



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD POLIQUÍSTICA
HEPÁTICA AISLADA

ROMERO MACHARE DARWIN ARTURO
MÉDICO

MACHALA
2020



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD
POLIQUÍSTICA HEPÁTICA AISLADA

ROMERO MACHARE DARWIN ARTURO
MÉDICO

MACHALA
2020



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD POLIQUÍSTICA HEPÁTICA
AISLADA

ROMERO MACHARE DARWIN ARTURO
MÉDICO

JARA GUERRERO EDMO RAMIRO

MACHALA, 24 DE SEPTIEMBRE DE 2020

MACHALA
24 de septiembre de 2020

Enfermedad Poliquística Hepática

por Darwin Romero Macharé

Fecha de entrega: 15-sep-2020 09:46a.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1387697905

Nombre del archivo: titulacion.docx (31.08K)

Total de palabras: 2324

Total de caracteres: 13714

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, ROMERO MACHARE DARWIN ARTURO, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado Diagnóstico y tratamiento de enfermedad poliquística hepática aislada, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 24 de septiembre de 2020



ROMERO MACHARE DARWIN ARTURO
0704836113

RESUMEN

La enfermedad poliquística hepática, es una patología de base genética y de naturaleza asintomática, que se caracteriza por presentar mutaciones en genes que codifican proteínas encargadas del transporte de líquido y crecimiento de células epiteliales en el hígado lo que produce que el tejido hepático se reemplace por múltiples quistes. **Objetivos:** Constatar la epidemiología de la enfermedad poliquística hepática, determinar cuáles son los métodos diagnósticos más recomendables, analizar qué tan diagnosticada es. **Materiales y Métodos:** la poca frecuencia del diagnóstico de esta enfermedad nos ha llevado a realizar una revisión sistemática de enfoque descriptivo, cualitativo y transversal, para así poder identificar cual es el método de diagnóstico más utilizado, y los tratamientos más relevantes en enfermedad poliquística hepática. por lo que se realizó una búsqueda en bases de datos altamente especializadas, PUBMED, GOOGLE SCHOLAR, SCIENCEDIRECT. Usando palabras clave para la búsqueda de los mismos como: “quiste”, “hepático”, “poliquistosis”, y sesgándolos según el cuartil de la revista indexada a la que pertenecen priorizando cuartiles 1, 2 y 3, su año de publicación, y relevancia en el tema utilizando Scimago Journal & Country Rank. **Conclusión:** La enfermedad poliquística hepática es una patología poco diagnosticada de manera aislada debido a su carácter primordial asintomático, y es menos común de manera aislada, Las pruebas de imagen demostraron ser la principal opción, específicamente la ultrasonografía en mayor medida. Como tratamiento médico el Octreotide tiene mayor estudio y las opciones quirúrgicas varían según la presentación clínica

Palabras clave: hepatomegalia, enfermedad poliquística, hepatopatías, hígado, quiste .

ABSTRACT

Polycystic liver disease is a genetic-based and asymptomatic pathology characterized by mutations in genes that encode proteins responsible for the transport of fluid and growth of epithelial cells in the liver, which causes the liver tissue to be replaced by multiple cysts.

Objectives: To verify the epidemiology of polycystic liver disease, determine which are the most recommended diagnostic methods, analyze how diagnosed it is. **Materials and Methods:** the low frequency of the diagnosis of this disease has led us to carry out a systematic review with a descriptive, qualitative and cross-sectional approach, in order to identify which is the most used diagnostic method, and the most relevant treatments in polycystic liver disease, so a search was carried out in highly specialized databases, PUBMED, GOOGLE SCHOLAR, SCIENCEDIRECT. Using keywords to search for them such as: “cyst”, “hepatic”, “polycystic”, and biasing them according to the quartile of the indexed journal to which they belong, prioritizing quartiles 1, 2 and 3, their year of publication, and relevance on the topic using Scimago Journal & Country Rank. **Conclusion:** Polycystic liver disease is a poorly diagnosed pathology in isolation due to its primary asymptomatic nature, and is less common in isolation. Imaging tests proved to be the main option, specifically ultrasonography to a greater extent. Octreotide has been further studied as a medical treatment and surgical options vary according to the clinical presentation.

Keywords: Hepatomegaly, polycystic disease, liver disease, liver, cyst.

ÍNDICE

TAPA

CUBIERTA

PORTADA

NOTA DE ACEPTACIÓN URKUND

CESIÓN DE DERECHO

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	4
DESARROLLO.....	5-13
Definición y aspectos fisiopatológicos importantes.....	5
Características clínicas y patrones diagnósticos.....	6
Grados de severidad y factores	8
Tratamientos farmacológicos.....	10
Tratamientos quirúrgicos.....	12
CONCLUSIONES.....	14
BIBLIOGRAFÍA	15-17

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Poliquística Hepática Aislada, es una enfermedad genética que se caracteriza por presentar mutaciones en genes que codifican proteínas encargadas del transporte de líquido y crecimiento de células epiteliales en el hígado lo que produce que el tejido hepático se reemplace por múltiples quistes. ¹

Aunque no es una enfermedad con alta prevalencia, se asocia también a enfermedad poliquística renal, se puede encontrar de manera aislada. Sin embargo, no presenta un desarrollo significativo como patología, por lo que suele mantenerse asintomática, hasta edades avanzadas donde debuta en estadios avanzados. ²

Las principales afectadas son las mujeres, de entre 30 a 50 años, ya que es la edad predominante para que los quistes culminen sus crecimientos y presente sintomatología.

Al ser una enfermedad genética, no se puede realizar una prevención temprana, y es por esta razón que suele diagnosticarse ya sea en etapas tardías de la enfermedad, cuando esta presenta sintomatología y ha alcanzado un desarrollo significativo de los quistes. ^{3,4}

Por lo que el objetivo general de esta revisión es describir la enfermedad poliquística hepática usando revisiones bibliográficas que expandan el conocimiento sobre esta patología. Los objetivos específicos son: 1) constatar la epidemiología de la enfermedad poliquística hepática, 2) Analizar qué tan diagnosticada es esta patología y sus métodos diagnósticos más recomendados. 3) Analizar cuáles son sus tratamientos más relevantes. ¹

Mientras que la pregunta a responder que sirve de guía para la realización de esta investigación es la siguiente: ¿cuáles son los métodos diagnósticos y tratamientos de la enfermedad poliquística hepática. ²

DISCUSIÓN

Definición y aspectos fisiopatológicos importantes

Dentro de las enfermedades fibro-poliquisticas del hígado, encontramos una diversidad de síndromes clínicos muy diferenciados, dentro de ellos, encontramos a la enfermedad poliquistica hepática que tiene su origen genético autosómico-dominante ya sea de manera aislada en el cual los genes afectados son PRKCSH, sec 63, o lrp5o. Y asociada a enfermedad poliquistica renal se encuentran afectados los genes pkd1 (80-90%), pkd2 y pkd3. Sin embargo, un 50% de las familias genéticas están inconclusas. ¹

Estos genes afectados son encargados de codificar proteínas involucradas en el transporte de líquido y crecimiento de células epiteliales en el hígado ², las policistina 1 y policistina 2 que eventualmente desencadena en la formación de quistes. ¹

De manera aislada no es una patología común, sin embargo, casi siempre se presenta asociada a poliquistosis renal la cual es la patología renal genética más frecuente y corresponde al 80-90% de los pacientes con enfermedad poliquistica hepática. De forma aislada se mantiene con una prevalencia de 1 a 10 casos por cada 1000000 de individuos. Con una proporción mayor en mujeres 6:1, debido a que los estrógenos estimulan la producción de los quistes. ³

Masyuk et al. Establece que la enfermedad poliquistica hepática de manera aislada tiene su origen en la placa ductal embrionaria de los conductos biliares intrahepáticos y cilios de los colangiocitos. Siendo resultado de una malformación, que involucra una interrupción en la que no ocurre la apoptosis que normalmente debería realizarse, y dan paso a los complejos de Von Meyenburg, un cúmulo de conductos biliares interlobulillares que están desconectados, posteriormente de estos complejos surgen los quistes. ³

Características clínicas y patrones diagnósticos

La ausencia de síntomas es común dentro de la enfermedad poliquística hepática, un 80% de los casos son diagnosticados como hallazgos radiológicos. La sintomatología y su gravedad es proporcional a la cantidad de quistes y a sus ubicaciones. Cuando los quistes obstruyen parcial o totalmente estructuras como la vena cava inferior, venas hepáticas o conductos biliares se producen síntomas entre los que se encuentran: distensión abdominal, disnea, sensación de plenitud postprandial, dolor abdominal, dolor lumbar, y reflujo gastroesofágico. Mientras a edades más tempranas se presenten los síntomas, mayor riesgo tiene de generar una secuela asociada al crecimiento.^{3,1}

Zhang et al. especifican en su artículo de revisión que el volumen del hígado aumenta en proporción 1,8% cada 6 a 12 meses cuando se encuentra con enfermedad poliquística hepática, y solo un 20% de esos pacientes desarrollan algún tipo de sintomatología caracterizada por la compresión de los órganos circundantes. Además, también pueden desarrollar obstrucciones a vías vasculares, primordialmente venas, que pueden resultar en hipertensión portal, hemorragia por varices, esplenomegalia o ascitis.⁴

Para Zhang et al. los factores de riesgo más conocidos de entre los estudios revisados, para desarrollar sintomatología en la enfermedad poliquística hepática, son: la edad avanzada, sexo femenino, antecedentes de embarazos múltiples. Siendo las mujeres las principales afectadas debido a la hipótesis de que los quistes crecen más rápidamente bajo la influencia de hormonas, que podrían estar relacionados con la expresión de los receptores estrogénicos alfa y beta.⁴

Van Aerts et al. describen dentro de la sintomatología de la EHP como uno de los principales síntomas; la hepatomegalia siendo un criterio para enfermedad avanzada, y considerando un criterio de la triada de Budd-Chiari que se puede presentar dentro de esta enfermedad, asociado también con dolor abdominal y ascitis.⁴

La compresión cercana de estructuras vasculares puede dar paso a hipertensión portal y de manera secundaria; hemorragia por varices, ictericia y ascitis, pudiendo incluso llegar a presentar encefalopatía. ⁵

En casos progresivos, el efecto que ejercen las masas dentro del abdomen llevan a una pérdida del apetito, con náuseas y saciedad. que a su vez lleva a una alimentación deficiente de las necesidades kilocalorías diarias, y asociados a una baja función renal, se puede presentar directamente como una desnutrición calórico proteica que curse con pérdida de masa muscular y agua. ⁶

Es importante valorar la sarcopenia cuando exista enfermedad poliquística hepática con sintomatología ya que esta es muy prevalente en un 42%, aunque es necesario usar los índices de masa corporal y valores antropométricos, no permiten una estimación real del peso real, a causa de que los riñones y el hígado contienen grandes cantidades de líquido. ⁶

Debido a su naturaleza asintomática, es poco común que se diagnostique de entrada con pruebas de imagen, ya que de manera aislada constituye como diagnóstico incidental, siendo más frecuente asociada en ERPAD. Los grupos de edad en los cuales se diagnostica esta enfermedad, se encuentran entre la cuarta y quinta década de la vida, edades en las que la enfermedad suele presentar alguna sintomatología debido al crecimiento de los quistes. ^{3,5}

No existe una prueba de laboratorio para el diagnóstico de EHP aislada. Dentro de las pruebas de imagen el ultrasonido es la primera elección para el diagnóstico, otras opciones también incluyen la resonancia magnética, y la tomografía computarizada. El diagnóstico por imagen se confirma cuando el número de quistes son mayores a 20 si no tiene antecedentes familiares y mayores a 4 si se presenta antecedentes. ⁵

El método imagenológico por excelencia para el diagnóstico de enfermedad poliquística hepática es la ultrasonografía en donde se evidencian cúmulos hipoeoicos y bien delimitados. A este le sigue la tomografía computarizada, debido a su efectividad para obtener imágenes hepáticas, menor costo, y su mayor disponibilidad. Sin embargo, la resonancia magnética tiene mayor sensibilidad y especificidad, brindándonos también una mayor capacidad de criterios preoperatorios en caso de ser necesarios. ⁶

Zhang et al. mencionan la existencia de dos tipos de clasificaciones principales para EHP; la clasificación de Gigot y la clasificación de Schnelldorfer. Ambas ideadas en la contabilización del número de quistes. ⁴

Hwan Jung et al. menciona también la clasificación de Qian en la cual además del número de quistes se incluye también la presencia de sintomatología por hepatomegalia. ⁷

Grados de severidad y factores

Sin embargo, Van Aerts et al. la estadifica de manera más simple. Dividiéndola en 3 etapas:

Enfermedad leve a quienes desarrollan sintomatología o complicaciones de manera muy poco ocasional, llevándolos a un diagnóstico incidental de la enfermedad. Este grupo corresponde al más numeroso, y se estima que un gran número de pacientes nunca será diagnosticado a menos que sea como hallazgo imagenológico incidental. En esta etapa los pacientes pueden presentar dolores localizados a nivel de espalda y flanco, que en muchos de los casos está provocado por un quiste dominante que elonga la cápsula hepática. Aun así, estos pacientes no cursan con compresión de órganos periféricos. ⁵

Enfermedad moderada cuando se presenta un volumen total del hígado mayor a 1.600 ml/m, estos pacientes son quienes tienen más riesgo de presentar sintomatología por compresión de órganos periféricos. Síntomas como dolor abdominal, dolor en punta de costado o espalda,

saciedad precoz, distensión abdominal, más reflujo gastroesofágico y disnea. En estos casos es común que el hígado alcance el flanco izquierdo del cuerpo y sea palpable debajo del reborde costal. ⁵

La enfermedad grave, que corresponde a pacientes por lo general mujeres entre la tercera y quinta década de vida. En ellos encontramos deficiencias calórico-proteicas, pérdidas de peso significativas, y sarcopenia. Dentro de su morfología el lóbulo hepático derecho se puede extender hacia la pelvis, permitiendo palpar el borde inferior del hígado. En el 92% de los pacientes que se someten a resección o trasplante hepático, se pueden encontrar compresión de venas hepáticas, asociándose con ascitis posoperatoria e insuficiencia hepática. ⁵

Una persona podría tener hígado poliquístico como característica predominante. Generalmente no es necesario ningún tratamiento para los pacientes con EHP aislada, sin embargo, cuando presenta sintomatología si es necesario un tratamiento de base que objetive controlar los síntomas disminuyendo el tamaño de los quistes e hígado. Las opciones terapéuticas se dividen en tres opciones posibles: terapia farmacológica, terapia quirúrgica y trasplante hepático. ⁸

Las complicaciones que se pueden presentar durante el curso de una enfermedad poliquística hepática, pueden dividirse en quísticas o en complicaciones asociadas al volumen hepático.

Entre las quísticas la primera tenemos a la hemorragia quística que sucede por lo general cuando predomina un quiste solitario de tamaño aproximado de 11 cm, y puede presentarse como epigastralgia, o dolor en punta de costado. Sucede de manera súbita, por lo que suele diagnosticarse como hallazgo imagenológico. ⁵

Los factores etiológicos de este sangrado, pueden ser multifactoriales, un aumento de la presión dentro del quiste, un crecimiento acelerado o un traumatismo directo. Es muy común

confundir las hemorragias quísticas con neoplasias hepáticas, en diagnóstico ultrasonográfico, el diagnóstico diferencial se realiza por medio de tomografía o resonancia magnética, y su manejo es conservador, sólo en casos de sintomatología intensa se tiene criterio para tratamiento intervencionista.⁸

Infección del quiste hepático, con una sintomatología que combina dolor en cuadrante superior derecho, malestar y fiebre, puede evolucionar a cuadros sépticos más complejos. El método diagnóstico principal es la identificación de células inflamatorias, y bacterias en aspirado de quiste. Se presenta en el 1% de los pacientes con enfermedad quística hepática, y se sospecha como principal causa etiológica, la translocación bacteriana, el tratamiento de esta complicación es más específico al tipo de bacteria aislado, sin embargo, ante el fracaso de tratamiento antibiótico, se procede a realizar aspiración del quiste.⁸

La ruptura del quiste se debe a un aumento del volumen del quiste, es sumamente raro, se encuentra como un dolor abdominal severo, con líquido libre en cavidad evidenciado por ultrasonografía. Requiere maniobras intervencionistas que drenan el líquido libre.⁵

Tratamientos farmacológicos

Antagonista del receptor de somatostatina

Pisani et al. en su estudio sobre el Octreotide evidencian que los adenosin monofosfatos cíclicos juegan un papel importante en el desarrollo de proliferación celular y secreción de fluidos, y el Octreotide los inhibe en los colangiocitos quísticos y conduce a disminuir la proliferación celular y de líquido. Evidenciándose un cambio absoluto en el volumen hepático medido mediante resonancia magnética la dosis utilizada fue de 40 mg una vez al mes, y el estudio tuvo una duración de 5 años. Presentando una diferencia de disminución de

volumen hepático de $130,2 \pm 133,2$ en quienes recibieron tratamiento con octreotide y un aumento $144,3 \pm 316,8$ ml en quienes recibieron placebo. ⁹

La disminución del volumen hepático, permite disminución de la sintomatología y mejora la calidad de vida, tomando en cuenta que los efectos secundarios tales como malestar abdominal, diarrea y cálculos biliares son transitorios. ⁹

Inhibidor de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR)

El Everolimus y el Sirolimus, son inhibidores mTOR que en estudios desde el 2010 se han estado utilizando para el tratamiento de la Poliquistosis renal y la enfermedad poliquística hepática asociada, sin embargo de manera aislada también se beneficia, en un estudio realizado por Temmerman et al. se evidencia una disminución del volumen hepático por medio de resonancia en ratones, sin embargo hay estudios con uso del Tracolimus que evidencian un aumento de estos quistes. ^{10,11}

Ácido Ursodesoxicólico

D'Agnoletto et al. en su estudio multicéntrico, randomizado evalúa el uso del ácido ursodesoxicólico en pacientes con enfermedad poliquística hepática tanto asociada a poliquistosis renal, como también aislada, llevando una dosis de 15-20mg/kg/día, por 24 semanas, teniendo como énfasis en el cambio del estilo de vida de los pacientes respecto al volumen de los quistes. De una muestra de 34 pacientes, 16 de los cuales estaban asociados a poliquistosis renal y demostraron un beneficio significativo al mostrar inhibición en el crecimiento del volumen hepático a comparación del grupo de 16 pacientes con enfermedad aislada quienes no mostraron beneficio. ¹²

Antagonistas del receptor de vasopresina 2

Cuando se produce una estimulación del receptor de vasopresina 2, se produce más cAMP y como resultado produce un crecimiento y formación de nuevos quistes. El uso de Tolvaptan específicamente se ha asociado a una menor velocidad en el crecimiento y formación de quistes. Uno de los más amplios estudios realizados por Torres et al. evidenció una mejoría en paciente con enfermedad poliquística renal en el cual se incluyen también pacientes con enfermedad poliquística hepática sin embargo no se analizó el efecto a nivel hepático. ¹³

Tratamientos quirúrgicos

Escleroterapia y aspiración de quistes percutáneos

Una revisión sistémica de Wijnands et al. que incluyó 16 estudios con 526 pacientes y un total de 588 quistes intervenidos, evidencia que disminuye el volumen del quiste del 76-100% tras un seguimiento de 54 meses, con reducción de los síntomas. ¹⁴

Resección hepática segmentaria

Solo es factible cuando los quistes se agrupan en segmentos individuales, y permanece tejido hepático normal. Generalmente es de elección para pacientes con hepatomegalia masiva y que presentan sintomatología grave. ⁶

Trasplante de hígado

Esta opción se toma para sintomáticos en los que no se puede realizar resección, por enfermedad difusa, y cuando se asocia con enfermedad hepática deteriorada. Se considera como criterios si han fracasado intervenciones alternativas. ⁶

Embolización Arterial

Aussilgou et al. en su artículo de revisión mencionan que al igual que en la poliquistosis renal, la embolización de la rama derecha de la arteria hepática, ayuda en la disminución del volumen hepático y llevar consecuentemente rama hepática derecha, la última serie de estudios duraron 39 días y se incluyeron a 30 cuya arteria hepática nunca fue embolizada.¹⁵

Fenestración laparoscópica del quiste

Corresponde al procedimiento mediante el cual se remueve el techo del quiste y se lo aspira, teniendo como principal ventaja que pueden realizarse en varios quistes en el mismo procedimiento. Sin embargo, es aplicable cuando los quistes grandes predominan en segmentos laterales izquierdos o en el lóbulo derecho. Como complicaciones principales tenemos la ascitis, el derrame pleural, la fuga de bilis, inclusive hemorragia arterial o venosa. H. P. Bernts et al. en reciente meta análisis, estudio la respuesta clínica posterior al procedimiento, en donde se incluyeron 62 estudios con un total de 1314 pacientes. En el estudio se evidencio que los síntomas mejoraron posterior al procedimiento de fenestración en un 90.2%, con una incidencia de casos de complicaciones del 10.8% y una mortalidad relacionada de 1,0%.¹⁶

CONCLUSIÓN

La enfermedad poliquística hepática es una patología poco diagnosticada de manera aislada debido a su naturaleza asintomática, aunque no tenga una mortalidad elevada, puede llegar a producir severas disfunciones del parénquima hepático. Para su diagnóstico las pruebas de imagen demostraron ser la principal opción, pudiéndose tener como criterio los antecedentes familiares. Si corresponde como antecedente la enfermedad poliquística hepática o renal, tiene mayor indicación realizar una prueba de imagen, de primera elección el ultrasonido. Dentro de los tratamientos el de mayor elección es el realizado con los antagonistas de la somatostatina con el Octreotide como primera elección, ya que las demás terapias farmacológicas necesitan aún más estudio, considerando el y las opciones quirúrgicas varían según la presentación clínica de cada paciente, pudiendo diferenciar tres estadios primordiales para la toma de decisiones, la enfermedad leve que no requiere un tratamiento y un seguimiento escaso, la enfermedad moderada que requiere tratamiento según su sintomatología pero manteniendo un enfoque más conservador, y la enfermedad grave que debido a sus complicaciones, es requerida de un tratamiento más radical que pueda mejorar el estilo de vida del paciente.

Bibliografía

1. Binu Porath, Vladimir G. Gainullin, Emilie Cornec-Le Gall, Elizabeth K. Dillinger, Christina M. Heyer, Katharina Hopp, et. al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase II α Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *The American Journal of Human Genetic*. 2016;(98 (6)): p. 1193–1207. Available on: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.05.004>.
2. J. Martínez, L. Téllez, M.A. Rodríguez-Gandía y R. Martín-Mateos. Enfermedades fibro poliquísticas hepáticas. *Medicine*. 2016; 12(12): p. 657-660. Disponible en: DOI: 10.1016/S0304-5412(12)70369-4
3. Tatyana V Masyuk, Anatoliy I Masyuk, Nicholas F LaRusso. Therapeutic Targets in Polycystic Liver Disease. *Current Drug Targets*. 2017; 18(8). p. 3-9. Available on: doi:10.2174/1389450116666150427161743.
4. Ze-Yu Zhang, Zhi-Ming Wang, Yun Huang. Polycystic liver disease: Classification, diagnosis, treatment process, and clinical management. *World Journal of Hepatology*. 2020; 12(3). p. 73-76. Available on: DOI: 10.4254/wjh.v12.i3.7
5. René M.M. van Aerts, Liyanne F.M. van de Laarschot, Jesus M. Banales, Joost P.H. Drenth. Clinical management of polycystic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2018; 68(4). p. 827-835. Available on: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.024>
6. May Yw Wong, Geoffrey W McCaughan, Simone I Strasser. An update on the pathophysiology and management of polycystic liver disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2017; 11(6). p. 5-22. Available on: <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1309280>

7. Dong-Hwan Jung, Shin Hwang, Chul-Soo Ahn, Deok-Bog Moon, Gi-Won Song, Ki-Hun Kim et al. Tae-Yong Ha, Gil-Chun Park, and Sung-Gyu Lee. Fenestration of liver cysts in polycystic liver disease to improve quality of life: a case report and literature review. *Korean Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 2015; 19(1). p. 41-44 Available on: <https://doi.org/10.14701/kjhbps.2015.19.1.40>
8. F Temmerman, L Missiaen, B Bammens, W Laleman, D Cassiman, C Verslype et al. Systematic review: the pathophysiology and management of polycystic liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 34. p. 706-708. Available on: [doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04783.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04783.x)
9. Antonio Pisani, Massimo Sabbatini, Massimo Imbriaco, Eleonora Riccio, Nadia Rubis, Anna Prinster, et al. Long-term Effects of Octreotide on Liver Volume in Patients With Polycystic Kidney. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 14(7). p. 2-16 Available on: DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.049
10. Frederik Temmerman, Feng Chen, Louis Libbrecht, Ingrid Vander Elst, Petra Windmolders, Yuanbo Feng, et al. Everolimus halts hepatic cystogenesis in a rodent model of polycystic-liver-disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2017; 23(30). p. 5503 Available on: DOI: 10.3748/wjg.v23.i30.5499
11. Qi Qian, Hui Du, Bernard F King, Sumedha Kumar, Patrick G Dean, Fernando G Cosio et al. Sirolimus Reduces Polycystic Liver Volume in ADPKD Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008; 19(3). p. 632-635. Available on: [doi: 10.1681/ASN.2007050626](https://doi.org/10.1681/ASN.2007050626)
12. Hedwig MAD'Agnolo, Wietske Kievit, R Bart Takkenberg, Ioana Riaño, Luis Bujanda, Myrte K Neijenhuis et al. Ursodeoxycholic acid in advanced polycystic

liver disease: A phase 2 multicenter randomized controlled trial. *Journal of hepatology*. 2016; 65(3). p. 16-19 Available on: DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.009>

13. Vicente E. Torres, M.D., Ph.D., Arlene B. Chapman, M.D., Olivier Devuyst, M.D., Ph.D., Ron T. Gansevoort, M.D. et al. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2013; 367(25). p. 2415-2417. Available on: DOI: 10.1056/NEJMoa1205511
14. Titus F. M. Wijnands, Alena P. M. Görtjes, Tom J. G. Gevers, Sjoerd F. M. Jenniskens, Leo J. Schulze Kool, Andrej Potthoff, Maxime Ronot Joost P. H. Drenth. Efficacy and Safety of Aspiration Sclerotherapy of Simple Hepatic Cysts: A Systematic Review. *Vascular and Interventional Radiology*. 2017; 208(1). p. 2-5. Available on: DOI:10.2214/AJR.16.16130
15. B. Aussilhoua, S. Dokmaka, F. Donderoa, D. Joly b, F. Durandc, O. Soubranea, J. Belghiti a. Treatment of polycystic liver disease. Update on the management. *Journal of Visceral Surgery*. 2018; 155(6). p. 6-9. Available on: <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2018.07.004>
16. Lucas H. P. Bernts, Sebastiaan G. Echternach, Wietske Kievit, Camiel Rosman. Joost P. H. Drenth. Clinical response after laparoscopic fenestration of symptomatic hepatic cysts: a systematic review and meta-analysis. *Surgical Endoscopy*. 2019; 33(3). p. 691-704. Available on: <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6490-8>