disease. *PLoS One*. 2015; 10(2): 1-21.
58. Rossetti S, Hopp K, Sikkink RA, et al. Identification of gene mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease throug targeted resequencing. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23(5): 915-933.
59. Reuss A, Wladimiroff JW, Niermeyer MF. Sonographic, clinical and genetic aspects of prenatal diagnosis of cystic kidney disease. *Ultrasound Med Biol*. 1991; 17(1): 687-694.
60. Brun M, Maugey-Laulom B, Eurin D, Didier F, Avni EF. Prenatal sonographic patterns in autosomal dominant polycystic kidney disease: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 24(1): 55-61.

61. Luthy DA, Hirsch JH. Infantile polycystic kidney disease: observations from attempts at prenatal diagnosis. *Am J Med Genet.* 1985; 20(3): 505-517.
62. Consugar MB, Anderson SA, Rossetti S, et al. Haplotype analysis improves molecular diagnostics of autosomal recessive. *Kidney Dis.* 2005; 45(1): 77-87.
63. Bergmann C, Senderek J, Schneider F, et al. PKHD1 mutations in families requesting prenatal diagnosis for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Human Mutat.* 2004; 23(5): 487-495.
64. Zerres K, Senderek J, Rudnik-Schöneborn S, et al. New options for prenatal diagnosis in autosomal recessive polycystic kidney disease by mutation analysis of the PKHD1 gen. *Cil Genet.* 2004; 66(1): 53-57.
65. Gaspar H, Michael-Calemard L, Morel Y, Wisser J, Stallmach T, Schinzel A. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ArpKD) without DNA from an index patiente in a current pregnancy. *Prenat Diagn.* 2006; 26(4): 392-393.
66. Higashihara E, Nutahara K, Okegawa T, et al. Kidney volume and function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2014; 18(1): 157-165.
67. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006; 354(20): 2122-2130.
68. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Deget F, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: clinical presentation, course and influence of gender. *Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische, Nephrologie. Acta Paediatr.* 1996; 85(4): 437-445.
69. Fonck C, Chauveau D, Gadnadoux MF, Pirson Y, Grünfeld JP. Autosomal recessive polycystic kidney disease in adulthood. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16(8): 1648-1652.
70. Avni FE, Guissard G, Hall M, Janssen F, DeMaertelaer V, Rypens F. Hereditary polycystic kidney disease in children: changing sonographic patterns through childhood. *Pediatr Radiol.* 2002; 32(3): 169-174.
71. Piscaglia F, Marinelli S, Bota S, et al. The role of ultrasound elastographic techniques in chronic liver disease: current status and future perspectives. *Eur J Radiol.* 2014; 83: 450-455.
72. Kummer S, Sagir A, Pandey S, et al. Liver fibrosis in recessive multicystic kidney diseases: transient elastography for early detection. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26(5): 725-731.
73. Wu KL, Changchien CS, Kuo CM, Chuah SK, Chiu YC, Kuo CH. Caroli's disease-a report of two siblings. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 14: 1397-1399.
74. Guy F, Cognet F, Dransart M, Cercueil JP, Conciatori L, Krausé D. Caroli's disease: magnetic resonance imaging features. *Eur Radiol.* 2002; 12: 2730-2736.
75. Asselah T, Ernst O, Sergent G, L'hermine C, Paris JC. Caroli's disease: a magnetic resonance cholangiopancreatography diagnosis. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 109-110.

76. Machado MM, Rosa AC, Barros N, et al. Aspectos ultra-sonográficos dos hamartomas dos ductos biliares (complexo de von Meyenburg): resultado de uma busca ativa de oito anos. *Radiol Bras.* 2003; 36: 153-156.
77. Machado MM, Rosa AC, Barros N, et al. Múltiplos pequenos nódulos hepáticos hiperecogênicos sem severberacao sonora posterior: outra forma de apresentacao dos hamartomas dos ductos biliares. *Radiol Bras.* 2005; 38: 389-391.
78. Lev-Toaff AS, Bach AM, Wechsler RJ, et al. The radiologico and pathologic spectrum of biliary hamartomas. *ARJ Am J Roentgenol.* 1995; 165: 309-313.
79. Durán Vega HC, Luna Martínez J, González Guzmán R, et al. Hamartoma of the bile ductus. Report of a case and review of the literature. *Rev Gastroenterol Mex.* 2000; 65: 124-128.
80. Zheng RQ, Zhang B, Kudo M, et al. Imaging findings of biliary hamartomas. *World J Gastroenterol.* 2005; 11: 6354-6359.
81. Xu AM, Xian ZH, Zhang SH, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma arising in multiple bile duct hamartomas: report of two cases and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 21: 580-584.
82. Redston MS, Wanless IR. The hepatic von Meyenburg complex: prevalence and association with hepatic and renal cysts among 2843 autopsies. *Mod Pathol.* 1996; 9: 233-237.
83. Davidoff S, Kim S, Friedman B. von Meyenburg complexes (bile duct hamartomas). *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4 (A26). Disponible en: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(05\)01046-3/pdf](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(05)01046-3/pdf)
84. Rockey DC. Current and future anti-fibrotic therapies for chronic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2008; 12: 939-962.
85. Poupon RE, Lindor KD, Parés A, Chazouillères O, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of the effecto of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrosis. *J Hepatol.* 2003; 39: 12-16.
86. Ananthakrishnan AN, Saeian K. Caroli's disease: identification and treatment strategy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007; 9: 151-155.
87. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(3): 479-486.
88. Boertien WE, Meijer E, Li J, et al. Relationship of copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, with change in total kidney disease: results from the CRISP Cohort. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61(3): 420-429.
89. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2014; 371(24): 2255-2266.
90. Schrier RS, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2014; 371(24): 2255-2266.

91. Mufti UB, Nalagatla SK. Nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Endourol.* 2010; 24(10): 1557-1561.
92. Umbreit EC, Childs MA, Patterson DE, et al. Percutaneous nephrolithotomy for large or multiple upper tract calculi and autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol.* 2010; 183(1): 183-187.
93. Yili L, Yongzhi L, Ning L, et al. Flexible ureteroscopy and holmium laser lithotripsy for treatment of upper urinary tract calculi in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Urol Res.* 2012; 40(1): 87-91.
94. Peces R, Aguilar A, Vega C, et al. Medical therapy with tranexamic acid in autosomal dominant polycystic kidney disease patients with severe haematuria. *Nefrologia.* 2012; 32(2): 160-165.
95. Jacquet A, Pallet N, Kessler M, et al. Outcomes of renal transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a nationwide longitudinal study. *Transpl Int.* 2011; 24(6): 582-587.
96. Li L, Szeto CC, Kwan BC, et al. Peritoneal dialysis as the first-line renal replacement therapy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57(6): 903-907.
97. Drenth JP, Chrispijn M, Nagorney DM, et al. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. *Hepatology.* 2010; 52(6): 2223-2230.
98. Gevers TJ, Inthout J, Caroli A, et al. Young women with polycystic liver disease respond best to somatostatin analogues: a pooled analysis of individual patient data. *Gastroenterology.* 2013; 145(2): 357-365.
99. Brown RD, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familiar screening. *Lancet Neurol.* 2014; 13(4): 393-404.
100. Luciano RL, Dahl NK. Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(2): 247-254.
101. Spechtenhauser B, Hochleitner BW, Ellemunter H, et al. Bilateral nephrectomy, peritoneal dialysis and subsequent cadaveric renal transplantation for treatment of renal failure due to polycystic kidney disease requiring continuous ventilation. *Pediatr Transplant.* 1999; 3(3): 246-248.
102. Sumfest JM, Burns MW, Mitchell ME. Aggressive surgical and medical management of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Urology.* 1993; 42(3): 309-312.
103. Beaunoyer M, Snehal M, Li L, Concepcion W, Salvatierra O, Sarwal M. Optimizing outcomes for neonatal ARPKD. *Pediatr Transplant.* 2007; 11(3): 267-271.
104. Goto M, Hoxha N, Osman R, Dell KM. The renin-angiotensin system and hypertension in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25(12): 2449-2457.



105. Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatrics*. 2003; 111: 1072-1080.
106. Dias NF, Lanzarini V, Onuchic LF, Koch VH. Clinical aspects of autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Bras Neurol*. 2010; 32(3): 263-267.
107. Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, et al. International Liver Transplantation Society Expert Panel. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009; 15(11): 1-34.
108. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *Am J Transplant*. 2008; 8(11): 2243-2251.
109. Lilova M, Kaplan BS, Meyers KE. Recombinant human growth hormone therapy in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2003; 18(1): 57-61.
110. Hartung EA, Matheson M, Lande MB, et al. Neurocognition in children with autosomal recessive polycystic kidney disease in the CKiD Cohort Study. *Pediatr Nephrol*. 2014: 1-9.
111. Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010; 363(9): 820-829.
112. Dell KM, Nemo R, Sweeney WE, Levin JI, Frost P, Avner ED. A novel inhibitor of tumor necrosis factor-alpha converting enzyme ameliorates polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2001; 60(4): 1240-1248.
113. Kassahum WT, Kahn T, Wittekind C, et al. Caroli's disease: liver resection and liver transplantation. Experience in 33 patients. *Surgery*. 2005; 138: 888-898.
114. Mabrut JY, Partensky C, Jaeck D, et al. Congenital intrahepatic bile duct dilatation is a potentially curable disease. Long-term results of a multi-institutional study. *Ann Surg*. 2007; 246: 236-245.
115. Mercadier M, Chigot JP, Clot JP, Langlois P, Lansiaux P. Caroli's disease. *World J Surg*. 1984; 8: 22-29.
116. Izawa K, Tanaka K, Furui J, et al. Extended right lobectomy for Caroli's disease: report of a case and review of hepatectomized cases in Japan. *Surg Today*. 1993; 23: 649-655.
117. Sans M, Rimola A, Navasa M, et al. Liver transplantation in patients with Caroli's disease and recurrent cholangitis. *Transpl Int*. 1997; 10: 241-244.
118. Habib S, Shakil O, Couto OF, et al. Caroli's disease and orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006; 12: 416-421.
119. Ammori BJ, Jenkins BL, Lim PM, Prasad KR, Pollard SG, Lodge JP. Surgical strategy for cystic disease of the liver in a western hepatobiliary center. *World J Surg*. 2002; 26: 462-469.

120. Millwala F, Segev DL, Thuluvath PJ. Caroli's disease and outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008; 14: 11-17.
121. Vitule L, Mitsuse F, Loureiro de Melo M, Yoshitake R. Von Meyenburg complex: case report and literature review. *Radiol Bras.* 2010; 43(6): 408-410.
122. Motta G, Godínez J, Ramírez J. Hamartomas biliares (complejos de Von Meyenburg). *ACTA MEDICA GRUPO ÁNGELES.* 2009; 7(4).
123. Yang XY, Zhang HB, Wu B, Li AJ, Fu XH. Surgery is the preferred treatment for bile duct hamartomas. *MOLECULAR AND CLINICAL ONCOLOGY.* 2017; 7: 649-653.
124. Garcia-Tsao G, Sanyak AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrosis. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 2086-2102.
125. Arnon R, Jonas M, Perez-Atayde A, Suchy F. Fibrocystic liver disease. En: Suchi F, Sokol R, Balistreri W. *Liver disease in children.* 4th ed.: Cambridge University Press; 2014: p. 716.
126. Alvares F, Bernard O, Brunell R, et al. Congenital hepatic fibrosis in children. *J Pediatr.* 1981; 99: 370.
127. Riviero MJ, Roman E, Cilleruel ML, Sanchez E, Barrio JC. Caroli's syndrome. Report of case beginning in childhood with favorable course. *An Esp Pediatr.* 2000; 53: 59-61.
128. Daroca PJ, Tuthill R, Reed RJ. Cholangiocarcinoma arising in congenital hepatic fibrosis. A case report. *ARch Pathol.* 1975; 99: 592-595.
129. Yamato T, Sasaki M, Hosono M, Sakai J, Ohta H, Watanabe Y, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma arising in congenital hepatic fibrosis: report of an autopsy case. *J Hepatol.* 1998; 28: 717-722.
130. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selection patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26(1): 160-172.
131. Ecker T. Cardiovascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Curr Hypertens Rev.* 2013; 9(1): 2-11.
132. Patch C, Charlton J, Roderick PJ, et al. Use of antihypertensive medications and mortality of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a population-based study. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57(6): 856-862.
133. Abu-Wasel B, Walsh C, Keough V, et al. Pathophysiology, epidemiology, classification and treatment options for polycystic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(35): 5775-5786.
134. Grünfeld J, Albouze G, Jungers P, Landais P, Dana A, Droz D, et al. Liver changes and complications in adult polycystic kidney disease. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1985; 14: 1-20.

135. Zerpes K, Rudnik-Schoneborn S, Deget F, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Mol Med.* 1998; 76: 303-309.
136. Davis ID, Ho M, Hupertz V, Avner ED. Survival of childhood polycystic kidney disease following renal transplantation: The impact of advanced hepatobiliary disease. *Pediatric Transplantation.* 2003; 7: 364-369.
137. Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp HL, Matas AJ, Chavers BM. Morbidity from congenital hepatic fibrosis after renal transplantation for autosomal recessive polycystic kidney disease. *Am J Transplant.* 2002; 2: 360-365.
138. Chapal M, Deboot A, Dufay A, et al. Kidney and liver transplantation in patients with autosomal recessive polycystic kidney disease: A multicentric study. *Nephrol Dial Transpl.* 2012; 27: 2083-2088.
139. Schneider BL, Magid MS. Liver disease in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Transpl.* 2005; 9: 634-639.
140. Dhalluin-Venier V, Fabre M, Jacquemin E, Rangheard AS, Pelletier G, Buffet C. Liver cell adenomas and portosystemic shunt. *Gastroenterol Clin Biol.* 2008; 32: 164-166.
141. Mediarimid SV, Anand R, Martz K, Millis MJ, Mazariegos G. Multivariate analysis of pre-, peri-, and post-transplant factors affecting outcome after pediatric liver. *Ann Surg.* 2011; 254: 145-154.
142. Bucuvalas J. Long-term outcomes in pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009; 15(2): s6-s11.
143. Ko J, Yi NJ, Suh KS, Seo JK. Pediatric liver transplantation for fibrocystic liver disease. *Pediatr Transpl.* 2012; 16: 195-200.
144. Chava SP, Singh B, Stangou A, et al. Simultaneous combined liver and kidney transplantation: A single center experience. *Clinic Transpl.* 2010; 24: E62-E68.
145. Patil S, Das HS, Desai N, Manjunath SM, Thakur BS, Sawant P. Caroli's syndrome-a rare cause of portal hypertension. *J Assoc Physicians India.* 2004; 52: 261.
146. Wang ZX, Yan LN, Li B, Zeng Y, Wen TF, Wang WT. Orthotopic liver transplantation for patients with Caroli's disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2008; 7: 97-100.
147. Tsuchida Y, Sato T, Sanjo K, et al. Evaluation of long-term results of Caroli's disease: 21 years' observation of a family with autosomal dominant inheritance, and review of the literature. *Hepatology.* 1995; 42: 175-181.
148. Chandramouleeswari K, Anita S, Shivali B. Mesenchymal hamartoma of the liver: A case report. *J Clin Diagn Res.* 2012; 6: 1552-1554.
149. Hashimoto M, Ouchi M, Norose J, Suda FS, Suzuki K, Matsumura N, et al. Bile duct hamartomas (von Meyenburg complexes) associated with bacterial infection: Case report of elderly diabetic patient. *Geriatr Geront Int.* 2011; 11: 534-536.

150. Cnossen WR, Drenth JP. Polycystic liver disease: An overview of pathogenesis, clinical manifestations and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 69.
151. Kim HK, Jin SY. Cholangiocarcinoma arising in von Meyenburg complexes. *Korean J Hepatol.* 2011; 17: 161-164.
152. Parekh V, Peker D. Malignant transformation in von-meyenburg complexes: Histologic and immunohistochemical clues with illustrative cases. *Appl Immunohistochem Molecul Morphol: AIMM.* 2015; 23: 607-614.
153. Ettl M, Eze O, Xu R. Clinical and biological significance of precursor lesions of intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Hepatol.* 2015; 7: 2563-2570.
154. Lee KB. Histopathology of a benign bile duct lesion in the liver: Morphologic mimicker or precursor of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Mol Hepatol.* 2016; 22: 400-405.
155. Iancu C, Bodea R, Muresan T, Iancu D, Boruah P, Al Hajjar N. Diffuse Form of Caroli's Disease: Therapeutical Approach in a Female Patient with Recurrent Cholangitis. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2010; 19(4): 457-460.

## ANEXOS

### ANEXO 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION
Fecha de nacimiento	Fecha en la que nació el paciente	Cuantitativa discreta	Día/mes/año
Edad actual	Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de realización del estudio.	Cuantitativa Continua	Meses/años
Sexo	Distinción entre el hombre y la mujer en la especie humana	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Hombre 2. Mujer
Peso	Medida de la fuerza que ejerce la gravedad sobre el cuerpo del niño registrado mediante una báscula estandarizada.	Cuantitativa continua	kilogramos
Talla	Medida de la longitud desde el vertex de la cabeza hasta los talones	Cuantitativa continua	centímetros
Estado nutricional	Situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas que tienen lugar tras el ingreso de nutrientes, medido mediante indicadores antropométricos (Peso/Edad, Talla/Edad, Peso/Talla, Índice de masa corporal, Perímetro Braquial/Edad, Perímetro cefálico/Edad, Índice de Kanawati-MacLaren) para la edad y el sexo.	Cualitativa ordinal  Cualitativa nominal dicotómica	Grado: 1. desnutrición severa 2. desnutrición moderada 3. desnutrición leve 4. eutrófico 5. sobrepeso/obesidad  Tiempo 1. aguda 2. crónica
Malformación de placa ductal	Tipo de anomalía primaria en el desarrollo fetal que resulta en una regresión incompleta de los ductos biliares inmaduros	Cualitativa nominal politómica	1. fibrosis hepática congénita 2. enfermedad poliquística renal autosómica dominante 3. enfermedad poliquística renal autosómica recesiva 4. enfermedad de Caroli 5. complejos de Von Meyenburg 6. combinaciones
Antecedente familiar	Antecedente de alguna malformación de placa ductal en familiares de primer y segundo grado de consanguinidad	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. sí 2. no
Familiar afectado	Familiar que es o fue portador de alguna malformación de placa ductal	Cualitativa nominal politómica	1. hermano/a 2. padre/madre 3. abuelo/a 5. tío/a 6. primo/a
Edad al diagnóstico	Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha en que se diagnosticó la malformación de placa ductal	Cuantitativa continua	Meses/años

Ictericia	Coloración amarillenta de piel, mucosas o escleras por aumento de bilirrubina en la sangre.	Cualitativa nominal dicotómica	1.si 2.no
Esplenomegalia	Aumento en el tamaño del bazo respecto a rango normal para la edad	Cualitativa nominal dicotómica	1.si 2.no
Hepatomegalia	Aumento en el tamaño del hígado respecto a rango normal para la edad	Cualitativa nominal dicotómica	1.si 2.no
Red venosa colateral	Visualización de venas congestivas en la pared abdominal por vías de escape sanguíneo de la vena porta a la circulación sistémica	Cualitativa nominal dicotómica	1.si 2.no
Hiperesplenismo	Disminución de la celularidad hemática (hematíes, plaquetas, leucocitos) provocado por hiperfunción del bazo	Cualitativa nominal dicotómica	1.si 2.no
Sangrado digestivo alto	Sangrado que se origina en el aparato digestivo desde la boca hasta el ángulo de Treiz y que se manifiesta mediante hematemesis y/o melena.	Cualitativa nominal dicotómica	1.si 2.no
Ascitis	Acumulación de líquido en la cavidad peritoneal	Cualitativa nominal dicotómica	1.si 2.no
Insuficiencia hepática	Incapacidad del hígado para llevar a cabo la función de síntesis y metabolismo y que se manifiesta mediante aumento del INR >1,5 con presencia de encefalopatía o >2 sin encefalopatía	Cualitativa nominal dicotómica	1.si 2.no
Encefalopatía hepática	Síndrome neuropsiquiátrico potencialmente reversible que afecta a pacientes con hepatopatía o shunts portosistémicos significativos sin otra patología neurológica que lo explique	Cualitativa nominal dicotómica  Cualitativa ordinal	1.si 2.no  1. Grado I 2. Grado II 3. Grado III 4. Grado IV
Dolor abdominal	Percepción sensorial subjetiva molesta o desagradable referida en algún lugar del abdomen	Cualitativa nominal dicotómica	1.si 2.no
Nefromegalia	Aumento en el tamaño de uno o dos riñones respecto al rango normal para la edad	Cualitativa nominal dicotómica	1.si 2.no
Hipertensión arterial	Elevación de cifras de tensión arterial sistólica y/o diastólica respecto al rango esperado para la edad	Cualitativa nominal dicotómica  Cualitativa ordinal	1.si 2.no  1.normal: PAS y PAD <P90. 2.normal-alta: PAS y/o PAD ≥P90 pero <P95. 3.Hipertensión estadio 1: PAS y/o PAD ≥P95 y <P99 4.Hipertensión estadio 2: PAS y/o PAD >P99

Hematuria macroscópica	Observación macroscópica de presencia de sangre en la orina	Cualitativa nominal dicotómica	1.si 2.no
Insuficiencia renal crónica	Deterioro progresivo e irreversible del riñón que lleva a pérdida de la función glomerular, tubular y endocrina del riñón que da como resultado acumulación de productos nitrogenados, eliminación inadecuada de agua y electrolitos, alteración de la secreción de eritropoyetina, renina y vitamina D.	Cualitativa nominal dicotómica	1.si 2.no
Leucocitos	Valor de glóbulos blancos en una muestra de sangre periférica respecto a valores normales para edad.	Cuantitativa discreta  Cualitativa ordinal	Unidades por mm <sup>3</sup>  1.leucopenia 2.normal 3.leucocitosis
Hemoglobina	Pigmento rojo contenido en los hematíes de la sangre que transporta oxígeno a los tejidos, medido en una muestra de sangre periférica respecto a valores normales para edad y sexo.	Cuantitativa continua  Cualitativa ordinal	g/dl  1.anemia 2.normal
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, derivados de la fragmentación de los megacariocitos, medidos en una muestra de sangre periférica respecto a valores normales para edad.	Cuantitativa discreta  Cualitativa ordinal	Unidades por mm <sup>3</sup>  1.trombocitopenia 2.normal 3.trombocitosis
Bilirrubina total	Suma de valores de bilirrubina indirecta y directa en una muestra de sangre periférica.	Cuantitativa continua  Cualitativa ordinal dicotómica	Mg/dl  1.normal ( $\leq 1\text{mg/dl}$ ) 2.alta ( $> 1\text{mg/dl}$ )
Bilirrubina directa	Bilirrubina unida al ácido glucorónico medida en una muestra de sangre periférica	Cuantitativa continua  Cualitativa ordinal dicotómica	Mg/dl  1.normal ( $\leq 1\text{mg/dl}$ ) 2.alta ( $> 1\text{mg/dl}$ )
Alanina aminotransferasa (ALT)	Enzima producida principalmente en el hígado, medida en una muestra de sangre periférica, respecto a valores normales para edad y sexo.	Cuantitativa continua  Cualitativa ordinal dicotómica	UI/l  niños 1.normal ( $\leq 25\text{UI/l}$ ) 2.alta ( $> 25\text{UI/l}$ )  niñas 1.normal ( $\leq 22\text{UI/l}$ ) 2.alta ( $> 22\text{UI/l}$ )
Aspartato aminotransferasa (AST)	Enzima producida principalmente en corazón, hígado, y músculo; medida en una muestra de sangre periférica, respecto a valores normales para edad y sexo.	Cuantitativa continua  Cualitativa ordinal dicotómica	UI/l  niños 1.normal ( $\leq 25\text{UI/l}$ ) 2.alta ( $> 25\text{UI/l}$ )

			niñas 1.normal ( $\leq 25$ UI/l) 2.alta ( $> 25$ UI/l)
Gama glutamil transpeptidasa (GGT)	Enzima presente en las membranas celulares de riñones, conducto biliar, páncreas, hígado, bazo, corazón, cerebro, y vesículas seminales, cuya elevación normalmente se asocia a trastornos de excreción hepático; medido en una muestra de sangre periférica y respecto a valores normales para la edad y sexo.	Cuantitativa continua  Cualitativa ordinal dicotómica	U/l  1.Normal <1 mes <385 1-2 meses <225 2-4 meses <135 4-7 meses <75 7 m - 15 años <45 >15 años hombre <75 >15 años mujer <55 2. elevada > VN
Albumina	Principal proteína sérica, sintetizada solo en el hígado, medido en una muestra de sangre periférica respecto al valor normal.	Cuantitativa continua  Cualitativa ordinal dicotómica	g/dl  1.normal (3.4-5.4) 2.baja (<3.4)
Tiempo de protrombina (TP)	Medida del tiempo que tarda en formarse un coágulo en una muestra de sangre periférica que refleja la capacidad hepática de producir factores de la coagulación.	Cuantitativa continua  Cualitativa ordinal dicotómica	segundos  1.normal (11-13.5) 2.prolongado (>13.5)
Radio internacional normalizado (INR)	Expresión del tiempo de protrombina del paciente entre un tiempo de protrombina control	Cuantitativa continua  Cualitativa ordinal dicotómica	unidad  1.normal (0.90-1.5) 2.prolongado (>1.5)
Urea	Residuo de la descomposición de las proteínas cuya elevación refleja disminución de la capacidad de filtración renal, medida en una muestra de sangre periférica.	Cuantitativa continua  Cualitativa ordinal dicotómica	Mg/dl  1.normal ( $\leq 40$ ) 2.elevada ( $> 40$ )
Creatinina	Residuo de la masa y actividad muscular cuyo nivel en sangre refleja la función de filtrado renal de acuerdo a valores normales para edad y sexo.	Cuantitativa continua  Cualitativa ordinal dicotómica	Mg/dl  1.normal Neonato: 0.3–1.0 Lactantes 0.2–0.4 Niños 0.3–0.7 Adolescentes 0.5–1.0 2. Anormal > a esos valores
Sangre en orina	Cantidad de hematíes en una muestra de orina del paciente	Cuantitativa continua  Cualitativa ordinal dicotómica	Número por campo  1.ausente ( $< 5$ ) 2.presente ( $> 5$ )




Proteínas en orina	Cantidad de proteínas presentes en una muestra de orina del paciente tomada al asar	Cuantitativa continua  Cualitativa ordinal	Mg/dl  1.ausente (<10) 2.trazos (10-30) 3. + (30-39) 4.++ (40-149) 5. +++ (150-500) 6. ++++ (> 500)
Examen de imagen al diagnóstico hepático	Tipo de examen imagenológico realizado para llegar al diagnóstico de patología hepática	Cualitativa nominal	1.USG 2.TAC 3.CPRE 4.RMN 5.combinaciones
Hallazgos imagenológicos hepáticos	Cualquier anomalía reportada en exámenes imagenológicos del hígado al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal politómica	1.hepatomegalia 2. hipertrofia de lóbulo izquierdo 3. atrofia de lóbulo derecho 4. fibrosis hepática 5. dilatación de conductos intrahepáticos 6.dilatación de conductos extrahepáticos 7.litiasis 8.hipoplasia de la porta 9.nódulos de regeneración 10.quistes hepáticos 11. flujo colateral de la porta 12. otras
Examen de imagen al diagnóstico renal	Tipo de examen imagenológico realizado para llegar al diagnóstico de patología renal	Cualitativa nominal politómica	1.USG 2.TAC 3.uretrociatografía 4.RMN 5.combinaciones
Hallazgos imagenológicos renales	Cualquier anomalía reportada en exámenes imagenológicos de riñón al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal politómica	1.nefromefalia 2.quistes 3. nefrolitiasis 4.alteración relación corticomedular 5. otros
Biopsia hepática	Antecedente de haberse realizado biopsia hepática por punción transcutánea o abierta para el diagnóstico	Cualitativa nominal dicotómica	1.si 2.no
Hallazgos histopatológicos hepáticos	Cualquier hallazgo patológico reportado en histopatología de biopsia de hígado	Cualitativa nominal politómica	1.fibrosis periportal 2.proliferación irregular de conductos 3.cholestasis 4.dilatación de conductos biliares 5.nodulos de regeneración 6.otros
Grado de fibrosis hepática	Grado de fibrosis de acuerdo a clasificación de Scheuer para estadificación de hepatopatía crónica	Cualitativa ordinal politómica	0.Ninguno 1.Tractos porta fibróticos agrandados 2.Septos porta-portales o periportales, pero arquitectura intacta

			3.Fibrosis con distorsión de la arquitectura, pero sin cirrosis obvia 4.Cirrosis probable o definitiva
Biopsia renal	Antecedente de haberse realizado biopsia renal por punción transcutánea o abierta para el diagnóstico	Cualitativa nominal dicotómica	1.si 2.no
Hallazgos histopatológicos renales	Cualquier hallazgo patológico reportado en histopatología de biopsia de riñon	Cualitativa nominal politómica	1.quistes en conexión con túbulo 2.glomeruloesclerosis 3.fibrosis intersticial 4.atrofia tubular 5.restos de penacho glomerular
Análisis genéticos	Antecedente de haberse realizado detección directa de la mutación por secuenciación de los genes PKD1 y PKD2	Cualitativa dicotómica	1.si 2.no  1.positivo 2.negativo
Panendoscopia	Antecedente de haberse realizado panendoscopia como parte del abordaje	Cualitativa dicotómica	1.si 2.no
Tipo de panendoscopia	Finalidad del procedimiento endoscópico en caso de haberse realizado	Cualitativa dicotómica	1.diagnóstica 2.terapéutica (ligadura,escleroterapia)
Betabloqueantes para profilaxis de sangrado variceal	Antecente de haberse administrado propanolol para prevenir sangrado variceal	Cualitativa dicotómica	1.si 2.no
Derivación portosistémica	Cirugía de derivación portosistémica practicada como parte del manejo de la hipertensión portal	Cualitativa dicotómica	1.si 2.no
Hepatectomía	Cirugía de hepatectomía parcial realizada como parte del manejo de patología hepática	Cualitativa dicotómica	1.si 2.no
Acido ursodesoxicólico	Uso de acido ursodesoxicólico como colerético por patología de base	Cualitativa dicotómica	1.si 2.no
Antihipertensivos	Uso de uno o varios medicamentos antihipertensivos como parte del manejo de hipertensión arterial	Cualitativa dicotómica	1.si 2.no
Tipo de antihipertensivo	Tipo de fármaco antihipertensivo administrado para control de la tensión arterial de acuerdo al grupo farmacológico	Cualitativa nominal politómica	1.inhibidores de enzima convertidora de angiotensina 2.agonistas de receptores de angiotensina II 3.agonistas de los canales de calcio 4.diuréticos 5.betabloqueantes 6.alfabloqueantes 7.vasodilatadores 8.combinaciones de diferentes tipos
Diálisis	Uso de técnicas sustitutivas de la función renal mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis	Cualitativa dicotómica	1.si 2.no

Transplante renal	Antecedente de transplante de riñón debido a enfermedad renal avanzada	Cualitativa dicotómica	1.si 2.no
Complicaciones de causa hepática	Desarrollo de alguna complicación secundaria al daño hepático por la malformación de placa ductal	Cualitativa dicotómica  Cualitativa nominal politómica	1.si 2.no  1.sangrado variceal 2.colangitis 3.ascitis 4.cirrosis 5.Sd. hepatopulmonar 6.encefalopatía 7.insuficiencia hepática 8. absceso hepático 9.combinaciones
Complicaciones de causa renal	Desarrollo de alguna complicación secundaria al daño renal asociado	Cualitativa dicotómica  Cualitativa nominal politómica	1.si 2.no  1.infecciones urinarias 2.rotura de quistes 3.falla renal terminal 4. otras
Condición actual	Estado en el que se encuentra el paciente al momento de realizar el estudio	Cualitativa dicotómica	1.vivo 2.muerto
Edad de fallecimiento	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y la muerte	Cuantitativa discreta	Meses/años
Causa de fallecimiento	Causa primaria, secundaria y terciaria de fallecimiento en caso de haberse productido	Cualitativa nominal	1.sangrado 2.sepsis 3.falla multiorgánica 4.encefalopatía

## ANEXO 2: FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

	<b>UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO / INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA</b> Características clínicas de los pacientes con malformaciones de placa ductal al diagnóstico; tratamiento recibido y evolución dentro del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo 1995-2018.						
<b>FORMULARIO DE RECOLECCION DE DATOS</b>							
<b>DATOS FILIACION</b>							
NOMBRE:		FECHA NACIMIENTO:		EDAD ACTUAL:			
EXPEDIENTE:		FECHA LLEGADA INP:		EDAD LLEGADA:			
SEXO:	1. HOMBRE	2. MUJER:					
<b>ANTROPOMETRIA A SU LLEGADA</b>							
PESO A SU LLEGADA:		KG	<b>ESTADO NUTRICIONAL A SU LLEGADA</b>				
TALLA A SU LLEGADA:		CM	1. EUTROFICO				
P/E:		(Z)	2. DESNUTRICION AGUDA	2.1 LEVE			
T/E:		(Z)		2.2 MODERADA			
P/T:		(Z)		2.3 SEVERA			
IMC:		(Z)	3. DESNUTRICION CRONICA REAGUDIZADA	3.1 LEVE			
PC:		CM		3.2 MODERADA			
PC/E:		(Z)		3.3 SEVERA			
PB:		CM	4. DESNUTRICION CRONICA COMPENSADA	4.1 LEVE			
PB/E:		(Z)		4.2 MODERADA			
IKM:		CM		4.3 SEVERA			
			5. SOBREPESO/OBESIDAD				
<b>ANTROPOMETRIA ACTUAL</b>							
PESO ACTUAL:		KG	<b>ESTADO NUTRICIONAL ACTUAL</b>				
TALLA ACTUAL:		CM	1. EUTROFICO				
P/E:		(Z)	2. DESNUTRICION AGUDA	2.1 LEVE			
T/E:		(Z)		2.2 MODERADA			
P/T:		(Z)		2.3 SEVERA			
IMC:		(Z)	3. DESNUTRICION CRONICA REAGUDIZADA	3.1 LEVE			
PC:		CM		3.2 MODERADA			
PC/E:		(Z)		3.3 SEVERA			
PB:		CM	4. DESNUTRICION CRONICA COMPENSADA	4.1 LEVE			
PB/E:		(Z)		4.2 MODERADA			
IKM:		CM		4.3 SEVERA			
			5. SOBREPESO/OBESIDAD				
<b>TIPO DE MALFORMACION</b>							
1. FIBROSIS HEPATICA CONGENITA		2. ENFERMEDAD POLIQUISTICA RENAL A. D.					
3. ENFERMEDAD POLIQUISTICA RENAL A. R		3. ENFERMEDAD DE CAROLI					
4. COMPLEJOS DE VON MEYENBURG		4. COMBINACIONES: CUAL					
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>							
TIENEN:	1. SI	2. NO	ESPECIFIQUE:				
1. HERMANO/HERMANA		2. PADRE/MADRE	3. ABUELO/ABUELA	4. OTROS			
<b>CARACTERISTICAS CLINICAS</b>							
EDAD AL DIAGNOSTICO:	(MESES)						
FECHA	AL DIAGNOSTICO		AL AÑO		2 A 5 AÑOS		OBSERVACIONES
HEPATICAS	1. SI	2. NO	1. SI	2. NO	1. SI	2. NO	
ICTERICIA							
HEPATOMEGALIA							
ESPLENOMEGALIA							
HIPERESPLENISMO							
RED VENOSA COLATERAL							
SANGRADO DIGEST. ALTO							
ASCITIS							
ENCEFALOPATIA							
DOLOR ABDOMINAL							

FECHA	AL DIAGNOSTICO		AL AÑO		2 A 5 AÑOS		OBSERVACIONES
	1. SI	2. NO	1. SI	2. NO	1. SI	2. NO	
RENALES							
NEFROMEGALIA							
HEMATURIA MACROSCO.							
HIPERTENSION ARTERIAL							
INSUFICIENCIA RENAL CRO.							

#### LABORATORIOS

FECHA:	DIAGNOSTICO	AL AÑO	DOS A CINCO AÑOS	OBSERVACIONES
LEUCOCITOS:				
HEMOGLOBINA:				
PLAQUETAS:				
BILIRRUBINA TOTAL:				
BILIRRUBINA DIRECTA:				
ALT:				
AST:				
GGT:				
ALBUMINA:				
TP:				
INR:				
UREA:				
CREATININA:				
SANGRE EN ORINA:				
PROTEINAS EN ORINA:				

#### IMÁGENES HEPÁTICAS

EXAMEN REALIZADO:	1. ULTRASONIDO		2. TAC		2. RESONANCIA MAGNETICA		OBSERVACIONES
	4. CPRE		5. OTRAS				
FECHA:	DIAGNOSTICO		UN AÑO		DOS A CINCO AÑOS		
HALLAZGOS HEPATICOS:	1.SI	2.NO	1.SI	2.NO	1.SI	2.NO	
HEPATOMEGALIA							
HIPERTROFIA LOBULO IZQ.							
ATROFIA LOBULO DERECHO							
FIBROSIS HEPÁTICA							
DILATACION C. INTRAHEP.							
DILATACION. C. EXTRAHEP.							
LITIASIS							
HIPOPLASIA DE LA PORTA							
NODULOS DE REGENERACION							
QUISTES HEPATICOS							
FLUJOS COLATERALES							
OTRAS							

IMÁGENES RENALES							
EXAMEN REALIZADO:	1. ULTRASONIDO		2. TAC		2. RESONANCIA MAGNETICA		
	4. URETROCISTOGRAFI		5. OTRAS				
FECHA:	DIAGNOSTICO		UN AÑO		DOS A CINCO AÑOS		OBSERVACIONES
HALLAZGOS RENALES:	1.SI	2.NO	1.SI	2.NO	1.SI	2.NO	
NEFROMEGALIA							
QUISTES							
NEFROLITIASIS							
ALT. RELACION CORT-MEDU							
OTRAS							
ANATOMIA PATOLOGIA							
SE REALIZO BIOPSIA HEPATICA:	1. SI		2. NO				
FECHA:	DIAGNOSTICO		UN AÑO		DOS A CINCO AÑOS		OBSERVACIONES
HALLAZGOS HEPATICOS:	1.SI	2.NO	1.SI	2.NO	1.SI	2.NO	
FIBROSIS PERIPORTAL							
PROLIF. DE CONDUCTOS							
COLESTASIS							
DILATACION DE CONDUCTO							
NODULOS DE REGENERACION							
OTROS							
SE REALIZO BIOPSIA RENAL:	1. SI		2. NO				
FECHA:	DIAGNOSTICO		UN AÑO		DOS A CINCO AÑOS		OBSERVACIONES
HALLAZGOS RENALES:	1.SI	2.NO	1.SI	2.NO	1.SI	2.NO	
QUISTES EN CONECCION							
GLOMERULOESCLEROSIS							
FIBROSIS INTERSTICIAL							
ATROFIA TUBULAR							
RESTOS DE PENACHO							
OTROS							
GENETICOS							
REALIZADO:	1. SI	2. NO	RESULTADO		1. POSITIVO	2. NEGATIVO	
PANENDOSCOPIA							
1. NO REALIZADA		2. DIAGNOSTICA		3. TERAPEUTICA (ESCLEROSIS/LIGADURA DE VARICES)			
TRATAMIENTO							
FECHA:	DIAGNOSTICO		UN AÑO		DOS A CINCO AÑOS		OBSERVACIONES
HEPATICO	1.SI	2.NO	1.SI	2.NO	1.SI	2.NO	
BETABLOQUEANTES							
DERIVACION PORTO-SISTE.							
UDKA							
HEPATECTOMIA							
OTROS							
FECHA:	DIAGNOSTICO		UN AÑO		DOS A CINCO AÑOS		OBSERVACIONES
HEPATICO	1.SI	2.NO	1.SI	2.NO	1.SI	2.NO	
ANTI-HIPERTENSIVOS							
IECA							
ARAI							
CALCIOANTAGONISTAS							
DIURETICOS							
BETABLOQUEANTES							
ALFABLOQUEANTES							
VASODILADORES							
DIALISIS							
TRANSPLANTE RENAL							
OTROS							

COMPLICACIONES							
FECHA:	DIAGNOSTICO		UN AÑO		DOS A CINCO AÑOS		OBSERVACIONES
HEPATICAS	1.SI	2.NO	1.SI	2.NO	1.SI	2.NO	
SANGRADO VARICEAL							
COLANGITIS							
ASCITIS							
CIRROSIS							
SD. HEPATOPULMONAR							
SD. HEPATORENAL							
ENCEFALOPATIA							
INSUFICIENCIA HEPATICA							
ABSCESO HEPATICO							
OTRAS							
FECHA:	DIAGNOSTICO		UN AÑO		DOS A CINCO AÑOS		OBSERVACIONES
RENALES	1.SI	2.NO	1.SI	2.NO	1.SI	2.NO	
INFECCIONES URINARIAS							
ROTURA DE QUISTES							
FALLA RENAL TERMINAL							
OTRAS							
CONDICION ACTUAL							
1. VIVO		2. MUERTO		EDAD AL FALLECIMIENTO:			MESES
CAUSA DEL FALLECIMIENTO		1. SANGRADO					
		2. SEPSIS					
		3. FALLA MO					
		4. ENCEFALOPA.					
		5. OTRAS					

### ANEXO 3: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2018-2019

Actividades	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul
Búsqueda bibliográfica	X	X	X							
Elaboración del marco teórico		X	X							
Elaboración de planteamiento de problema, justificación y objetivos			X							
Elaboración de diseño metodológico				X						
Entrega de protocolo					X					
Aprobación de protocolo						X				
Recolección de datos							X	X		
Análisis de la información									X	
Elaboración y presentación de informe final										X

### ANEXO 4: PRESUPUESTO

RUBRO	CANTIDAD	COSTO unitario promedio (pesos)	TOTAL (pesos)
<u>Materiales y equipos</u>			
Transporte:			
Pasaje de bus	120	\$ 7	\$ 840
Pasaje de taxi	10	\$ 20	\$ 200
Impresión de instrumentos:			
hojas	100	\$ 1	\$ 100
Tiempo de computador por hora	100	\$ 10	\$ 1000
Reproducción de informe: hojas	300	\$ 1	\$ 300
	100	\$ 1	\$ 100
Fotocopias: hojas			
<u>Humanos</u>	360	\$ 70	\$ 25000
Horas			
<u>Imprevistos</u>			
Varios			\$1000
<b><u>TOTAL</u></b>			<b>\$28.540</b>