

FACULTAD DE MEDICINA DE SEVILLA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

PEDIATRÍA Y RADIOLOGÍA

***“DETECCIÓN Y CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA  
ENFERMEDAD HEPATOBILIAR EN LA  
FIBROSIS QUÍSTICA”***

**ANTONIO PAVÓN DELGADO  
SEVILLA 2004**

## AGRADECIMIENTOS

Al Prof. D. Ignacio Gómez de Terreros Sánchez y al Dr. D. Francisco Javier Dapena Fernández, codirectores de esta tesis doctoral, por su amabilidad y decidido apoyo.

Al Dr. D. Aurelio Cayuela Domínguez, por su amable disponibilidad y consejos experimentados que me prestó desde la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Virgen del Rocío.

Al cirujano pediátrico Dr. D. Manuel Garrido Morales, que en todo momento nos prestó su disponibilidad y entusiasmo a una colaboración profesional muy satisfactoria.

Al Dr. D. José Luis Tirado, del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Virgen del Rocío, que tan amablemente nos facilitó la sistematización del estudio gammagráfico.

A la Dra. Inmaculada Calvo Ramírez, quien de forma tan desinteresada puso a mi disposición la información recogida en su Tesis Doctoral acerca del estudio ecográfico en la Fibrosis Quística.

A todos los médicos del Servicio de Radiología del Hospital Infantil Virgen del Rocío, Dras Martínez, Serrano y Anguita, y los Dres. Calderón, Marínez Velázquez y Prieto, que siempre estuvieron dispuestos a la colaboración profesional.

De manera póstuma, al Dr. Cortada por las facilidades y estímulo al trabajo que siempre ofreció, y de manera especial al Prof. D. Antonio López Barrio,

de quien estaremos siempre en deuda por sus aportaciones originales en el campo de la exploración ecográfica.

Al Dr. Guillermo Antiñolo, de la Unidad de Genética del Hospital Virgen del Rocío, que puso a nuestra disposición información del mayor interés.

A Mari Carmen León, auxiliar de la Unidad de fibrosis Quística, por facilitarme tan amable y cariñosamente el acceso a la información necesaria para el éxito de esta Tesis.

Por último, y no por ello menos importante, a Manuela Gollete y Concha López, que de forma tan entusiasta y humana realizan su trabajo diario al servicio de los enfermos, y de la misma manera me facilitaron el trabajo.

A mis padres, mi eterna gratitud, y mi deseo de hacerles partícipes del pequeño éxito que pueda representar esta Tesis.

A mi mujer, “Antoñita”, por su comprensión, alegría, dedicación a la familia, estímulo y apoyo sin reservas. A mis hijos, Pablo y Carmen, sentido de nuestras vidas y esfuerzos; para que tengan confianza en un futuro mejor.

“El misterio de la vida es tan grande  
como la sombra en la noche. La  
ilusión de la sabiduría es como la  
niebla del amanecer”.

Rabindranaz Tagore

# ÍNDICE

---

	<b>Página</b>
<b>I. BASE DE CONOCIMIENTO</b>	
1. Aspectos generales de la Fibrosis Quística	
1.1. Reseña histórica y naturaleza de la enfermedad	11
1.2. Epidemiología	14
1.3. Genética y fisiopatología	17
1.4. Diagnóstico y manifestaciones clínicas	22
1.5. Pronóstico y tratamiento	28
2. La enfermedad hepatobiliar en la Fibrosis Quística	
2.1. Manifestaciones de la enfermedad hepática y del tracto biliar	35
2.2. Impacto en el curso evolutivo de la Fibrosis Quística	39
2.3. Factores de riesgo y patogénesis	42
2.4. Métodos de diagnóstico	47
2.5. Tratamiento	58
<b>II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS</b>	<b>61</b>
<b>III. MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>64</b>
<b>IV. RESULTADOS</b>	
1. Características generales de la población objeto de estudio	85
2. Descripción de la enfermedad hepatobiliar	87
3. Resultados de la ecografía hepatobiliar	91
4. Resultados de la gammagrafía hepatobiliar	92
5. Búsqueda de factores asociados a la enfermedad hepatobiliar	94
6. Evaluación de las pruebas de diagnóstico	96
<b>V. TABLAS</b>	<b>98</b>
<b>VI. GRÁFICOS E IMÁGENES</b>	<b>126</b>
<b>VII. DISCUSIÓN</b>	<b>140</b>
<b>VIII. RESUMEN</b>	<b>160</b>
<b>IX. CONCLUSIONES</b>	<b>167</b>
<b>X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>171</b>

---

# **JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

El presente trabajo de investigación surgió como una necesidad percibida en la atención de los enfermos de fibrosis quística y consecuentemente con un enfoque eminentemente práctico. Tal necesidad la pude experimentar desde el preciso momento en que el Dr. Dapena, como responsable de la Unidad de Fibrosis Quística de nuestro hospital, me hizo partícipe de sus inquietudes acerca de cuál debería ser la mejor asistencia que pudiera prestar a sus enfermos con relación a las complicaciones hepatobiliares, sobre todo desde que se abrieron unas expectativas de tratamiento eficaz con ácido ursodeoxicólico. En una primera aproximación, percibimos las carencias evidentes en la propia definición operativa de la enfermedad hepatobiliar asociada a la fibrosis quística y, en consecuencia, en su mismo diagnóstico. Además, cuando se logra hacer el diagnóstico sobre bases sólidas, el proceso se encuentra ya en fases de fibrosis hepática severa, momento en que las complicaciones graves condicionan el pronóstico vital y en el que cualquier tratamiento que pudiera instaurarse, resultaría de muy pobre o nula utilidad. Parece evidente que debemos aprender a reconcerla lo más precozmente posible si pretendemos instaurar un tratamiento en una fase evolutiva más temprana, y en la que potencialmente podría funcionar de manera más eficaz. Pensamos que esta investigación sería la mejor forma de ayudar a nuestros pacientes, y a su vez este deseo de bucar lo mejor para ellos, se ha convertido en el auténtico impulsor de la misma que nos ha dado fuerzas cuando las dificultades han podido presentarse.

Por otra parte, la existencia de una población de pacientes bien caracterizados desde el punto de vista clínico, que acude con gran regularidad y puntualidad a las revisiones médicas, posibilitaba en gran medida plantear este estudio. Digamos que la disponibilidad de este material clínico nos invitaba a su aprovechamiento con fines de investigación, pero al mismo tiempo nos comprometía aún más en la consecución de los objetivos.

Pero faltaría a la verdad y a la gratitud, si no reconociera aquí que la presente tesis es fruto también de un especial interés personal por la investigación y estudio de las enfermedades hepáticas, que hace ya algunos años despertaron en mi interior los Dres. Lissen y Leal. Este interés, que no puede ser más que la consecuencia natural de cualquiera que se tropiece con ellos y su ejemplar grupo de investigación, me ha acompañado desde mis primeros pasos profesionales en el hospital Virgen del Rocío. Esto explica y justifica también, que a parte de mis deberes asistenciales rutinarios alejados del campo de la hepatología pediátrica propiamente dicha, dedique esfuerzos extraordinarios para atender también esta patología en el hospital infantil.

Resulta comprensible, habida cuenta de los antecedentes referidos, que habiendo identificado una buena causa nos hayamos aventurado en esta tarea. Si hemos logrado alcanzar los objetivos lo celebramos con nuestros pacientes, y si no ha sido así, al menos nos queda la satisfacción de haberlo intentado.

# **I. BASE DE CONOCIMIENTO**

## 1. ASPECTOS GENERALES DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

### 1.1. Reseña histórica y naturaleza de la enfermedad

El término “fibrosis quística” (FQ) fué introducido por Andersen en 1938 (1) para describir las características microscópicas observadas en el tejido pancreático de lactantes y niños fallecidos por esta curiosa afección entonces, y para la que Fanconi unos años antes había establecido una relación entre la afectación pancreática y las bronquiectasias. Mediante estudios postmortem y revisión de sus historias clínicas, Andersen correlacionó la sintomatología presentada por los niños con los cambios encontrados en sus órganos y así proporcionó la primera descripción clínico-patológica completa de la enfermedad.

Con posterioridad, Farber (2) utiliza el término “mucoviscidosis” para referirse a la misma entidad. Con ello ponía énfasis en una característica fundamental observada ya en esos primeros estudios necrópsicos: que los sistemas ductales de los órganos afectados por la fibrosis quística generalmente aparecían dilatados y repletos de material amorfo eosinófilo. Las secreciones mucosas de estos pacientes resultaban ser anormalmente espesas, por lo que se pensaba que el defecto básico recaía en las características del propio moco. Así, cuando se observó que la condición seguía un patrón de herencia recesiva, probablemente causada por mutación de único gen, se estableció la primera hipótesis etiopatogénica. Se trataba de una enfermedad genética multisistémica en la que se alteraba la producción de moco (3).

En el año 1953, Di Sant’Agnese observó en el contexto de una ola de calor que sufrió la ciudad de Nueva York, que los niños afectos de fibrosis

quística eran más susceptibles a sufrir deshidrataciones. Además, comprobó que el sudor de estos pacientes contenía concentraciones excesivas de Cl y Na (4). De esta forma, se pudo avanzar en la puesta a punto de un test diagnóstico para la enfermedad, basado en las características del sudor, que culminaron unos años más tarde (1959) con la publicación de Gibson y Cooke del método de la iontoforesis cuantitativa con pilocarpina (5). Una concentración de cloro y sodio superior a 60 mmo/L, es generalmente considerada como un resultado positivo, y esta prueba se convirtió en el referente obligado para efectuar el diagnóstico de la enfermedad, condición que mantiene aún hoy día.

Con el advenimiento de un test diagnóstico, se avanzó considerablemente en el conocimiento de la diversa expresividad clínica de la enfermedad. No era así en el conocimiento fisiopatológico básico. No obstante, ya en 1975, Gracey (6,7) presentaba un algoritmo patogénico que en lo sustancial no difiere del actual y que recordaba las ideas de Bodian (3) : un defecto genético causaba la disfunción secretoria de todas las glándulas exocrinas. El defecto secretor originaría un moco pobre en agua, espeso y viscoso, que explicaría la aparición del íleo meconial y su equivalente de obstrucción intestinal distal, la esterilidad y la enfermedad pulmonar; también sería responsable de la obstrucción de los sistemas ductales del páncreas, hígado y glándulas salivares, que a su vez induciría la fibrosis de estos órganos.

El gran avance en el conocimiento fisiopatológico llegará en la década de 1980. Knowles et al demuestran que el epitelio respiratorio de los pacientes FQ tenía una diferencia de potencial más elevada; era más electronegativo (8). Esto venía a significar que debía existir una alteración en los movimientos de iones a través de las membranas celulares; sabido que el potencial de membrana depende de tales flujos. Más tarde, dos equipos

trabajando independientemente, concluyen que el epitelio de estos pacientes era relativamente impermeable al ión Cloro (9, 10), iniciándose la búsqueda del defecto molecular. Se pudo demostrar que los canales de Cloro presentes en las membranas epiteliales no se activaban normalmente (11, 12) y de esta forma se estableció la hipótesis que el defecto debería estar en los canales de Cloro o proteína reguladora.

Aparte de los avances experimentados en el conocimiento del defecto molecular y fisiopatológico básico mediante los estudios electrofisiológicos, los estudios genéticos habían revelado la existencia de polimorfismos cromosómicos que se comportaban como marcadores de la presencia de enfermedad, de forma que se localizó el gen hipotético en el brazo largo del cromosoma 7 (13, 14) y que culminaron con la identificación del mismo en el año 1989 (15-17).

Con la identificación y clonación del gen se abrieron grandes expectativas para los enfermos FQ. Se había encontrado la llave para una hipotética terapia génica y la investigación básica sugería que era posible. Sin embargo, para que pueda hacerse ésta una realidad, antes debe avanzarse en la investigación básica del vector óptimo, tal y como evidenciaron los primeros ensayos clínicos (18). El tratamiento actual, por tanto, continúa siendo de soporte, fundamentalmente centrado en la preservación de la función respiratoria y el adecuado tratamiento de la insuficiencia pancreática.

## 1.2. Epidemiología

La fibrosis quística es la enfermedad genética letal más frecuente de la raza blanca. Se estima que afecta a 1 de cada 2500 recién nacidos (19, 20), si bien este dato está sujeto a una amplia variabilidad, que podría ser explicable por la metodología heterogénea utilizada en su cálculo y/o variación regional de grupos étnicos. Esto significa, de acuerdo con las leyes de la herencia autosómica recesiva, la existencia de una alta prevalencia de portadores en la población general que es estimada en uno de cada 25. En nuestro país, un estudio de detección neonatal mediante determinación de tripsina inmuno-reactiva sérica en una muestra de recién nacidos de Canarias, arrojó un resultado próximo de uno por cada 2810 (21).

Desde la descripción original de la enfermedad, su epidemiología ha cambiado considerablemente. El paradigma clínico era el de un niño que ya desde sus primeros meses de vida presentaba fallo de medro, desnutrición, diarrea crónica, y síntomas respiratorios persistentes, y que fallecía por algún problema bronconeumónico antes del año de edad (1). Con el mejor conocimiento de la enfermedad, los avances en el tratamiento de soporte general y su aplicación en unidades especializadas multidisciplinaria, se ha conseguido mejorar de forma continuada la supervivencia (22-29). De esta manera, la esperanza de vida media ha ido alargándose desde los dos años en la década de 1950, los 14 de final de los años 60, hasta los treinta de los años 90 (30). Es más, algunos centros comunican cifras aún más optimistas para los niños nacidos en la última década, que incluso superan los 40 años (22, 24); esto es, la mitad de las expectativas de vida de la población general. Pero, la enfermedad continúa siendo letal pese a los progresos experimentados en las últimas décadas. La principal causa de mortandad, con diferencia, es la enfermedad pulmonar avanzada y el cor pulmonale secundario. La

complicación hepatobiliar evolucionada y el suicidio, son otras posibles causas de muerte a tomar en consideración (23).

Es esta realidad, el aumento de la supervivencia, la que condiciona y a la vez explica muchos de los problemas emergentes en la población FQ. Cada vez son más los pacientes que se hacen adultos y que generalmente presentan un estado más evolucionado en su enfermedad, lo cual conlleva unas necesidades de todo tipo: atención médica, psicológicas, sociolaborales y económicas (31), que requieren una respuesta por parte de la sociedad y los sistemas sanitarios. Es necesario cuantificar los recursos necesarios y sus costes, sustanciales sin duda, aún para los que presentan enfermedad más ligera, para así establecer las estrategias que hagan posible la mejor atención individual de los sujetos con esta condición (32).

Otro hecho ligado al aumento de la supervivencia de los enfermos, es la mayor importancia relativa de manifestaciones clínicas o complicaciones que antaño tenían sólo un carácter anecdótico. La diabetes mellitus, sus complicaciones y la osteoporosis se observan con una frecuencia creciente con la edad. La enfermedad hepatobiliar evolucionada, en cambio, parece alcanzar la máxima frecuencia en la adolescencia para disminuir a partir de los 20 años (33).

El mejor conocimiento de las primeras manifestaciones clínicas y su mayor difusión entre los médicos de familia y pediatras, ha hecho posible que cada vez se diagnostique a una edad menor la enfermedad. Sin embargo, este hecho no es una realidad generalizada. El registro nacional de la Fundación Fibrosis Quística en Estados Unidos, que contiene más de 17.000 pacientes e incluye también aquellos que lo son en aplicación de los programas de detección precoz neonatal, ya en el año 1990, mostraba que a los 12 años el

90% de los sujetos habían sido diagnosticados, y a una edad media de siete meses (23). Sin embargo, en otras regiones el diagnóstico se efectúa a edades mucho más tardías e incluso superando los tres años (34, 35).

Aunque no existe un tratamiento curativo para la enfermedad, un diagnóstico precoz sería deseable. A priori, se podría realizar una mejor vigilancia de los pacientes y ofrecer el tratamiento de soporte más adecuado y en el momento oportuno. Sin embargo, todavía hoy es motivo para la polémica las ventajas de implantar un programa de detección neonatal universal (36). En una región de Italia con una población de cinco millones de habitantes, que cuenta con uno de estos programas desde hace más de 20 años, los autores no pudieron demostrar una diferencia en la supervivencia sobre la base si el diagnóstico se había realizado mediante el screening neonatal o guiado por las primeras manifestaciones clínicas (28). Hay que señalar que la edad al diagnóstico del grupo no sometido a screening fué en todos los casos inferior al año y que la supervivencia media de la serie es de más de 37 años. En otro programa en Wisconsin se compararon también de forma aleatoria los dos grupos de sujetos, observándose mejores índices nutricionales en el momento de confirmación del diagnóstico, edad media de 13 y 100 semanas respectivamente, así como de crecimiento tras los 13 años de seguimiento medio, siempre a favor del grupo sometido a detección neonatal (37). Es coherente pensar, que los beneficios clínicos de un programa de estas características serán más demostrativos cuanto mayor sea la edad de aquellos diagnosticados por síntomas.

### 1.3. Genética y Fisiopatología

El defecto genético básico de la fibrosis quística se localiza en la banda q31 del cromosoma 7 y abarca un segmento de un tamaño aproximado de 250.000 pares de bases (15). Codifica para una proteína de 1480 aminoácidos que se localiza en la membrana apical de las células epiteliales normales, interviniendo en el transporte de iones a su través, que se denomina “cystic fibrosis transmembrane conductance regulator” (CFTR) (16). La mayoría de los pacientes, alrededor del 70 %, portan una mutación en homocigosis que consiste en la delección de tres pares de bases, que resulta en la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508 de la secuencia proteínica, designada como  $\Delta F508$  (16, 17). La consecuencia fisiopatológica de tal mutación es que su producto, la proteína CFTR, no funciona adecuadamente, siendo ésta la primera y principal alteración a partir de la cual se explica las alteraciones patológicas en los distintos órganos (7, 38). Se trata, por tanto, de una enfermedad monogénica autosómica que se manifiesta clínicamente en un individuo cuando ambos alelos son mutantes y que existen también portadores no enfermos, con capacidad para transmitir la mutación a su descendencia, y en los que la expresión del otro alelo normal es suficiente desde el punto de vista funcional (13, 14, 39).

La estructura de la proteína CFTR predicha de la secuencia de aminoácidos, consta de la repetición de dos motivos formados cada uno de ellos por un dominio situado en la membrana celular, con seis segmentos transmembranas que conforman una estructura cilíndrica a modo de canal, y otro ligador del nucleótido ATP situado en el citoplasma. Además, existe un dominio regulador central en interacción con las dos, también citoplasmático, con capacidad para ligar y fosforilar la Protein Kinasa A (16). La evidencia soporta el concepto que dicha proteína funciona y es realmente un canal de

cloro regulado por AMPc en las células epiteliales y que es defectuoso en los tejidos de los enfermos FQ (9-12, 42, 43). En ausencia de fosforilación del dominio regulador central, el canal de cloro estaría cerrado, mientras que la estimulación con AMPc haría que la Proteína Kinasa A fosforilara residuos en dicho dominio regulador. El dominio ligador de ATP podría entonces hidrolizar esta molécula liberando energía, lo cual induce un cambio conformacional en la proteína que abre el canal de cloro (44). A la proteína CFTR se le asignan otras funciones de regulación de los canales rectificadores exteriores del cloro (45-47) y de los canales de sodio (48), discutiéndose en la actualidad la importancia relativa de cada una de ellas.

La existencia de la mutación  $\Delta F508$  en la mayoría de los pacientes FQ demuestra que el gen propuesto es el verdadero responsable de la enfermedad (15-17). Desde su descubrimiento en 1989, se han descrito más de mil si bien sólo unas pocas ocurren con una frecuencia superior al 1% (40-41). Tales mutaciones se distribuyen a lo largo de todo el gen. Las más comunes, denominadas “missense” o en sentido erróneo, implican el cambio de un aminoácido por otro; el resto son mutaciones sin sentido o “nonsense” porque introducen un codón stop y provocan la terminación prematura de la proteína, lectura errónea del ARN mensajero, etc (49). Se ha sugerido que afectan a la producción y/o función de la proteína CFTR por diferentes mecanismos moleculares específicos para cada una de ellas: clase I causan ausencia de producción de proteína, como la G542X; clase II, como la  $\Delta F508$  y N303K, asociadas con deficiente procesamiento de la proteína en el retículo endoplásmico que impide alcance en buenas condiciones la membrana epitelial; clase III, como es G551D, asociadas a un defecto en la regulación del canal del cloro por afectarse los dominios regulador o de unión al ATP y no responder al AMPc; clase IV, como son R334W y R117H entre otras, interfieren con los dominios transmembrana y producen en consecuencia una

conducción anómala, reducida, de la corriente de Cloro regulada por AMPc al que sí responden; y por último las de clase V, como puede ser la A455E, originaría una reducción en la síntesis de ARN mensajero y de proteína requeridos para el normal funcionamiento del canal de cloro (40, 49-51).

Las consecuencias a nivel fisiopatológico y clínico de tal variabilidad genética pueden ser a priori igualmente muy variables. Los estudios de correlación genotipo-fenotipo, pueden aportar interesantes pistas para desvelar los mecanismos moleculares relacionados con la patogenia y severidad clínica de la enfermedad en los diferentes órganos afectados. Tales estudios han evidenciado que la expresión fenotípica última en un sujeto determinado, resulta de numerosas y complejas interacciones entre muy diversos productos genéticos entre los que se incluyen los denominados genes modificadores (41, 49, 52-56). Esto explicaría, al menos en parte, el hecho observado que dos enfermos con idéntico genotipo puedan presentar un curso clínico diferente. De todas formas, algunas conclusiones interesantes han podido establecerse. Así, se ha observado que el genotipo CFTR se correlaciona bastante bien con la función pancreática, de tal manera que la homocigosidad para  $\Delta F508$  y la heterogenicidad de este mutante con otra de las denominadas severas, generalmente de los grupos I y II, predice la insuficiencia pancreática, mientras que es esperable una función normal con otras generalmente de los grupos IV y V. En cambio, las correlaciones con las complicaciones pulmonares, hepatobiliar, y otras son bastante más variables y sujetas a discusión (57-66).

Aunque se ha avanzado considerablemente en el conocimiento básico molecular y fisiopatológico de la enfermedad, aún existen lagunas para llegar a comprender en su totalidad los mecanismos patogénicos. Esto es, no podemos explicar por qué y cómo se llega a los cambios patológicos

observados en los diferentes órganos y su expresividad clínica (67, 68). En esencia, sigue vigente la hipótesis patogénica de Gracey (6, 7), en la que cobran importancia capital la alteración del moco segregado, que se vuelve espeso y viscoso, y la obstrucción de las estructuras ductales por dicho moco, que conduce a la fibrosis y lesión de los órganos afectados. El moco anómalo resulta, al menos en parte, de la alteración en el normal flujo de iones y agua a través de los epitelios por un mal funcionamiento de los canales del cloro. Para explicar el origen de la lesión, se admite hoy una hipótesis multifactorial y específica de cada órgano comprometido. Los denominados genes modificadores constituyen unos de estos factores que en la actualidad están siendo más investigados (41, 49, 52-56). Actuarían como moduladores específicos locales de los efectos lesivos últimos que produce la disfunción primaria de la proteína CFTR en cada órgano (56). En última instancia, aunque de forma matizada por los genes modificadores y otros factores no bien conocidos, el fenotipo expresado en cada órgano es una consecuencia de la cantidad de CFTR funcional. Se ha estimado que la insuficiencia pancreática se produciría sólo en casos de una cantidad de CFTR funcional inferior al 1 %; que la anomalía en la secreción de los iones en el sudor se podría demostrar ya cuando la funcionalidad de la proteína CFTR se acerca al 5 %, mientras que la ausencia congénita de los vasos deferentes ocurriría aún con una expresión funcional cercana al 10 % (69).

Especialmente relevante para el mejor tratamiento de la enfermedad sería el esclarecimiento de los mecanismos patogénicos que intervienen en la lesión pulmonar. En este órgano se reconocen al menos tres factores, actuando desde etapas muy tempranas y que se perpetúan en un círculo vicioso (7, 70, 71): alteración de la secreción mucosa y del mecanismo de aclaramiento o limpieza mucociliar del epitelio respiratorio, inflamación (72-77) e infección crónica sobre todo por *Pseudomonas aeruginosa* (78,79).

Además, intervendrían como moduladores los genes que controlan la respuesta inflamatoria (72, 73, 77), los mecanismos lesivos y protectores tisulares, mediante el balance de proteasas y antiproteasas entre otros (80).

#### 1.4. Diagnóstico y Manifestaciones clínicas

La Fibrosis Quística es una enfermedad multisistémica y progresiva. Su expresividad clínica en un individuo determinado puede ser extremadamente variable, lo que en parte es reflejo de su heterogenicidad genética (40, 41). Siguiendo el modelo patogénico referido anteriormente, parece existir un relación entre la cantidad de CFTR funcional y el fenotipo clínico observado. Cuando las condiciones son más desfavorables, no existe función asociada a la proteína CFTR y entonces se observan las formas clásicas o típicas, que representan las manifestaciones más precoces, floridas y características de enfermedad respiratoria, gastrointestinal, azoospermia obstructiva, excesiva pérdida de iones por el sudor, y que no ofrecen dudas para el diagnóstico. En cambio, existen otros individuos, en los que se conserva de forma parcial la función asociada a la proteína CFTR. Estos pacientes representan hasta el 10 % (81) y constituyen las denominadas formas no clásicas, puesto que sus manifestaciones son de aparición generalmente más tardías, suelen conservar la función pancreática durante al menos un tiempo más o menos largo y no desarrollan el síndrome clínico y fisiopatológico completo. A veces, sólo presentan de forma aislada una característica clínica, como azoospermia obstructiva, pólipos nasales, anormalidades electrolíticas o enfermedad hepática; suelen eliminar también menos iones en el sudor e incluso puede encontrarse estos dentro de valores considerados normales (49-52, 62, 63). El diagnóstico en estos sujetos suele ser en ocasiones muy difícil y a veces incluso no es posible hacerlo de forma positiva (82-85).

A modo de orientación aproximativa, las características de presentación más frecuentes de la enfermedad en el momento del diagnóstico se relacionan en la tabla adjunta.

Tabla\*

Característica	Frecuencia (%)
Síntomas respiratorios agudos o persistentes	50
Fallo de medro/malnutrición	43
Heces anormales/esteatorrea	35
Ileo meconial/obstrucción intestinal	18
Historia familiar	17
Postración calor/Alteraciones electrolíticas	6
Prolapso rectal	3
Detección neonatal	2
Pólipos nasales	2
Enfermedad hepatobiliar	1

\* Modificado de cita 82

Como puede observarse, los síntomas guías son variados e inespecíficos y comprenden sobre todo las manifestaciones respiratorias, fallo de medro, desnutrición y gastrointestinales, y si bien son inespecíficos, pueden propiciar si se tiene un grado de sospecha el diagnóstico de hasta el 70 % de los pacientes antes del primer año de vida (23, 82). El resto de pacientes y sobre todo las formas no clásicas se presentan de forma mucho más sutiles, no permitiendo el diagnóstico guiado por síntomas hasta incluso edades de adulto (23, 82).

Si partimos que la enfermedad FQ queda definida como un desorden genético recesivo heterogéneo con características biológicas patológicas, que reflejan mutaciones en el gen CFTR (85), el diagnóstico debe descansar idealmente en la demostración de ambos aspectos. Esto significa que deben valorarse en todo sujeto las características clínicas y biológicas que

demuestran la alteración funcional de forma conjunta con las mutaciones. La evaluación diagnóstica en consecuencia debe ser completa y debe incluir la búsqueda activa de los hallazgos característicos aún en pacientes asintomáticos.

Las características fenotípicas compatibles con el diagnóstico de FQ incluyen la enfermedad respiratoria, las manifestaciones gastrointestinales y nutricionales, los síndromes de pérdidas de sales con el sudor, y las anomalías del tracto urogenital en varón que resultan en azoospermia obstructiva (82).

Las manifestaciones respiratorias indicativas del fenotipo FQ, suelen incluir la colonización/infección persistente por gérmenes típicos como el *Stafilococo aureus*, *Hemófilus influenzae*, *Burkholderia cepacia* y sobre todo la *Pseudomonas aeruginosa*. Esta última está muy relacionada con el declinar de la función respiratoria de estos pacientes y en consecuencia con el pronóstico vital (79). Los pacientes suelen presentar también tos productiva crónica y algún grado de obstrucción en la vía aérea manifestado como sibilancias y signos de atrapamiento aéreo. Habitualmente se puede demostrar algún grado de alteración en la radiografía de Tórax, que traducen la existencia de bronquiectasias, atelectasias, infiltrados e hiperinsuflación. Los pólipos nasales y la afectación de los senos paranasales, tal como se evidencian en los estudios radiográficos simples o de tomografía computarizada, constituyen otra característica sugestiva y a veces única de FQ. Los dedos en palillo de tambor suelen observarse a los casos de enfermedad pulmonar avanzada, como sucede con las hemoptisis y neumotórax espontáneos.

Otras complicaciones en el curso de la enfermedad pulmonar suelen incluir la aspergilosis broncopulmonar alérgica (86, 87) y las infecciones por

micobacterias atípicas (88). Pueden asociarse con episodios de exacerbaciones respiratorias que no responden claramente al tratamiento antibiótico antipseudomonas, hemoptisis y neumotórax.

La afectación del tracto gastrointestinal puede ser también bastante sugestiva de enfermedad FQ. El íleo meconial, el llamado síndrome de obstrucción intestinal distal y el prolapso rectal representan el compromiso del intestino y la primera manifestación clínica para algunos pacientes. Hasta un 85 % de los casos presentan insuficiencia pancreática que suele ser ya expresiva en el primer mes de vida en la mayoría, con unas heces anormales y esteatorreicas y que explicaría el fallo de medro, la desnutrición, la hipoalbuminemia y edemas, la malabsorción de grasas y la deficiencia observada en vitaminas liposolubles (38). Episodios de dolor abdominal y características de pancreatitis recurrente se han descrito en niños mayores y jóvenes adultos con función pancreática conservada (38) y también es una característica indicativa de la enfermedad.

La cirrosis biliar focal y multilobular, tal como se evidencia por sus hallazgos típicos clínicos o histopatológicos, es otra conocida manifestación complicativa e indicativa de enfermedad FQ (82) y de importancia relativa creciente (23).

Indicativo en el plano clínico de la disfunción de las glándulas del sudor, constituyen los denominados síndromes por pérdidas de sales. A veces es la primera y única manifestación de la enfermedad, ocurriendo sobre todo en época de calor o coincidiendo con procesos diarreicos intercurrentes (4, 20). Comprenden la postración por el calor, por pérdidas agudas de sales de CLNa, y los trastornos hidroelectrolíticos secundarios de hiponatremia y alcalosis metabólica.

Las anomalías del tracto urogenital masculino constituyen una expresión casi universal de la FQ, ya que se estima que ocurre aún con una expresión funcional de la proteína CFTR de hasta el 10 % (69). Es por ello que puede constituir la única expresión de la enfermedad en las formas clínicas atípicas (69, 82, 85). Afecta al propio desarrollo de los vasos deferentes originándose una azoospermia obstructiva e infertilidad.

Además de constatar un fenotipo clínico que pueda indicarnos la presencia de la enfermedad o antecedentes en familiares de primer grado, es imprescindible para realizar el diagnóstico la demostración de disfunción de la proteína CFTR (82). Clásicamente, esto se ha realizado mediante el test del sudor preparado por Gibson (5). Se obtiene una muestra del sudor tras estimulación mediante iontoforesis de pilocarpina y se mide el cloro, siendo de gran importancia que se observen todas las recomendaciones especificadas y se realice en un centro experimentado. En general, se acepta como positivo una excreción superior a 60 mmol/L de forma repetida, si bien en niños sobre todo menores de tres meses los valores de corte pueden ser menores (89).

El análisis genético en búsqueda de las mutaciones causantes de la enfermedad es otra manera de demostrar la anomalía de la proteína CFTR. Se lleva a cabo generalmente mediante técnica de amplificación en cadena del gen y posterior reconocimiento de la mutación por medio de sondas específicas. Tales mutaciones son aquellas que han sido previamente validadas como causantes de la enfermedad porque afectan severamente a la función de la proteína CFTR, tal y como se prueba por estudios funcionales y/o mediante su ausencia en el gen normal de muchos portadores del mismo grupo étnico (82, 85). La demostración de una mutación no necesariamente prueba la base molecular de la enfermedad en un sujeto concreto; es preciso

demostrar, además, que conlleva un defecto funcional CFTR (82, 85). Un inconveniente de este método es la gran cantidad de mutaciones existentes, por lo que aún con un estudio exhaustivo sólo es posible detectar un 80-85 % de los alelos FQ (82). Es en cambio muy específico y permite efectuar por sí solo el diagnóstico prenatal o el screening neonatal.

Otra forma de poner en evidencia la anormalidad funcional CFTR es mediante la medida de la diferencia de potencial transmembrana en el epitelio nasal. Se basa en el conocimiento que el transporte activo de iones  $\text{Cl}^-$  y  $\text{Na}^+$  entre otros, genera una diferencia de potencial transepitelial medible. En los enfermos existe una anormalidad en el transporte de estos iones (8-11), que se asocia con patrones de potenciales nasales que puede utilizarse para diferenciarlos de los individuos sanos (90-92). Concretamente, tres características distinguen los pacientes: (1) diferencia de potencial aumentada en situación basal, que refleja la hiperpolarización por un aumento del transporte de  $\text{Na}^+$  a través de una barrera relativamente impermeable para el  $\text{Cl}^-$ ; (2) una mayor inhibición de la diferencia de potencial después de la perfusión nasal con el inhibidor del canal de  $\text{Na}^+$  amiloride, que es reflejo de la inhibición del transporte de  $\text{Na}^+$  que está incrementado en situación basal; (3) poco o ningún cambio en la diferencia de potencial en respuesta a la perfusión del epitelio nasal con una solución de isoproterenol libre de  $\text{Cl}^-$ , que refleja la ausencia de secreción de  $\text{Cl}^-$  mediado por CFTR (82). Puede ser de utilidad en el diagnóstico de casos dudosos (82, 83, 93, 94). Es necesario utilizar un protocolo riguroso y previamente validado en la población que se va a aplicar, y debe considerarse que existen falsos negativos propiciados por una mucosa inflamada (82).

### 1.5. Pronóstico y Tratamiento

En las últimas décadas se ha producido una mejora considerable en la supervivencia media de los pacientes FQ (22-29). No obstante, la enfermedad progresa de forma inexorable y termina por acortar las expectativas de vida. A falta de un tratamiento curativo, es importante delimitar los factores relacionados con un mal pronóstico para así mejor orientar nuestros esfuerzos terapéuticos.

La enfermedad pulmonar avanzada y el cor pulmonale explican la mayoría de las muertes de estos pacientes (90 %) (95), siguiéndole a distancia la enfermedad hepática terminal (3.4 %) (23). Parece lógico pensar que sea la medida de la disfunción pulmonar la que aporte los mejores factores predictivos de mortalidad. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) ha probado ya su utilidad en este sentido, estimándose que valores por debajo del 30 % del valor teórico predicen una mortalidad superior al 50 % en los próximos dos años por lo que se debe tomar como guía para considerar el trasplante pulmonar (96). Otro indicador predictivo de utilidad es la valoración de la respuesta al ejercicio físico (97).

Dado que la función pulmonar es la que determina en última instancia el pronóstico de la enfermedad FQ (95-97), resulta de la mayor importancia clínica valorar la propia enfermedad pulmonar asociada y su progresión. Es conocido que la función pulmonar decrece con el tiempo en los enfermos con FQ y que lo hace de una manera casi constante para cada sujeto en particular, de manera que las expectativas de vida se relacionan directamente con la cuantía de la disminución en el tiempo de dicha función pulmonar (98). De esta manera si conocemos para un paciente concreto el porcentaje de disminución de FEV1 por año podríamos predecir su esperanza de vida (99).

Así, cualquier intervención terapéutica debería ir dirigida a conseguir un enlentecimiento en este proceso evolutivo.

Otro factor de gran relevancia en el pronóstico de la enfermedad es el estado nutricional (100-101). Pueba de ello es que se observó una diferencia en la supervivencia media de nueve años cuando se compararon dos grandes series de pacientes bien controlados y con función pulmonar equiparable (100). La diferencia de nueve años, de los 30 a 21 años, se debía a una diferente mortalidad en los sujetos una vez que alcanzaba los 10 años de edad y se explicaba sólo por la variable estado nutricional. La explicación más verosímil es a partir de la relación existente entre el estado nutricional y la función pulmonar, de manera que un deficiente estado nutricional perjudicaría el desarrollo pulmonar (102, 103) y se asocia con una peor función (104).

De especial importancia, por las connotaciones de políticas sanitarias, reviste la observación realizada en el registro de la Fundación FQ en Estados Unidos, por la que puede existir una reducción del riesgo de muerte de hasta el 40 % en base sólo a la diferencia en el status socioeconómico de las familias afectadas (105). Este estudio también evidencia que los sujetos sintomáticos antes de los seis meses de edad constituyen un grupo de peor pronóstico.

Dado que en la actualidad no existe un tratamiento curativo, todos los esfuerzos van dirigidos al alivio de los síntomas y la corrección de la disfunción de los órganos (106, 107). Si tenemos en cuenta los factores pronósticos señalados más arriba, comprenderemos que la mejor estrategia para aumentar la supervivencia debe dirigirse al tratamiento de la enfermedad pulmonar y a conseguir un estado nutricional óptimo.

Se ha considerado al tratamiento en unidades altamente especializadas y con un enfoque coordinado multidisciplinar e integral, como una de las razones básicas que explicarían el aumento espectacular en la supervivencia experimentado en las últimas décadas por los enfermos FQ (108). En estas unidades reciben atención por todo un equipo de expertos en los diferentes aspectos problemáticos que puede presentar la enfermedad, y actuando siempre de forma coordinada. Como en toda enfermedad crónica, es muy importante efectuar un seguimiento clínico y de exploraciones complementarias adecuadas que permitan detectar y tratar lo más precoz posible la disfunción de los diferentes órganos. Al mismo tiempo es fundamental ir proporcionando de forma progresiva la educación necesaria que permita conseguir la mejor colaboración de los enfermos y su familia en el tratamiento de su propia enfermedad.

Conseguir un estado de nutrición óptimo, es decir, el estado normal que haga posible el crecimiento esperado en todos los niños, debe ser uno de los objetivos primordiales en el cuidado de los enfermos FQ. Es preciso realizar evaluaciones clínicas y antropométricas periódicas y dar unas recomendaciones en función de las necesidades nutritivas específicas para cada sujeto (110). En líneas generales se aconseja una ingesta calórica superior al 20 % sobre las necesidades diarias estimadas, con un 40 % del aporte calórico en forma de grasa, hiperproteica y un contenido normal de hidratos de carbono (109, 110). Cuando se presenta insuficiencia pancreática debe aportarse enzimas pancreáticas y no restringir la ingesta de grasas. Además, es preciso monitorizar los niveles en el organismo de vitaminas liposolubles y administrar los suplementos necesarios. Es preciso el soporte nutritivo cuando se constata una pobre ganancia estatuponderal, pérdida de peso o disminución de la función pulmonar asociada con desnutrición. Se suele recurrir a

modificaciones o suplementos en la dieta, aportes nocturnos mediante sondas nasogástricas o a través de gastrostomias percutáneas (104, 111, 112).

El tratamiento de la enfermedad respiratoria debe ir orientado hacia la prevención o retraso en la disfunción pulmonar. Estos objetivos se pretenden conseguir actuando sobre la obstrucción, la infección y la inflamación crónica de las vías aéreas (95, 113).

La obstrucción de la vía aérea se alivia mediante la limpieza mecánica y drenaje de secreciones anormalmente espesas, apoyándonos en diversas técnicas de fisioterapia respiratoria que requieren la colaboración activa del paciente (114, 115). Puede ser de valor la terapia broncodilatadora con beta-2 adrenérgicos o bromuro de ipratropio, siempre indicados de forma individualizada y a ser posible tras constatar la mejoría del FEV1 y previos a la realización de la fisioterapia respiratoria ya que facilitan el drenaje mucociliar. Deben ser reevaluados periódicamente, pues sus efectos a largo plazo son controvertidos (116, 117).

La reducción de la viscoelasticidad del moco puede contribuir a mejorar también la obstrucción de la vía aérea. La desoxirribonucleasa (DNAse) recombinante humana nebulizada se ha utilizado en pacientes con moderada afectación de la función pulmonar, demostrándose una mejoría en la misma a corto plazo, sin efecto probado sobre la mortalidad o la reducción en el número o gravedad de las exacerbaciones pulmonares (118, 119). Sus efectos a largo plazo no han sido evaluados de forma controlada aunque no parece ser muy alentadores (120). Es posible que pueda obtenerse un beneficio en pacientes con un estadio más inicial de la enfermedad pulmonar (121). Debe recomendarse de forma individualizada y evaluando sus posibles

beneficios. También el suero salino hipertónico se ha utilizado con el mismo objetivo (122).

El tratamiento de la infección pulmonar es uno de los pilares fundamentales en el manejo terapéutico de los enfermos de fibrosis quística y uno de los determinantes del mejor pronóstico de la enfermedad (123). El objetivo terapéutico debe ser controlar la infección puesto que es muy difícil erradicarla una vez que se ha instalado en las vías aéreas (95, 123). Debe ser guiado por el estudio microbiológico de muestras de esputos o de faringe para determinar los patógenos, su densidad y sensibilidad a los antibióticos. Generalmente se utilizan a dosis altas, para así alcanzar máximos niveles en las vías aéreas, administrados por vía inhalada, oral o intravenosa.

La enfermedad pulmonar crónica en la fibrosis quística cursa con episodios de exacerbaciones en los que característicamente se produce un empeoramiento de la función respiratoria asociada con cambios negativos en los síntomas y signos que habitualmente presenta el enfermo (95). Generalmente se asocia con una proliferación del patógeno de base, habitualmente *Pseudomonas aeruginosa* mucroide, su cambio de sensibilidad antibiótica o la colonización de otro patógeno oportunista como puede ser una enfermedad viral intercurrente o una micobacteria atípica (88), etc. Se debe tratar de forma agresiva con tratamiento antibiótico combinado anti-*Pseudomonas* durante un mínimo de 14 a 21 días, intensificación de la fisioterapia respiratoria y broncodilatadores según respuesta (95). No existe evidencia actual para recomendar el tratamiento anti-*Pseudomonas* administrado de forma periódica frente a la estrategia de tratar exclusivamente cuando se identifica clínicamente una exacerbación pulmonar (124).

No está claramente establecido si es de valor el iniciar un tratamiento profiláctico antibacteriano una vez se ha realizado el diagnóstico de fibrosis quística (125, 126). Aunque pudiera retrasarse la colonización concreta, sus efectos a largo plazo estarían por determinar e incluso podría favorecer la invasión más precoz por otro patógeno (125, 126). Tampoco está claro cuál es la mejor conducta terapéutica ante el primer aislamiento de pseudomonas (127). Se estima que un tratamiento intensivo puede retrasar la infección crónica, asociada a la conversión al tipo mucoide y formación de colonias de biofilms (79, 123). Si se fracasa en el empeño, se realizará un tratamiento de mantenimiento tendente a evitar las exacerbaciones pulmonares, o bien disminuir su frecuencia o intensidad. El tratamiento inhalado con aminoglicósidos ha mostrado unos resultados alentadores (128-130).

El tratamiento de la inflamación pulmonar es otro de los objetivos terapéuticos en la fibrosis quística. Se han utilizado los esteroides orales con beneficios constatados sobre la función pulmonar, si bien con efectos adversos importantes (131, 132) por lo que en la práctica sólo se utilizan en el tratamiento de la bronquiolitis refractaria del lactante y aspergilosis broncopulmonar alérgica (86). Los corticoides inhalados pueden ser otra opción aunque con resultados contradictorios (133). El ibuprofeno también ha demostrado el valor del tratamiento antiinflamatorio en la FQ, si bien con efectos adversos importantes, por lo que no puede recomendarse de forma generalizada (134, 135). Recientemente ha despertado gran interés la azitromicina aunque los resultados preliminares han sido modestos (136, 137) y no se conocen los resultados a largo plazo.

La clonación del gen de la fibrosis quística y el descubrimiento que la transferencia del mismo a células FQ conseguía la corrección “in vitro” del defecto funcional en el transporte del Cl<sup>-</sup> (42), hizo pensar que la terapia

génica era posible (44). Aunque se ha demostrado “in vivo” la posibilidad de dicha estrategia (138-140), existen aún dificultades no resueltas relacionadas con encontrar el vector que permita una transferencia eficaz de forma mantenida y segura (141, 142).

En el caso de enfermedad pulmonar o hepática avanzada, el trasplante de órganos ha demostrado unos resultados superponibles a otras indicaciones y permite alargar la supervivencia de los enfermos FQ (143, 144).

## 2. LA ENFERMEDAD HEPATOBILIAR EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

### 2.1. Manifestaciones de la enfermedad hepática y del tracto biliar

En la fibrosis quística se ha observado todo un espectro de lesiones que afectan al hígado y tracto biliar. En efecto, ya desde la primera descripción clínica y patológica de una serie de 49 pacientes se menciona el hígado graso en el 39 %, la cirrosis biliar en el 6 %, vesícula biliar atrófica y conducto cístico atrésico en el 16 % (1); y la fibrosis portal ligera. Posteriormente, se destacó la observación de material eosinófilo granular en el interior de conductos biliares intrahepáticos que aparecían dilatados y rodeados por tejido fibroso (2, 3), y que por afectar a los espacios portales de forma no uniforme se describió como cirrosis biliar focal en el 25 % de 62 exámenes postmortem (3). Más tarde se reconoció a la de cirrosis biliar multilobular como una lesión característica asociada a la fibrosis quística, y considerada como una lesión evolutiva de la forma focal puesto que así lo sugería la coexistencia de ambas lesiones en un mismo hígado (145-147). Excepto el hígado graso y la fibrosis portal, las demás lesiones se consideran específicas de fibrosis quística (1-3, 145-148) y serán el objeto principal de nuestro estudio.

Otras lesiones hepatobiliares observadas, aunque no específicas, ocurren con mayor frecuencia que en la población general. Así se han descrito asociaciones de fibrosis quística y colestasis neonatal (149- 157), litiasis biliar (158-160), colangitis esclerosante (161-165), estenosis del conducto biliar común (162-166) y colangiocarcinoma (148).

Las manifestaciones clínicas de la patología hepática y del tracto biliar comprenden desde las alteraciones patológicas asintomáticas hasta la

insuficiencia hepática con grave hipertensión portal (148, 167). En el recién nacido y lactante pequeño se puede presentar como un síndrome colestásico en todo similar al originado por la hepatitis neonatal, el síndrome obstructivo biliar por bilis espesa, la hipoplasia de vías biliares e incluso atresia de vías biliares extrahepática, cuadros que por otra parte se han documentado asociados a la fibrosis quística excepcionalmente (151-154, 156). La hepatomegalia aislada o asociada a esplenomegalia, o esta sola, es otra expresión clínica frecuente de la complicación hepatobiliar (33, 150, 160, 168-170). Las alteraciones en la bioquímica de funcionalismo hepático, sobre todo las enzimas de citólisis, suelen ser un hallazgo frecuente sobre todo en menores de cuatro años; en la mitad al menos de los casos suele ser transitoria y de significado incierto (171, 172); a veces se han descrito como único signo indicativo de fibrosis quística (173, 174). El dolor en hipocondrio derecho recurrente puede indicar enfermedad litiásica biliar complicada, o estenosis del conducto biliar común (158, 162-165). Sin embargo, lo más frecuente con diferencia, es que la enfermedad hepática curse de forma silente hasta estadios muy avanzados, en que se manifiesta con signos complicativos de la hipertensión portal, y en concreto el sangrado por rotura de varices esofágicas, en tanto que los signos derivados de la insuficiencia hepática son hallazgos muy tardíos en el curso evolutivo (33, 148, 150, 160, 167-170, 175, 176).

No se conoce bien la verdadera dimensión y caracterización de la enfermedad hepática en la población FQ. Las cifras acerca de su prevalencia son variables de unos estudios a otros y son escasos los estudios prospectivos diseñados para conocer su incidencia e historia natural (148, 170, 171, 177-182). La diferente metodología empleada para diagnosticar y definir propiamente la complicación, y las diferencias en la población objeto de estudio explicarían en gran medida la variabilidad encontrada (148, 167, 183,

184). Si se consideran estudios postmortem, las cifras oscilan entre 6 % de cirrosis biliar del estudio de Andersen (1) en niños de corta edad y el 72% en adultos (177), observándose un aumento con la edad (185). Cuando se considera la enfermedad detectada por métodos clínicos, como es la palpación de una hepatomegalia dura e irregular sobre todo a expensas de lóbulo izquierdo y/o esplenomegalia indicativa de hipertensión portal, se obtienen cifras mucho menores; entre un 2,2% y 4.4% ( 33, 151, 171, 175); aunque otros autores señalan hasta 30% (164, 169). Si se define la enfermedad por alteraciones bioquímicas en el funcionalismo hepático, las cifras suelen estar comprendidas entre 18% y un 25% (56, 150, 164-166, 171, 186). Un estudio reciente proporciona una incidencia de 1.8% por cada 100 pacientes-año con disminución marcada a partir de los 10 años utilizando unos criterios clínicos, bioquímicos y ultrasonográficos (186).

Más que las cifras sobre incidencia y prevalencia, es importante conocer la historia natural y el impacto que sobre el curso evolutivo de la fibrosis quística pueda conllevar el diagnóstico de la afectación hepatobiliar. La fibrosis quística como causa de colestasis neonatal representa un 0.7 % del total en series amplias y a su vez es una manifestación clínica infrecuente en la enfermedad (155-157). Suele asociarse con retraso en la emisión de meconio y es esperable su resolución espontánea (155, 157), si bien existen casos en los que se prolonga y se hace necesario excluir la obstrucción de la vía biliar (156). Su pronóstico a largo plazo es variado ya que puede evolucionar hacia la cirrosis precoz (155) y no existen datos suficientes para conocer si es predictiva del desarrollo de la enfermedad hepática crónica específica de FQ (155, 157). La esteatosis hepática se ha descrito sobre todo en sujetos malnutridos, apreciándose como una hepatomegalia aislada blanda y en la ecografía como un aumento de ecogencidad difuso (187); parece comportar un curso benigno si se solucionan las carencias nutricionales que

puedan existir (148, 167, 184, 188). La vesícula atrófica no es predictiva de enfermedad hepática específica y suele ser asintomática (148) e igual sucede con la litiasis biliar (158, 160); sin embargo, en caso de ser esta sintomática debe considerarse la colecistectomía (148, 158, 184). La estenosis del conducto biliar común se ha descrito de forma ocasional (162, 163, 165); menos en una serie de pacientes en la que se comunicó hasta en el 96 % por lo que se sugirió un papel patogénico importante en la enfermedad hepática específica (164). Estudios colangiográficos posteriores no demostraron anomalías susceptibles de cirugía sino más bien alteraciones intrínsecas del conducto (166, 189). La cirrosis biliar focal es usualmente silente y su interés descansa en su potencial capacidad evolutiva hacia la forma multilobular (145-147).

## 2.2. Impacto en el curso evolutivo de la Fibrosis Quística

La cirrosis biliar multilobular junto a la forma focal, consituyen la expresión patológica de la enfermedad hepática crónica específica asociada a la FQ (1-3, 145-148). Las consecuencias clínicas evolutivas para los pacientes no son bien conocidas al faltar estudios prospectivos de suficiente tamaño y duración. La información obtenida retrospectivamente de series clínicas, muestra que los pacientes afectos de enfermedad hepática clínicamente manifiesta presentan signos de hipertensión portal en su práctica totalidad; su complicación, y en concreto el sangrado digestivo por rotura de varices y el hiperesplenismo, parece ocurrir en la mitad de los casos en un tiempo relativamente corto, siendo tratados generalmente de forma exitosa, al menos a corto y medio plazo, mediante esclerosis de varices o procedimientos de derivación portosistémico; los signos de insuficiencia hepática son de aparición más tardíos cuando se presentan (150, 160, 170, 175, 176).

Existen datos contradictorios acerca de la influencia que pudiera ejercer la enfermedad hepática sobre la mortalidad global de los pacientes FQ. Algunos autores han señalado una mayor mortandad entre los enfermos hepáticos que no se explica por causas hepáticas (33); otros han identificado a la propia enfermedad hepática como predictora de la misma y proponen incluir características que reflejen el estado de la propia hepatopatía en los modelos de pronóstico (190). Por otra parte, los estudios más recientes prospectivos no encuentran las diferencias referidas entre hepatópatas o no (171, 182); otros autores aprecian falta de datos fiables para poder reconocer al estado de la hepatopatía como un factor predictivo de mortalidad en el enfermo FQ (96, 191).

Con independencia de su influencia sobre la mortalidad global de la población FQ, la enfermedad hepática evolucionada representa la tercera causa de muerte (192), si bien a bastante distancia de las complicaciones respiratorias, y es evidente la morbilidad que conlleva para estos enfermos. Así podemos ver que Feigelson (170) describe 31 pacientes cirróticos de 450 FQ entre 1964 a 1992 de siete años de media de edad; de ellos mueren 16 con una supervivencia media de 4.5 años después del diagnóstico de la enfermedad hepática; seis casos lo hacen por complicaciones hepáticas; dos por fallo hepático y cuatro por rotura de varices digestivas; seis precisan ser sometidos a shunt portosistémicos y otro a un triple trasplante. Debray (176) describe otros 44 niños cirróticos con una edad media de nueve años, de los que un 86 % desarrollaron varices esofágicas, sangrando la mitad de ellos en los primeros años de su segunda década, lo que obligó a realizar shunt portosistémico en 11 y trasplante hepático en tres; murieron dos de estos últimos. Además, el trasplante hepático como único tratamiento definitivo en la actualidad de la enfermedad hepática terminal, se indica en un nada despreciable número de pacientes FQ para los que sin duda el procedimiento representa una importante morbimortalidad (144, 193).

Aunque es indudable la morbimortalidad achacable a la enfermedad hepática evolucionada, estudios de observación prospectiva de los últimos años muestran un panorama más optimista para estos pacientes, (171, 178, 182). Quizás influya el hecho de un reconocimiento más precoz de la complicación al aplicar de forma sistemática un meticuloso protocolo de diagnóstico y seguimiento, o verdaderamente pudiera achacarse a un efecto beneficioso del tratamiento con ácido ursodeoxicólico; sin embargo para mantener esta afirmación no existe aún evidencia definitiva (194). De esta manera Lindblad (171) sigue a 124 pacientes durante 15 años entre los que 10 % presentan cirrosis o fibrosis avanzada y 4 % enfermedad clínica manifiesta.

De los 15 pacientes fallecidos ninguno lo fué por complicaciones hepáticas y sólo se realizó un trasplante hepático. Más interesante es la observación de que sólo tres de 15 pacientes sin tratamiento específico con ácido ursodeoxicólico, mostraron una progresión en la fibrosis cuando la biopsia se repitió con un intervalo medio de 13 años; los restantes 12 pacientes o no cambió su histopatología o incluso mejoró. Colombo (182) observa a 177 pacientes durante al menos 10 años, entre los que aprecian 48 con enfermedad hepática, definida por criterios clínicos, bioquímicos y ultrasonográficos, comunicando una incidencia de cirrosis entre los enfermos con hepatopatía de 4.5 casos por 100 pacientes-año; la hipertensión portal definida por criterios ecográficos se observó con una incidencia de 28.8 casos por 100 pacientes cirróticos-año; se objetivó varices esofágicas en cuatro pacientes de entre los 17 cirróticos, requiriendo tres esclerosis y dos shunt potosistémico; se trasplantó el hígado en todo este periodo a un solo paciente.

### 2.3. Factores de riesgo y Patogénesis

Tal y como se constata de los estudios observacionales referidos, no todos los pacientes FQ presentan enfermedad hepática específica clínicamente significativa, ni siquiera enfermedad histopatológica silente, como se demuestra en los exámenes postmortem de adultos que son los que han mostrado una mayor prevalencia (177). Es obvia la trascendencia que tendría para una eventual intervención sobre esta complicación el conocer qué pacientes pueden desarrollarla (184). Sería tanto como identificar a priori los sujetos más susceptibles. Para avanzar en este interrogante sería preciso establecer asociaciones válidas entre las características de los sujetos y la presencia o ausencia de enfermedad fiablemente diagnosticada, al tiempo que se esclarece la patogenia de las lesiones.

En la última década se han producido avances significativos para el esclarecimiento de los mecanismos patogénicos de la lesión hepática. La expresión del gen CFTR y su proteína en el dominio apical de las células del epitelio de los conductos biliares intrahepáticos, extrahepáticos y de la vesícula biliar, y no en el hepatocito como es valorado por estudios inmunohistoquímicos y electrofisiológicos (195-198), sustenta la hipótesis que el defecto básico recae en la fisiología alterada de las células del epitelio biliar (56, 183, 185, 195-198). Esta hipótesis estaría de acuerdo con las observaciones clínicas, patológicas y funcionales que demuestran que son los tractos portales los afectados predominantemente en tanto que el parénquima hepático suele encontrarse respetado. En efecto, los hallazgos histopatológicos más específicos recaen en el espacio portal que resulta ensanchado con fibrosis en grado variable (1-3, 145-147, 177, 185, 199-201), y que explica el por qué la hipertensión portal y sus complicaciones representan las

manifestaciones clínicas predominantes en detrimento del fallo hepático (33, 150, 151, 160, 164-166, 168-172, 175, 176, 178, 182).

No se conoce en su totalidad la fisiopatología del epitelio biliar en la FQ ni cómo la alteración de esas funciones origina la enfermedad hepática específica. La secreción de bilis es el producto de una función integrada de hepatocitos y colangiocitos. Los hepatocitos inician una secreción primitiva hacia su polo biliar que es completada y modificada por las células ductales biliares, y que es regulada por un número de hormonas gastrointestinales y sistemas complejos de transportadores y mediadores (202-204). Se conoce que el mecanismo principal de fluidificación y alcalinización de la bilis ductal es la secreción de bicarbonato por el colangiocito. En este proceso intervienen canales de  $\text{Cl}^-$ , como el CFTR estimulado por AMPc/Proteína Kinasa y los activados por  $\text{Ca}^{2+}$ , y el intercambiador de  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  situados en el dominio apical del colangiocito (203-206). Se postula que secreción del  $\text{Cl}^-$  desde el interior celular a la luz ductal genera una activación del intercambiador  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  de tal forma que el  $\text{Cl}^-$  vuelve a la célula intercambiándose con el anión bicarbonato; el  $\text{Na}^+$  y el agua siguen los gradientes eléctricos y osmóticos a través de la unión paracelular y canales específicos de agua (203-206). La disfunción del canal de  $\text{Cl}^-$  CFTR, además de llevar a una secreción anormal de bilis al perjudicar la secreción de bicarbonato y agua, puede afectar a otras transportadores y funciones del colangiocito no bien conocidas, como es la secreción de Glutathion reducido, de importancia en los mecanismos antioxidativos y protectores de la célula (56, 207, 208), o la secreción de glicoproteínas (209).

Apoyado en las observaciones histopatológicas clásicas, reforzadas con las que demuestran la expresión del gen CFTR en el epitelio biliar (195- 198), que funcionaría de forma anómala, se ha propuesto que la obstrucción

causada por una bilis espesa constituiría el principal desencadenante de la lesión (145- 147, 177, 184, 185, 201). No explicaría el carácter focal de la lesión, ni tampoco la observación de que el incremento experimentado en la frecuencia de la cirrosis biliar focal con la edad no vaya aparejado del correspondiente en lo referente a signos obstructivos biliares, como son los tapones mucosos en los conductillos, sino que la frecuencia de estos permanece constante o incluso decrece; es decir, con la edad se pierde la correlación esperada si ambos fenómenos estuvieran relacionados, sugiriendo que las lesiones obstructivas son reversibles en algunos sujetos (185). Además, estudios histopatológicos de microscopía óptica y electrónica en niños con diferente grado de fibrosis y cirrosis, no permiten establecer una correlación entre la fibrosis portal y los cambios obstructivos biliares o de colestasis, sino que demuestran lesión o necrosis en células del epitelio biliar, depósitos de colágeno alrededor de los conductillos biliares y células de Ito o estrelladas entre el colágeno (199, 200). Estos estudios sugieren que el primer acontecimiento es la lesión del epitelio biliar, al que le seguiría la fibrosis como fenómeno reactivo y mediado a través de la activación de las células de Ito (198-200, 210). De todas formas, no se conocen los factores involucrados ni sus interrelaciones en la lesión del colangiocito; la acumulación de ácidos biliares hidrofóbicos endógenos podría ser uno de esos factores lesivos (184, 211).

Aunque la hipótesis patogénica propuesta fuera cierta, no explicaría el por qué la enfermedad hepática específica no se desarrolla en todos los enfermos FQ. Tampoco explicaría el por qué su expresividad clínica, como es determinada por su severidad y perfil evolutivo, puede diferir tan manifiestamente de un individuo a otro aún portando el mismo genotipo CFTR (183, 184). Ante esta realidad es lógico postular que deben intervenir en la patogenia otros factores de índole ambiental y/o genéticos modificadores

o moduladores, de tal manera que actuarían precipitando o incluso determinando en algunos casos, la presencia de la enfermedad, su severidad y curso evolutivo (41, 56, 184, 212).

No se han identificado hasta el presente de forma inequívoca factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad hepática específica en la FQ. Algunos estudios han señalado el predominio de los varones (33, 170), no confirmado en otros (171, 180), o incluso con resultados contradictorios, como ocurre en dos series de pacientes de la misma región recogidos por los mismos autores (182, 186). De manera uniforme se ha reconocido que cuando se presenta la enfermedad hepática significativa, esta suele ocurrir durante el periodo de la niñez y adolescencia, siendo excepcional su aparición de nuevo en la adultez (33, 170, 171, 176, 182). Existen datos contradictorios acerca del íleo meconial como factor de riesgo (171, 180, 182, 186, 201). No se ha podido establecer una correlación entre la hepatopatía FQ y una mutación específica CFTR o genotipo concreto (51, 55, 57-59, 61, 64, 180, 186, 213), si bien suele ocurrir en mutaciones consideradas graves (180, 213). Se ha observado una agregación familiar de casos de enfermedad hepática (59), lo que apoyaría la existencia de otros genes y/o factores ambientales. La insuficiencia pancreática es prácticamente constante en los pacientes afectos de hepatopatía (180, 184, 186), pero también se ha descrito asociada a suficiencia pancreática y estenosis del conducto biliar común (214). No se ha podido establecer una asociación entre estado de nutrición y hepatopatía FQ (165, 166, 180), aunque es posible que en su curso evolutivo se pueda apreciar un deterioro en dicho estado (182, 183). Se ha invocado posibles mecanismos autoinmunes (184, 215) y se ha descrito el haplotipo HLA B7-DR15-DQ6 del complejo de histocompatibilidad asociado a la hepatopatía (216), pero otros estudios no apoyan esta hipótesis (198). Especial atención merece la posibilidad que la estenosis del conducto biliar común, en su

trayecto intrapancreático, pudiera contribuir al actuar por un mecanismo obstructivo en la patogénesis de la hepatopatía específica FQ (162-164, 214). Mediante estudios de colangiografía endoscópica retrógrada, otros autores, o no demuestran en sus pacientes tal obstrucción (166) o lo hacen en una proporción mucho menor, y asociados a alteraciones en los conductos intrahepáticos (165) ( 13 % frente al 96% de la serie de Gastkin (164)). Por el contrario, se demostraron anormalidades en el árbol biliar intrahepático en más del 93 % de los estudios, consistentes en irregularidades del calibre similares a las que se describen en la colangitis esclerosante, y que sugieren que en la patogenia de la hepatopatía FQ intervienen predominantemente factores intrahepáticos (161, 165, 166). Además, el sustrato patológico que originaría la obstrucción, más que extrínseca, parece corresponder a la lesión intrínseca del conducto biliar (189).

#### 2.4. Métodos de diagnóstico

No existe en el momento actual ningún método de diagnóstico lo suficientemente sensible y específico que permita detectar la enfermedad hepática específica FQ en estadios precoces (183, 184, 217, 218). Como señala Tanner (183) falta el método que detecte la alteración en la función del epitelio biliar que se supone es el origen de la hepatopatía, puesto que en realidad los tests convencionales tanto funcionales como de imagen miden los efectos secundarios de dicha alteración fisiopatológica. De la dificultad que presenta su diagnóstico, es buena prueba el hecho constatado de que cada autor introduce su propia definición operativa de la enfermedad, que lleva inherente unos criterios de diagnóstico propios, de tal forma que no existen dos coincidentes (33, 56, 148, 150, 151, 164-166, 170, 171, 175, 176, 178-184, 217); e incluso en un mismo autor se puede observar matices diferentes de una publicación a otra (182, 187). Implícitamente, en la referida definición va reflejada lo que cada autor puede considerar enfermedad hepática “significativa”. Pero, este concepto es problemático puesto que es dependiente del criterio adoptado, llámese clínico, funcionalismo hepático alterado, o confirmación histopatológica; además, aún aceptando como criterio de “significativa” la expresión clínico-patológica más avanzada, como puede ser la cirrosis multilobular, es conocido que una proporción de pacientes puede estar asintomático y con pruebas funcionales hepáticas normales durante mucho tiempo (183, 184). Más importante que la propia presencia de la enfermedad hepática, definida por los criterios que fuera, y de la severidad estimada por parámetros puramente hepatológicos, sería valorar la repercusión que ejerce sobre la propia historia natural de la fibrosis quística. Sin embargo, en la actualidad faltan datos para contestar a esta cuestión a largo plazo (171, 178, 182), y no es posible incluir en una definición operativa de enfermedad hepática “significativa”, aquellos

parámetros o marcadores que describan la afectación de otros órganos y que hubieran demostrado correlacionarse de forma negativa con la presencia de la hepatopatía.

La mayoría de los autores incluyen la palpación de hepatomegalia como signo de enfermedad hepática e interpretan la esplenomegalia como indicativa de hipertensión portal (33, 150, 151, 164-166, 170, 171, 175, 176, 178, 181, 182, 184, 217). Es más, el examen físico continúa representado el método de referencia para contrastar el rendimiento de otras pruebas diagnósticas (181, 183, 219, 220). Pero está sujeto al sesgo posible del explorador y al descenso que puede ocurrir del borde hepático secundario a hiperinsuflación pulmonar (33, 183, 184). Además de la valoración del tamaño del hígado, se debe considerar su consistencia y regularidad del borde (184). La palpación de un hígado agrandado, a veces masivamente, pero de consistencia blanda y superficie lisa se asocia a esteatosis y malnutrición (148, 188). La presencia de un borde hepático duro y de superficie nodular ofrecería pocas dudas como indicativo de enfermedad hepática de significación clínica (170, 183), aunque también de un estadio de fibrosis severa, por lo que no sería un método de utilidad para un diagnóstico precoz.

Tras la exploración física, las alteraciones en los enzimas hepáticos convencionales (aminotransferasas, gammaglutamiltransferasa y fosfatasa alcalina) constituyen el siguiente medio de diagnóstico habitual para la enfermedad hepática específica (56, 164-166, 170-172, 178, 180, 182, 186). Se suelen utilizar como criterio objetivo en apoyo del hallazgo de una hepatomegalia al definir la presencia de la complicación (56, 186), o bien para establecer la presencia-ausencia de hepatopatía por criterios bioquímicos exclusivos (164-166, 172, 178, 181).

Al valorar una alteración de los enzimas hepáticos, deben considerarse otros factores que pueden concurrir en el sujeto y que podrían ser hepatolesivos, como fármacos, infecciones bacterianas o virales, malnutrición y esteatosis (183, 184). Ligeras elevaciones en las transaminasas hepáticas son frecuentes en los primeros cuatro años de vida, aunque de forma transitoria en una proporción considerable de sujetos (171, 172, 178, 182). El significado de esta observación es incierto. En un estudio prospectivo reciente, que no incluyó examen histopatológico, más del 40 % de los sujetos presentaron en los primeros cinco años de vida hipertransaminasemia en al menos una ocasión, sin que más tarde desarrollaran enfermedad hepática tal como es definida por criterios clínicos, bioquímicos y ecográficos (182). Resultados similares se han observado también en otros estudios prospectivos (171, 178), de forma tal que para añadir especificidad al diagnóstico de hepatopatía FQ, se ha llegado a excluir a los pacientes menores de cuatro años cuando la enfermedad se define por criterios bioquímicos (56, 171). En los estudios prospectivos se ha observado también un patrón fluctuante en los niveles de enzimas hepáticas, de tal forma que aunque a veces pueden llegar a normalizarse transitoriamente, lo general es que persistan alterados cuando existe una hepatopatía significativa como se define por criterios clínicos o histopatológicos, y que la normalidad persistente en las referidas enzimas parecen ser buenos predictores negativos (171, 182).

Pese a la generalizada utilización de los enzimas hepáticos, faltan datos sobre su verdadero valor en el diagnóstico de la hepatopatía FQ. La explicación puede estar en que no existe un método patrón fiable con el que comparar. Cuando se ha utilizado la histopatología, como en un estudio reciente prospectivo, las alteraciones enzimáticas parecieron correlacionarse con el grado de fibrosis, de tal manera que resultaron 100 % de sensibles para la fibrosis moderada o severa, aunque con una especificidad del 41 % (171).

En cambio, Potter empleando una análisis transversal, sólo pudo predecir fibrosis significativa en un 52 % de los casos con una especificidad del 77% (217).

Otras pruebas menos utilizadas han sido la determinación de los ácidos biliares en ayunas, que no se mostró de valor cuando se evaluó frente a la histopatología en una pequeña muestra de pacientes (221); una isoenzima de la fosfatasa alcalina de peso molecular alto que parece predecir mejor la enfermedad hepática que los tests convencionales (222), pero que necesita confirmarse y evaluarse más exactamente en otros estudios.

Dadas las limitaciones de los tests enzimáticos convencionales, recientemente se han investigado otros. La actividad de la Glutathion-S-Transferasa B1 se ha mostrado más sensible que los enzimas convencionales cuando se ha comparado con el patrón de la enfermedad detectada por valoración clínica (220). Conclusiones similares se han obtenido con la actividad enzimática de la Glutathion-S-Transferasa A1, aunque en algunos casos con enfermedad clínica severa los valores fueron normales (179). El nivel sérico de colágeno VI, producto de la degradación del colágeno que se ha encontrado aumentado en adultos con fibrosis y cirrosis hepática de diferentes etiologías, se ha evaluado en niños de entre 2 y 18 años de edad frente al patrón de enfermedad, tal como se define por criterios clínicos y bioquímicos enzimáticos convencionales, resultando con alta sensibilidad y especificidad (219). También ha merecido el interés en un estudio preliminar las concentraciones séricas de prolyl hidroxilasa y procolágeno tipo III como marcadores posibles de la fibrogenesis hepática sin resultados concluyentes (223). Las concentraciones séricas de ácido hialurónico, un aminoglicano producido en fibroblastos y otras células, que es rápidamente aclarado de la circulación hasta en un 90% por células endoteliales sinusoidales hepáticas a

través de un proceso de endocitosis mediado por receptor, parecen encontrarse aumentadas de forma significativa en pacientes con enfermedad hepática como se define por criterios clínicos y ecográficos, aunque existe considerable superposición de valores con sujetos clasificados como no hepatópatas (181). Todas estas observaciones requieren confirmación en estudios que incluyan un mayor número de pacientes seguidos de forma prospectiva, y evaluados frente a un patrón que pudiera clasificar la severidad de la enfermedad hepática de forma objetiva.

El examen ultrasonográfico es la técnica de imagen más utilizada en el diagnóstico de la hepatopatía FQ, de tal manera que se aceptan criterios ecográficos para definirla (56, 178, 180-182). Pese a ello, aún se discute su preciso valor frente al examen físico y los tests enzimáticos convencionales y no se ha evaluado frente a la histopatología (187, 218, 224). Así en un estudio realizado mayoritariamente en adultos, y probablemente con hepatopatías evolucionadas, se demostró una buena correlación entre una escala ideada para valorar las alteraciones parenquimatosas en la ecografía, y los resultados en el examen físico y bioquímico (224). Para Patriquin et al. (187), en un análisis transversal de sujetos entre uno y 23 años, existe una indudable relación entre las alteraciones de la ecoestructura hepática y los tests de función hepática convencionales, que se hace más evidente cuanto más severos son los cambios. En cambio, Williams et al. (218) en un estudio prospectivo de nueve años de duración con repetidos exámenes anuales en población menor de 18 años, encuentra disparidades hasta en un 24 % de un total de 725 pares de ecografía-tests enzimáticos analizados, y hubo sólo una minoría de pacientes 5/168 (3%) en los que las alteraciones ecográficas fueron los únicos signos de enfermedad hepática. Pese al esfuerzo realizado por los autores, parece que el examen ecográfico detecta un relativamente

bajo porcentaje de pacientes que habrían escapado al examen físico y bioquímico.

El estudio ecográfico permite detectar alteraciones en el parénquima hepático, como heterogenicidad, nodularidad, hiperecogenicidad periportal, que sugieren cirrosis; evaluar signos morfológicos que sugieran hipertensión portal, tales como esplenomegalia, aumento del espesor del omento menor, presencia de varices y circulación colateral; explorar el tracto biliar y detectar patologías como la litiasis (187, 218, 224, 225); además, si se incorpora estudio Doppler en tiempo real, aporta información sobre la hemodinámica de la circulación portal (225-230). Sin embargo, no se conoce el valor real de este último aspecto de la exploración ultrasónica en la fibrosis quística. En un estudio no se encontró que fuera un medio preciso de diagnóstico de la hipertensión portal y predicción de la presencia de varices esofágicas (230). Por el contrario, en estudios preliminares realizados en niños con hipertensión portal (225), aunque afectados de hepatopatías de otras etiologías, se observa una disminución de la velocidad y del volumen de flujo sanguíneo en la vena porta y un aumento del índice de congestión; concepto este extraído de Moriyasu (228) que relaciona el área de sección de la porta y la velocidad del flujo sanguíneo. En pacientes FQ se ha observado un aumento del índice de congestión, asociado a una disminución de la velocidad y volumen sanguíneo con mantenimiento de la normalidad del calibre y área de la vena porta, conforme aumenta la edad y el peso de los sujetos e indirectamente se hace más probable la presencia de hepatopatía evolucionada en el grupo (226). Tales observaciones necesitan estudios más amplios para confirmarlas y evaluarlas adecuadamente frente a la presencia de enfermedad hepática bien definida.

La gammagrafía hepatobiliar, empleando derivados del ácido iminodiacético (IDA) marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  como el diisopropiliminodiacético (DISIDA), o mejor el Trimetil-bromo-iminodiacético (TMBIDA; Mebrofenin) administrados en bolo intravenoso, es una técnica que permite estudiar la captación del trazador por el hepatocito y su excreción a través del tracto biliar en una manera muy similar a como lo hace la bilirrubina (231, 232), proporcionando información morfológica y funcional. Además de la valoración cualitativa de las sucesivas fases de captación, distribución intraparenquimatosa y eliminación, puede y debe incluirse algún tipo de cuantificación que de alguna manera haga más objetivo su análisis (231-234).

En pacientes FQ se ha comunicado una alta prevalencia de anomalías en el estudio gammagráfico, pero de significado y especificidad inciertos (164-166, 234, 236). Los estudios publicados son de tipo descriptivos, sin que permitan extraer conclusiones sobre su verdadero valor en la evaluación del paciente. Los hallazgos más frecuentemente descritos son las alteraciones que reflejan dificultades en la fase de excreción o eliminación del trazador, y menos las referidas a la fase de captación y distribución. Así Gaskin et al. (164) describen alguna evidencia de obstrucción del tracto biliar, tal como lo sugiere la terminación en punta de lápiz del conducto biliar común sugestiva de estenosis, la retención del trazador en el parénquima o conductos intrahepáticos y la vesícula agrandada con retraso en su vaciamiento, hasta en el 96 % (48/50) de pacientes con enfermedad hepática clínica y/o bioquímica; tales hallazgos no se observaron en ningún paciente sin hepatopatía. Nagel et al. (165) estudian 20 pacientes con hepatopatía FQ observando en 13 (65 %) retraso en la eliminación del trazador, que juzgan por factores intrahepáticos, y a diferencia de Gaskin et al sólo encuentra en un 13 % hallazgos sugestivos de estenosis distal del

conducto biliar común. O'Brien et al. (166) observan también los signos compatibles con obstrucción distal del conducto biliar tanto en pacientes FQ con hepatopatía como sin ella, aunque no pudieron confirmarla en ninguno de los casos que simultáneamente estudiaron mediante colangiografía retrógrada. También observaron un enlentecimiento en la captación y un retraso en la eliminación en los pacientes con hepatopatía, que cuantifican mediante los conceptos de tiempo para alcanzar la máxima actividad (T max) y un porcentaje de la actividad total que es excretada a los 45 y 60 minutos (E45 y E60). O'Connor et al. (234) describen también la retención intrahepática del trazador en el 76 % de sujetos, incluso en aquellos que no tenían evidencia clínica y/o bioquímica de enfermedad hepática, y observan un patrón de captación y distribución del trazador heterogéneo más frecuente en los pacientes con enfermedad clínica; también cuantifican en estos un aumento de la vida media del trazador en el parénquima hepático (T ½). Los hallazgos de Dogan et al (235) al estudiar 12 pacientes con enfermedad clínica son superponibles a los de los otros autores, pero también observan que las alteraciones gammagráficas y los T max. y T ½ pueden fluctuar en ambos sentidos de forma espontánea con el tiempo, lo que introduce incertidumbre a la hora de evaluar la mejoría de la función excretora con el tratamiento de ácido ursodeoxicólico (236).

Se ha propuesto que la gammagrafía hepatobiliar IDA puede ser de utilidad para decidir si un paciente debe iniciar tratamiento con ácido ursodeoxicólico (234), para predecir qué pacientes presentarán una respuesta favorable (237), o bien para evaluar la propia respuesta (236). También se ha sugerido que podría utilizarse en el seguimiento de la propia hepatopatía FQ, aunque se admite que resulta insuficiente por sí sola para este fin (238). Sin embargo, todas y cada una de estas proposiciones deben validarse de forma propectiva antes de su aplicación rutinaria en la practica clínica (184).

La colangiorrsonancia magnética es una técnica no invasiva que permite visualizar el árbol biliar, que según se ha descrito en la enfermedad hepátobiliar FQ presenta alteraciones que remedan a las de la colangitis esclerosante (161-164). Se ha observado en dos estudios realizados en adultos, que la totalidad de los pacientes con enfermedad hepática definida por criterios clínicos, bioquímicos y/o ultrasonográficos, presentan las alteraciones referidas en los conductos biliares, pero también en la mitad de los clasificados como no hepatópatas (239, 240). No se ha evaluado de forma prospectiva frente a otras técnicas ni se ha estudiado en niños, por lo que se desconoce el valor que pudiera tener en la detección precoz y en el seguimiento de la referida complicación hepátobiliar.

La biopsia hepática es el patrón oro en la investigación de la mayoría de las enfermedades hepáticas. Proporciona información exclusiva del sustrato patológico al tiempo que valora su severidad, lo que resulta de importancia básica para establecer un pronóstico individualizado. Además, si se repite en el tiempo, ofrece la información más ajustada a la realidad sobre la evolución de las lesiones y permite evaluar de forma objetiva la respuesta a las intervenciones terapéuticas (241, 242). Sin embargo, no ha sido utilizada de forma generalizada en la FQ (33, 56, 178-182). Se ha argumentado que podría arrojar un considerable número de falsos negativos por errores de muestra, si se tiene en cuenta la propia naturaleza focal de algunas de las lesiones (164, 178, 217, 243, 244). Además, el procedimiento resulta a priori de mayor riesgo por la patología pulmonar coincidente en la mayoría de los pacientes, y no estaría justificado su realización si del resultado del mismo no se derivara la posible indicación o no de un tratamiento efectivo (33, 184). Por el contrario, otros autores consideran que la evaluación histopatológica es de la mayor importancia para avanzar en el conocimiento de la incidencia,

progresión y tratamiento de la enfermedad hepática asociada a la FQ (171, 183, 199, 200, 217, 221, 243, 244). Tal afirmación adquiere aún más sentido desde que se dispone de expectativas de tratamiento efectivo con el ácido ursodeoxicólico (AUDC) (170, 194, 245-249).

Al igual que sucede en otras hepatopatías crónicas, parece constatado también en la enfermedad hepática FQ, que la única forma de conocer el sustrato patológico de forma precisa es mediante la biopsia hepática. En efecto, los cambios patológicos no se pueden predecir de forma fiable por los hallazgos clínicos y biológicos (164, 217), y las lesiones pueden estar presentes aún cuando no se aprecien cambios en la exploración física más minuciosa ni en la bioquímica hepática (199, 200, 243). En este sentido, la inclusión de la biopsia hepática, junto a los medios diagnósticos clínicos, bioquímicos, ultrasonográficos, etc, en el protocolo de seguimiento y detección de la hepatopatía FQ, debería poner de manifiesto la patología subclínica, lo que tiene implicaciones terapéuticas si aceptamos que cualquier tratamiento es presumible que sea más efectivo si se inicia precozmente y no ya en un estado evolucionado de cirrosis biliar (183, 184, 243). Si, además, los cambios histopatológicos se intentan objetivar mediante escalas que recogen diversos aspectos, como fibrosis portal, inflamación, proliferación ductular, etc (217, 244), la biopsia hepática puede adquirir un valor añadido para comparar resultados en investigación y objetivar el seguimiento y las respuestas terapéuticas en los pacientes individuales.

Por otra parte, el preciso conocimiento de la histopatología hepática puede tener otras implicaciones terapéuticas; en primer lugar diferenciando otra patología coincidente en el sujeto, como pudiera ser una hepatitis crónica, que exigiría un tratamiento específico; en segundo lugar determinar si las alteraciones hepáticas observadas obedecen a una esteatosis, lo que obligaría

a considerar deficiencias nutricionales calóricas o específicas en ácidos grasos esenciales o carnitina (171, 184, 188, 250); congestión hepática secundaria al “cor pulmonale”, o bien a la propia hepatopatía fibrótica específica, puesto que cada una de estas lesiones conllevaría decisiones diferentes en lo relativo a su manejo clínico (184, 217);. La indicación del ácido ursodeoxicólico se haría exclusivamente en el supuesto de la enfermedad fibrótica portal (184).

La biopsia hepática generalmente se realiza por punción percutánea con aguja de succión o corte, que se introduce a ciegas o bien guiada por ultrasonidos en la región de interés; otro procedimiento menos utilizado es bajo control laparoscópico (241, 242). Existen datos que sugieren una mayor fiabilidad en el diagnóstico, si bien referidos a hepatopatías no FQ, a favor de la laparoscopia al disminuir significativamente los estudios falsos negativos (251-254), aunque también existe información en el sentido de no apreciar tales diferencias (255). Durante el procedimiento laparoscópico, además de controlar bajo visión directa la zona a biopsiar y el posible sangrado en superficie, se puede mejorar el diagnóstico macroscópico de la hepatopatía y valorar signos intraabdominales de una posible hipertensión portal asociada; evita también las posibles complicaciones derivadas de la punción del espacio pleural (241, 242, 255). Pese a estas hipotéticas ventajas, la laparoscopia se ha utilizado de manera excepcional en la FQ (217), quizás debido al temor a agravar una insuficiencia respiratoria al producir el neumoperitoneo necesario. Sin embargo, en pacientes con suficiente reserva funcional pulmonar, la toma de biopsia mediante punción percutánea y con control videoasistido a través de fibra óptica, previamente introducida en la cavidad abdominal a través de un trócar, podría ser el procedimiento de elección.

## 2.5. Tratamiento.

Desde la década de los noventa se dispone de una expectativa de tratamiento efectivo con ácido ursodeoxicólico (AUDC) para la enfermedad hepática asociada a la FQ (170, 194, 245-249). En estos estudios se observó una mejoría significativa en las pruebas enzimáticas de funcionalismo hepático y del estado de nutrición, aunque no en todos (256). Incluso en unos pocos pacientes tratados con AUDC y seguidos con control de biopsia entre uno y dos años más tarde, se objetivó una mejoría en una escala graduada para valorar cambios histopatológicos en los componentes de inflamación, proliferación ductular (243, 244) y tapones de bilis en los conductillos (243). Nada se conoce de sus efectos a largo plazo y si realmente modificará la histopatología de forma significativa, y sobre todo, si cambiará la historia natural de la enfermedad y su pronóstico (183, 184, 243, 244). Tampoco es conocido el mecanismo preciso por el que ejercería sus efectos beneficiosos en la FQ, aunque se conocen sus propiedades coleréticas y citoprotectoras tanto del colangiocito como del hepatocito, frente a la citotoxicidad y apoptosis inducida por los ácidos biliares hidrofóbicos (183, 257). Una revisión sistemática reciente concluye que existen pocos ensayos que hayan evaluado de forma rigurosa el tratamiento con AUDC, y que existe insuficiente evidencia para recomendar su uso rutinario en la FQ (194). Pese a ello, y dado que es un fármaco seguro, existe amplio consenso en indicarlo a 20 mgr/Kg/día dividido en dos dosis, cuando se documenta una disfunción hepática que se estima es indicativa de hepatopatía fibrótica FQ (184, 249, 257-260). Sería deseable que los pacientes candidatos a tratamiento con AUDC entraran a formar parte de estudios controlados multicéntricos a fin de dar respuestas a los interrogantes planteados más arriba, puesto que es muy improbable de llegar a conclusiones sólidas con el tamaño de las experiencias de centros aislados (183, 184). No se acepta como indicación actual la

profiláctica, hasta tanto no se identifiquen marcadores específicos de enfermedad hepática precoz y en el marco de estudios controlados (184).

En una fase experimental básica se encuentra aún el posible tratamiento mediante transferencia génica de la hepatopatía FQ. Así se ha conseguido corregir “in vitro” el gen CFTR defectuoso de las células ductales biliares en humanos (261), y también se ha demostrado en ratas que es posible llevar a cabo la transferencia génica “in vivo” hasta estas células mediante un vector infundido via retrógrada en el árbol biliar (138). Pero, además de los problemas comunes de la terapia génica aplicada en el árbol respiratorio, queda por resolver una estrategia clínica que haga factible su aplicación en el árbol biliar (184).

## **II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

Los enfermos de Fibrosis Quística desarrollan desde edades tempranas una enfermedad hepatobiliar de importancia clínica variable, que permanece de forma subclínica hasta fases muy evolucionadas y que podría ser susceptible de una detección más precoz. La aplicación de un protocolo de estudio adecuado debería posibilitar el diagnóstico de la complicación en una fase más inicial del proceso patológico. Es de suponer que ello contribuiría a una mejor caracterización y conocimiento de la historia natural que sobre la referida enfermedad disponemos en la actualidad, y en consecuencia haría más efectiva una eventual intervención terapéutica. Consideramos que la descripción de la experiencia de una serie clínica amplia, así como la evaluación de los instrumentos de diagnóstico disponibles en nuestro hospital, pueden ser de utilidad en la realidad presente en sí misma y, a su vez, punto de partida para avanzar en el conocimiento de la propia enfermedad y su detección.

En este contexto, nos hemos planteado como OBJETIVOS de nuestra investigación:

1. Descripción y caracterización de la enfermedad hepatobiliar en nuestra población de Fibrosis Quística.

2. Búsqueda de factores de riesgo o características existentes en nuestros enfermos de Fibrosis Quística que pudieran asociarse con el desarrollo de la enfermedad hepática específica.

3. Describir la exploración ecográfica y Doppler hepática en nuestra población de Fibrosis Quística y evaluar su utilidad en el diagnóstico de la enfermedad hepática específica.

4. Describir la exploración gammagráfica hepatobiliar con Tc 99 BRIDA en nuestra población de Fibrosis Quística y evaluar su utilidad en el diagnóstico de la enfermedad hepática específica.

5. Evaluación de una estrategia de diagnóstico que supone la aplicación sistemática y en paralelo de los diferentes instrumentos disponibles.

### **III. MATERIAL Y MÉTODO**

## **I) POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO**

Se han incluido en el estudio los pacientes atendidos en la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Infantil Virgen del Rocío de Sevilla, que coordina el Dr. Francisco Javier Dapena Fernández, y que cumplen los criterios diagnósticos necesarios y suficientes para la enfermedad. Es ésta una unidad especializada pluridisciplinaria creada como tal a partir de enero de 1987, que recibe pacientes del propio Hospital y los referidos mayoritariamente de las provincias de Sevilla, Huelva y Cádiz, que contabilizan una población total de aproximadamente 3.365.000 habitantes (<http://www.ine.es/pob02> último acceso 12/11/03).

Para efectuar el diagnóstico de un caso de fibrosis quística, se ha considerado imprescindible la demostración en al menos dos ocasiones del test del sudor positivo, o en su defecto de dos mutaciones causantes de la enfermedad, junto a una expresividad fenotípica característica o antecedentes familiares de primer grado. En un caso se realizó el diagnóstico exclusivamente por la presentación clínica como íleo meconial y los hallazgos característicos en la necropsia. En total se han identificado 144 sujetos, 76 mujeres y 68 varones en el periodo de estudio comprendido entre el 1 de enero de 1987 y 31 de diciembre de 2001. Durante este periodo se perdió el seguimiento en tres pacientes por cambio de residencia.

## **II) MÉTODO DE ESTUDIO MÉDICO**

Todos los pacientes han sido sometidos a evaluaciones clínicas y de complementarios periódicas, al menos con intervalos semestrales, y realizadas en la práctica totalidad por el médico coordinador de la unidad. Aquellos sujetos que presentaron signos clínicos y/o biológicos sospechosos de enfermedad

hepática asociada, fueron también evaluados por el autor en al menos una ocasión.

En cada evaluación clínica se procede a valoración antropométrica, exploración física completa, que incluye búsqueda de signos cutáneos que sugieran enfermedad hepática crónica, como lo constituyen acropaquias, eritema palmar, arañas vasculares en territorio de cava superior, red venosa de la pared abdominal marcada, expresiva de circulación colateral, y existencia de hepatoesplenomegalia y/o ascitis por palpación y percusión.

Al menos semestralmente se efectúa exámenes de laboratorio que comprende bilirrubinemia directa, glutámico-pirúvico-transaminasa (GPT), glutámico-oxalacético-transaminasa (GOT, gammaglutamil-transpeptidasa (GGT), actividad de protrombina, examen electroforético de las proteínas plasmáticas y cuantificación de la albúmina, recuento leucocitario y plaquetario. Cuando se observó anormalidad en los enzimas hepáticos, se repitió la analítica al mes y de persistir, se investigó su origen. En concreto, se tuvo en cuenta la posible relación con medicación, los virus hepatotropos A, B y C, autoinmunidad, déficit de alfa 1-antitripsina, enfermedad de Wilson, hemocromatosis u otra causa metabólica, procediéndose a realizar las pruebas siguientes:

Anticuerpos específicos del tipo inmunoglobulina “M” frente a los virus A por técnica de radio o enzimoimmunoanálisis.

Anticuerpos específicos del tipo inmunoglobulina “M” y “G” para el antígeno del “core” y presencia del antígeno de superficie para el virus B, según técnicas de radio o enzimoimmunoanálisis.

Anticuerpos específicos frente al virus C, según técnica de enzimoimmunoanálisis.

Anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, antimicrosomales hepato-renal (anti-LKM) y antimitocondriales, según técnica de inmunofluorescencia sobre sustrato de rata.

Determinación de los niveles plasmáticos de alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina y ferritina.

Cromatografía de aminoácidos en sangre y orina.

Para considerar una posible causa medicamentosa, se exigió que el fármaco en cuestión se hubiera administrado en el periodo de un mes antes de la realización de la analítica, y que al suprimirlo se normalizaran las pruebas de citólisis hepática.

A todos nuestros pacientes se le ha indicado a partir de marzo de 1997 y de forma sistemática, ecografía bidimensional hepatobiliar con estudio Doppler. A partir de 1998 se añadió estudio gammagráfico hepatobiliar con <sup>99m</sup>Tc-TMBIDA (Trimetil- bromo-iminodiacético). Cuando se observó durante al menos dos exploraciones consecutivas separadas por seis meses, hepatomegalia, esplenomegalia, alteraciones en las pruebas de citólisis hepática, o una combinación de ellas, se indicó realización de biopsia hepática, que desde 1998 se han efectuado bajo control laparoscópico. No registramos pacientes que rechazaran alguno de los procedimientos referidos cuando se les propuso formalmente.

Para evaluación y seguimiento de la función respiratoria, todos los pacientes son sometidos a estudios radiológicos simples en proyección posteroanterior única de Tórax a intervalos semestrales y Tomografía axial de alta resolución de Tórax cada año y medio. Además, se realiza estudio microbiológico de esputo o frotis de faringe tras tos en cada visita. A partir de los seis años se realiza también pruebas de función respiratoria (capacidad

vital forzada y volumen expirado forzado en el primer segundo expresado como porcentajes del valor teórico por edad, sexo y talla).

Todos los pacientes recibieron consejo y tratamiento médico de su enfermedad de base. De modo genérico, se recomendó dieta ligeramente hipercalórica (120% de las necesidades estimadas) sin restricción de grasas. El suplemento vitamínico se sustentó en la monitorización semestral de niveles plasmáticos de vitaminas liposolubles. En caso de insuficiencia pancreática, se indicó tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas en forma de preparados microencapsulados con cubierta de protección entérica, guiando su dosificación en función de la respuesta clínica y la absorción de grasas, tal y como se valora mediante su cuantificación en heces. A todos los pacientes se les adiestró y supervisó de forma periódica para realizar fisioterapia respiratoria individualizada a sus necesidades. Se realizó terapia inhalatoria con esteroides, beta-2 miméticos, bromuro de ipatropio o DNAsa recombinante humana cuando se consideró clínicamente indicado. Cuando se documentó colonización de la vía aérea por *Stafilococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* o especies de *Pseudomonas* o se produjo una exacerbación respiratoria, se administró antibióticos sistémicos y/o inhalados a demanda. En el caso de diagnosticarse enfermedad hepática específica FQ, se indicó tratamiento oral con ácido ursodeoxicólico a dosis de 20 mgrs/Kg /día.

## II.1. PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO

Los exámenes de laboratorio se realizaron por métodos rutinarios en el propio Hospital. Todos los procedimientos de hematimetría, actividad de protrombina, albuminemia, bilirrubinemia y enzimas hepáticas, se realizaron por los métodos automatizados ordinarios. Las muestras de tejido hepático

fueron fijadas en formol y procesadas para obtener secciones parafinadas y teñidas rutinariamente con hematoxilina-eosina.

La identificación de mutaciones del gen CFTR se realizó a partir de sangre venosa extraída en tubos con anticoagulante, que se procesó para extracción de ácido desoxirribonucleico genómico (ADN). El análisis molecular se realizó según protocolos de amplificación y resolución utilizando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). De este modo, se procedió a la búsqueda directa de las mutaciones más frecuentes en nuestro medio ( $\Delta F508$ , R334W y G542X), que se amplió en caso de negatividad a un total de 29. Para esto se utilizó el kit comercial “ELUCIGENE CF29”, que incluye “ $\Delta F508$ , G542X, G551D, N1303K, W1282X, 1717-1G>A, R553X, 621+1G>T, R117H, R1162X, 3849+10kbC>T, R334W, 3659 del C, 1078 del T, R347P, A455E, S1251N, D1507, 2183AA>G, E60X, D1152H, 3120+1G>A, 2789+5G>A, 1898+1G>A, 711+1G>T, G85E, 2184delA, I148T y R560T. Por último, de no haber encontrado ninguna mutación de las referidas, se realiza el estudio indirecto mediante el análisis simultáneo de dos microsatélites intragénicos del gen CFTR, uno en el intrón 8 (IVS8CA), y otro en el 17b (IVS17bTA y IVS17bCA).

## II.2. ESTUDIO ECOGRÁFICO

Las ecografías hepatobiliares se realizaron mediante un ecógrafo marca Toshiba modelo Sonolayers SSH – 140 A super HG. Dispone de tres sondas: una de tipo convex de 3.75 MHz modelo PVF – 375 MT, otra de tipo sectorial de 5 MHz modelo TSF –50 FT, y la tercera es una sonda lineal de 7,5 MHz modelo TLF- 7055. Puede realizar ecografías bidimensionales en tiempo real

y estudios de Doppler continuo y pulsado, así como en color de tipo convencional y color-angio.

Las exploraciones se realizaron siguiendo un protocolo de estudio y recogida de datos específicamente diseñado para los pacientes FQ, aunque sin conocimiento del verdadero estado clínico de cada sujeto. Las primeras 53 evaluaciones ecográficas fueron realizadas por el mismo radiólogo en el contexto de puesta en marcha y desarrollo del protocolo referido dentro del Servicio de Radiodiagnóstico Infantil de nuestro hospital (226). Los siguientes estudios pudieron realizarse por alguno de los seis radiólogos experimentados del referido servicio.

El protocolo incluye valoración cualitativa estructural bidimensional en tiempo real del hígado, vesícula y vía biliar, bazo y detección de posible litiasis biliar. Además, se estudia con Doppler la circulación sanguínea hepática. La vena porta se insona a nivel del tronco, entre la unión de las venas mesentéricas superior y esplénica, con un ángulo de incidencia de alrededor de 60°, y la arteria hepática del mismo modo y al mismo nivel que la vena porta, pero en situación anterior a ésta y cuando la cruza. El estudio vascular permite cuantificar calibre y área de sección portal, velocidad y flujo sanguíneo portal, velocidad sistólica, diastólica e índice de resistencia de la arteria hepática.

### II.3. ESTUDIO GAMMAGRÁFICO HEPATOBILIAR

Tras ayuno de al menos 4 horas, se realizó inyección en bolo endovenoso del radiofármaco 2,4,6 trimetil-3 bromoiminodiacético en dosis ajustadas según peso corporal entre 1-3 milicurios (37-111 MBq). Se utilizó una gammacámara con detector único rectangular modelo Elscint Apex SP-6,

con colimador de baja energía y alta resolución, con una ventana del 20% de energía de 140 KeV. Se adquiere un estudio dinámico de forma inmediata a la administración del radiofármaco, en proyección anterior de abdomen, con una matriz de 128x128, modo word y zoom variable según la edad del paciente (1.3 en adultos), en dos intervalos: el primero de 120 imágenes de un segundo y el segundo de 60 imágenes de un minuto. El procesado se realiza mediante un reframe de 16 imágenes de 4 minutos por imagen para su registro en placa, y se recoge, además, la primera imagen en que se visualiza actividad en vesícula biliar y paso a intestino. Se realiza curvas actividad tiempo mediante áreas de interés sobre el parénquima del lóbulo derecho, excluyendo vías biliares, y de la vía biliar intrahepática. De estas curvas se obtienen los datos referentes a tiempo pico y medio de eliminación parenquimatoso y de eliminación biliar.

Todos los estudios fueron realizados por el mismo médico, que pudo conocer la enfermedad de base, pero no su estado clínico en referencia a una posible enfermedad hepátobiliar asociada. Este médico valoró también de forma sistemática los siguientes aspectos cualitativos: morfología hepática, incorporación, distribución, aclaramiento y retención focal del trazador, visualización de conductos biliares secundarios o terciarios, dilatación y/o ectasia de vías biliares, visualización de la vía digestiva y de la vesícula biliar, actividad de fondo aumentada y función parenquimatosa afectada.

#### II.4. LAPAROSCOPIA

Bajo anestesia general y con control visual directo tras mínima incisión en pared abdominal, se introdujo a nivel umbilical un trócar N° 5 para hacer pasar a su través una óptica de 5 mm. Se procedió a provocar neumoperitoneo a presión entre 6-9 mm Hg según la edad del sujeto. Seguidamente se realizó

la inspección cuidadosa de la superficie del hígado y selección del punto para la toma de biopsia. Mediante técnica de Truck-Cut percutánea y control videoasistido se procedió a la toma de dos pequeños cilindros hepáticos. Se termina el procedimiento con la extracción de la óptica una vez que se ha comprobado la hemostasia de los puntos de punción.

## II.5. RECOGIDA DE DATOS

Mediante un protocolo previamente diseñado de recogida de información, hemos revisado retrospectivamente la totalidad de las historias clínicas de nuestros pacientes y extraído los datos de interés. A partir de octubre de 1998 y hasta la finalización del periodo de estudio, dicha información se ha ido recogiendo en tiempo real a intervalos semestrales.

El protocolo de recogida de datos comprende los siguientes apartados:

### A) Variables de características generales de la población:

1. Número de identificación e invariable durante el estudio
2. Sexo
3. Edad
4. Provincia de nacimiento.
5. Lugar de procedencia a la unidad.
6. Hermanos con fibrosis quística confirmada o probable.
7. Semanas de edad gestacional.
8. Peso de recién nacido.
9. Longitud al nacimiento.
10. Características y edad en el momento de las primeras manifestaciones clínicas.

11. Características clínicas que llevaron a la sospecha diagnóstica.
12. Edad en el momento de realizar el diagnóstico.
13. Edad al inicio del seguimiento clínico en la unidad.
14. Tiempo de seguimiento y número de evaluaciones clínicas completas realizadas.
15. Expectro fenotípico clínico desarrollado por cada sujeto hasta la fecha de análisis y desglosado por aparatos y edad de la ocurrencia del mismo. Se recogieron por separado y en concreto:

Síntomas respiratorios agudos: cualquier signo/síntoma respiratorio de duración inferior a un mes. Se incluyeron aquí principalmente los cuadros de Bronquitis/Bronquiolitis disneizante y Bronconeumonía.

Síntomas respiratorios crónicos: incluye tos y expectoración persistente, y en general cualquier signo/síntoma de vías respiratorias altas o bajas de duración superior a seis semanas de forma continuada o tres meses en el mismo año.

Poliposis nasosinusal como es demostrado en evaluación mediante examen rinoscópico y/o tomografía axial computarizada.

Retraso de crecimiento o fallo de medro como es constatado al observar un estancamiento o caída en los percentiles de peso/talla en al menos dos evaluaciones consecutivas y separadas tres meses.

Heces anormales de forma persistente, más de dos semanas, valorando número o volumen excesivo, fetidez, adherencia y presencia de aceite en superficie.

Esteatorrea secundaria a la insuficiencia pancreática tal como se demuestra mediante la excreción de grasas en heces recogidas de 72 horas.

Ileo meconial definido como cuadro clínico de obstrucción intraluminal intestinal de aparición en las primeras 48 h de vida y producido por meconio espeso.

Síndrome de obstrucción intestinal (SOID) tal como se define por cuadro clínico de dolor abdominal cólico en fosa iliaca derecha, indicativo de obstrucción intestinal intraluminal parcial o completa, no achacable a otra patología coincidente y originado por materia fecal viscosa impactada al nivel de ileon terminal o colon ascendente.

Prolapso rectal.

Postración por calor / Trastornos hidroelectrolíticos, como se define por la hiponatremia, hipopotasemia, hipocloremia y alcalosis metabólica no achacables a otras causas que la pérdida excesiva de iones por el sudor.

Trastorno de la tolerancia oral de glucosa tal como lo define el consenso internacional (262).

Esterilidad en el varón por azoospermia obstructiva.

Afectación hepática “definida” como cualquier signo físico y/ biológico en al menos dos evaluaciones consecutivas, o en una sola en el caso de tratarse de hallazgos histopatológicos.

Afectación hepática “exploratoria”, definida por la presencia de hepatomegalia mayor de 2 centímetros y/o esplenomegalia palpable mayor de 1 centímetro como es referenciado por debajo del reborde costal, asociada o no a la presencia de signos cutáneos sugestivos de enfermedad hepática crónica y/o presencia de circulación colateral abdominal y/o ascitis libre en al menos dos evaluaciones consecutivas.

Afectación hepática “biológica” como es demostrada por alteraciones en la analítica que no es achacable a otra etiología conocida y que se observa en al menos dos determinaciones consecutivas. En concreto, se ha considerado como anormal valores por

encima del 20% sobre el límite del rango de normalidad, lo que supone bilirrubinemia directa  $> 0,42$  mgr/dL (7.14  $\mu$ mol/L), glutamo pirúvico transaminasa (GPT)  $> 48$  UI/L (0.80 mckat/L) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT)  $> 60$  UI/l (1 mckat/L).

Afectación hepática “probable”, definida para nuestro estudio como la que reúne criterios exploratorios o biológicos, inequívocos de enfermedad hepática crónica de al menos un año, no explicable por otra etiología pero sin poder disponer de estudio histopatológico.

Afectación hepática “confirmada” por histopatología característica y/o hallazgos laparoscópicos.

Afectación hepática “confirmada o probable” (hepatopatía asociada a la fibrosis quística) que agrupa los casos confirmados y probables.

16. Evaluación nutricional que incluye índice de masa corporal (IMC) y desviación respecto a la desviación típica correspondiente a la edad y sexo, para lo que se han utilizado las tablas de M.Hernández y cols. (263). Se consideraron para nuestro estudio los registros correspondientes al inicio del seguimiento y el último. Cuando estuvo disponible, se recogió el coeficiente de absorción de grasas, según es determinado mediante la cuantificación de las grasas en heces recolectadas durante 72 horas y las ingeridas.

17. Evaluación de la función respiratoria concretada en los dos últimos controles disponibles para cada sujeto, comprendiendo las variables:

Capacidad vital forzada (FVC) y volumen máximo espirado en el primer segundo (FVE1) expresados como porcentaje del teórico normal para el sexo y talla. Se estudiaron sólo pacientes mayores de seis años y

eligiendo los valores más altos obtenidos de entre al menos tres mediciones efectuadas en cada exploración. Se consideraron las exploraciones realizadas en periodos libres de exacerbaciones, y despreciando aquellas de pacientes no entrenados de forma satisfactoria.

Radiografía simple de Tórax en proyección posteroanterior evaluada de acuerdo con los sistemas de puntuación de Chrispin y Norman (264) y de Brasfield (265), realizada por el servicio de radiodiagnóstico sin conocimiento del estado clínico en el momento del estudio, aunque sí pudieron conocer la enfermedad de base.

Tomografía axial computarizada de alta resolución del Tórax, que se puntuó por el servicio de radiodiagnóstico siguiendo el sistema de Meenakshi-Bhalla et al. (266)

Estudio microbiológico del esputo, y cuando no fué posible, del frotis faríngeo tras tos.

## B) Variables de caracterización de la hepatopatía

1. Tamaño de hígado: medido tomando como referencia la distancia en centímetros entre el reborde costal, al nivel de la línea media clavicular y la apófisis xifoides en la línea media, y el borde hepático palpable.
2. Tamaño del bazo: medido como la distancia en centímetros que separa el reborde costal, al nivel de la línea axilar anterior, y el borde palpable.
3. Consistencia de la superficie del hígado a la palpación, especificándose como blanda, dura y nodular.
4. Acropaquias.

5. Arañas vasculares en territorio de la cava superior, reconocible como pequeñas lesiones ligeramente sobreelevadas con ramificaciones radiales vasculares.
6. Eritema palmar como se reconoce por pequeñas máculas confluentes localizados sobre todo en eminencias tenar e hipotenar.
7. Circulación de la red venosa superficial del abdomen visible en “cabeza de medusa”.
8. Presencia de ascitis libre como es determinado por los signos físicos de matidez declive modificable con la posición de decúbito del abdomen y/o oleada.
9. Antecedente de colestasis neonatal como se reconoce por ictericia con hiperbilirrubinemia directa observada en el primer mes de vida.
10. Ocurrencia de sangrado de varices esofágicas, como es demostrada por endoscopia.
11. Ocurrencia de episodio de encefalopatía hepática, como se reconoce por cambios en el estado de alerta, conducta, estado emocional, junto a signos neurológicos como apraxia e incoordinación motora, trar-tonos del tono motor y asterixis y no explicable por otra etiología conocida.
12. Evaluación analítica que incluye:
  - Bilirrubinemia directa (mgrs/dL) (mcmol/L)
  - Glutamil prúvico transaminasa (GPT) (UI/L) (mckat/L)
  - Gammaglutamil transpeptidasa (GGT) (UI/mL)
  - Albuminemia (grs/L)
  - Actividad de protombina (%)
  - Recuento de leucocitos (número/microL)
  - Recuento plaquetario (número/microL)

### C) Variables de evaluación ecográfica hepatobiliar

1. Edad al realizar la exploración.
2. Peso y talla.
3. Morfología hepática, según valoración:
  - Normal
  - Hepatomegalia
  - Nodular
  - Hepatomegalia y visualización de nódulos.
4. Ecogenicidad hepática, según valoración:
  - Iso o normal
  - Heterogénea
  - Hiperecogénica
5. Morfología de la vesícula, según valoración:
  - Normal, contraída, piriforme o con pared gruesa.
  - Pequeña, cuando es < 1.5 centímetro de largo y 0.5 de ancho.
  - Dilatada con o sin dilatación del colédoco.
  - No visible.
6. Litiasis biliar y número de cálculos:
  - Si ó no
  - Barro biliar.
  - Número de cálculos o múltiples (> 3)
7. Morfología esplénica, según valoración.
  - Normal
  - Esplenomegalia
  - No visible
8. Ecografía hepática con Dopler (225)
  - 8.1 Porta:
    - Calibre (milímetros).

Área (centímetros cuadrados).

Velocidad máxima de flujo en centímetros por segundo.

Velocidad media de flujo en centímetros por segundo, según cálculo por el método de Ohnishi (Velocidad máxima por 0.57) (225, 227).

Fluctuación del flujo con la respiración.

Índice de congestión máximo y medio en centímetros por segundo, según cálculo de área seccional portal (cm<sup>2</sup>) dividido por velocidad máxima o media según corresponda.

Volumen de flujo máximo y medio en milímetros por minuto, según cálculo de velocidad máxima o media respectivamente por área seccional y por 60.

## 8.2 Arteria hepática:

Velocidad sistólica en centímetros por segundo.

Velocidad diastólica en centímetros por segundo.

Índice de resistencia, según cálculo de velocidad sistólica menos velocidad diastólica y dividido por velocidad sistólica.

Se han comparado los valores obtenidos en la exploración de eco-doppler portal con los considerados normales, según las tablas obtenidas en nuestro medio por Lopez barrio y de Palma (267) para los menores de 40 Kgrs, y las de Moriyasu (228) para los mayores de 40 Kgrs, quedando construida según se muestra en la tabla adjunta.

PESO	CAL PORTA	V. MAX	V. MEDIA	I. CONG MEDIA	I. CONG MAXI M	VOL MAX	VOL MEDIO
5-15	4-7	11-22	6-12	0.012-0.037	0.007-0.021	84-488	48-277
16-24	4-8	16-30	9-17	0.014-0.052	0.008-0.029	211-786	120-448
25-40	6-9	17-34	10-19	0.022-0.063	0.013-0.036	319-957	181-547
>40	9-13	21-36	11-19	0.041-0.099	0.030-0.037	1078-2075	615-1183

#### D) Variables de evaluación gammagráficas

1. Edad en el momento de la realización
2. Morfología hepática, según valoración cualitativa:  
Normal  
Hepatomegalia  
Contorno nodular
3. Incorporación del trazador, según valoración cualitativa:  
Normal  
Retrasada
4. Distribución del trazador:  
Homogénea  
Irregular
5. Aclaramiento del trazador:  
Normal  
Retrasado
6. Retención focal del trazador: Si /No
7. Visualización de conductos biliares secundarios o terciarios:  
Si/No
8. Dilatación y/o ectasia de conducto biliar principal: Si/No
9. Dilatación y/o ectasia de conducto biliar izqdo: Si/No
10. Visualización de vesícula biliar: Si/No
11. Visualización de vía digestiva: Si/No
12. Actividad de fondo aumentada: Si/No
13. Función parenquimatosa afectada: Si/No
14. Variables cuantificadas:  
Tiempo de visualización via digestiva expresado en minutos.  
Tiempo de visualización vesícula biliar expresado en minutos.  
Tiempo máximo para la captación.

Tiempo medio para la captación.

Tiempo máximo para la eliminación.

Tiempo medio para la eliminación.

#### E) Evaluación laparoscópica

Inspección cuidadosa de la superficie hepática, valorando rugosidad, presencia de lobulaciones, atrofia cicatricial, punteado blanquecino y aspecto del borde hepático.

### III) MÉTODO DE ESTUDIO ESTADÍSTICO

Hemos seguido el procedimiento de análisis estadístico siguiente:

#### 1. Tabulación y descripción de las variables

Las hemos agrupados para su descripción en dos grandes grupos:

1.1 Variables que describen la muestra de sujetos estudiados desde un punto de vista general.

1.2 Variables descriptivas de las características de los sujetos relacionadas con la enfermedad hepatobiliar y las pruebas diagnósticas realizadas.

Se ha distinguido entre las variables cualitativas, que se han expresado en frecuencias y porcentajes de ocurrencia, y las variables cuantitativas. Para estas últimas, se ha aplicado en primer término el test de Kolmogorov-Smirnov para clasificarlas según sigan o no una distribución normal. En el

supuesto de que se distribuyan normalmente se expresan los resultados en media aritmética más/menos la desviación típica, recurriendo al percentil 50, acotado por el 25 y 75, para aquellas que se apartan de la referida distribución.

En el caso de las variables cuantitativas eco-doppler que se dispuso de dos medidas, se compararon mediante la prueba T de medias para muestra relacionadas en el caso de variables de distribución normal, y utilizando el test de Wilcoxon en el caso de variables que no siguen una distribución normal.

## 2. Test de hipótesis para enfermedad hepátobiliar

Hemos enfrentado las distintas variables consideradas, con la dicotómica de presentar o no enfermedad hepátobiliar, según consideremos la definición operativa más amplia de enfermedad “definida”, o bien la más estricta de enfermedad “confirmada y probable”. Para las variables cualitativas se han construido las tablas de contingencias y empleado el test de Chi-cuadrado de Pearson, o el exacto de Fischer cuando fue necesario. Para el supuesto de variables cuantitativas de distribución normal, se han comparado las medias utilizando la prueba T de Student para muestras independientes, mientras que para las cuantitativas no normales se ha recurrido a la prueba U de Mann Witney. En todos los supuestos se ha considerado la hipótesis como bilateral y un nivel de significación estadístico superior al 95% ( $p < 0.05$ ).

### 3. Análisis de las pruebas diagnósticas de la enfermedad hepatobiliar

Hemos llevado a cabo dicha evaluación realizando los cálculos de sensibilidad, especificidad, cociente de probabilidad de un resultado positivo y negativo, probabilidad postprueba positiva y negativa (268, 269). Para ello, se han construido las tablas de contingencias con el resultado de aplicar el test prueba a los sujetos, clasificados según presencia o ausencia de enfermedad hepatobiliar confirmada y probable, que se ha tomado como el patrón de referencia. Para efectuar tales cálculos nos hemos ayudado en la hoja de cálculo: Joaquín Primo. H.Cálculo Microsof Excel H.Sagunto.Xls, 2002 disponible en <http://www.redcaspe.org> último acceso 12/05/2003. En primer lugar se han evaluado individualmente los diferentes instrumentos de que disponemos para el diagnóstico; esto es, exploración física y enzimas de citólisis hepática. Para la ecografía y gammagrafía hepatobiliar se han considerado sólo aquellas variables que han resultado discriminante para la enfermedad hepátobiliar. Seguidamente se ha procedido en el supuesto que se aplicaran en forma paralela, con lo que se considera un resultado como positivo cuando algunas de las pruebas así resulta, y negativo cuando todas lo son. Se han construido las curvas ROC correspondientes para establecer valores de corte cuando era adecuado hacerlo.

#### **IV) MÉTODO INFORMÁTICO**

Nos hemos apoyado en un ordenador Fujitsu Siemens con microprocesador Intel Pentium III a 450 MHz y una impresora Laser Canon BJC-2000.

La recogida de datos se ha realizado en la base de datos Microsoft Acces. Para el análisis estadístico de los resultados se ha utilizado el programa SPSS 10.00 y la hoja de cálculo Microsoft Excel para la evaluación de las pruebas diagnósticas. Como procesador de texto se utilizó Microsoft Word 2000. Todas las aplicaciones se ejecutaron bajo el sistema operativo Windows 98.

## **IV. RESULTADOS**

## 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO

Nuestra población de pacientes FQ está compuesta por un total de 144 sujetos estudiados y seguidos desde enero de 1990 y diciembre del 2003, distribuidos en 76 mujeres y 68 varones, de edades comprendidas entre cuatro días y treinta y tres años, edad media de 13.6 años y 7.8 de desviación típica (Tabla 1 y Fig. 1). Los pacientes son originarios en su mayoría de las provincias de Sevilla, Cádiz y Huelva (Tabla 2), y 78 de ellos se diagnosticaron inicialmente en nuestro hospital, mientras que el resto fueron remitidos para seguimiento desde otros hospitales (Tabla 3). La enfermedad se presentó en más de la mitad de los casos antes del mes de edad y en sólo un 25 % lo hizo por encima de los cinco meses (Tabla 4). El síntoma de presentación más frecuente fue las heces anormales y condujo al diagnóstico en más de un tercio de los casos, sobre todo los menores de un año; le siguieron los síntomas respiratorios y la postración por el calor; el íleo meconial se constató en 14 sujetos (9.7 %). La sintomatología de presentación es la que llevó a la sospecha diagnóstica en la mayoría de nuestros pacientes; sólo 7 (4.9%) se diagnosticaron por el antecedente familiar estando asintomáticos, y en un caso el único signo fue hepatoesplenomegalia (Tabla 5); el diagnóstico se confirmó antes del año de edad en más de la mitad de los sujetos y sólo un 25 % no estaba diagnosticado antes de los cinco años (Tabla 4).

Antes de los seis años ya se había iniciado el seguimiento en nuestra unidad de más del 50% de los pacientes, permaneciendo la mitad de ellos más de seis años y completando al menos doce visitas; se perdió el seguimiento de tres pacientes (2.1 %) por cambio de residencia (Tabla 1). Desde antes o en algún momento durante su seguimiento, 107 (74.3%) sujetos presentaron

afectación pancreática, y 106 (73.6%) respiratoria; el fallo de medro ocurrió en casi el 50% y cuando se presentó, lo hizo antes de los seis meses y en asociación con las heces anormales; los síntomas respiratorios, aunque más tardíos que los digestivos, estuvieron ya presentes generalmente en los primeros dos años, al igual que la postración por el calor y los trastornos electrolíticos; el trastorno de la tolerancia oral a la glucosa se diagnosticó en una cuarta parte de los sujetos a una edad media de 17 años (Tabla 6). La mutación más frecuentemente observada es la  $\Delta F508$  en homocigosis (41.5%) o en heterocigosis (36.8%); le sigue a distancia la R334W en heterocigosis (5.7%) y G542X (3.5%); en seis casos (4.3%) no se encontraron ninguna de las mutaciones patológicas investigadas (Tabla 7).

Pese al fallo de medro observado en los primeros seis meses de vida, el estado de nutrición de la mayoría de los pacientes se recuperó hasta valores dentro de la normalidad (Tabla 8). Más de la mitad de la población se colonizó por *Pseudomonas aeruginosa* (55.5%) y la función respiratoria se deterioró hasta tener que proceder al trasplante pulmonar en 14 sujetos (9.7%) a una edad media de 18 años y rango entre 9 y 29 años (Tabla 9). La insuficiencia respiratoria severa y evolucionada es la principal causa de mortalidad y no pudo ser evitada en tres sujetos ni por el trasplante pulmonar (Tabla 10). En dos casos ocurrió precozmente (numeros 128 y 144) y se debió a complicaciones derivadas del íleo meconial. La amiloidosis renal y las complicaciones de la hipertensión portal secundaria a la cirrosis biliar explicaron otros dos éxitus.

## 2. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPATOBILIAR.

En total, 25 pacientes (17.3%) presentaron algún signo de enfermedad hepática, ya sea exploratorio, biológico o histopatológico, distribuidos en 13 mujeres y 12 varones. El diagnóstico se realizó a una edad media de 8.3 años y rango entre 2 meses y 20 años (Tabla 11). La enfermedad se pudo definir exclusivamente sobre la base de los hallazgos exploratorios en 9 casos (6.2%), mientras que la totalidad de ellos tenía alteraciones en la analítica que por sí sólo definían la enfermedad hepática en términos biológicos, salvo el caso que murió prematuramente (caso número 128); este caso se ha incluido sólo sobre la base de las alteraciones histopatológicas encontradas en la necropsia. La enfermedad hepática se pudo confirmar en ocho casos (5.5%) y en siete más la calificamos como altamente probable, aunque no se pudo disponer de la información patológica, sumando así un total de 15 pacientes (10.4%) de enfermedad confirmada o probable. Excepto el caso que se diagnosticó a los 20 años, si bien sólo por alteraciones analíticas, todos los demás lo fueron antes de los 16 años; en cinco casos confirmados o probables la enfermedad se constató ya antes de los cinco años (Tabla 11 y Figura 2).

No se observó diferencias en cuanto a la presentación clínica de la enfermedad FQ en aquellos pacientes que desarrollaron también enfermedad hepática complicativa, ni tampoco en la edad al tiempo de su diagnóstico e inicio del seguimiento clínico y duración del mismo (Figura 3). Excepto en un caso, en el que el síntoma guía fue el hallazgo de hepatoesplenomegalia de forma fortuita, todos los demás pacientes se diagnosticaron de FQ por presentar mayoritariamente síntomas digestivos (19/25; 76%), y en menor proporción, respiratorios (3/25; 12%) (Tabla 12). La mutación  $\Delta F508$  en homo o heterocigosis se observó de forma prácticamente generalizada entre los pacientes hepatópatas y todos también presentaron afectación respiratoria.

En dos casos confirmados de enfermedad hepática (48 y 142) no se pudo demostrar insuficiencia pancreática mediante la cuantificación de la grasa excretada en heces recolectadas durante 72 horas. De los cuatro pacientes hepatópatas que tenían otro hermano afecto de FQ, en dos de ellos que superaban ya los 20 años de edad, no se pudo constatar signos clínicos o biológicos de enfermedad hepática; los hermanos de los otros dos casos fallecieron en otro hospital; uno de ellos se pudo conocer que por causa respiratoria a los siete meses de edad, y no se dispuso de información que aclarase si también habían desarrollado hepatopatía (Tabla 12).

Los signos de enfermedad hepática que se observaron se presentan en la Tabla 13. En 17 pacientes se apreció en alguna ocasión hepato y/o esplenomegalia, pero en sólo 9 (6.2%) podrían definir por sí solo la hepatopatía, que se confirmó en cinco de ellos. La hepatomegalia de consistencia blanda se observó en cuatro casos; tres de forma aislada y transitoria sin que por ello pudieran reunir criterios definitorios de la hepatopatía, ni estar asociada con esplenomegalia; tampoco se constató en aquellos pacientes que posteriormente se confirmara la enfermedad hepática. Por el contrario, la consistencia dura se observó en 10 casos, seis también presentaron esplenomegalia, y en seis de ellos se confirmó la enfermedad hepática. En tres casos la hepatomegalia estaba circunscrita al lóbulo izquierdo, y en un caso dejó de observarse en el seguimiento el agrandamiento del lóbulo derecho, persistiendo el izquierdo. En dos casos de enfermedad hepática confirmada no se apreció visceromegalia. Salvo en el caso necropsiado a los dos meses de edad, no se observó enfermedad hepática colestática neonatal. La enfermedad hepática complicada se observó en sólo cuatro casos (2.8%); en tres casos por sangrado de varices esofágicas que se trataron por esclerosis; la ascitis se apreció en un solo caso. En dos casos se indicó trasplante hepático, realizándose en un caso de forma satisfactoria a la

edad de 10 años y falleciendo el otro con 16 años en lista de espera. No se observó ningún caso de encefalopatía hepática y salvo las acropaquias, los signos cutáneos sugestivos de enfermedad hepática fueron excepcionales (Tabla 14).

En la exploración inicial se observó alteración en enzimas hepáticos en uno de cada cinco pacientes (21.1%), que aunque con oscilaciones se mantuvo en el seguimiento (Tabla 15). Otras alteraciones biológicas como hipoalbuminemia, déficit del complejo protrombínico, leucopenia y plaquetopenia se constataron en no más de un 2% de las determinaciones.

Se realizaron sin complicaciones seis procedimientos de laparoscopia en otros tanto pacientes de edades comprendidas entre 8 y 18 años (Tabla 16). En todos los casos sirvió para establecer un diagnóstico en firme. La apariencia macroscópica resultó diagnóstica de cirrosis hepática en cinco casos, y en uno resultó determinante para el diagnóstico puesto que la muestra tomada para examen microscópico no fue valorable. En cuatro sujetos se observaron lobulaciones de diverso tamaño y en uno sólo existía una rugosidad en superficie. Los cambios de atrofia cicatricial, borde hepático romo y punteado blanquecino en superficie se constató en en todos los pacientes cirróticos. En un paciente la inspección macroscópica del hígado se valoró como normal, correspondiéndose en la microscopía con lesiones inflamatorias mínimas; este paciente disponía de evidencia serológica para infección aguda reciente por virus de Epstein Barr. La apariencia macroscópica resultó concordante con los hallazgos histopatológicos en todos los pacientes. El examen macroscópico realizado en el momento de la necropsia en los dos pacientes fallecidos a corta edad se consideró normal. (Figuras 6 y 7).

Se dispuso del examen histopatológico en 12 pacientes. Salvo en los dos casos necropsiados de corta edad, el estudio se realizó en mayores de ocho años (Tabla 17). Se encontró cirrosis hepática multilobular en todos los casos, si exceptuamos los casos necropsiados, y los dos en los que se apreció otra patología coincidente. En tres casos se obtuvo la muestra mediante punción percutánea, resultando diagnóstica en los tres casos; dos para cirrosis hepática y otro aclarando el diagnóstico de otra patología coincidente. El caso necropsiado a los dos meses de vida, que murió a causa de una sepsis nosocomial, demostró signos de colangitis y colestasis biliar.

### 3. RESULTADOS DE LA ECOGRAFÍA HEPATOBILIAR

En 103/144 (71.5%) pacientes se realizó exploración ecográfica, que se repitió en un plazo de unos tres años en 42/144 (29.2%) y cuyos resultados se recogen en la Tabla 18. La exploración con diferencia más frecuente fue la de normalidad, aunque en algunos sujetos, alrededor de un 10%, la ecoestructura hepática se consideró alterada de forma significativa. La esplenomegalia se observó sólo en seis sujetos, si bien en la segunda exploración resultó ser en proporción más frecuente. La vesícula biliar se consideró normal en alrededor del 60% de las exploraciones; en un caso se apreció una dilatación de colédoco. La litiasis biliar se documentó en un 10% aproximadamente.

En la tabla 19 se resumen los hallazgos observados en la exploración eco-doppler hepática. En 42 pacientes se dispuso de al menos una segunda exploración. El calibre portal aumentó significativamente en la segunda exploración al igual que el peso corporal, y también se observó un aumento del índice de congestión máxima portal. Cuando se consideraron sólo los pacientes con enfermedad hepática “confirmada y probable”, se observó una disminución significativa de la velocidad del flujo sanguíneo en la vena porta en (Tabla 19 bis).

#### 4. RESULTADOS DE LA GAMMAGRAFÍA HEPATOBILIAR

En ninguno de los 86/144 (59.7%) pacientes explorados se pudo concluir el informe de la exploración como normal en todas y cada una de las variables valoradas (Tabla 20). El hallazgo más frecuente, con diferencia, fue la dilatación y la ectasia de la vía biliar principal, que se observó en 62 (72.1%) y 36 (41.9%) sujetos respectivamente; hallazgos que también se extendieron de forma asociada al conducto biliar izquierdo, y haciendo posible la visualización de conductos biliares de segundo orden, aunque esto último en menor proporción. La vesícula biliar no se visualizó en 18 (20.9%) sujetos y en 7 (8.1%) la vía digestiva. En menor proporción se observó un retraso en la incorporación del trazador al parénquima (7%), y otros signos de afectación de la función parenquimatosa (4.7%). La fase parenquimatosa del trazador resultó de una apariencia irregular en 20 (23.3%) casos, sobre todo afectando al lóbulo izqdo. La fase de aclaramiento se valoró como retrasada en 10 (11.6%) sujetos. En la tabla 21 se resumen los resultados de las variables cuantitativas.

Se recogen a modo de ilustración las exploraciones gammagráficas realizadas en dos pacientes: uno con afectación hepática demostrada, y el otro sin signos de enfermedad clínica ni biológica. En el sujeto sin hepatopatía aparente, se aprecia dilatación de la vía biliar principal y la visualización, incluso, de conductos de segundo orden (Figura 8). En las figuras 9 y 10 se muestran las curvas obtenidas, según registro de la actividad a lo largo de la exploración en lóbulo derecho y región hilar, en el mismo sujeto. En la figura 11 se observa una distribución irregular del trazador durante la fase parenquimatosa, sobre todo en lóbulo izquierdo, en el caso de un paciente con cirrosis biliar. Las curvas de actividad-tiempo parenquimatosas (área de interés sobre lóbulo derecho) (Figura 12) y biliar intrahepática (área del hilio

hepático) (Figura 13), muestran diferencias notables con las anteriores. En concreto se observa un enlentecimiento manifiesto tanto de la fase de captación como de eliminación.

## 5. BÚSQUEDA DE FACTORES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD HEPATOBILIAR

Se presenta dicho análisis en las tablas 22 a 25. Se recogen únicamente aquellas variables que o bien han resultado significativas, o que no habiendo sido así, se han considerado de interés por la importancia que se le ha dado en estudios previos o en el contexto de los datos de la investigación.

No se observó diferencia estadísticamente significativa en la edad de gestación ni en el peso al nacimiento y sí con la longitud al nacimiento, aunque este registro sólo estuvo disponible en la cuarta parte de los pacientes. Tampoco existió diferencia por razón de sexo. La presencia de mutación  $\Delta F508$  en homocigosis se asoció con la enfermedad hepática, según se define por criterios más restrictivos. No se observó ninguna asociación consistente con un perfil fenotípico en concreto, y en particular con la presencia de íleo meconial, afectación pancreática o respiratoria; si bien, se observó más frecuentemente la colonización de la vía aérea por *Stafilococcus aureus* y *Heophilus influenzae* entre los pacientes que cumplen los criterios más restrictivos para la hepatopatía. Las acropaquias ocurrieron con más frecuencia entre los enfermos hepáticos, y la visualización en la pared abdominal de la red venosa superficial, se observó, de manera exclusiva en éstos. Tampoco se constató que existieran diferencias en la mortalidad. Ninguna de las variable biológicas consideradas se asoció con enfermedad hepática.

Cuando la ecografía cualitativamente se encontró alterada, se asoció fuertemente con la enfermedad hepática. De igual modo, ocurrió con los hallazgos ganmagráficos de distribución irregular del trazador en la fase parenquimatosa y su aclaramineto retrasado en la fase de eliminación. Entre

las variables cuantitativas ganmagráficas analizadas, se observó un valor discriminativo para los tiempos medios de captación y de eliminación. No se apreció una asociación consistente en los índices de congestión portal, ni en el tiempo para la visualización de la vía digestiva.

En las tablas 26 y 27 se recoge la distribución de los sujetos afectados de enfermedad hepática según los valores eco-doppler considerados como normales. No se ha obtenido ninguna asociación significativa, si bien los pacientes hepatópatas tendieron a agruparse en valores inferiores a los normales para las variables de velocidad de flujo portal y superiores a la normalidad en los índices de congestión portal.

## 6. EVALUACIÓN DE LAS PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO

Se recoge en la tabla 28 los resultados de la evaluación de los instrumentos de diagnóstico empleados. La detección de una hepatomegalia y/o esplenomegalia representó una especificidad del 100% y en consecuencia una probabilidad posttest positiva del 100%. Los cocientes de probabilidad positiva más altos que le siguen son los signos cutáneos de hipertensión portal, la esplenomegalia ecográfica, las alteraciones en la ecoestructura hepática y de la función parenquimatosa tal como se detecta en la gammagrafía cualitativa. La alteración enzimática más específica fue la GGT en comparación con la GPT, y en consecuencia con una probabilidad posttest positiva más alta. Los tiempos medios de captación y de eliminación mayores o iguales a 20.6 minutos y 25.8 minutos, respectivamente, clasificaron de forma significativa a los afectados de hepatopatía confirmada o probable con una sensibilidad para ambos del 87.5% y una especificidad de 85.9% y 73.6% respectivamente (Figuras 4 y 5).

Cuando se combinaron los diferentes métodos de diagnóstico en un análisis paralelo (Tablas 29–31), se observa que al sumar instrumentos se aumenta la sensibilidad y se disminuye progresivamente los cocientes de probabilidad negativos. Así, un examen físico y analítico normal no descarta la enfermedad hepática, mientras que si se le asocia una exploración ecográfica y/o gammagráfica normales, resultan unas probabilidades postprueba negativas menores de 1%.

## V. TABLAS

**TABLA 1. Características generales de la población FQ**

Sexo	76 M (52.8%) 68 V (47.2%)
Edad*	13.6 +/- 7.8
Edad inicio seguimiento	5.6 (1.2 – 11.6)
Tiempo de seguimiento	6.2 (2.8 – 10.6)
Número de visitas (T:1816)	12 (5 – 21)
Pérdida de seguimiento	3 (2.1%)
Mortalidad	17 (11.8%)
Supervivencia	12.6 +/- 8.5
	N:144

\* Edades y tiempo expresado en años, media +/- desviación típica o percentil 50 ( 25 y 75)

**TABLA 2. Lugar de nacimiento**

	N (%)
Sevilla	83 (59.7)
Cadiz	23 (16.5)
Huelva	12 (8.6)
Jaen	7 (5)
Badajoz	4 (2.9)
Otros*	10 (7.2)
Desconocidos	5 (3.5)
N	144 (100)

\*Hasta siete orígenes más

**TABLA 3. Procedencia de los sujetos**

	N (%)
H. Infantil	78 (55.3)
Jerez Frontera	9 (6.4)
H. Valme	8 (5.7)
Jaen	7 (5)
H. Macarena	6 (4.3)
Huelva	5 (3.5)
Otros *	22 (15.6)
Desconocidos	3 (2.1)
N	144(100)

\* Hasta 12 hospitales más

**TABLA 4. Presentación clínica**

	N (%)
Heces anormales	51(35.5)
Sintomas respiratorios persistentes	19 (13.2)
Postración por calor	18 (12.5)
Ileo meconial	14 (9.7)
Bronquitis/Bronquiolitis aguda	14 (9.7)
Bronconeumonía	11 (7.6)
Fallo de medro	9 (6.2)
Atresia ileal	3 (2.1)
Otros*	5 (3.5)
Asociaciones †	14 (9.7)
Edad al inicio clínica ‡	0.97 (0.42 - 5.32)
Edad al diagnóstico ‡	11.5 (4.1 - 57.3)
N	144 (100)

\*Incluye deshidratación, atelectasia lobar, retraso de eliminación de meconio;

†Presencia de más de un sintoma; ‡ Expresado en meses y percentiles 50 (25-75).

**TABLA 5. Síntoma principal**

	N (%)
Heces anormales	53 (36.8)
Síntomas respiratorios persistentes	27 (18.8)
Postración por calor	20 (13.9)
Síntomas respiratorios agudos	12 (8.3)
Antecedente familiar	7 (4.9)
Fallo de medro	6 (4.2)
Atresia ileal	2 (1.4)
Pólipos nasales	2 (1.4)
Otros*	3 (2.1)
N	144

\* Incluye hepatoesplenomegalia, fistula de ano y síndrome oclusivo intestinal repetido

**TABLA 6. Manifestaciones clínicas**

	N (%)	Edad de presentación*
Afectación pancreática	107 (74.3)	
Afectación respiratoria	106 (73.6)	
Heces anormales	107 (74.3)	0.9 (0.3 – 5.4)
Sintomas respiratorios crónicos	106 (73.6)	10.4 (3.6 – 39.3)
Sintomas respiratorios agudos	76 (52.8)	5.2 (2.4 – 24.5)
Fallo de medro †	69 (47.9)	1.2 (0.7 – 4.3)
Postración calor/T. Hidroelectrol.	60 (41.7)	10.8 (5.2 – 19.8)
Trastorno de la tolerancia glucosa	35 (24.3)	196.8 +/- 54
Hepatopatía	25 (17.4)	99.6 +/- 63.6
SOID‡	15 (10.4)	91.2 +/- 55.2
Ileo meconial	14 (9.7)	
Poliposis nasosinusal	11 (7.6)	121.2 +/- 69.6
Prolapso rectal	5 (3.5)	244.8 +/- 154.8
N	144	

\* Expresada en meses; media +/- desviación típica o Percentiles 50 (25 – 75)

† Asociación significativa con heces anormales ( $p < 0.0001$ )

‡ Síndrome pseudooclusivo del intestino distal

**TABLA 7. Mutaciones**

	N (%)
DF 508/DF 508	58 (41.5)
DF 508/R 334 W	8 (5.7)
DF 508/G 542 X	5 (3.5)
DF 508/V 232 D	4 (2.8)
DF 508/N 1303 K	2 (1.4)
DF 508/Otra	8 (5.7)
DF 508/	26 (18.6)
Otras*	23 (16.5)
Negativas	6 (4.3)
Pérdidas	4 (2.7)
N	144

\*Cada una con una frecuencia de uno

**TABLA 8. Valoración estado nutricional**

	Evaluación 1*	Evaluación 2
Edad evaluación	7.6 (2.1 –14)	13.4 +/- 7.13
I.M.C†	16.4 (14.9 – 18.2)	17.7 +/- 2.8
Desviación I.M.C‡	- 0.81 +/- 1.41	- 0.62 +/- 1.01
C. Abs. Grasas §	0.85 (0.68 – 0.95)	0.95 (0.92 – 0.98)
Fermentos pancreáticos	49/144 (34 %)	91/126 (72.2 %)
N	144	129

\* Valores expresados en media +/- desviación típica o percentiles 50 (25-75); † Índice de masa corporal; ‡ Desviación del índice de masa corporal respecto a la desviación típica; § Coeficiente de absorción de grasas.

**TABLA 9. Función respiratoria**

	Frecuencia (%)	Valoración respiratoria*
Afectación respiratoria	106 (73.6)	
Colonización Ps. aeruginosa	80 (55.5)	
Colonización S. aureus	37 (25.6)	
Colonización H. influenzae	16 (11.1)	
Aspergillus Fumigatus	8 (5.5)	
Trasplante Pulmonar	14 (9.7)	
FVC	106 (73.6)	74.9 +/-26.8
FEV1	106 (73.6)	66.3 +/-29.2
TAC Tórax (MB) †	86 (59.7)	13.3 +/-5.9
RX Tórax (C-N) ‡	140 (97.2)	7 (0 – 14.5)
RX Tórax (B) §	141 (97.9)	19 (14 – 25)

\* Expresada media +/- desviación típica o percentiles 50 (25 – 50);

† Puntuación según Meenakshi Bhalla (Valores entre 0 – 25);

‡ Puntuación según Chrispin-Norman (Valores entre 0 – 32);

§ Sistema de puntuación de Brasfield (Valores entre 0 – 25)

TABLA 10. Causa de muerte

Nº de Identidad	Causa	Circunstancias	Edad	Año
128	Sepsis nosocomial*	Trás cierre de ileostomia. Bronconeumonía. Sepsis Enterobacter cloacae	0.18	1996
129	Respiratoria†	I. Respiratoria terminal	33.31	1999
130	Respiratoria	I. Respiratoria terminal P.O inmediato Tx Pulmonar	16.44	1996
131	Respiratoria	I. Respiratoria terminal	18.89	1995
132	Respiratoria	I. Respiratoria terminal P.O inmediato 2º Tx Pulmonar	21.42	1998
133	Respiratoria†	I. Respiratoria terminal	14.58	1993
134	Respiratoria	I. Respiratoria terminal	5.52	1992
135	Respiratoria	I. Respiratoria terminal	3.78	1990
136	Respiratoria‡	I. Respiratoria terminal ABP§	14.62	1995
137	Amiloidosis renal	Síndrome nefrótico Insuficiencia renal terminal	17.13	1993
138	Respiratoria	I. Respiratoria terminal	3.9	1990
139	Respiratoria	I. Respiratoria terminal	9.02	1993
140	Respiratoria	I. Respiratoria terminal	15.57	2000
141	Respiratoria	I. Respiratoria terminal	8.42	1998
142	Hepática	Hipertensión Portal Sangrado varices esofágicas	16.49	1998
143	Respiratoria	Tx Pulmonar siete meses antes	15.61	1998
144	Infarto intestinal*	Ileo meconial. Peritonitis. Sepsis Enterococo fecalis y citrobacter freundii	0.01	1993

\* Determinada mediante necropsia; † En espera de trasplante pulmonar; ‡ Realizada evaluación pretrasplante pulmonar aunque no en lista de espera; § Aspergilosis broncopulmonar; || En espera de trasplante hepático; P.O postoperatorio.

**TABLA 11. Sujetos afectados de enfermedad hepática\***

Nº Iden	Sexo	Edad Diagnóstico	E. DEF	E. EXP	E. BIO	E. CONF	E. PROB
2	M	14.4	X		X		
8	M	7.9	X		X		
9	V	4.9	X		X		
17	V	20.1	X		X		
19	V	8.6	X	X	X	X	
21	M	6.2	X		X		
22	M	8.9	X	X	X	X	
23	V	3.9	X	X	X		X
27	M	12.6	X		X		
48	V	15.9	X		X	X	
60	M	11.2	X		X		
64	M	12.1	X		X	X	
66	V	0.7	X		X		
83	V	13.7	X		X		X
85	V	1.9	X	X	X	X	
98	V	10.1	X		X	X	
102	V	8.9	X	X	X	X	
118	V	4.1	X	X	X		X
122	V	0.7	X	X	X		X
124	M	10.1	X		X		
128	M	0.2	X				
136	M	13.2	X		X		X
138	M	1.6	X	X	X		X
139	M	6.1	X		X		X
142	M	10.2	X	X	X	X	
Total			25	9	24	8	7
(%)			(17.3)	(6.2)	(16.6)	(5.5)	(4.8)

\* Según sea definida; Nº Iden número identificación; E. DEF enfermedad definida por cualquier signo clínico o analítico que sugieran enfermedad hepática; E. EXP enfermedad definida por signos físicos a la exploración; E. BIO enfermedad según anormalidad de la analítica; E. CONF enfermedad demostrada por histopatología; E. Probable enfermedad según signos exploratorios y analíticos sin confirmación histopatológica

**TABLA12. Características de los pacientes con enfermedad hepática FQ**

Nº Identidad	Sexo	Genotipo	Hermanos FQ	Hepatopatía hermanos	Clínica Inicio	Afectación Pancreática	Afectación Respiratoria	Estado vital	Edad U.V*
2	M	ΔF508/G542X	No	-	Heces anormales	Si	Si	Vivo	21.1
8	M	No ID†	No	-	Heces anormales	Si	Si	Vivo	14.6
9	V	Δ508/W1282X	No	-	Heces anormales	Si	Si	Vivo	9.5
17	V	ΔF508/ΔF508	No	-	Heces anormales	Si	Si	Vivo	27.7
19	V	ΔF508/ΔF508	No	-	Heces anormales	Si	Si	Vivo	12
21	M	ΔF508/ΔF508	No	-	Íleo meconial	Si	Si	Vivo	12.8
22	M	ΔF508/ΔF508	No	-	Postración calor	Si	Si	Vivo	10.8
23	V	ΔF508/G548X	No	-	Ileo meconial	Si	Si	Vivo	5.9
27	M	No ID†	No	-	Neumonía	Si	Si	Vivo	20.2
48	V	R334W/No ID	Si	No	Respiratoria	No	Si	Vivo	18.9
60	M	ΔF508/N1303K	No	-	Respiratoria	Si	Si	Vivo	18.8
64	M	ΔF508/ΔF508	No	-	Heces anormales	Si	Si	Vivo	20.2
66	V	ΔF508/ΔF508	No	-	Heces anormales	Si	Si	Vivo	3.9
83	V	ΔF508/ΔF508	No	-	Heces anormales	Si	Si	Vivo	21.4
85	V	ΔF508/ΔF508	No	-	Heces anormales	Si	Si	Vivo	10.9§
98	V	ΔF508/ΔF508	No	-	Ileo meconial	Si	Si	Vivo	18.8
102	V	ΔF508/ΔF508	Si	No	Fallo de medro	Si	Si	Vivo	17.1
118	V	ΔF508/ΔF508	No	-	Atresia ileal	Si	Si	Vivo	6
122	V	ΔF508/No ID†	No	-	Postración calor	Si	No	Vivo	2.1
124	M	ΔF508/ΔF508	No	-	Heces anormales	Si	Si	Vivo	12.1
128	M	No disponible	No	-	Ileo meconial	Si	Si	Exitus	0.18
136	M	No disponible	Si	Desconocido‡	Heces anormales	Si	Si	Exitus	14.6
138	M	No disponible	No	-	Heces anormales	Si	Si	Exitus	3.9
139	M	ΔF508/ΔF508	Si	Desconocido‡	Fallo de medro	Si	Si	Exitus	4.1
142	M	ΔF508/No ID†	No	-	Hepatoesplenomegalia	No	Si	Exitus	16.5

- U.V última visita; † No Identificada; ‡ Hermano fallecido de FQ en otro hospital en situación hepatológica desconocida; § Edad al tiempo del trasplante hepático (14.7 años al cierre del periodo de análisis)

**TABLA 13. Signos de Enfermedad Hepática**

Nº Ident*	Visita 1		Visita 2		O.Visita		Esplenomegalia			Sangrado Varices	Ascitis	EHC
	LD	LI	LD	LI	LD	LI	V.1	V.2	O.V			
6	Bl	X										
9	Bl				Bl	X						
19	Dn	X	Dn	X	Dn	X	X	X	X	X		X
22						D				X		X
23	D	X	D	X	D	X	X	X	X			
48												X
64										X		X
83					D							
85	D	X	D	X		D	X	X	X	X		X
98												X
102					D					X		X
114	Bl	X										
117	Bl	X										
118				D		D						
122						D						
138			D	X	D							
139						D						
142				D		D		X	X	X	X	X
18/144 (12.5%)	7/144 (4.8)	7/144 (4.8)	4/137 (2.9)	6/137 (4.3)	6/132 (4.5)	9/132 (6.8)	3/144 (2.1)	4/137 (2.9)	7/132 (5.3)	3/144 (2.1)	1/144 (0.7)	8/144 (5.5)

LD lóbulo derecho; LI lóbulo izquierdo; V.1 visita 1; V.2 visita 2; O.V otra visita; D consistencia dura; Dn dura nodular; Bl consistencia blanda; EHC denota enfermedad hepática confirmada; \* Número de identidad de los

**TABLA 14. Otros signos de Enfermedad Hepática**

	Frecuencia %	
Arañas vasculares	1	0.7
Eritema palmar	0	0
Circulación colateral venosa de la pared abdominal	4	2.8
Acropaquias	26	18.1
Encefalopatía	0	0

**TABLA 15. Alteraciones Biológicas**

	Visita 1*	Visita 2	Otras Visitas
Bil. Directa > 0.42 mg/dL	4/127 (3.1)	13/98 (13.2)	11/151 (7.3)
GPT >48 UI/L	30/142 (21.1)	28/137 (20.4)	24/198 (12.1)
GGT>60 UI/L	8/137 (5.8)	10/136 (7.4)	
Albúmina < 35 g/L	3/128 (2.3)	5/122 (4.1)	2/158 (1.2)
Act. Protrombina < 70%	2/129 (1.5)	2/124 (1.6)	9/164 (5.4)
Leucocitos < 4500/mcL	2/130 (1.5)	3/126 (2.3)	5/165 (3)
Plaquetas < 130000/mcL	1/129 (0.7)	2/126 (1.5)	1/165 (0.6)

\*Resultados expresados en número de sujetos con el hallazgo sobre el total de determinaciones y porcentaje correspondiente. Visita 1 es la primera evaluación; Visita 2 es la última si las demás son normales y la segunda si la primera es anormal; Otras Visitas representan los hallazgos anormales en al menos una de las demás determinaciones efectuadas.

TABLA16. **Laparoscopia**

Nº Identidad	Edad (Años)	Lobulaciones	Atrofia cicatricial	Borde romo	Punteado blanquecino	Histopatología
22	8.9	X	X	X	X	No valorable
48	17.2	-	X	X	X	Cirrosis hepática
64	18.5	X	X	X	X	Cirrosis hepática
77	17.4	-	-	-	-	Lesiones inflamatorias mínimas
85*	10.6	X	NE	X	NE	Cirrosis hepática
98	17.1	X	X	X	X	Cirrosis hepática
102	15.1	X	X	X	X	Cirrosis hepática
128†	0.2	-	-	-	-	Colangitis y trombos biliares
144†	0.01	-	-	-	-	Cambios inespecíficos
N: 9						

NE significa no especificado; \* Examen macroscópico en la necropsia a los dos meses y cuatro días de vida respectivamente; † Examen en la laparotomía al realizar el trasplante hepático en otro hospital.

TABLA 17. **Histopatología Hepática**

Nº Identidad*	Edad (años)	Procedimiento	Resultado	E. Hepática cierta†
19	8.6	Punción	Cirrosis hepática	X
22	8.9	Laparoscopia	No valorable‡	X
48	17.2	Laparoscopia	Cirrosis hepática	X
64	18.5	Laparoscopia	Cirrosis hepática	X
75	18.7	Punción	Hepatitis crónica VCH	
77	17.4	Laparoscopia	Lesiones inflamatorias mínimas	
85	10.6	Laparotomía	Cirrosis hepática	X
98	17.1	Laparoscopia	Cirrosis hepática	X
102	15.1	Laparoscopia	Cirrosis hepática	X
128	0.2	Necropsia	Colangitis y trombos biliares	
142	11.4	Punción	Cirrosis hepática	X
144	0.01	Necropsia	Hematopoyesis, esteatosis y congestión venosa periportal	
N:12 (8.3%)				

\* Sujetos especificados por número de estudio; † Enfermedad hepática cierta asociada a Fibrosis Quística;

‡ Diagnóstico por laparoscopia y signos clínicos y/o biológicos

**TABLA 18. Ecografía Hepátobiliar**

	Evaluación 1*	Evaluación 2
Edad	11.8 +/- 6.3†	15.4 +/- 6.3
Morfología		
Normal	90 (87.4)	36 (85.7)
Hepatomegalia	6 (5.8)	2 (4.8)
Nodular	3 (3.9)	2 (4.8)
Nodular/Hepatomegalia	3 (2.9)	2 (4.8)
Ecogenicidad		
Iso	91 (88.3)	38 (90.5)
Heterogénea	9 (8.7)	3 (7.1)
Hiperecogénica	3 (2.9)	1 (2.4)
Esplenomegalia	6 (5.8)	6 (14.3)
Morfología vesícula		
Normal	63 (61.2)	28 (66.7)
Pequeña	15 (14.6)	4 (9.5)
No visible	11 (10.7)	6 (14.3)
Contraída	10 (9.7)	
Dilatada	1 (1)	1 (2.4)
Dilatación colédoco	1 (1)	
Pared gruesa	1 (1)	1 (2.4)
Piriforme	3 (1)	3 (4.8)
Litiasis biliar	8 (7.8)	6 (13)
Múltiples	3 (2.9)	2 (4.8)
Barro biliar	1 (1)	1 (2.4)
Uno	2 (1.9)	3 (7.1)
Dos	1 (1)	
Total sujetos (%)	103 (71.5)	42 (29.2)

\* Resultados especificados en número con el hallazgo y porcentaje correspondiente; † Expresado en la edad media +/- desviación típica en años al tiempo de la evaluación.

**TABLA 19. Resultados Eco-Doppler Hepática**

VARIABLES*	N	Exploración 1 †	N	Exploración 2	Valor p
Edad	42	12 +/- 5,2	42	15,4 +/- 5,4	0.000
Peso	42	38.4 +/- 14.8	42	42.9 +/- 15.4	0.011
<b>Vena Porta</b>					
Calibre	39	8 +/- 2.3	39	9.1 +/- 2.9	0.028
Area	38	0.83 +/- 0.46	38	0.93 +/- 0.4	0.225
Velocidad máxima	38	14 (12 – 16.7)	38	12.7 +/- 3.3	0.059
Velocidad media	38	7.9 (6.4 – 9.5)	38	7.3 +/- 1.9	0.085
I. Congestión Max	38	0.059 +/- 0.038	38	0.078 +/- 0.039	0.033
I. Congestión Md.	38	0.123 +/- 0.127	38	0.137 +/- 0.069	0.582
Volumen máximo	38	599 (385.– 1038)	38	712 +/- 363	0.811
Volumen medio	38	341 (218– 575)	38	414 +/- 212	0.960
<b>Arteria Hepática</b>					
Velocidad sistólica	31	28 (20-32)	31	30.6 +/- 9.2	0.552
Velocidad diastólica	31	6.6 +/- 2.7	31	8 +/- 3.1	0.080
Indice de resistencia	31	0.75 +/- 0.09	31	0.73 +/- 0.08	0.379

\*Unidades de la forma: Peso, Kgrs; Calibre Porta, centímetros (cms); Área, cms<sup>2</sup>; Velocidad, cms/sg; I.Congestión, cms x sg; Volumen, mililitro/minuto. I. Congestión Max. significa índice de congestión máxima; I. Congestión Md. significa índice de congestión media; †Resultados expresados en media +/- desviación típica o percentiles 50 (25 - 75).

TABLA 19 bis. **Resultados Eco-Doppler Hepática**

VARIABLES*	N	EXPLORACIÓN 1 †	N	EXPLORACIÓN 2	VALOR P ‡
Edad	7	11.8+/-2.7	7	14.9+/-3.2	0.001
Peso	7	37.1+/-8.7	7	46.1+/-9.6	0.08
<b>Vena Porta</b>					
Calibre	5	8.8+/-1.6	5	12.6+/-4.6	0.196
Area	5	0.91+/-0.42	5	1.1+/-0.56	0.672
Velocidad máxima	5	13.6+/-1.3	5	10.6+/-2.5	0.013
Velocidad media	5	7.7+/-0.7	5	6+/-1.4	0.013
I. Congestión Max	5	0.066+/-0.029	5	0.109+/-0.059	0.337
I. Congestión Md.	5	0.117+/-0.051	5	0.192+/-0.104	0.337
Volumen máximo	5	760+/-381	5	693+/-396	0.814
Volumen medio	5	427+/-212	5	395+/-225	0.836
<b>Arteria Hepática</b>					
Velocidad sistólica	4	32+/-22	4	35+/-8.5	0.774
Velocidad diastólica	4	8.2+/-2.6	4	6.5+/-2	0.188
Indice de resistencia	4	0.69+/-0.09	4	0.81+/-0.03	0.135

\*Unidades de la forma: Peso, Kgrs; Calibre Porta, centímetros (cms); Área, cms<sup>2</sup>; Velocidad, cms/sg; I.Congestión, cmsx sg; Volumen, mililitro/minuto. I.Congestión Max. significa índice de congestión máxima; I. Congestión Md. significa índice de congestión media; †Resultados expresados en media +/- desviación típica o percentiles 50

**TABLA 20. Gammagrafía Hepatobiliar**

	Frecuencia (%)
Edad	11.6 +/- 6.5*
Hepatomegalia	37 (57)
Contorno nodular	1 (1.2)
Incorporación del trazador	
Normal	80 (93)
Retrasado	6 (7)
Distribución del trazador	
Homogénea	65 (75.6)
Irregular	20 (23.3)†
Hipocaptación focal	1 (1.2)
Aclaramiento del trazador	
Normal	76 (88.4)
Retrasado	10 (11.6)
Visualización conductos 2°	14 (13.3)
Dilatación vía biliar principal	62 (72.1)
Ectasia vía biliar principal	36 (41.9)
Dilatación conducto biliar izquierdo	43 (50)
Ectasia conducto biliar izquierdo	31 (36)
Conductos biliares irregulares	1 (1.2)
Actividad de fondo aumentada	4 (4.7)
Función parenquimatosa afectada	2 (2.3)
Visualización vesícula biliar	
Si	68 (79.1)
No	18 (20.9)
Visualización vía digestiva	
Si	79 (91.9)
No	7 (8.1)
Total sujetos (%)	86 (100)

\* Expresado en la edad media +/- desviación típica en años al tiempo de la evaluación; † Lóbulo izquierdo afectado exclusivamente en 8/20 pacientes.

**TABLA 21. Resultados Gammagrafía (Var. cuantitativas)**

	N (%)	Valores*
Tiempo Vesícula biliar	68 (79)	13 (10 – 16)
Tiempo Via digestiva	79 (91.8)	22.13 +/- 13.1
Tiempo Maxima Captación	80 (93)	8 (6 – 10.5)
Tiempo Medio Captación	79 (91.8)	16 (13 – 19.2)
Tiempo Maximo Eliminación	78 (90.6)	16.3 +/- 7.3
Tiempo Medio Eliminación	76 (88.3)	22 (17.3 – 29.3)

\* Expresado en media +/- desviación típica o percentiles 50 (25 –75) según sea variable normal o no. Unidades de tiempo en minutos

**TABLA 22. Variables cualitativas asociadas a E. Hepática (I)**

Variable	N	E.Hepática*		Valor de p
		Si†	No†	
Exitus	17/144	20	10.1	0.177
Ileo meconial	14/144	16	8.4	0.266
Afect. Pancreática	107/144	92	70.6	0.025
Afect. Respiratoria	106/144	92	69.7	0.024
DF508/DF508	58/140	59.1	38.1	0.098
Ecohepatomorfología alterada				
Evaluación 1	13/103	38.1	6.1	0.001
Evaluación 2	6/42	33.3	6.7	0.046
Ecohepatogenicidad alterada				
Evaluación 1	12/103	52.4	1.2	0.000
Evaluación 2	4/42	33.3	-	0.004
Esplenomegalia‡				
Evaluación 1	7/103	28.6	1.2	0.000
Evaluación 2	6/42	41.7	3.3	0.005
Incorporación trazador retrasada§	6/86	13.3	5.6	0.280
Distribución del trazador alterada§	20/86	53.3	16.9	0.005
Aclaramiento trazador retrasado§	10/86	33.3	7	0.013
Función parenquimatosa alterada§	2/86	13.2	-	0.029
Visualización via digestiva§	79/106	73.3	95.8	0.016
Colonización S. Aureus	37/143	40	22.9	0.084
Colonización H. Influenzae	16/143	20	9.3	0.158
Acropaquias	26/144	40	13.4	0.004
Venas pared abdominal	4/144	12	0.8	0.017
Sangrado varices	3/142	12	-	0.005

\* Presencia de enfermedad hepática definida; † Porcentaje con o sin la característica

‡ Según evaluación ecográfica; § Según la evaluación gammagráfica

**TABLA 23. Variables cualitativas asociadas a E. Hepática (II)**

Variable	N	E. Hepática*		Valor de p
		Si†	No†	
Exitus	17/144	26.7	10.1	0.080
Ileo meconial	14/144	13.3	9.3	0.641
Afect. Pancreática	107/144	86.7	72.9	0.355
Afect. Respiratoria	106/144	93.3	71.3	0.117
DF508/DF508	58/140	69.2	38.6	0.041
Ecohepatomorfología alterada				
Evaluación 1	13/103	53.8	6.7	0.000
Evaluación 2	6/42	57.1	5.7	0.004
Ecohepatogenicidad alterada				
Evaluación 1	12/103	69.2	3.3	0.000
Evaluación 2	6/42	57.1	5.7	0.004
Esplenomegalia‡				
Evaluación 1	7/103	46.2	1.1	0.000
Evaluación 2	6/42	71.4	2.9	0.000
Incorporación trazador retrasada§	6/86	25	5.1	0.094
Distribución trazador alterada§	20/86	87.5	16.7	0.000
Aclaramiento trazador retrasado§	10/86	62.5	6.4	0.000
Función parenquimatososa alterada§	2/86	25	-	0.008
Visualización via digestiva§	79/86	75	93.6	0.126
Colonización S. Aureus	37/143	53.3	22.7	0.024
Colonización H. Influenzae	16/143	33.5	8.6	0.014
Acropaquias	26/144	40	15.5	0.031
Venas pared abdominal	4/144	12	0.8	0.017
Sangrado varices	3/142	12	-	0.050

\* Enfermedad hepática confirmada y probable; † Porcentaje según la característica; ‡ según evaluación ecográfica; § Según evaluación gammagráfica.

TABLA 24. Variables cuantitativas asociadas a E.Hepática \* (I)

Variable	Enfermos†	No Enfermos†	Valor de p
Edad gestación	21/40(37.5-42)	103/40(39-41)	0.953
Peso nacimiento	24/3123+/-488	105/3215+/-484	0.407
Longitud nacimiento	6/48+/-1.4	26/50.1 +/- 1.7	0.011
Edad al inicio clínica FQ	25/0.06(0.02-0.37)	119/0.08(0.03-0.44)	0.299
Edad al diagnóstico FQ	25/1.1(0.35-4)	119/0.92(0.34-4.9)	0.887
Edad inicio seguimiento	25/6.7(4.4-9.5)	119/5.2(1.1-12.2)	0.451
Tiempo de seguimiento	25/4.8(2.9-11.8)	119/6.2(2.8-10.5)	0.964
Bilirrubinemia directa	22/0.19(0.14-0.29)	105/0.15(0.1-0.2)	0.041
Actividad GPT	24/50(31-70)	118/23(17-32)	0.000
Actividad GGT	24/44(29-66)	116/13(9-16)	0.000
Actividad de Protrombina	19/88+/-9	109/92+/-11	0.179
Contaje Plaquetario‡	16/265+/-103	110/391+/-107	0.023
I. Congestión Máxima			
Evaluación 1	16/0.050+/-0.024	79/0.060+/-0.037	0.197
Evaluación 2	10/0.102+/-0.048	28/0.068+/-0.032	0.018
I. Congestión Media			
Evaluación 1	16/0.082(0.065-0.121)	79/0.11(0.054-0.15)	0.551
Evaluación 2	10/0.181+/-0.084	28/0.121+/-0.057	0.017
Tiempo Máximo Captación	14/8(6-11)	66/8(6-10.2)	0.980
Tiempo Medio Captación	14/18.8(14.6-36.8)	65/15.5(12.8-18.7)	0.021
Tiempo Máximo Eliminación	14/17.2+/-6.3	64/16.1+/-7.5	0.521
Tiempo Medio Eliminación	13/28.4(18.9-42.2)	63/21.4(16.1-22.7)	0.050
Tiempo Visualización via digestiva	11/19.3+/-12.2	68/22.5+/-13.2	0.455

\* Enfermedad hepática definida (N: 25/144); † Se expresa el valor de N y media +/- desviación típica o percentiles 50 (25-75); ‡ Recuento expresado en número/10<sup>-9</sup> Litros

TABLA 25. Variables cuantitativas asociadas a E. Hepática\* (II)

Variable	Enfermos†	No Enfermos†	Valor de p
Edad gestación	13/40(36.5-42)	111/40(39-41)	0.694
Peso nacimiento	15/3246+/-503	114/3191+/-484	0.681
Longitud nacimiento	4/48+/-1.8	28/49.9+/-1.7	0.050
Edad al inicio clínica FQ	15/0.06(0.005-0.41)	129/0.08(0.03-0.4)	0.596
Edad al diagnóstico FQ	15/2.3(0.46-4.1)	1290.9(0.3-4.7)	0.528
Edad inicio seguimiento	15/6.7(5.1-9.2)	129/5.2(1.1-12.1)	0.404
Tiempo de seguimiento	15/4.5(1.8-11.7)	129/6.3(2.8-10.5)	0.596
Bilirrubinemia directa	14/0.19+(0.14-0.29)	113/0.15(0.1-0.2)	0.086
Actividad GPT	15/63(31-75)	127/24(17-36)	0.000
Actividad GGT	14/58(32-95)	123/10-17)	0.000
Actividad de Protrombina	14/87+/-9	115/91+/-10	0.156
Contaje Plaquetario‡	12/295+/-114	117/322+/-94	0.344
I. Congestión Máxima			
Evaluación 1	8/0.052+/-0.031	87/0.059+/-0.036	0.601
Evaluación 2	5/0.109+/-0.059	33/0.073+/-0.034	0.050
I. Congestión Media			
Evaluación 1	8/0.078(0.059-0.142)	87/0.1(0.058-0.14)	0.658
Evaluación 2	5/0.192+/-0.104	33/0.128+/-0.060	0.052
Tiempo Máximo Captación	8/8.5(7.2-12.2)	72/8(6-10.7)	0.433
Tiempo Medio Captación	8/35.4(21.3-40.1)	71/15.1(12.9-18.7)	0.000
Tiempo Máximo Eliminación	8/21.8+/-3.7	70/15.7+/-7.8	0.003
Tiempo Medio Eliminación	8/36.6(26.6-67.6)	68/21(16.2-27.5)	0.001
Tiempo Visualización via digestiva	6/26.3+/-12.3	78/21.7+/-13.2	0.420

\* Enfermedad hepática confirmada y probable (N: 15/144); † Se expresa el valor de N y media +/- desviación típica o percentiles 50 (25-75); ‡ Recuento expresado en número/10<sup>-9</sup> Litros.

**TABLA 26. Enfermedad Hepática\* y Eco-Doppler Portal**

Variable	N	< VN	VN	> VN†	Significación
Calibre	9/96	2	5	2	NS
Velocidad Máxima	9/97	9	0	0	NS
Velocidad Media	9/97	9	0	0	NS
I. Congestión Máxima	8/95	1	0	7	NS
I. Congestión Media	8/95	1	0	7	NS
Flujo Máximo	8/95	3	4	1	NS
Flujo Medio	8/92	3	1	4	NS
Totales	15/144				

\* Hepatopatía confirmada y probable; † Distribución de los sujetos según tengan valores de las variables <, = ó > a los considerados normales; VN es valor normal; NS es no significativa.

**TABLA 27. Enfermedad Hepática\* y Eco- Doppler Portal**

Variable	N	< VN†	VN	> VN	Significación
Calibre	16/96	7	8	2	NS
Velocidad Máxima	17/97	14	2	1	NS
Velocidad Media	17/97	14	2	1	NS
I. Congestión Máxima	16/95	1	0	15	NS
I. Congestión Media	16/95	1	5	10	NS
Flujo Máximo	16/95	7	7	2	NS
Flujo Medio	16/92	7	2	7	NS
Totales	25/144				

\* Hepatopatía definida; † Distribución de los sujetos según tengan valores de las variables <, = ó > a los considerados normales; VN es valor normal; NS es no significativa.

TABLA28. Evaluación de las Pruebas Diagnósticas de la Enfermedad hepática (I)

Prueba	S	E	VPP	VPN	FP	FN	CPP	CPN	PPP	PPPP	PPPN
Hepatomegalia 1*	20	96.9	42.9	91.2	3.1	80	6.4	0.83	10.4	42.8 (6.2 – 79)	8.7 (4 – 13.5)
Hepatomegalia 2*	40	100	100	0	0	60	∞	0.6	10.4	100	7.4 (2 – 11.9)
Esplenomegalia 1*	20	100	100	91.5	0	80	∞	0.8	10.4	100	8.5 (3.9 – 13.1)
Esplenomegalia 2*	26.7	100	100	91.7	0	73.3	∞	0.73	10.4	100	7.8 (3.4 – 12.3)
Signos cutáneos†	40	84.5	23.1	92.4	15.5	60	2.6	0.71	10.4	23 (6.9 – 39.2)	7.6 (2.8 – 12.4)
Signos H. Portal‡	33.3	99.2	83.3	92.8	0.8	66.7	43	0.67	10.4	83.3 (53.5-113)	7.2 (2.9-11.6)
GPT elevada	60	83.5	30	94.6	16.5	40	3.6	0.48	10.4	29.6 (13.3 – 46)	5.3 (1.1 – 9.6)
GGT elevada	35.7	97.6	62.5	93	2.4	64.3	14.6	0.66	10.4	63 (29.5 – 96.4)	7.1(2.7 – 11.5)
Ecomorfología §	53.8	93.3	53.8	93.3	6.7	46.2	8.1	0.49	10.4	48 (21.2- 75.6)	5.4 (0.7 – 10.1)
Ecogenicidad §	69.2	96.7	75	95.6	3.3	30.8	20.7	0.32	10.4	70.7 (45 – 96.4)	3.6 (- 0.2 – 7.4)
Esplenomegalia§	46.2	98.9	85.7	92.7	1.1	53.8	41.5	0.54	10.4	83 (55 – 110.8)	5.9 (1.2 - 10.7)
Distr. Irregular	87.5	83.3	35	98.5	16.7	12.5	5.2	0.15	10.4	37.4 (56.6 – 59)	1.7 (-1.4 – 4.8)
Aclar. Retrasado	62.5	93.6	50	96.1	6.4	37.5	9.7	0.4	10.4	53.1 (22.2 – 84)	4.4 (- 0.2 – 9.1)
Alt. Parenquima	25	100	100	92.9	0	75	∞	0.75	10.4	100	8 (2.2-13.8)
T. Md. Captación	87.5	85.9	41.2	98.4	14.1	12.5	6.21	0.15	10.4	41.9 (18.4 – 65)	1.7 (- 1.5 – 4.8)
T. Md. Eliminac	87.5	73.5	28	98	26.5	12.5	3.31	0.17	10.4	27.7 (10.2 – 45)	1.9 (- 1.8 – 5.7)

\* Exploración física primera o segunda; † Incluyen acropaquias, eritema palmar y arañas vasculares; ‡ Signos de Hipertensión portal incluyen circulación venosa colateral en abdomen marcada y ascitis; § Referido a la morfología alterada (aumento de tamaño y/o nodularidad), ecogenicidad alterada (heterogenicidad y/o hiperecogenicidad) y esplenomegalia valorados por ecografía. || Referida a las variables cualitativas gammagráficas de distribución, aclaramiento y afectación parenquimatosas, y las de tipo cuantitativo de Tiempo medio de captación (T. Md. Captación > ó = 20.6 minutos), y Tiempo medio de eliminación (T. Md. Eliminac. > ó = 25.8 minutos); GPT glutamil pirúvico transaminasa; GGT gammaglutamiltranspeptidasa; S sensibilidad; E especificidad; VPP valor predictivo positivo; VPN valor predictivo negativo; FP falsos positivos; FN falsos negativos; CPP coeficiente de probabilidad positivo; CPN coeficiente de probabilidad negativo; PPP probabilidad preprueba; PPPP y PPPN probabilidad posprueba de un resultado positivo o negativo e intervalos de confianza

TABLA 29. Evaluación de las Pruebas Diagnósticas de la Enfermedad Hepática (II)\*

	S	E	CPP	CPN	PPP	PPPP	PPPN
Hepatomegalia + Signos H. Portal †	41	97	13.4	0.6	10.4	61	7
GPT elevada + GGT elevada	74	81	4	0.31	10.4	32	4
Hepatomegalia + GPT elevada	68	82	3.69	0.39	10.4	30	4
Ecomorfología + Ecogenicidad ‡	86	90	8.77	0.16	10.4	50	2
Ecomorfología + Ecogenicidad + Esplenomegalia ‡	92	89	8.41	0.08	10.4	49	1
Distr. Irregular + Aclar. Retrasado §	95	78	4.32	0.06	10.4	33	1
T. Md. Captación + T. Md. Eliminac.	97	61	2.49	0.05	10.4	22	1
Hepatomegalia + Signos H. Portal + Gamma alterada cualitativas	98	74	3.79	0.02	10.4	31	0
GPT + GGT elevadas + Eco alterada	98	72	3.51	0.03	10.4	29	0
GPT + GGT elevadas + Gamma alterada cualitativas	99	60	2.46	0.02	10.4	29	0
Eco alterada + Gamma alterada cualitativa	100	69	3.26	0.01	10.4	27	0
GPT + GGT elevadas + Eco alterada + Gamma alterada cualitativa	100	56	2.27	0.00	10.4	21	0
Hepatomegalia + Signos de H. Portal + GPT + GGT elevadas + ECO y Gamma alteradas	100	54	2.19	0.00	10.4	21	0

\* Aplicadas en paralelo y según los hallazgos en la primera exploración; † Hipertensión portal según exploración física; ‡ Ecoestructura hepática alterada; § Incluye variables gammagráficas de distribución irregular y aclaramiento retrasado; || Tiempo medio de captación (T. Md. Captación > ó = 20.6 minutos), y Tiempo medio de eliminación (T. Md. Eliminac. > ó = 25.8 minutos; S Sensibilidad; E Especificidad; CPP Coeficiente de probabilidad positivo, CPN Coeficiente de probabilidad negativo; PPP probabilidad preprueba; PPPP y PPPN Probabilidad posprueba positiva o negativa; GPT Glutamyl pirúvico transaminasa; GGT Gammaglutamiltranspeptidasa; ECO Ecografía; Gamma Gammagrafía.

**TABLA 30. Evaluación de las Pruebas Diagnósticas de la Enfermedad Hepática (III)\***

	S	E	VPP	VPN	FP	FN	CPP	CPN	PPPP	PPPN
Examen Físico	53.3	81.4	25	93	18.6	46.7	2.87	0.57	25 (10 – 40)	6 (2 – 11)
GPT ó GGT elevada	66.7	81.5	30.3	95.3	18.5	33.3	3.59	0.41	29 (14 – 45)	5 (1 – 10)
Ecografía alterada	69.7	91.1	52.9	95.7	8.9	30.8	7.79	0.34	47 (23 – 71)	4 (0 – 8)
Gammagrafía alterada	100	51.4	19	100	48.6	0	2.06	-	19 (7 – 34)	-

\* Cuando se considera los hallazgos por separados del examen físico, alteraciones biológicas, o alteraciones en las variables cualitativas ecográficas (Ecoestructura hepática y esplénica) y gammagrafías (Distribución irregular y aclaramiento retrasado); S Sensibilidad; E Especificidad; CPP Coeficiente de probabilidad positivo, CPN Coeficiente de probabilidad negativo; PPP probabilidad preprueba; PPPP y PPPN Probabilidad posprueba positiva o negativa; GPT Glutamyl pirúvico transaminasa; GGT Gammaglutamiltranspeptidasa

**TABLA 31. Evaluación de las Pruebas Diagnósticas de la Enfermedad Hepática (IV)\***

	S	E	CPP	CPN	PPPP.	PPPN
Examen Físico + GPT ó GGT elevada.	84	66	2.5	0.23	23	3
Examen Físico + Bioquímica Hepática + Eco alterada	95	54	2.05	0.1	19	1
Examen Físico + Bioquímica Hepática + Eco alterada + Gammagrafía alterada	100	28	1.38	0.00	14	0

\* Cuando se van considerando en paralelos diferentes hallazgos en el examen físico, alteraciones biológicas, o alteraciones en las variables cualitativas ecográficas (Ecoestructura hepática y esplénica) y gammagrafías (Distribución irregular y aclaramiento retrasado); S Sensibilidad; E Especificidad; CPP Coeficiente de probabilidad positivo, CPN Coeficiente de probabilidad negativo; PPP probabilidad preprueba; PPPP y PPPN Probabilidad posprueba positiva o negativa; GPT Glutamil pirúvico transaminasa; GGT Gammaglutamiltranspeptidasa

## **VI. GRÁFICOS E IMÁGENES**

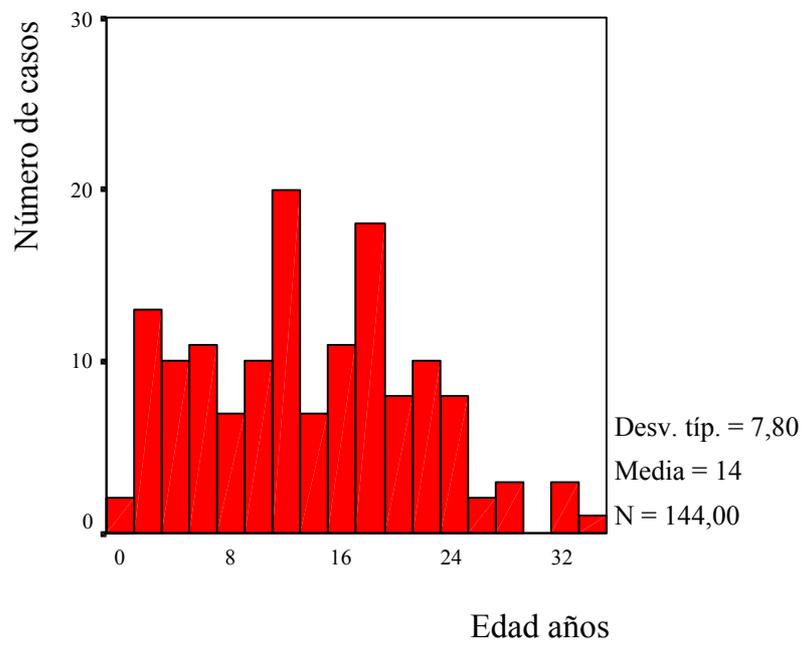


Figura 1 Distribución Edad Población

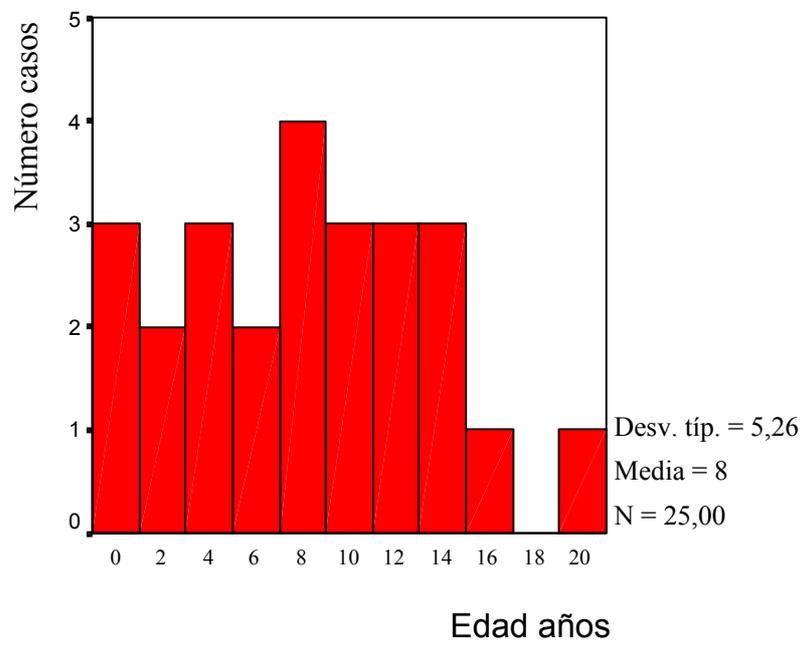


Figura 2. Edad Diagnóstico Hepatopatía

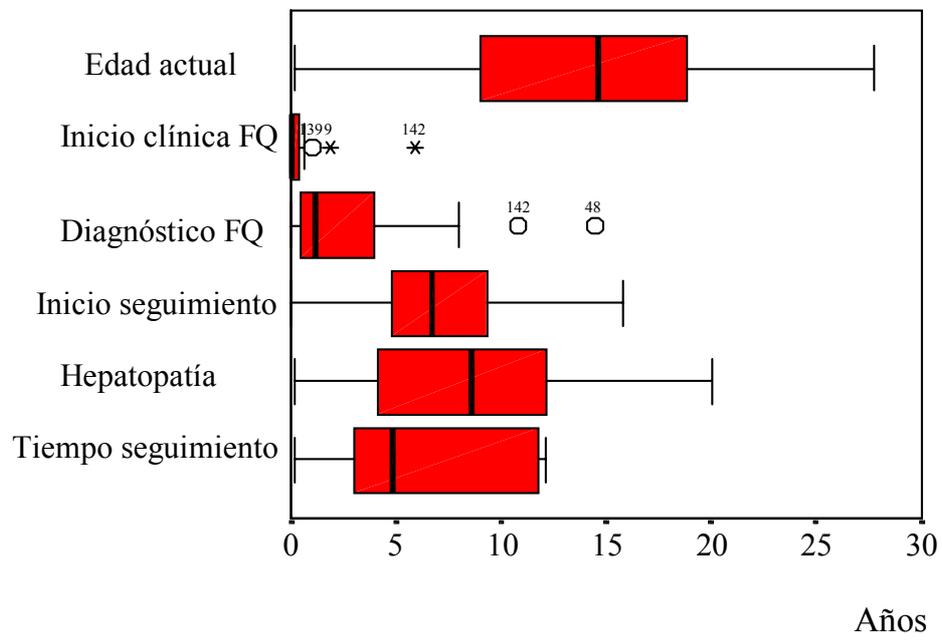


Figura 3. Cronología observación de pacientes

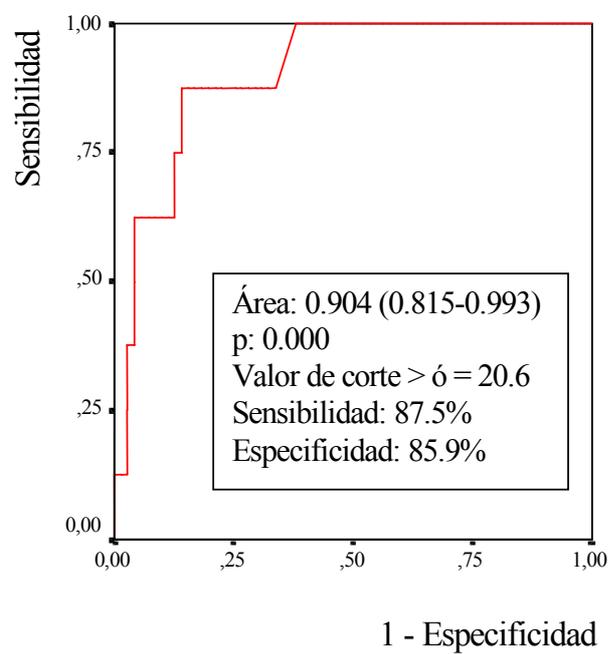


Figura 4. Tiempo medio de captación

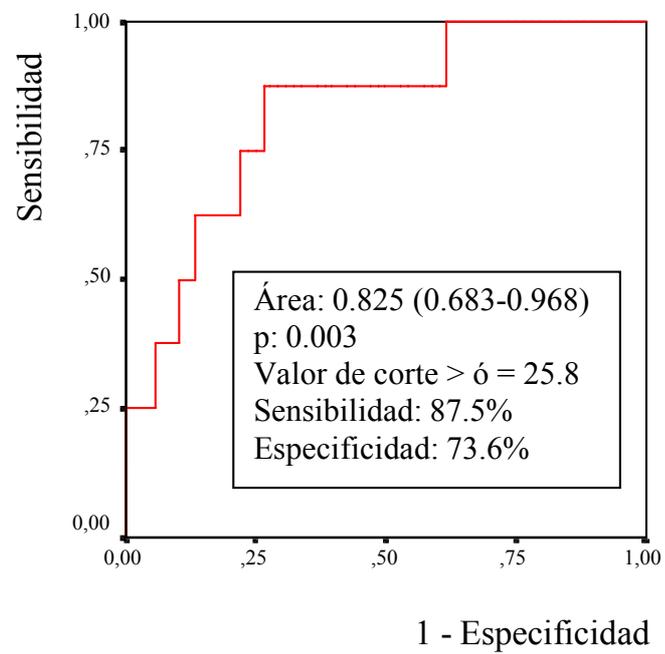


Figura 5. Tiempo medio eliminación



Figura 6. Toma de biopsia hepática con control videoasistido.



Figura 7. Visión laparoscópica cirrosis hepática multilobular.

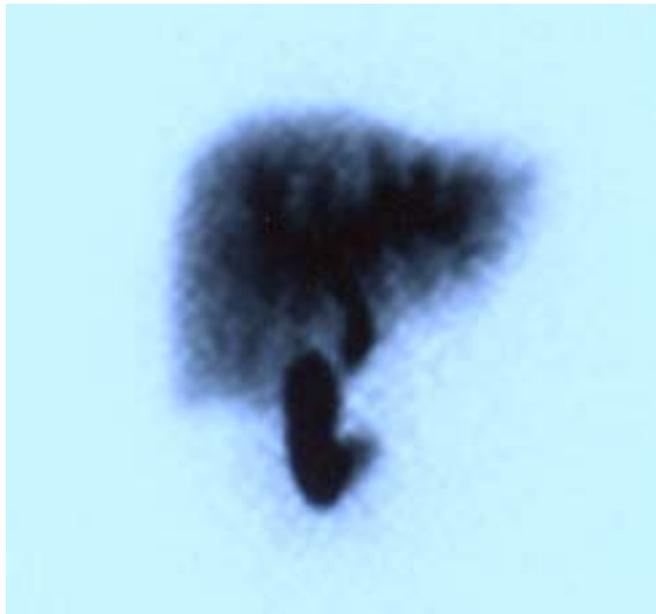


Figura 8. Gammagrafía de paciente no hepatópata. Dilatación de conductos biliares principales y visualización de conductos de segundo orden.

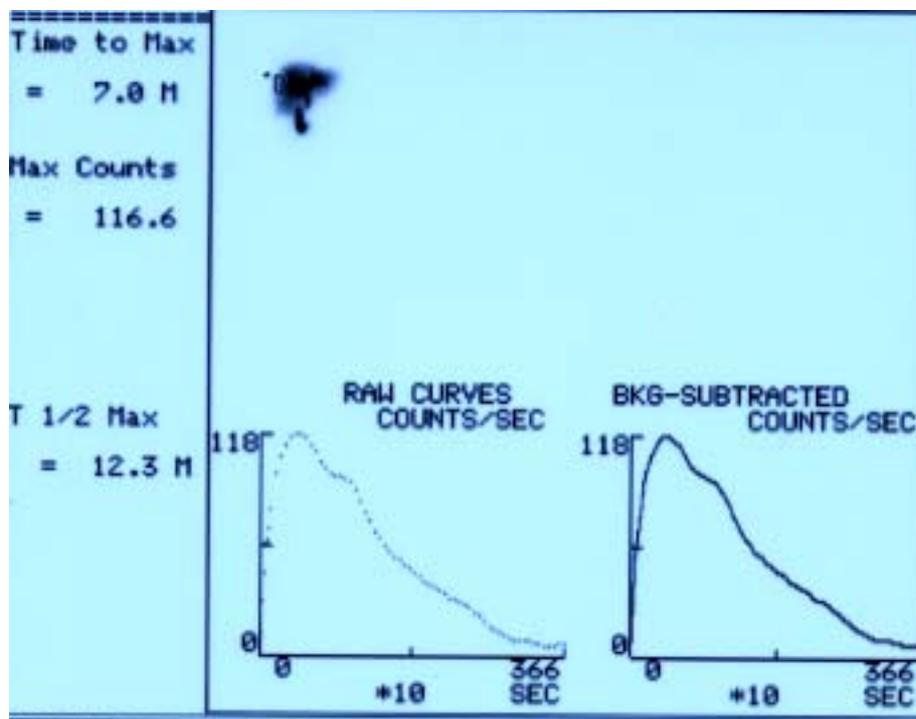


Figura 9. Curva actividad-tiempo en lóbulo hepático derecho de paciente sin enfermedad hepática biliar.

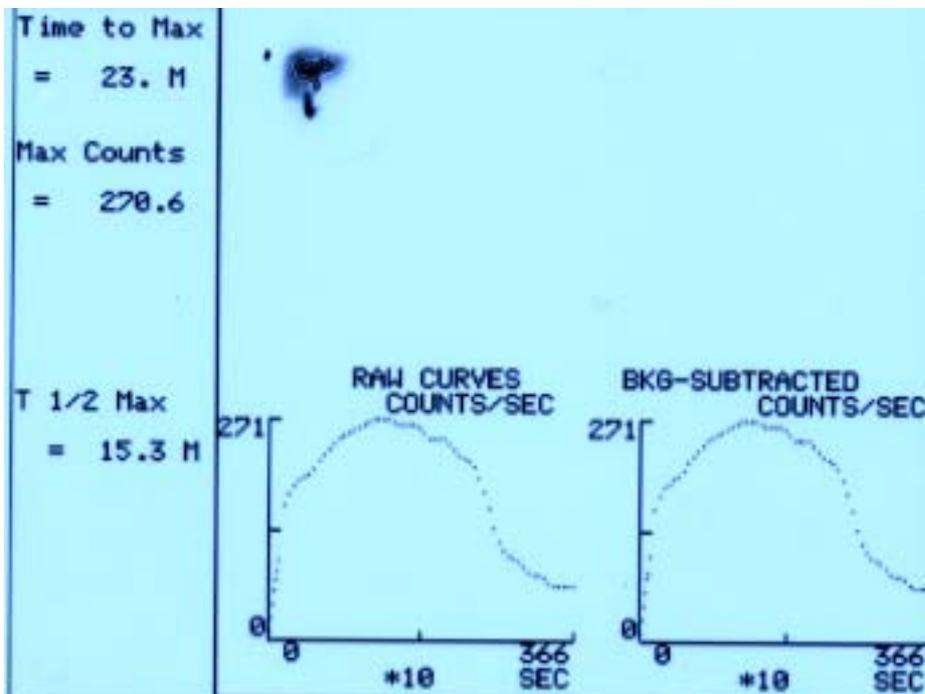


Figura 10. Curva actividad-tiempo sobre conductos biliares intrahepáticos centrales del paciente de la Figura 9.



Figura 11. Distribución irregular del trazador en un paciente con cirrosis biliar multilobular.

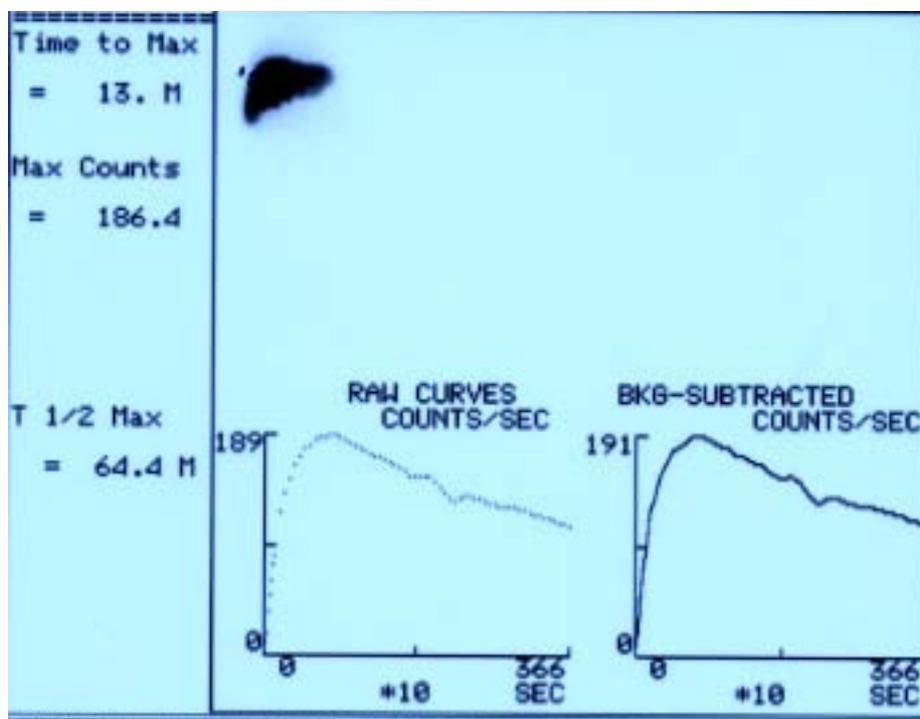


Figura 12. Curva actividad-tiempo en lóbulo hepático derecho de paciente con cirrosis biliar multilobular.

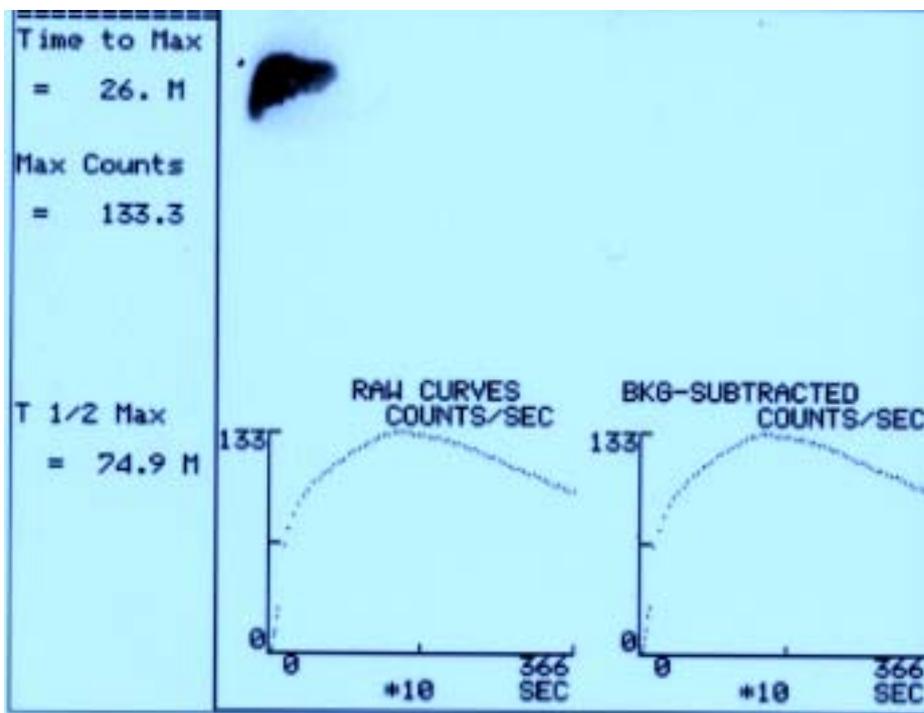


Figura13. Curva actividad-tiempo sobre conductos biliares intrahepáticos centrales del paciente de la Figura 12

## **VII. DISCUSIÓN**

Los resultados de nuestro estudio representan las manifestaciones hepatobiliares observadas a lo largo de 15 años en una serie extensa de pacientes afectos de Fibrosis Quística (FQ), y aporta información útil sobre la metodología más adecuada para su diagnóstico. Es la experiencia acumulada de una unidad clínica con dedicación exclusiva para la FQ, que presta una atención integral y multidisciplinaria, y a la que son remitidos pacientes de toda Andalucía Occidental. Aunque la información clínica se ha extraído de los historiales de manera retrospectiva durante gran parte del periodo de estudio, con las carencias que ello pudiera conllevar, pensamos que es una información válida para los objetivos planteados. En efecto, ha sido recogida de forma sistemática, mediante evaluaciones clínicas y bioquímicas, periódicas y exhaustivas, tendentes a detectar todas y cada una de las manifestaciones potenciales de la enfermedad FQ; con la homogeneidad en las observaciones que puede significar la circunstancia de haber sido realizadas en su práctica totalidad por el mismo médico, revisadas posteriormente por otro investigador bajo criterios bien definidos; y, además, con la alta cumplimentación en los datos derivada de la fuerte adherencia demostrada al programa de seguimiento clínico, de hasta el 98 %, por parte de la población objeto de estudio (270).

Una peculiaridad de nuestra serie es que incluye el seguimiento en continuidad de los pacientes a lo largo de toda su vida y sin solución de continuidad entre edad pediátrica y adultos. Además, todos los enfermos mantienen un canal de comunicación abierto a consultas fuera de las estrictamente programadas, lo que hace posible que cualquier incidencia clínica de significación sea consultada y quede registrada. Estas características le confieren a nuestras observaciones un valor añadido al propiciar un seguimiento exhaustivo y con muy alta adherencia.

El diagnóstico de FQ se ha realizado en la mayoría de nuestros pacientes a partir de la sintomatología presentada y no mediante la aplicación sistemática de un programa de detección neonatal. Esta circunstancia pudiera tener relevancia al introducir un sesgo en la observación hacia los pacientes que más precozmente desarrollan síntomas indicativos de FQ. Si la afectación hepatobiliar de nuestro interés evolucionara de forma independiente a los signos y síntomas de presentación más frecuentes, que suelen ser un reflejo de la afectación pancreática y respiratoria, y si tenemos en cuenta el curso subclínico característico de todas las hepatopatías crónicas en general (271) y también de la específica FQ (33, 148, 150, 160, 167-170, 175, 176), este sesgo podría resultar hipotéticamente en un subregistro de la enfermedad hepática. Piénsese que aunque la hepatopatía se asocia generalmente con mutaciones consideradas graves (180, 184, 186, 213), y, por tanto, con clínica de insuficiencia pancreática susceptible de dar sintomatología, también es conocido que puede cursar con suficiencia pancreática (214). En estos casos se podría retrasar el diagnóstico de FQ, y en consecuencia la observación de la complicación de nuestro interés; como efectivamente pudimos constatar en un paciente que debutó a los 10 años por el hallazgo fortuito de hepatoesplenomegalia. Pese a reconocer este posible sesgo en nuestra serie, que por otra parte está bastante generalizado en otras publicaciones recientes (171, 178, 182), en la práctica no lo consideramos relevante, puesto que no encontramos diferencias significativas entre los pacientes enfermos y no enfermos hepáticos en cuanto a sintomatología de presentación, síntoma guía que llevó al diagnóstico, edad al tiempo de los primeros síntomas, edad en el momento del diagnóstico en firme de FQ, ni tampoco edad al inicio de su seguimiento y tiempo de permanencia en el mismo.

El partir del diagnóstico guiado por síntomas para iniciar así el seguimiento de los pacientes, puede conllevar otro potencial sesgo derivado

de la introducción a una edad desigual de un soporte terapéutico que pudiera modificar el curso evolutivo de la enfermedad. En concreto, en una experiencia en Wiscosin se ha observado un mejor estado de nutrición y crecimiento cuando el diagnóstico se realizó más precozmente en el contexto de un programa de detección neonatal (37). La malnutrición a su vez puede conllevar manifestaciones hepáticas tales como hepatomegalia blanda, esteatosis y alteraciones en los enzimas hepáticos (148, 183, 184, 272) y a priori su presencia pudiera haber modificado las observaciones realizadas. Hay que matizar, que en la experiencia referida existió un adelanto muy significativo en la edad al tiempo de diagnóstico del grupo de detección neonatal frente al de diagnóstico guiado por síntomas; adelanto, que incide en el periodo de los primeros 20 meses de la vida, cuando precisamente más intenso y vulnerable es el crecimiento (272).

Pese a estas consideraciones, no pensamos que nuestros pacientes hayan seguido un curso clínico muy distinto del que hubieran tenido de haber realizado el diagnóstico y seguimiento desde periodo neonatal, puesto que el diagnóstico sintomático se realizó más precozmente que en la experiencia americana, y, además, nuestros pacientes en general estuvieron bien nutridos. Efectivamente, en más de la mitad de los casos se realizó antes del año de edad, y aunque se observó un fallo de medro en los primeros seis meses de vida en aproximadamente el 50 % de los casos, el estado de nutrición y crecimiento se recuperó posteriormente hasta la normalidad. Además, tal observación está de acuerdo con una experiencia italiana en la que el diagnóstico guiado por síntomas se hizo a una edad muy similar a la de nuestra serie (28).

Aunque el hecho de diagnosticar a nuestros pacientes a través de los síntomas no haya influido de manera significativa en la observación de la

enfermedad hepática específica, tal como generalmente es detectada en la actualidad, no por ello dejamos de reconocer las ventajas innegables que tendría para un mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad, partir de una cohorte diagnosticada en el periodo neonatal. Esto permitiría la implantación de una estrategia de búsqueda activa desde edades muy tempranas, que hiciera posible reconocer formas de expresión subclínicas, como ya ha sido comunicado (172, 178, 184), y que a priori facilitarían un diagnóstico del proceso en estados evolutivos más iniciales y no bien conocidos en la actualidad.

Nuestros pacientes son sometidos a un seguimiento clínico exhaustivo una vez se incorporan a la Unidad de FQ. Sin embargo, existe una heterogenicidad en la edad en la que inician ese seguimiento, que independientemente del hecho ya referido de efectuar el diagnóstico de FQ guiado por síntomas, se debe a que más de la mitad de los enfermos son remitidos desde otros hospitales, y, en consecuencia, debe añadirse el tiempo de demora entre el momento del diagnóstico y en el que se materializa su incorporación a la Unidad. Esto significa que una mitad de la población de estudio, llamémosle referida, inicia más tarde el seguimiento que el otro grupo de diagnóstico local, sobrepasando ampliamente los cinco años de edad, y que durante ese periodo de demora las observaciones sean necesariamente referidas e incompletas. Por otra parte, conocemos que la enfermedad hepática, clínicamente significativa, puede estar ya bien instaurada antes de la edad en que se incorporan estos pacientes (170), como de hecho ocurrió en cinco de los nuestros, y que las alteraciones enzimáticas que definen la enfermedad biológica parecen frecuentes antes de los referidos cinco años (172, 178, 184). Si, además, asumimos que el proceso patológico hepatobiliar se ha iniciado mucho antes, cuando aún el sujeto ni siquiera ha

sido diagnosticado de FQ, debemos concluir que nuestra serie no es válida para estudiar la enfermedad hepátobiliar en su fase evolutiva más precoz.

Es conocido que la prevalencia de la enfermedad hepática específica FQ varía en función de la propia definición empleada (148,167, 183, 184). En nuestra serie osciló entre el 17.3 %, si consideramos el criterio más amplio de alteraciones biológicas, un 6.2 % si la definimos por los hallazgos exploratorios de hepato y/o esplenomegalia, y un 5.5 % si consideramos los casos demostrados histopatológicamente; cifras que están de acuerdo con la mayor parte de la experiencia publicada (33, 56, 150, 151, 164-166, 171, 175, 186). La mayoría de estos estudios confían para definir operativamente la hepatopatía en hallazgos clínicos tales como hepatomegalia y/o esplenomegalia, alteraciones en la estructura ecográfica y alteraciones en los enzimas hepáticos, pero no incluyen criterios histopatológicos, ni aún algunas de las series prospectivas publicadas recientemente (171, 178, 182). Nosotros hemos añadido la categoría de los casos confirmados con los hallazgos histopatológicos y/o macroscópicos inconfundibles. Pensamos que de esta manera, y a semejanza con otras hepatopatías crónicas, podríamos valorar así el verdadero sustrato patológico subyacente y su severidad, ya que como concluyen los autores de un estudio reciente, los métodos clínicos y biológicos fueron incapaces de predecir las lesiones histopatológicas (217). Ambos aspectos, sustrato específico patológico y su severidad, serían de importancia pronóstica para el sujeto (241, 242), al tiempo que sustentarían sobre bases más sólidas la indicación a largo plazo con ácido ursodeoxicólico. De acuerdo con otros autores (171, 183, 199, 200, 217, 221, 243, 244) consideramos, al margen de los beneficios para el propio paciente en particular, que la biopsia hepática es de la mayor importancia para avanzar en el conocimiento de la incidencia, progresión y tratamiento de la enfermedad

hepática asociada a la FQ, aunque esta afirmación necesita validarse en estudios prospectivos amplios.

La biopsia hepática en la FQ generalmente se ha realizado por punción percutánea con aguja de succión o corte (171, 243). En nuestra serie hemos obtenido las muestras bajo control laparoscópico (241, 242) a partir de 1998, en un intento de superar el tan discutido problema de la representatividad de la muestra obtenida mediante la punción percutánea ciega (164, 178, 217, 243, 244). En los seis casos estudiados se llegó a establecer un diagnóstico de certeza y el procedimiento resultó seguro. En un sujeto la apariencia macroscópica resultó determinante, puesto que el material obtenido no resultó valorable para estudio histopatológico, sin que tengamos una explicación precisa para este resultado inesperado, aunque no descartamos un error de procesado en algunas de las fases. Salvo este caso, hay que destacar la correspondencia observada entre la apariencia macroscópica y la microscópica, aunque es preciso señalar que todos nuestros pacientes se encontraban en el estado de franca cirrosis multilobular, por lo que desconocemos la concordancia que hubiera podido existir en el supuesto de haberse llevado a cabo la exploración en estadios más iniciales del proceso. Ahora bien, si asumimos que la lesión base e inicial de todo el proceso patológico es la cirrosis biliar focal, y que esta produce en superficie una marca cicatricial de apariencia macroscópica característica (145-148), sería lógico esperar que la exploración laparoscópica pueda ser útil también en esta etapa. En nuestra opinión, y a falta de estudios que hayan comparado de manera sistemática en la FQ la toma de biopsia mediante punción ciega frente a laparoscopia, cada centro debería optar por el procedimiento que le ofrezca una mejor relación rendimiento/seguridad.

Nuestros resultados referente a edad de presentación de la enfermedad hepática, hallazgos clínicos en la exploración, alteraciones biológicas, y curso evolutivo están en general de acuerdo con la experiencia publicada (33, 56, 150, 151, 164-166, 170, 171, 175, 178, 182, 186). Aunque el estudio histopatológico confirmatorio, cuando se efectuó, se llevó a cabo bien entrada la segunda década de la vida, la mayoría de los pacientes mostraron signos clínicos y/o biológicos de enfermedad hepática en los primeros 10 años. Hay que destacar que en todos los casos confirmados mediante biopsia, la enfermedad se encontraba en el estadio evolutivo final de cirrosis, por lo que es razonable pensar que el proceso se habría iniciado ya al tiempo en el que se documentaron aquellos primeros signos clínicos y/o biológicos referidos. Salvo por los hallazgos clínicos de hepato y/o esplenomegalia, que incluso no se observó de forma universal, y las alteraciones en los enzimas hepáticos, la enfermedad cursó de forma silente hasta que se presentaron las complicaciones de la hipertensión portal. Un paciente que se presentó con íleo meconial complicado con perforación intestinal, desarrolló un cuadro de colestasis neonatal, falleciendo a los dos meses por sepsis complicativa tras el cierre de la ileostomía. Los hallazgos en la necropsia de colangitis y trombos biliares, aunque se consideran inespecíficos (273), se han descrito en un contexto clínico similar en lactantes FQ (185), por lo que podría especularse que tales cambios patológicos estarían favorecidos por la propia fisiopatología de la enfermedad base.

La enfermedad hepática FQ se observa casi de manera exclusiva en pacientes con insuficiencia pancreática (180, 184, 186). En dos pacientes de 16 y 18 años, que presentaron enfermedad hepática en estado de cirrosis, no pudimos demostrar insuficiencia pancreática mediante el análisis de la grasa fecal recolectada durante tres días; ambos presentaron enfermedad respiratoria moderada y en ambos se identificó una sola mutación ( $\Delta F508$  y R334W,

respectivamente). Nuestros pacientes no presentaron clínica de dolor abdominal recurrente ni signos que sugirieran enfermedad del conducto biliar común, tal como se observó en otros casos publicados de hepatopatía FQ y suficiencia pancreática (214); en esta observación se conjeturó que la obstrucción parcial en la vía biliar común podía haber actuado como elemento patogenético. Estas observaciones sugieren que la enfermedad hepática puede ocurrir aún con el mantenimiento de un cierto nivel de función excretora dependiente de los canales CFTR y sin que exista un componente obstructivo en la vía biliar; es decir, que en la patogenia de la enfermedad hepática deben intervenir, además de la anomalía en la secreción biliar postulada (145-147, 177, 184, 185, 201), factores específicos del órgano que actuarían como moduladores o modificadores de aquel.

Hasta el presente no se ha podido establecer una correlación entre la hepatopatía FQ y una mutación específica CFTR o genotipo alguno (51, 55, 57-59, 61, 64, 180, 186, 213). Sin embargo, la falta de identificación de mutaciones definidas en un porcentaje no despreciable de cromosomas, el escaso número de pacientes analizados, y una definición operativa de la enfermedad hepática FQ poco exigente en algunos casos (180), hacen que esta posibilidad no pueda, a nuestro juicio, ni probarse ni excluirse sobre la base de los estudios analizados. Nosotros hemos encontrado una asociación significativa entre la mutación  $\Delta F508$  en homocigosis y la hepatopatía tal como la hemos definido por criterios estrictos. Esta observación estaría de acuerdo con los hallazgos de De Arce M et al (213) que encuentran un riesgo relativo de enfermedad hepática clínicamente establecida 2:1 en la homocigosis  $\Delta F508$  frente a los heterocigóticos; pero en aparente contradicción con la observación de la complicación en casos de suficiencia pancreática, como en dos de nuestros enfermos. No hemos podido descartar la existencia de algún factor de confusión en tal asociación.

Con independencia de que pueda existir o no una asociación entre enfermedad hepatobiliar específica FQ y una mutación cualquiera, no parece que por sí sola esta pueda ser determinante. La observación de discordancias entre hermanos es conocida en la literatura (213) y puede considerarse una prueba de ello. En al menos dos de los cuatro pares de hermanos de nuestros enfermos también comprobamos tal discordancia, que se mantiene tras 20 años de convivencia en el mismo seno familiar. Estas observaciones informan acerca de la existencia de otros factores genéticos involucrados en la patogenia de la hepatopatía FQ, como recientemente ha comenzado a vislumbrarse (56). El cómo actuarían estos factores pertenece al campo de la especulación. Se ha sugerido que podrían actuar como uno de los modificadores específicos locales de la lesión que iniciaría la anomalía en la secreción biliar (41, 56, 184, 212).

No hemos podido establecer una asociación significativa entre enfermedad hepática e íleo meconial. Tal hallazgo está de acuerdo con los datos contradictorios ya conocidos al respecto (171, 180, 182, 186, 201). La asociación positiva encontrada con la colonización de la vía aérea por *Hemophilus influenzae* y *Stafilococcus aureus*, cuando la enfermedad se definió más estrictamente, no ha sido comunicada con anterioridad. Ante la aparente falta de coherencia biológica de este hallazgo, es posible que pueda existir también en este supuesto otro factor de confusión. Del mismo modo, el escaso número de pacientes analizados, no permite dar firmeza a la asociación encontrada entre menor longitud de recién nacido y enfermedad hepática.

Hemos observado una asociación entre la presencia de acropaquias y la ocurrencia de la enfermedad hepática FQ. Nuestra observación no está de acuerdo con la de otro estudio que define la acropaquia sobre la base de

criterios radiológicos, y probablemente más amplios que los clínicos (274). Si tenemos en cuenta que las acropaquias se suelen correlacionar con la hipoxemia y un deterioro en la función pulmonar de los pacientes FQ (274), podríamos esperar una peor función pulmonar en los enfermos hepáticos que, sin embargo, no hemos constatado. De forma alternativa, la hepatopatía crónica induciría el desarrollo de shunts arteriovenosos pulmonares con la consiguiente hipoxemia y acropaquias, tal y como es conocido en otras hepatopatías (275, 276) y también se ha descrito en la FQ (277).

En al menos una ocasión hemos efectuado en el 70% de nuestros pacientes exploración ecográfica estructural, y en un 40 % de estos se pudo repetir el estudio más tarde. En alrededor de un 10% se consideró que existía una alteración significativa de la ecoestructura hepática, y en un porcentaje menor se documentó esplenomegalia; se apreció también litiasis biliar asintomática. Tales hallazgos son similares en general a los referidos en la literatura (187, 218, 224). Las alteraciones ecoestructurales hepáticas y la documentación de esplenomegalia se correlacionaron de forma significativa con la presencia de enfermedad hepática ( $p: 0.000$ ). Su utilización como prueba diagnóstica en la hepatopatía FQ resultó poco sensible, aunque específica, con coeficientes de probabilidad positivos altos, sobre todo cuando se documentó esplenomegalia. La normalidad de la exploración ecográfica estructural en un sujeto representó, en la práctica, que la hepatopatía cierta fuera bastante improbable en nuestra serie, tal como lo refleja un coeficiente de probabilidad negativo muy bajo (269). En realidad tal observación es lógica, si tomamos en consideración que la ecografía bidimensional no es más que un medio de constatar una estructura alterada del hígado y bazo, y es bien conocido que la presencia de hepatoesplenomegalia, como hallazgo físico exploratorio, continúa siendo para muchos autores el patrón de referencia para el diagnóstico de enfermedad hepática FQ (181, 183, 219, 220). Para nuestro

conocimiento, estos resultados aportan la novedad de que se evalúan las alteraciones ecoestructurales hepáticas en la detección de la hepatopatía FQ, pero tal y como es definida por criterios precisos y estrictos que incluyen confirmación histopatológica en más de la mitad de los sujetos.

La ecografía Doppler puede utilizarse para evaluar la hemodinámica de la circulación portal cuando se eleva la presión en su interior. Son conocidos los cambios de disminución de la velocidad y flujos sanguíneos conforme se incrementa la presión, y de un aumento del índice de congestión, que refleja la relación de la velocidad del flujo con el calibre portal (225-228). Existen discrepancias acerca de la fiabilidad de la ecografía Doppler en la detección y seguimiento de la hipertensión portal (225, 230). Algunas referencias muy preliminares conceden un cierto valor a la exploración ecodoppler en la hepatopatía FQ. Así, Hasmann et al (229) observan una disminución en la velocidad del flujo portal como un cambio precoz en los enfermos hepáticos; Calvo (226) en un estudio transversal que incluye parte de la población de nuestro estudio, observó que al aumentar la edad de la población FQ y su peso corporal, aumentaba el índice de congestión y disminuían la velocidad y el flujo sanguíneo a igualdad de calibre y área portal, cuando se comparaba con sujetos sanos; tales hallazgos podrían reflejar de forma indirecta la existencia de enfermos hepáticos con hipertensión portal en el grupo FQ de más edad.

Hemos realizado mediciones sistemáticas y prospectiva en porta y arteria hepática, mediante ecodoppler, de distintas variables hemodinámicas y las hemos comparado con valores considerados normales. No hemos encontrado en la literatura consultada estudios similares con los que pudieramos comparar nuestros resultados. No hemos observado diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas entre los sujetos enfermos hepáticos y no enfermos. Ahora bien, aunque de forma no

estadísticamente significativa, la mayoría de los pacientes hepáticos se agruparon en el grupo de velocidad portal inferior a la normalidad e índice de congestión mayor de la normalidad. Además, en 9/15 de estos pacientes hepáticos que disponían de mediciones seriadas, se observó una tendencia hacia la disminución de la velocidad y un aumento del índice de congestión en la vena porta con el transcurso del tiempo; aumento este último que también se constató al considerar el grupo completo que disponía de al menos dos exploraciones. Tales observaciones, aunque no tienen valor desde el análisis estadístico, si resultan coherentes desde el punto de vista de los cambios que previsiblemente ocurren en la hemodinámica portal cuando se incrementa la presión en la misma (225-230); además, están de acuerdo con lo descrito en la hipertensión portal de otras etiologías (225) y con las observaciones indirectas de Calvo (226).

Un problema metodológico a priori de nuestro estudio, es que sólo dispusimos de valores de referencia de normalidad validados en nuestra área para el grupo de menores de 40 Kgrs, por lo que tuvimos que recurrir a los valores publicados por Moriyasu (228) en otra población para los mayores de 40 Kgrs de peso corporal. Otro problema potencial es que los estudios ecográficos se realizaron en una proporción no despreciable por varios radiólogos que, aunque con el mismo protocolo, actuaron de forma independiente y sin haber podido realizar un control riguroso de la posible variabilidad intra e interobservadores (268, 270). Este último aspecto le confiere, por otra parte, a nuestro estudio la posibilidad de evaluar el procedimiento diagnóstico en la situación real de la rutina asistencial. Resulta difícil valorar en qué medida estas lagunas metodológicas podrían afectar a la validez de nuestros resultados, así como también la evolución de la tendencia observada en el supuesto caso de haber incluido más enfermos hepáticos con un seguimiento más largo y, por tanto, con un mayor número de

observaciones. Es por ello, que no podemos concluir de forma satisfactoria acerca del verdadero valor de la exploración ecodoppler en la detección y seguimiento de la hipertensión portal en la hepatopatía FQ. Sin embargo, pensamos que los indicios aportados son suficientemente alentadores para diseñar investigaciones prospectivas amplias que definitivamente respondan a los interrogantes planteados.

Hemos aplicado a nuestros pacientes FQ un protocolo de estudio gammagráfico hepatobiliar como instrumento para evaluar de una manera sistemática una posible complicación hepática. Para nuestro conocimiento, hemos reunido un número más que considerable de observaciones en relación con la experiencia publicada. Además de describir las alteraciones cualitativas como en otros estudios (164-166, 234-236), hemos incluido una valoración cuantificada para objetivar mejor los hallazgos (233).

Aunque estan en concordancia con lo ya publicado (164-166, 234-236), no por ello deja de sorprender la alta frecuencia de anormalidades observadas en la exploración gammagráfica. El hallazgo más frecuente es la dilatación y ectasia de la vía biliar principal y conducto izquierdo, que en realidad reflejan la retención intrahepática del trazador (234-236) y que puede llegar a ser tan manifiesta que parezca una verdadera obstrucción en la via biliar principal (164-166). No se dispone de una explicación satisfactoria para estos hallazgos, que se observan incluso en pacientes sin evidencia de enfermedad hepática (234), tal como se define por criterios clínicos y/o biológicos. Se ha observado que incluso los hallazgos más demostrativos que sugieren obstrucción del conducto biliar común, pueden coexistir con histopatología normal o con cambios mínimos (164). Estas observaciones podrían significar que los hallazgos gammagráficos serían independientes del sustrato histopatológico, y obedecerían más bien a factores intrahepáticos relacionados

con la alteración fisiopatológica en la secreción biliar que, a su vez, modificaría las características fisicoquímicas de la bilis y/o induciría un estado de hipomotilidad de los conductos biliares (165, 166).

La distribución irregular del trazador y las alteraciones que reflejan afectación parenquimatosa se asociaron de forma significativa con la presencia de enfermedad hepática, y pueden reflejar estadios evolutivos más avanzados en el proceso patológico, tal y como se ha observado cuando se ha correlacionado con los cambios en la apariencia ecográfica del parénquima hepático (234).

El retraso en el aclaramiento del trazador, tal como se evalúa cualitativa y cuantitativamente, se asoció con enfermedad hepática y está de acuerdo con observaciones previas cuantificadas (166, 235). El tiempo para la visualización de la vía digestiva es otra manera de expresar el retraso en la eliminación o aclaramiento del trazador, y se ha propuesto como predictivo de buena respuesta al tratamiento con ácido ursodeoxicólico en la enfermedad hepática FQ (237), aunque en nuestras observaciones no resultó asociado con la presencia de hepatopatía. A falta de correlaciones histopatológicas, no es posible conocer si las alteraciones observadas en la fase de eliminación del trazador representan realmente el proceso patológico ya instaurado, o bien reflejan más bien los cambios fisiopatológicos en la excreción de bilis que llevarían a la enfermedad hepática propiamente, como podría apoyar la mejoría encontrada tras el tratamiento con ácido ursodeoxicólico (236). Los hallazgos de falta de visualización de la vesícula y vía digestiva están de acuerdo con lo publicado (235); la primera situación podría reflejar la falta de función o una vesícula atrésica característica de la FQ (1); y la segunda, el grado más extremo de la retención intrahepática del trazador. Ninguno de estos hallazgos se han asociado con la presencia de hepatopatía, lo que iría en

desacuerdo con la teoría patogenética obstructiva pura (185) y a favor de la intrahepática multifactorial (184).

En la actualidad no existe una metodología diagnóstica que permita una detección fiable y precoz de la enfermedad hepática específica FQ (183, 184, 217, 218). Dos dificultades se hacen bien patentes cuando se aborda la cuestión. En primer lugar falta definir el “patrón oro” o estándar (270), y en segundo lugar, como señala Tanner (183), encontrar el instrumento que sea capaz de detectar la alteración en la función del epitelio biliar, que se supone está en el origen de la hepatopatía, y no los efectos secundarios sobre el órgano que detectan los disponibles en la actualidad. Como sucede en otras hepatopatías crónicas (241, 242), a nuestro juicio y el de otros autores, el “patrón oro” debe ser el sustrato histopatológico (171, 183, 199, 200, 217, 221, 243, 244) y, si es posible, valorarlo mediante una escala que permita comparar experiencias, como algunos autores han propuesto (164, 217, 241). Hemos realizado la evaluación de los instrumentos diagnósticos disponible en nuestro hospital, sobre la definición de un estándar que idealmente recogiera el sustrato patológico y en su defecto criterios estrictos clínicos y biológicos. Dado que los casos confirmados estaban en el estado más evolucionado, esto es de cirrosis multilobular, y nada hace pensar que los clasificados como probables estuvieran en estadios más precoces, debemos aceptar que las conclusiones de nuestra evaluación se deben aplicar para el supuesto de enfermedad hepática avanzada. Nada podremos inferir sobre la utilidad de los medios diagnósticos en estadios precoces del proceso patológico, lo que constituye una limitación manifiesta de nuestro estudio.

Hay que destacar que el hallazgo de hepatomegalia y/o esplenomegalia en la exploración física de forma persistente se mostró con una especificidad del 100%, aunque muy poco sensible; su constatación identificó todos los

casos de cirrosis biliar multilobular, lo cual es ya bien conocido (33), y por lo que se considera para mucho el estándar de referencia de los métodos diagnósticos (181, 183, 219, 220). Hay que señalar que la biopsia hepática se indica generalmente sobre la base de la existencia de alteraciones en la exploración física y/o biológicas, por lo que estos resultados se han podido ver afectados en alguna medida por el conocido sesgo de verificación (268). Los signos exploratorios de hipertensión portal ocurrieron en muy pocos pacientes, pero fueron igualmente muy específicos.

Las alteraciones enzimáticas hepáticas se mostraron algo más sensibles, pero menos específicas que los hallazgos exploratorios. La enzima GGT obtuvo un coeficiente de probabilidad positivo significativo y superior al de la enzima GPT que fue inferior a 10; estos resultados están de acuerdo con observaciones de Gaskin (164) que señalan elevaciones más significativas en la GGT que en la GPT en aquellos enfermos que presentaban esplenomegalia; otros no encuentran diferencias entre los enzimas cuando se evalúan para predecir fibrosis severa en la histopatología (217). Del mismo modo que los hallazgos en la exploración física, los resultados también podrían estar afectados, y probablemente en mayor medida, por el referido sesgo de verificación.

Tal y como hemos señalado más arriba, las alteraciones en la ecoestructura hepática resultaron muy específicas y su normalidad hace muy improbable que el sujeto presente una enfermedad hepática avanzada. La exploración ecográfica se realizó de manera sistemática y a ciegas por lo que los resultados no se vieron influenciados por sesgos de selección o verificación (268). Estos resultados son concordantes con la literatura (187, 218, 224, 226) y permiten documentar los hallazgos en la exploración física. Dado que la exploración más frecuente fue de normalidad en la ecoestructura

hepática, y puesto que esta normalidad hizo muy poco probable la existencia de hepatopatía cirrótica, sospechamos que la utilidad de la ecografía estructural en estadios precirróticos es considerablemente menor. Ninguna de las variables consideradas en el estudio ecodoppler sirvió para separar de forma significativa los enfermos hepáticos de los no enfermos, por lo que no hemos analizado formalmente su utilidad diagnóstica.

De la exploración gammagráfica, hemos analizado la utilidad diagnóstica de aquellas alteraciones cualitativas y cuantitativas que previamente habían demostrado en la población FQ, una asociación significativa con la presencia de enfermedad hepática específica. Los signos de afectación parenquimatosa fueron muy específicos, pero poco sensibles; la distribución irregular del trazador y el retraso en el aclaramiento mostraron unos coeficientes de probabilidad positiva muy discretos, al igual que ocurrió con las variables cuantificadas de tiempo medio de captación y de eliminación.

En la cuantificación de los estudios gammagráficos tropezamos con el inconveniente de no disponer de valores de normalidad con los que comparar. No obstante, pudimos observar que la fase de captación del trazador, tal como lo refleja el tiempo medio de captación, resultó más lenta en los enfermos hepáticos, estableciendo un punto de corte en 20.6 minutos. Puesto que el trazador es extraído de la circulación sanguínea por medio del hepatocito (231), este enlentecimiento podría significar un cierto grado de afectación parenquimatosa y por tanto ocurrir en fases más avanzadas del proceso patológico, si como se postula este se inicia en el epitelio biliar (183). De la misma manera, la fase de eliminación sirvió para separar los enfermos FQ con afectación hepática de los no afectados; el tiempo medio de eliminación

superior a 25.8 minutos clasificó a la mayoría de los hepatópatas, si bien en ambos casos la especificidad no fue tan satisfactoria que sería deseable.

Aunque no hemos encontrado en la literatura otros estudios similares, si que existen algunas observaciones preliminares cuantificadas (166, 235) que están de acuerdo con nuestros resultados y, además, son coherentes con las alteraciones cualitativas en la fase de eliminación o excreción tan ampliamente referidas (164, 166, 234-236). En la experiencia mayor, O'Brien (166) estudió 28 pacientes y encontró una diferencia significativa tanto en la fase de captación como de eliminación del trazador del mismo sentido que en nuestro estudio, que él cuantificó mediante los conceptos de tiempo para la máxima actividad y porcentajes de aclaramiento del trazador a los 45 y 60 minutos respecto de la máxima actividad alcanzada.

Puesto que los diversos instrumentos diagnósticos disponibles en la actualidad, claramente resultan insuficientes para la adecuada detección de la enfermedad hepática específica FQ, hemos analizado también el rendimiento que tendrían empleados conjuntamente. La evaluación en paralelo supone que el sujeto se considera afectado cuando resulta positivo por algunos de los procedimientos utilizados, y no afecto cuando es negativo por todas las pruebas; se logra así facilitar la detección de los enfermos y al mismo tiempo asegurar los casos verdaderos negativos. La utilidad mayor que hemos encontrado en este análisis, es que al sumar instrumentos hacemos muy improbable la presencia de enfermedad hepática cuando resultan todos negativos, tal como se expresa por unos coeficientes de probabilidad negativos inferiores a 0.1. Este enfoque diagnóstico múltiple es cada vez más defendido en la literatura (217, 238).

Es indudable que necesitamos mejores herramientas diagnósticas, pero no es menos cierto, que necesitamos evaluar las disponibles hoy de manera prospectiva, y en pacientes que representen el espectro más completo posible de la hepatopatía FQ desde sus estadios más iniciales. La aproximación al diagnóstico desde una perspectiva multidisciplinar y longitudinal, que incluiría la evaluación clínica, biológica, ecográfica, gammagráfica e histopatológica, podría ser la mejor estrategia disponible en la actualidad.

## **VIII. RESUMEN**

Introducción: Partiendo de la base de conocimientos actualizada de la Fibrosis Quística, hemos revisado la problemática de la complicación hepatobiliar específica que puede afectar a determinados pacientes. Un primer problema resulta de las dificultades para su diagnóstico, lo que impide disponer de una definición operativa comúnmente aceptada que posibilite avanzar en su conocimiento, y que a nuestro juicio debe construirse sobre el sustrato histopatológico. Aunque los instrumentos diagnósticos en uso sean insuficientes, es necesario avanzar en una metodología diagnóstica, que aplicada de forma sistemática, optimice el rendimiento de los mismos. Tampoco se conoce en la actualidad la patogénesis de la propia hepatopatía, y en consecuencia, no podemos predecir qué pacientes desarrollarán la complicación, ni en qué sustrato histopatológico se concretará; en su defecto, sería importante identificar factores de riesgo que al menos nos alerten sobre la susceptibilidad individual. Es importante también, caracterizar clínicamente las diversas expresiones que pudiera adoptar la enfermedad, lo que facilitaría su reconocimiento, sobre todo en los estadios precirróticos, y un mejor conocimiento de su historia natural. Es indudable, que ello haría posible estimar con más precisión la influencia que pudiera tener la presencia de la complicación hepática sobre la evolución patológica en otros órganos y sobre el curso clínico global del paciente FQ; al mismo tiempo facilitaría enormemente la aplicación de cualquier estrategia de intervención y su adecuada evaluación.

Hipótesis de trabajo: Los enfermos con Fibrosis Quística desarrollan desde edades tempranas una enfermedad hepatobiliar de importancia clínica variable, que permanece de forma subclínica hasta fases muy evolucionadas y que podría ser susceptible de una detección más precoz. La aplicación de una metodología diagnóstica adecuada debería posibilitar la detección de la complicación en una fase más inicial del proceso patológico.

Objetivos: 1) Descripción y caracterización de la enfermedad hepatobiliar en nuestra población de Fibrosis Quística; 2) Búsqueda de factores de riesgos que pudieran asociarse con el desarrollo de la misma; 3) Describir y evaluar la utilidad diagnóstica de la exploración ecográfica y Doppler hepática en nuestros pacientes; 4) Describir y evaluar la utilidad diagnóstica de la gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-BRIDA; 5) Evaluación de una estrategia de diagnóstico que supone la aplicación sistemática y en paralelo de los diferentes instrumentos disponibles.

Metodología: 1) Sujetos de estudio: Todos los pacientes diagnosticados de FQ y atendidos en la unidad especializada del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla durante el periodo de enero de 1987 a diciembre de 2001, que contabilizan en total 144 enfermos; 2) Diseño: estudio observacional descriptivo de serie de casos seguidos prospectivamente; 3) Protocolo de estudio: Evaluación clínica y biológica semestral; aplicación sistemática de exploración ecográfica estructural y ecodoppler hepática a partir de 1997, y gammagrafía hepatobiliar con <sup>99m</sup>Tc-BRIDA a partir de 1998; indicación de biopsia hepática cuando se constató en al menos dos evaluaciones consecutivas hepato y/o esplenomegalia y/o alteraciones en la bioquímica hepática, que se realizó bajo control laparoscópico desde 1998; exclusión de manera adecuada de otras enfermedades hepáticas coincidentes; 4) Recogida y análisis de los datos: Hemos revisado retrospectivamente la totalidad de las historias clínicas de nuestros pacientes y mediante un protocolo previamente diseñado de recogida de información, extraído los datos de interés; a partir de Octubre de 1998, dicha información se ha ido recogiendo en tiempo real a intervalos semestrales, considerando la fecha del 31 de Diciembre del 2001 como la de finalización del periodo análisis. Se ha procedido en primer lugar a la tabulación y descripción de las variables, distinguiendo entre las variables

cualitativas y cuantitativas. Para estas últimas, se ha distinguido a su vez en variables que siguen una distribución normal o no, según determina el test de Kolmogorov-Smirnov. Cuando se repitió una segunda exploración, las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba T de medias para muestras relacionadas en el caso de variables normales, y mediante el test de Wilcoxon en el caso de que no siguieran una distribución normal. A continuación, hemos enfrentado las distintas variables de interés con la dicotómica de presentar enfermedad hepatobiliar. Para las variables cualitativas se ha empleado el test de Chi-cuadrado, con la corrección de Fischer para frecuencias menores de cinco, y para las cuantitativas se ha utilizado la prueba T de Student para muestras independientes en el caso de variables normales, y la prueba U de Man Whitney si no seguían la distribución normal. En todos los supuestos se ha considerado la hipótesis de contraste como bilateral y el nivel de significación estadística superior al 95% ( $p < 0.05$ ). Por último, hemos evaluado los diferentes instrumentos de diagnóstico según se aplicaran individualmente o en paralelo para la enfermedad hepática, para lo cual se han calculado sensibilidad, especificidad, coeficiente y probabilidad posprueba tanto de un resultado positivo como negativo. Se han construido las curvas ROC cuando era adecuado hacerlo para calcular los valores de corte. Para los cálculos nos hemos apoyado en el paquete estadístico SPSS.10 y la hoja de cálculo de Microsoft Excel.

Resultados: Se estudian la totalidad de los 144 sujetos afectados de FQ atendidos en una unidad especializada en el periodo 1987-2001, 76 mujeres y 68 varones, de edades comprendidas entre cuatro días y 33 años (13.6 +/-7.8 años de media). El diagnóstico fue guiado por los síntomas, generalmente indicativos de la afectación pancreática y/o respiratoria en más del 95% de los casos, y se había realizado en más de la mitad de ellos antes del año de edad, permaneciendo sólo un 25% sin diagnosticar a los cinco años. El seguimiento

se inició antes de los seis años de edad en más de la mitad de los sujetos y se prolongó por término medio otros seis años, perdiéndose tres pacientes por cambio de residencia. Pese al fallo de medro observado antes de los seis meses edad, el estado nutricional de nuestros pacientes se recuperó más tarde hasta la normalidad. Se realizó trasplante pulmonar en 14 sujetos (9.7%) y la insuficiencia respiratoria fue la principal causa de muerte, que ocurrió en un total de 17 (11.8%) pacientes; dos murieron precozmente por complicaciones derivadas del íleo meconial y un caso por causa directa de la enfermedad hepatobiliar específica FQ. Un total de 25 (17.3%) pacientes, 13 mujeres y 12 varones, presentaron signos de enfermedad hepática, aunque en algunos casos de manera transitoria; en ocho (5.5%) se confirmó histopatológicamente y en siete (4.8%) más la calificamos como altamente probable; en todos estos casos los signos de hepatopatía fueron persistentes. Excepto un caso no confirmado, los pacientes se diagnosticaron antes de los 16 años y en cinco casos la complicación hepática estaba presente antes de los cinco años de edad. Todos los pacientes con enfermedad hepática presentaron alteraciones en la analítica, mientras que la hepato y/o esplenomegalia no fue un hallazgo universal, describiéndose casos confirmados sin alteraciones en la exploración física. Los enfermos no presentaron sintomatología achacable a la hepatopatía hasta que se produjeron complicaciones de la hipertensión portal, lo que ocurrió en cuatro casos, motivando el trasplante hepático en un caso y la muerte en espera de otro. No se observó ningún caso de encefalopatía hepática y salvo las acropaquias, los signos cutáneos observados en otras hepatopatías fueron excepcionales. La mutación  $\Delta F508$  en homo o heterocigosis fue observada de forma prácticamente generalizada entre los pacientes hepatópatas que también presentaron enfermedad hepática y respiratoria. En dos casos confirmados de enfermedad hepática no se pudo demostrar insuficiencia pancreática, y en otros dos que tenían hermanos se observó discordancia en cuanto a la presencia de la complicación. La

mutación  $\Delta F508$  en homocigosis se asoció con la presencia de hepatopatía, al igual que la presencia de acropaquias, colonización por *Hemophilus influenzae* y *Stafilococcus aureus*. La exploración ecográfica estructural del hígado resultó normal en alrededor del 90% de los casos; cuando se confirmó mediante estudio histopatológico, las alteraciones en la ecoestructura y esplenomegalia se observaron en casos cirrosis hepática; la exploración demostró la presencia de litiasis biliar asintomática en aproximadamente un 10% de sujetos. En los enfermos hepáticos se observó una tendencia no significativa en cuanto a una menor velocidad de flujo portal y un aumento del índice de congestión, tal y como se valoran por ecodoppler. Todos los pacientes estudiados presentaron alguna alteración en el estudio gammagráfico, sobre todo las relativas a la fase excretora o de eliminación. Se asociaron de manera significativa con enfermedad hepática, la distribución irregular y el retraso en el aclaramiento del trazador, así como los signos manifiestos de afectación parenquimatosa. La cuantificación de los tiempos medios de captación y eliminación discriminaron de forma significativa entre los enfermos hepáticos, llegándose a establecer unos valores de corte en 20.6 y 25.8 minutos, con falsos negativos de 12.5% y unos falsos positivos de 14% y 18% respectivamente. En 6 pacientes realizamos sin complicaciones la toma de muestra para el estudio histopatológico bajo control laparoscópico; en todos los casos sirvió para establecer un diagnóstico en firme, y en 5 de ellos la apariencia macroscópica resultó por sí misma diagnóstica de cirrosis. Todos los casos confirmados histopatológicamente, aunque lo fueron generalmente en la segunda década de la vida, se encontraban en el estadio más evolucionado de cirrosis biliar multilobular. La detección de una hepatomegalia y/o esplenomegalia de manera persistente significó la presencia de enfermedad hepática cierta. Del mismo modo resultaron las alteraciones en la ecoestructura hepática y la presencia de esplenomegalia. La alteración enzimática más específica fue la GGT en comparación con la GPT.

Un examen físico y analítico normal no descarta la enfermedad hepática, mientras que si se le asocia una exploración ecográfica y/o gammagráfica normales, resultan unas probabilidades postprueba negativas inferiores al 1%.

## **IX. CONCLUSIONES**

1. La prevalencia, edad de presentación y caracterización clínica de la enfermedad hepátobiliar específica FQ observada en nuestra serie es enteramente superponible a la experiencia ya conocida. Ocurrió en al menos un 10% de nuestros pacientes, cursando generalmente de forma subclínica, y reconocible sólo por la búsqueda activa de signos en la exploración física y/o alteraciones en la bioquímica, que suelen estar presentes antes de los 10 años de edad.
2. Cuando se dispuso del examen histopatológico, aunque realizado en la mayoría de los casos en la segunda década de la vida, este demostró el estadio más evolucionado de cirrosis biliar multilobular.
3. A diferencia de lo comúnmente observado, la hepatopatía puede desarrollarse aún con suficiencia pancreática.
4. Un 2.8% de los enfermos FQ presentaron enfermedad hepátobiliar complicada a consecuencia de la hipertensión portal severa. Esta circunstancia puede resultar por sí misma determinante del curso evolutivo global seguido por los pacientes FQ.
5. Nuestro estudio no permite avanzar en el conocimiento de la enfermedad tal y como se presenta en los estadios precirróticos.
6. Salvo la mutación  $\Delta F508$  en homocigosis, no hemos identificado en nuestros pacientes factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad hepátobiliar.

7. Las alteraciones ecoestructurales hepáticas y la documentación de esplenomegalia se correlacionaron de forma significativa con la presencia de enfermedad hepática avanzada.
8. La utilización de la ecografía bidimensional como prueba diagnóstica en la hepatopatía FQ resultó poco sensible, aunque sí específica, y sirvió también para demostrar litiasis biliar asintomática.
9. Se necesita más estudio antes de poder concluir de manera positiva sobre la utilidad de la evaluación hemodinámica portal, mediante ecodoppler, en la detección y seguimiento de la hipertensión portal asociada a la hepatopatía FQ.
10. Las alteraciones gammagráficas son muy frecuentes, e incluyen dilatación y ectasia de conductos principales, así como la no visualización del trazador en vía digestiva. A falta de correlaciones con la histopatología, no es posible de concluir acerca del significado de tales hallazgos.
11. La cuantificación de los tiempos medios de captación y eliminación del trazador, pueden tener valor discriminativo de la enfermedad hepatobiliar avanzada, pero necesita valorarse secuencialmente.
12. Salvo las alteraciones gammagráficas de retención del trazador en la fase de eliminación, de significado incierto, ninguno de los otros instrumentos diagnósticos disponibles resultó lo suficientemente sensible para detectar la enfermedad hepatobiliar específica FQ, y en

la mejor de las situaciones, sirvió para constatar la enfermedad cuando se encuentra en el estadio de cirrosis biliar multilobular.

13. La mejor estrategia para el diagnóstico descansa en el enfoque multidisciplinar y prospectivo.
14. El estudio histopatológico es el único que ofrece el diagnóstico de confirmación. La toma de biopsia mediante laparoscopia puede ser una opción segura y garantiza el diagnóstico macroscópico.

## **X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. *Am J Dis Child* 1938; 56: 344-399.
2. Farber S. Pancreatic function and disease in early life.V. Pathologic changes associated with pancreatic insufficiency in early life. *Arch Pathol* 1944; 37: 238-250.
3. Bodian M. Fibrocystic disease of the pancreas: A congenital disorder of mucus production-mucosis. London, 1952. William Heineman Medical Books, Ltd.
4. Di Sant'Agnesse PA, Daring RC, Perea GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas, its clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics* 1953; 12: 549-563.
5. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in cystic fibrosis using pilicarpine by electrophoresis. *Pediatrics* 1959; 23: 549-563.
6. Gracey M. Cystic fibrosis. En: Ch. Anderson y V. Burke, eds. *Paediatric gastroenterology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1975: 329-359.
7. FJ. Dapena, C. Ramos. Fisiopatología y patogenia de la fibrosis quística. En: FJ Dapena, editor. *Fibrosis quística: atención integral, manejo clínico y puesta al día*. Granada: Editorial Alhulia, S.L 1998: 83- 104.
8. Knowles MR, Gatzky J, Boucher RC . Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 1981; 305: 1489-1495.
9. Quinton PM. Chloride impermeability in Cystic Fibrosis. *Nature* 1983; 301: 421-422.
10. Knowles MR, Stutts MJ, Spock A,. Abnormal ion permeation through cystic fibrosis respiratory epithelium. *Science* 1983; 221: 1067-1070.

11. Welsh MJ, Liedtke CM. Chloride and potassium channels in cystic fibrosis airway epithelia. *Nature* 1986 Jul 31-Aug 6; 322:467-470.
12. Li M, McCann JD, Liedtke CM, Nairn AC, Greengard P, Welsh MJ. Cyclic AMP-dependent protein kinase opens chloride channels in normal but not cystic fibrosis airway epithelium. *Nature* 1988 Jan 28; 331: 358-360.
13. White R, Woodward S, Leppert M, O'Connell P, Hoff M, Herbst J, et al. A closely linked genetic marker for cystic fibrosis. *Nature* 1985; 318:382-384.
14. Tsui LC, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Schumm JW, et al. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science* 1985; 230:1054-1057.
15. Rommens J.M, Iannuzzi M.C, Kerem B, Drumm M.C, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-1065.
16. Riordan J.R, Rommens J.M, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-1072.
17. Kerem B, Rommens J.M, Buchanan J.A, Markiewicz D, Cox T.K, Chkravarti A, et al. Identification of cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-1079.
18. Bigger B, Coutelle C. Perspectives on gene therapy for cystic fibrosis airway disease. *Bio Drugs* 2001; 15: 615-634.
19. Davis PB, Di Sant'Agnes PA. Diagnosis and treatment of cystic fibrosis. An update. *Chest* 1984; 85: 802-809.
20. Boat TF, Welsh MJ, Beaudet AL. En: Scriver CL, Beaudet AL, Sly SL, Valle D, editors. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw Hill 1989; 6: 2649-2680.

21. Armas Ramos H, González García CM, González González. Screening neonatal de Fibrosis Quística mediante tripsina inmunorreactiva sérica. *Medicina Fetal y Neonatología* 1994; 4: 261-266.
22. Elborn J, Shale DJ, Britton JR. Cystic fibrosis current: survival and population estimates to the year 2000. *Thorax* 1991; 46: 881-885.
23. FitzSimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993; 122: 1-9.
24. Frederiksen B, Lanng S, Koch C, Hoiby N. Improved survival in the Danish Center Treated Cystic Fibrosis patients: Results of aggressive treatment. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 153- 158
25. Singer RB. Cystic fibrosis mortality: registry data of cystic fibrosis. *J Insur Med* 1997; 29: 233-239.
26. Bossi A, Battistini F, Braggion C, Magno EC, Cosimi A, de Candussio G, et al. Italian Cystic Fibrosis Registry: 10 years of activity. *Epidemiol Prev* 1999; 23: 5-16.
27. Wiedemann B, Steinkamp G, Sens B, Stern M; German Cystic Fibrosis Quality Assurance Group. The German cystic fibrosis quality assurance project: clinical features in children and adults. *Eur Respir J* 2001; 17: 1187-1194.
28. Assael BM, Castellani C, Ocampo MB, Iansa P, Callegaro A, Valsecchi MG. Epidemiology and survival analysis of cystic fibrosis in an area of intense neonatal screening over 30 years. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 397-401.
29. Krinsky WS, Parker HW. Update: epidemiology of cystic fibrosis . *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 552-553.
30. Cobos Barroso N, Gartner S, Liñán S. Epidemiología de la fibrosis quística. En: FJ Dapena, editor. *Fibrosis quística: atención integral, manejo clínico y puesta al día*. Granada: Editorial Alhulia, S.L, 1998: 31-40.

31. Goodman DM, Mendez E, Throop C, Ogata ES. Adult survivors of pediatric illness: the impact on pediatric hospitals. *Pediatrics* 2002; 110: 583-589.
32. Lieu TA, Ray GT, Farmer G, Shay GF. The cost of medical care for patients with cystic fibrosis in a health maintenance organization. *Pediatrics* 1999; 103: 72.
33. Scott-Jumpp RR, Lana M, Tanner MS. Prevalence of liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 698-701.
34. Papadatou B, Ferretti F, Orru M, Diamanti A, Castro M. Clinical heterogeneity at the diagnosis in a cystic fibrosis population. *Pediatr Med Chir* 1995; 17: 57-59.
35. Macri CN, de Gentile AS, Manterola A, Tomezzoli S, Reis FC, Largo Garcia I, Lezana Fernandez JL. Epidemiology of cystic fibrosis in Latin America: preliminary communication. *Pediatr Pulmonol* 1991; 10: 249-253.
36. Young SS, Kharrazi M, Pearl M, Cunningham G. Cystic fibrosis screening in newborns: results from existing programs. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 427-433.
37. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics* 2001; 107:1-13.
38. Liddle RA. Hereditary Diseases of the Pancreas. En: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powel DW, Silverstein FE, editors. *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia: JB Lippincott Company 1995: 2161-2173.
39. Goldstein JL, Brown MS. Aspectos genéticos de la enfermedad. En: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB,

- Fauci AS, Root RK editors. Harrison : Principios de Medicina Interna. México: Nueva editorial interamericana 1991: 25-37.
40. Koch C, Cuppens H, Rainisio M, Madessani U, Harms H, Hodson M, et al; Investigators of the ERCF. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatr Pulmonol* 200; 3: 1-12.
  41. Salvatore F, Scudiero O, Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: the role of modifier genes. *Am J Med Genet* 2002; 111: 88-95.
  42. Rich DP, Anderson MP, Gregory RJ, Cheng SH, Paul S, Jefferson DM, et al. Expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator corrects defective chloride channel regulation in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Nature* 1990; 347: 358-363.
  43. Anderson MP, Gregory RJ, Thompson S. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity. *Science* 199; 253: 202-205.
  44. Collins FS. Cystic fibrosis: molecular biología and therapeutic implications. *Science* 1992; 256: 774-779.
  45. Egan M, Flotte T, Afione S, Solow R, Zeitlin PL, Carter BJ, Guggino WB. Defective regulation of outwardly rectifying Cl<sup>-</sup> channels by protein kinase A corrected by insertion of CFTR. *Nature* 1992; 358: 581-584.
  46. Gabriel SE, Clarke LL, Boucher RC, Stutts MJ. CFTR and outward rectifying chloride channels are distinct proteins with regulatory relationship. *Nature* 1993; 363: 263-268.
  47. Fulmer SB, Schwiebert EM, Morales MM, Guggino WB, Cutting GR. Two cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations have different effects on both pulmonary phenotype and regulation of

- outwardly rectified chloride currents. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 6832-6836.
48. Stutts MJ, Canessa JC, Olsen M. Pathogenesis of cystic fibrosis airways disease: the role of CFTR as a regulator of Na<sup>+</sup> Channels. *Science* 1995; 269: 847-850.
  49. Antiñolo G, Chillón M, Sánchez J. Genética de la fibrosis quística. En FJ Dapena, editor. *Fibrosis quística: atención integral, manejo clínico y puesta al día*. Granada: Editorial Alhulia, S.L, 1998: 41-82.
  50. Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, Tsui LC, Corey M, Levison H, et al. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *Pediatr* 1995; 127: 705-710.
  51. Kerem E, Kerem B. The relationship between genotype and phenotype in cystic fibrosis *Curr Opin Pulm Med* 1995; 1(6): 450-456.
  52. Bienvenu T. Molecular basis of phenotype heterogeneity in cystic fibrosis. *Ann Biol Clin* 1997; 55: 113-121.
  53. Acton JD, Wilmott RW. Phenotype of CF and the effects of possible modifier genes. *Pediatr Respir Rev* 2000; 2 (4): 332-339.
  54. Mekus N, Ballmann M, Bronsveld I, Bijman J, Veeze H, Tummler B. Categories of delta F508 homozygous cystic fibrosis twin and sibling pairs with distinct phenotypic characteristics. *Twin Res* 2000; 3 (4): 277-293.
  55. Mickle JE, Cutting GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med Clin North Am* 2000; 84 (3): 597-607.
  56. Henrion-Caude A, Flamant C, Roussey M, Housset C, Flahault A, Fryer AA, et al. Liver disease in pediatric patients with cystic fibrosis is associated with glutathione S-transferase P1 polymorphism. *Hepatology* 2002; 36: 913-917.

57. Kerem E, Corey M, Kerem BS, Rommens J, Markiewicz D, Levison H, et al. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis--analysis of the most common mutation (delta F508). *N Engl J Med* 1990; 323: 1517-1522.
58. Johansen HK, Nir M, Hoiby N, Koch C, Schwartz M. Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for delta F508 mutation. *Lancet* 1991; 337: 631-634.
59. Duthie A, Doherty DG, Williams C, Scott-Jupp R, Warner JO, Tanner MS, et al. Genotype analysis for delta F508, G551D and R553X mutations in children and young adults with cystic fibrosis with and without chronic liver disease. *Hepatology* 1992; 15: 660-664.
60. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl<sup>-</sup> channels with altered pore properties. *Nature* 1993; 362: 160-164.
61. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1308-1313.
62. Highsmith WE, Burch LH, Zhou Z, Olsen JC, Boat TE, Spock A, et al. A novel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations. *N Engl J Med* 1994; 331: 974-980.
63. Gan KH, Veeze HJ, van den Ouweland AM, Halley DJ, Scheffer H, van der Hout A, et al. A cystic fibrosis mutation associated with mild lung disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 95-99.
64. Mack DR, Traystman MD, Colombo JL, Sammut PH, Kaufman SS, Vanderhoof JA, et al. Clinical denouement and mutation analysis of patients with cystic fibrosis undergoing liver transplantation for biliary cirrhosis. *J Pediatr* 1995; 127:881-887.

65. Castaldo G, Rippa E, Salvatore D, Sibillo R, Raia V, de Ritis G, et al. Severe liver impairment in a cystic fibrosis-affected child homozygous for the G542X mutation. *Am J Med Genet* 1997; 69: 155-158.
66. Desmarquest P, Feldmann D, Tamalat A, Boule M, Fauroux B, Tournier G, et al. Genotype analysis and phenotypic manifestations of children with intermediate sweat chloride test results. *Chest* 2000;118: 1591-1597.
67. Ciuggino WB. Cystic fibrosis and the salt controversy. *Cell*, 1999; 96: 607-610
68. Wine JJ. The genesis of cystic fibrosis lung disease. *J Clin Invest*, 1999: 1203: 309-312.
69. Stern RC. The Diagnosis of Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*, 1997; 336: 487-491.
70. Puchelle E, Bajolet O, Abely M. Airway mucus in cystic fibrosis. *Pediatr Respir Rev* 2002;3 (2): 115-9
71. Verkman AS, Song Y, Thiagarajah JR . Role of airway surface liquid and submucosal glands in cystic fibrosis lung disease . *Am J Physiol Cell Physiol* 2003; 284: C2-C15.
72. Weber AJ, Soong G, Bryan R, Saba S, Prince A. Activation of NF-kappaB in airway epithelial cells is dependent on CFTR trafficking and Cl<sup>-</sup> channel function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001 Jul; 281: L71-L78.
73. Eidelman O, Srivastava M, Zhang J, Leighton X, Murtie J, Jozwik C, et al. Control of the proinflammatory state in cystic fibrosis lung epithelial cells by genes from the TNF-alphaR/NFkappaB pathway. *Mol Med* 2000; 7: 523-534.
74. Chmiel JF, Berger M, Konstan MW . The role of inflammation in the pathophysiology of CF lung disease . *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23: 5-27.

75. Puchelle E. Early bronchial inflammation in cystic fibrosis. *J Soc Biol* 2002; 196: 29-35.
76. Berger M. Inflammatory mediators in cystic fibrosis lung disease. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23: 19-25.
77. Knorre A, Wagner M, Schaefer HE, Colledge WH, Pahl HL. DeltaF508-CFTR causes constitutive NF-kappaB activation through an ER-overload response in cystic fibrosis lungs. *Biol Chem* 2002; 383: 271-282.
78. Pier GB. Role of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in innate immunity to *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 8822-8828.
79. Davies JC. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: pathogenesis and persistence. *Paediatr Respir Rev* 2002; 3 (2):128-134.
80. Ratjen F, Hartog CM, Paul K, Wermelt J, Braun J. Matrix metalloproteases in BAL fluid of patients with cystic fibrosis and their modulation by treatment with dornase alpha. *Thorax* 2002; 57: 930-934.
81. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry annual data report 1999. Bethesda Md: Cystic Fibrosis Foundation, September 2000.
82. Rosestein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132: 589-595.
83. Grupo de Trabajo "fibrosis quística" SENP. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los enfermos con fibrosis quística. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 625-634.
84. Groman JD, Meyer MS, Villmot RW, Zeitlin PL, Cutting G. Variant cystic fibrosis phenotypes in the absence of CFTR mutations. *N Engl J Med* 2002; 347: 401-407.
85. Knowles MR, Durie PP. What is cystic fibrosis?. *N Engl J Med* 2002; 347: 439-442.

86. Nepomuceno IB, Esrig S, Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: role of atopy and response to itraconazole. *Chest* 1999 Feb; 115 (2):364-70.
87. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J* 2000; 16: 464-471.
88. Ebert DL, Olivier KN. Nontuberculous mycobacteria in the setting of cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2002; 23: 655-663.
89. Farrel PM, Kosciak RE. Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for delta F 508 cystic fibrosis. *Pediatrics* 1996; 97: 524-528.
90. Gowen CW, Lawson EE, Gingras-Leatherman J, Gatzky JT, Boucher RC, Knowles MR. Increased nasal potential difference and amiloride sensitivity in neonates with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1986; 108: 517-521.
91. Sauder RA, Chesrown SE, Loughlin GM. Clinical application of transepithelial potential difference measurements in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1987; 111: 353-358.
92. Knowles MR, Paradiso AM, Boucher RC. In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Hum Gene Ther* 1995; 6: 445-455.
93. Wilson DC, Ellis L, Zielenski J, Corey M, Ip WF, Tsui LC, et al. Uncertainty in diagnosis of cystic fibrosis: possible role of in vivo nasal potential difference measurements. *J Pediatr* 1998; 132: 596-599.
94. Wilmott RW. Making the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998; 132: 563-565.
95. Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 179-188.

96. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1187-1191.
97. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1785-1788.
98. Corey M, Edward LL, Levison H, Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997; 131: 809-814.
99. Davis PB. The decline and fall of pulmonary function in cystic fibrosis: New models, new lessons. *J Pediatr* 1997; 131: 789-790.
100. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 583-591.
101. Berlinski A, Fan LL, Kozinetz CA, Oermann CM. Invasive mechanical ventilation for acute respiratory failure in children with cystic fibrosis: outcome analysis and case-control study. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 297-303.
102. Thomson MA, Quirk P, Swanson CE, Thomas BJ, Holt TL, Francis PJ, et al. Nutritional growth retardation is associated with defective lung growth in cystic fibrosis: a preventable determinant of progressive pulmonary dysfunction. *Nutrition* 1995; 11: 350-354.
103. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr* 2000; 137: 374-380.
104. Bell SC, Bowerman AR, Davies CA, Campbell IA, Shale DJ, Elborn JS. Nutrition in adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 1998; 17: 211-215.

105. O'Connor GT, Quinton HB, Kahn R, Robichaud P, Maddock J, Lever T, et al. Case-mix adjustment for evaluation of mortality in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 99-105.
106. Jaffe A, Bush A. Cystic fibrosis: review of the decade. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56: 240-247.
107. Doull IJ. Recent advances in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 62-66.
108. A Salcedo, Girón R, FJ Dapena. Unidad de Fibrosis Quística: Grupo de trabajo multidisciplinario. En FJ Dapena, editor. *Fibrosis quística: atención integral, manejo clínico y puesta al día*. Granada: Editorial Alhulia, S.L, 1998: 457-466.
109. Ramsey BW, Farrel PM, Pencharz P. The consensus committee: National assessment and management in cystic fibrosis a consensus report. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 108-116.
110. Molina Arias M, Prieto Bozano G, Sarria Oses J, Polanco Allue I. Cystic fibrosis: nutritional considerations. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 575-581.
111. Williams SG, Ashworth F, McAlweenie A, Poole S, Hodson ME, Westaby D. Percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in patients with cystic fibrosis. *Gut* 1999; 44: 87-90.
112. Rosenfeld M, Casey S, Pepe M, Ramsey BW. Nutritional effects of long-term gastrostomy feedings in children with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc* 1999; 99: 191-194.
113. Field SB. Clinical management of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Lancet* 1993; 341: 1070-1074.
114. Desmond KJ, SCHwenk WF, Thomas E, Beaudry PH, Coates, AL. Immediate and long-term effects of chest physiotherapy in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1983; 103: 538-542.
115. Hardy KA. Review of airway clearance: new techniques, indications, and recommendations. *Resp care* 1994; 39: 440-445

116. König P, Gayer D, Barbero GJ, Shaffer J. Short-term and long-term effects of albuterol aerosol therapy in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 205-214.
117. Weinberger M. Airways reactivity in patients with CF. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23: 77-85.
118. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331: 637-642.
119. Kearney CE, Wallis CE. Deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001127
120. Milla CE. Long-term effects of aerosolised rhDNase on pulmonary disease progression in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1998 Dec; 53 (12): 1014-7.
121. Robinson PJ. Dornase alfa in early cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 237-41.
122. Wark PA, McDonald V. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001506.
123. Koch C. Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 232-236.
124. Breen L, Aswani N. Elective versus symptomatic intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD002767.
125. Smyth A, Walters S. Prophylactic antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD001912 Update of: *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2): CD001912.
126. Stutman HR, Lieberman JM, Nussbaum E, Marks MI. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2002; 140: 299-305.

136. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002; 57: 212-216.
137. Nguyen T, Louie SG, Beringer PM, Gill MA. Potential role of macrolide antibiotics in the management of cystic fibrosis lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8 (6): 521-528.
138. Yang Y, Raper SE, Cohn JA, Engelhardt JF, Wilson JM. An approach for treating the hepatobiliary disease of cystic fibrosis by somatic gene transfer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 4601-4605.
139. Gill DR, Southern KW, Mofford KA, Seddon T, Huang L, Sorgi F, et al. A placebo-controlled study of liposome-mediated gene transfer to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. *Gene Ther* 1997; 4: 199-209.
140. Hyde SC, Southern KW, Gileadi U, Fitzjohn EM, Mofford KA, Waddell BE, et al. Repeat administration of DNA/liposomes to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. *Gene Ther* 2000; 7: 1156-1165.
141. Bigger B, Coutelle C. Perspectives on gene therapy for cystic fibrosis airway disease. *Bio Drugs* 2001; 15: 615-634.
142. Rochat T, Morris MA. Gene therapy for cystic fibrosis by means of aerosol. *J Aerosol Med* 2002; 15 (2): 229-235.
143. Liou TG, Cahill BC, Adler FR, Marshall BC. Selection of patients with cystic fibrosis for lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8 (6): 535-541.
144. Milkiewicz P, Skiba G, Kelly D, Weller P, Bonser R, Gur U, et al. Transplantation for cystic fibrosis: outcome following early liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 208-213.

145. di Sant'Agnese PA, Blanc WA. A distinctive type of biliary cirrhosis of the liver associated with cystic fibrosis of the pancreas. Recognition through signs of portal hypertension. *Pediatrics* 1956; 18: 387-409.
146. Graig JM, JM, Haddal H, Scwachman H. The pathological changes in the liver in cystic fibrosis of the pancreas. *Am J Dis Child* 1957; 93: 357-369.
147. Roberts WC. The hepatic cirrhosis of cystic fibrosis of the pancreas. *Am J Med* 1962; 32: 324-328.
148. Gaskin K. The liver and biliary tract in cystic fibrosis. In Suchy FJ editor. *Liver disease in children*. St Louis: Mosby, 1994: 705-719.
149. Valman HB, Frnca NE, Walis PG. Prolonged jaundice in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1971; 46: 805-809.
150. Psacharopoulos HT; Howard ER; Portmann B; Mowat AP; Williams R. Hepatic complications of cystic fibrosis. *Lancet* 1981; 2: 78-80.
151. Schwarz HP; Kraemer R; Thurnheer U; Rossi E. Liver involvement in cystic fibrosis. A report of 9 cases. *Helv Paediatr Acta*, 1978 Nov, 33:4-5, 351-364.
152. Perkins WG, Klein GL, Beckerman RC. Cystic fibrosis mistaken for idiopathic biliary atresia. *Clin Pediatr* 1985; 24: 107-109.
153. Furuya KN, Roberts EA, Canny GJ, Philips MJ. Neonatal hepatitis syndrome with paucity of interlobular bile ducts in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 127-130.
154. Ewans JS, George DE, Mollit D. Biliary infusion therapy in the inspissated bile syndrome of cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 131-135.
155. Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 75: 67-70.

156. Greenholz SK, Krishnadasan B, Marr C, Cannon R. Biliary obstruction in infants with cystic fibrosis requiring Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surgery*, 1997; 32: 175-180.
157. Shapira R; Hadzic N; Francavilla R; Koukulis G; Price JF; Mieli Vergani G. Retrospective review of cystic fibrosis presenting as infantile liver disease. *Arch Dis Child* 1999; 81: 125-8
158. Stern RC, Rothstein FC, Doershuk CF. Treatment and prognosis of symptomatic gallbladder disease in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1986; 5: 35-40.
159. Angelico M, Gandin C, Canuzzi P, Vertáis S, Cantafora A, De Santis A, et al. Gallstones in cystic fibrosis: a critical reappraisal. *Hepatology* 1991; 14: 768-775.
160. Pérez Aguilar F; Ferrer Calvete J; Nicolás D; Berenguer J; Ponce J. Digestive alterations in cystic fibrosis. Retrospective study of a series of 46 adult patients. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 2: 72-78.
161. Strandvik B; Hjelte L; Gabrielsson N; Glaumann H. Sclerosing cholangitis in cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988; 143: 121-124.
162. Lambert JR, Cole M, Crozier DN, Connon JJ. Intrahepatic common bile duct compression causing jaundice in an adult with cystic fibrosis. *Gastroenterology* 1981; 80: 169-172.
163. Patrick MK, Howman-Giles R, de Silva M, Van Asperen P, Pilkin J, Gastkin KJ. Common bile duct obstruction causing right upper abdominal pain in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1986; 108: 101-102.
164. Gaskin KJ, Waters DL, Howman-Giles R, de Silva M, Earl JW, Martin HC, et al. Liver disease and common-bile-duct stenosis in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 340-346.

165. Nagel RA, Westaby D, Javaid A, Kavani J, Meire HB, Lombard MG, et al. Liver disease and bile duct abnormalities in adults with cystic fibrosis. *Lancet* 1989; 2: 1422-1425.
166. O'Brien S, Keogan M, Casey M, Duffy G, McErlean D, Fitzgerald MX, et al. Biliary complications of cystic fibrosis. *Gut* 1992; 33: 387-391.
167. Carrasco S, Jara P. Afectación digestiva en la fibrosis quística. *Gastroenterol y Hepatol* 1996; 19: 320-325.
168. Mitchell Heggs P; Mearns M; Batten JC. Cystic fibrosis in adolescents and adults. *Q J Med* 1976; 45: 479-504.
169. Penketh AR, Wise A, Mearns MB, Hodson ME, Batten JC. Cystic fibrosis in adolescents and adults. *Thorax* 1987; 42: 526-532.
170. Feigelson J, Anagnostopoulos C, Poquet M, Pecau Y, Munck A, Navarro J. Liver cirrhosis in cystic fibrosis--therapeutic implications and long term follow up. *Arch Dis Child* 1993; 68: 653-637.
171. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 1999; 30: 1151-1158.
172. Sokol RJ, Carrol NM, Narkewicz MR, Wagener JS, Accurso FJ. Liver blood tests during the first decade of life in children with cystic fibrosis identified by newborn screening (abstract). *Pediatr Pulmonol* 1992; 8 (suppl) : 244.
- 173 Resti M, Adami Lami C, Tucci F, Mannelli F, Rossi ME, Azzari C, et al. A False diagnosis of non-A/non-B hepatitis hiding two cases of cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1990; 150: 97-99.
174. Nazer H, Rahbeeni Z. Cystic fibrosis and the liver--a Saudi experience. *Ann Trop Paediatr* 1994; 14:3: 189-194.
175. Stern RC, Stevens DP, Boat TF, Doershuk CF, Izant RJ Jr, Matthews LW. Symptomatic hepatic disease in cystic fibrosis: incidence, course, and outcome of portal systemic hunting. *Gastroenterology* 1976; 70: 645-649.

176. Debray D, Lykavieris P, Gauthier F, Dousset B, Sardet A, Munck A, et al. Outcome of cystic fibrosis-associated liver cirrhosis: management of portal hypertension. *J Hepatol* 1999; 31:77-83.
177. Vawter GF, Shwachman H. Cystic fibrosis in adults: an autopsy study. *Pathol Annu* 1979; 14: 357-382.
178. Ling SC, Wilkinson JD, Hollman AS, McColl J, Evans TJ, Paton JY. The evolution of liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999; 81: 129-132.
179. Hung JC, Howie AF, Beckett GJ, Sood M, Hambleton G, Super M. The use of human glutathione S-transferase A1 in the detection of cystic fibrosis liver disease. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 335-338.
180. Wilschanski M, Rivlin J, Cohen S, Augarten A, Blau H, Aviram M, et al. Clinical and genetic risk factors for cystic fibrosis-related liver disease. *Pediatrics* 1999; 103: 52-57.
181. Wyatt A, Dhawan A, Cheeseman P, Milei-Vergani G, Price JF. Serum hyaluronic acid concentrations are increased in cystic fibrosis patients with liver disease. *Arch Dis Child* 2002; 86: 190-193.
182. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani, Morabito A, Costantini D, Padoan R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 2002; 36: 1374-1382.
183. Tanner MS, Taylor CJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1995; 72: 281-284.
184. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28 Suppl 1: 1-13.
185. Oppenheimer EH, Esterly JR. Hepatic changes in young infants with cystic fibrosis: possible relation to focal biliary cirrhosis. *J Pediatr* 1975; 85: 683-689.

186. Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, Seia M, Genoni S, Giunta A, et al. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124: 393-399.
187. Patriquin H, Lenaerts C, Smith L, Perreault G, Grignon A, Filiatrault D, et al. Liver disease in children with cystic fibrosis: US-biochemical comparison in 195 patients. *Radiology* 1999; 211: 229-232.
188. Treem WR, Stanley CA. Massive hepatomegaly, steatosis, and secondary plasma carnitine deficiency in an infant with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1989; 83: 993-997.
189. Bilton D, Fox R, Webb AK, Lawler W, McMahon RFT, Howat JMT. Pathology of common bile duct stenosis in cystic fibrosis. *Gut* 1990; 31: 236-238.
190. Hayllar KM, Williams SG, Wise AE, Pouria S, Lombard M, Hodson ME, et al. A prognosis model for prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52:313-317.
191. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 345-352.
192. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry 2000 annual report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation, 2001.
193. Genyk YS, Quiros JA, Jabbour N, Selby RR, Thomas DW. Liver transplantation in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7 (6): 441-447.
194. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000222.
195. Cohn JA, Strong TV, Picciotto MR, Nairn AC, Collins FS, Fitz JG. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. *Gastroenterology* 1993; 105:1857-1864.

196. Dray-Charier N, Paul A, Scoazec JY, Veissiere D, Mergey M, Capeau J, et al. Expression of delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein and related chloride transport properties in the gallbladder epithelium from cystic fibrosis patient. *Hepatology* 1999; 29: 1624-1634.
197. Peters RH, van Doorninck JH, French PJ, Ratcliff R, Evans MJ, Colledge WH, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mediates the cyclic adenosine monophosphate-induced fluid secretion but not the inhibition of resorption in mouse gallbladder epithelium. *Hepatology* 1997; 25: 270-277.
198. Kinnman N, Lindblad A, Housset C, Buentke E, Scheynius A, Strandvik B, et al. Expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in liver tissue from patients with cystic fibrosis. *Hepatology* 2000; 32:334-340.
199. Hultcrantz R, Mengeralli S, Strandvik B. Morphological findings in the liver of children with cystic fibrosis: a light and electron microscopical study. *Hepatology* 1986; 6: 881-889.
200. Lindblad A, Hultcrantz R, Strandvik B. Bile-duct destruction and collagen: a prominent ultrastructural feature of liver in cystic fibrosis. *Hepatology*, 1992; 16: 372-381.
201. Maurage C, Lenaerts C, Weber A, Brochu P, Yousef I, Roy CC. Meconium ileus and its equivalent as a risk factor for the development of cirrhosis: an autopsy study in cystic fibrosis. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 17-20.
202. Nathanson MH, Boyer JL. Mechanisms and regulation of bile secretion. *Hepatology*, 1991; 14: 551-566.
203. Strazzaboso M. New insights into cholangiocyte physiology. *J Hepatol*, 1997; 27: 945-952.

204. Baiocchi L, LeSage G, Glaser S, Alpini G. Regulation of cholangiocyte bile secretion. *J Hepatol* 1999; 31: 179-191
205. Fitz JG, Basavappa S, McGill, Melhus O, Cohn JA. Regulation of membrane chloride currents in rat bile duct epithelial cells. *J Clin Invest* 1993; 91: 319-328.
206. Zsembery A, Jessner W, Sitter G, Spirlí C, Strazzabosco M, Graf J. Correction of malfunction and stimulation of Ca<sup>2+</sup>-activated Cl<sup>-</sup> – restore HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> secretion in cystic fibrosis bile ductular cells. *Hepatology*, 2002; 35: 95-104.
207. Whalen R, Rockey DC, Friedman SL, Boyer TD. Activation of rat hepatic stellate cells leads to loss of glutathione S-transferases and their enzymatic activity against products of oxidative stress. *Hepatology* 1999; 30: 927-933.
208. Feranchak AP, Sokol RJ. Cholangiocyte biology and cystic fibrosis liver disease. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 471-488.
209. Bhaskar KR, Turner BS, Grubman SA, Jefferson DG, Lamont JT. Dysregulation of proteoglycan by intrahepatic biliary epithelial cells bearing defective ( $\Delta$ -f508) cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Hepatology* 1998; 27: 54-61.
210. Lewindon PJ, Pereira TN, Hoskins AC, Bridle KR, Williamson RM, Shepherd RW et al. The role of hepatic stellate cells and transforming growth factor-beta(1) in cystic fibrosis liver disease. *Am J Pathol* 2002; 160:1705-1715.
211. Setchell KDR, Smethurst P, Giunta A, Colombo C. Serum bile acid composition in patients with cystic fibrosis. *Clin Chem Acta*, 1985: 151: 101-110.
212. Castaldo G, Fuccio A, Salvatore D, Raia V, Santostasi T, Leonardi S, et al. Liver expression in cystic fibrosis could be modulated by genetic

- factors different from the cystic fibrosis transmembrane regulator genotype. *Am J Med Genet* 2001; 98: 294-297.
213. De Arce M, O'Brieng S, Hegarty J, O'Mahoney SM, Cashman SH, Martínez A et al. Deletion  $\Delta F508$  and clinical expression of cystic fibrosis-related liver disease. *Clin Get* 1992; 42: 271-272.
214. Waters DL, Dorney SF, Gruca MA, Martin HC, Howman-Giles R, Kan AE, et al. Hepatobiliary disease in cystic fibrosis patients with pancreatic sufficiency. *Hepatology* 1995; 21: 963-969.
215. Mieli Vergani G, Psacharopoulos HT, Nicholson AM, Eddleston AL, Mowat AP, Williams R. Immune responses to liver membrane antigens in patients with cystic fibrosis and liver disease. *Arch Dis Child* 1980; 55: 696-701.
216. Duthie A, Doherty DG, Donaldson PT, Scott-Jupp R, Tanner MS, Eddleston AL, et al. The major histocompatibility complex influences the development of chronic liver disease in male children and young adults with cystic fibrosis. *J Hepatol* 1995; 23 (5): 532-537.
217. Potter CJ, Fishbein M, Hammond S, McCoy K, Qualman S. Can the histologic changes of cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease be predicted by clinical criteria?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 32-36.
218. Williams SM, Goodman R, Thomson A, McHugh K, Lindsell DR. Ultrasound evaluation of liver disease in cystic fibrosis as part of an annual assessment clinic: a 9-year review. *Clin Radiol* 2002; 57: 365-370.
219. Gerling B, Becker M, Staab D. Prediction of liver fibrosis according to serum collagen VI level in children with cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1997; 336: 1611-1612.

220. Rattenbury JM, Taylor CJ, Heath PK, Howie AF, Beckett GJ. Serum glutathione S-transferase B1 activity as an index of liver function in cystic fibrosis. *J Clin Pathol* 1995; 48: 771-774.
221. Strandvik B, Samuelson K. Fasting serum bile acid levels in relation to liver histopathology in cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 381-384.
222. Schoenau E, Boeswald W, Wanner R, High molecular mass (“biliary”) isoenzyme of alkaline phosphatase in the diagnosis of liver dysfunction in cystic fibrosis. *Clin Chem* 1989; 35: 1888-1890.
223. Leonardi S, Giambusso F, Sciuto C, As serum type III procollagen and prolyl hidroxilase useful as noninvasive markers of liver disease in patients with cystic fibrosis ?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1998; 27: 603-605.
224. Williams SG, Evanson JE, Barrett N, Hodson ME, Boulton JE, Westaby D. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Hepatol* 1995; 22: 513-521.
225. AM. López Barrio MA. de Palma, J. Muñoz Conde. Estudio del flujo sanguíneo portal, en niños con hipertensión portal, mediante ecografía Doppler dúplex. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 92-96.
226. I. Calvo Ramírez. Aportación de las técnicas de imagen al diagnóstico y seguimiento de pacientes con fibrosis quística. Tesis doctoral, Sevilla 1997.
227. Ohnishi K, Saito M, Nakayama T, Iida S, Nomura F, Koen H, et al. Portal venous hemodynamics in chronic liver disease: effects of posture change and exercise. *Radiology* 1985; 155: 757-761.
228. Moriyasu F, Nishida O, Ban N, Nakamura T, Sakai M, Miyake T, et al. Congestion index of the portal vein. *AJR* 1986; 146: 735-739.

229. Hasmann R, Grunert D, Reuter N, Stern M. Early detection of hepatobiliary involvement in children with mucoviscidosis using duplex sonography of the portal system. *Klin Padiatr* 1991; 203: 97-103.
230. Valleta EA, Loreti S, Cipolli M, Cazzola G, Zanolla L. Portal hypertension and esophageal varices in cystic fibrosis. Unreliability of echo-Doppler flowmetry. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 1042-1046.
231. Nadel H. Hepatobiliary scintigraphy in children. *Hepatobiliary scintigraphy in children. Semin Nucl Med* 1996; 26: 25-42.
232. Roca I, Ciofetta G. Hepatobiliary scintigraphy in current pediatric practice. *Q J Nucl Med* 1998 Jun; 42 (2): 113-8
233. Heyman S. Hepatobiliary scintigraphy as liver function test. *J Nucl Med*, 1994; 35: 436-437.
234. O'Connor PJ, Southern KW, Bowler IM, Irving HC, Robinson PJ, Littlewood JM. The role of hepatobiliary scintigraphy in cystic fibrosis. *Hepatology* 1996; 23: 281-287.
235. Dogan AS, Conway JJ, Lloyd-Still JD. Hepatobiliary scintigraphy in children with cystic fibrosis and liver disease. *J Nucl Med* 1994; 35: 432-435.
236. Colombo C, Castellani MR, Balistreri WF, Seregini E, Assaisso ML, Giunta A. Scintigraphic documentation of an improvement in hepatobiliary excretory function after treatment with ursodeoxycholic acid in patients with cystic fibrosis and associated liver disease. *Hepatology* 1992; 15: 677-684.
237. Colombo C; Crosignani A; Battezzati PM; Castellani MR; Comi S; Melzi ML, et al. Delayed intestinal visualization at hepatobiliary scintigraphy is associated with response to long-term treatment with ursodeoxycholic acid in patients with cystic fibrosis-associated liver disease. *J Hepatol* 1999; 31:672-677.

238. Foster JA, Ramsden WH, Conway SP, Taylor JM, Etherington C. The role of IDA scintigraphy in the follow-up of liver disease in patients with cystic fibrosis. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 673-681.
239. Durieu I; Pellet O; Simonot L; Durupt S; Bellon G; Durand DV, et al. Sclerosing cholangitis in adults with cystic fibrosis: a magnetic resonance cholangiographic prospective study. *J Hepatol* 1999; 30: 1052-1056.
240. P Perez-Aguilar F, Martinez-Sanjuan V, Montoliu G, Lloret M, Ferrer-Calvete J, Ponce J, et al. Usefulness of magnetic cholangioresonance in the study of hepatobiliary disease in patients adults with cystic fibrosis. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 122-126.
241. Moyer MS, Reuben A. Procedures in pediatric hepatology. In Suchy FJ editor. *Liver disease in children*. St Louis: Mosby, 1994: 330-346.
242. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver Biopsy. *N Eng J Med*, 2001, 344: 495-500.
243. Davidson AGF, Wong LTK, Peacock D. Liver biopsy and evaluation of ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis. 21 st European Cystic Fibrosis Conference. Davos, 1997; 55-58.
244. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. A Two-Year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology* 1998; 27: 166-174.
245. Colombo C, Setchell KD, Podda M, Crosignani A, Roda A, Curcio L, et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy for liver disease associated with cystic fibrosis. *Pediatr* 1990; 117: 482-849.
246. Cotting J, Lentze MJ, Reichen J. Effects of ursodeoxycholic acid treatment on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and longstanding cholestasis. *Gut* 1990; 31: 918-921.

247. Galabert C, Montet JC, Lengrand D, Lecuire A, Sotta C, Figarella C, et al. Effects of ursodeoxycholic acid on liver function in patients with cystic fibrosis and chronic cholestasis. *J Pediatr* 1992; 121: 138-141.
248. Strandvik B, Lindblad A. Cystic fibrosis. Is treatment with ursodeoxycholic acid of value?. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 204: 65-67.
249. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology* 1996; 23: 1484-1490.
250. Strandvik B, Hulcrantz R. Liver function and morphology during long-term fatty acid supplementation in cystic fibrosis. *Liver* 1994; 14: 32-36.
251. Pagliaro L, Rinaldi F, Craxi A Percutaneous blind biopsy versus laparoscopy with guided biopsy in diagnosis of cirrhosis. A prospective, randomized trial. *Dig Dis Sci.* 1983 Jan; 8 (1): 39-43.
252. Esposito C, Garipoli V, Pasquale M. Percutaneous blind needle biopsy versus combined laparoscopic excisional and guided needle biopsy in the diagnosis of liver disorders in pediatric patients. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1997 Apr; 29 (2):179-81.
253. Esposito C, Garipoli V, Vecchione R Laparoscopy-guided biopsy in diagnosis of liver disorders in children. *Liver.* 1997 Dec; 17(6): 288-92.
254. Vajro P, Hadchouel P, Hadchouel, M, Bernard O, Alagille D. Incidence of cirrhosis in children with chronic hepatitis. *J Pediatr.* 1990; 117: 392-396.
255. J. Orlando R, Lirussi F, Okolicsanyi L. Laparoscopy and liver biopsy: further evidence that the two procedures improve the diagnosis of liver

- cirrhosis. A retrospective study of 1,003 consecutive examinations. *Clin Gastroenterol*. 1990; 12: 47-52.
256. Merli M, Bertasi S, Servi R, Diamanti S, Martino F, De Santis A, et al. Effect of a medium dose of ursodeoxycholic acid with or without taurine supplementation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19:198-203.
257. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002; 36: 525-531.
258. Nousia-Arvanitakis S, Fotoulaki M, Economou H, Xefteri M, Gallitzinopoulou A. Long-term prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on cystic fibrosis related liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 324-328.
259. Scher H, Bishop WP, McCray PB Jr. Ursodeoxycholic acid improves cholestasis in infants with cystic fibrosis. *Ann Pharmacother* 1997; 31:1003-1005.
260. Van de Meeberg PC, Houwen RH, Sinaasappel M, Heijerman HG, Bijleveld CM, Vanberge-Henegouwen GP. Low-dose versus high-dose ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis-related cholestatic liver disease. Results of a randomized study with 1-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 369-373.
261. Grubman SA, Fang SL, Mulberg AE, Perrone RD, Rogers LC, Lee DW, et al. Correction of the cystic fibrosis defect by gene complementation in human intrahepatic biliary epithelial cell lines. *Gastroenterology* 1995; 108: 584-592.
262. The expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.

263. M. Hernández, B. Sobradillo, A. Zurimendi, JL Narvaiza, JM. Rincón, E. Sánchez y cols. Crecimiento y salud infantil. Estudio longitudinal del crecimiento de Bilbao-Vitoria: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco, 1986.
264. Chrispin AR, Norman AP. The systematic evaluation of scoring system of the chest radiograph in cystic fibrosis. *Pediat. Radiol* 1974; 2: 101-105.
265. Brasfield D, Hicks G, Soong SJ, Peters J, Tiller R. Evaluation of scoring system of the chest radiograph in cystic fibrosis: a collaborative study. *AJR* 198; 134: 1195-1198.
266. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, Mccauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991; 179: 783-788.
267. López Barrio AM, de Palma Gastón MA, Muñoz Conde J. Valoración del flujo sanguíneo portal, en niños sanos, mediante ecografía Doppler-dúplex. *An Esp Ped* 1996; 44: 45-49.
268. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. for the Evidence-Based Working Group. User`guides to the medical literature, III: how to use an article about a diagnostic test. *JAMA* 1994; 271: 389-391.
269. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. for the Evidence-Based Working Group. User`guides to the medical literature, III: how to use an article about a diagnostic test. *JAMA* 1994; 271: 703-707.
270. Behm H. Aplicaciones del método estadístico en medicina. En H. San Martín, editor. *Salud y enfermedad*. México: La Prensa Mexicana, S.A. 1981; 97-111.
271. Ardí SC, Kleinman RE. Cirrhosis and chronic liver failure. In Suchy FJ editor. *Liver disease in children*. St Louis: Mosby, 1994: 214-248.

272. A. Ballabriga, A. Carrascazo. Malnutrición energético-proteica. En A. Ballabriga, A. Carrascosa, editores. *Nutrición en la infancia y adolescencia*. Madrid: Ediciones Ergón, S.A. 1998; 561-592.
273. Phillip MJ. Mechanisms and morphology of cholestasis. In Suchy FJ editor. *Liver disease in children*. St Louis: Mosby, 1994: 129-144.
274. Nakamura CT, Ng GY, Paton JY, et al. Correlation between digital clubbing and pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 332-338.
275. Edell ES, Cortese DA, Krowka MJ, Rehder K. Severe hypoxemia and liver disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1631-1635.
276. Agusti AG, Rocca J, Bosch J, Rodríguez-Roisin R. The lung in patients with cirrosis. *J Hepatol* 1990; 10: 251-257.
277. Giniès JL, Couetil JP, Houssin D, et al. Hepatopulmonary syndrome in a child with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 497-500.