



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

**CORRELACIÓN DE LOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS
EN LA BIOPSIA HEPÁTICA CON LA EDAD AL MOMENTO DE
LA EXPLORACIÓN QUIRÚRGICA EN PACIENTES CON
ATRESIA DE VÍAS BILIARES**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

PRESENTA LA

DRA. LETICIA DEL PILAR BILBAO CHÁVEZ

TUTOR:

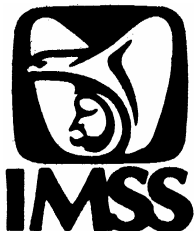
DRA. ALICIA GEORGINA SIORDIA REYES

COTUTOR:

DRA. JUDITH FLORES CALDERÓN

ASESOR:

DR. SEGUNDO MORÁN VILLOTA



MÉXICO, D. F.

NOVIEMBRE DEL 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

1. TITULO:

CORRELACIÓN DE LOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN LA BIOPSIA HEPÁTICA CON LA EDAD AL MOMENTO DE LA EXPLORACIÓN QUIRÚRGICA EN PACIENTES CON ATRESIA DE VÍAS BILIARES

2. AUTORA:

TESISTA: DRA LETICIA DEL PILAR BILBAO CHÁVEZ
RESIDENTE DE GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

TUTOR:

DRA. GEORGINA SIORDIA REYES
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE PATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

COTUTOR:

DRA. JUDITH FLORES CALDERÓN
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

ASESOR:

DR. SEGUNDO MORAN VILLOTA
MEDICO INVESTIGADOR DEL GRUPO DE EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA
HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

SINODALES

DR. J ARMANDO MADRAZO DE LA GARZA
Jefe de Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. MIGUEL ANGEL VILLASÍS KEEVER
Jefe del Departamento de Enseñanza
Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. GUILLERMO RAMON GARCÍA
Jefe de Servicio de Patología
Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

DRA. NORMA ROJAS PINEDA
Medico Adscrito al Servicio de Gastroenterología y Nutrición
Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. ROBERTO CARLOS ORTIZ GALVÁN
Médico Adscrito al Servicio de Cirugía de Trasplantes
Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. JUSTIFICACIÓN	10
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
4. HIPÓTESIS	11
5. OBJETIVOS	11
6. MATERIAL Y MÉTODOS	12
7. RESULTADOS	16
8. DISCUSIÓN	23
9. CONCLUSIONES	27
10. BIBLIOGRAFÍA	28
11. ANEXOS	32

RESUMEN

TITULO: Correlación de los hallazgos histopatológicos en la biopsia hepática con la edad al momento de la exploración quirúrgica en pacientes con Atresia de Vías Biliares.

INTRODUCCION: No se conoce actualmente con exactitud la etiología y patogénesis de la atresia de vías biliares. Tiene una incidencia de 1:8,000 nacidos vivos y es la causa del 50% de los trasplantes hepáticos pediátricos. Desde 1970 la porto-entero anastomosis de Kasai ha sido el manejo quirúrgico de elección, pero solo restablece el flujo biliar en 60% de los pacientes. La falla hepática después del procedimiento de Kasai aparece en promedio a los 4 años de edad. Varios factores se han vinculado con el pronóstico, la edad del paciente en el momento de la cirugía se considera uno de los más importantes, siendo mejor si se realiza antes de los 90 días de vida, sin embargo se han reportado casos de pacientes operados después de los 100 días de vida que presentan evolución similar a los intervenidos antes de esta edad, lo que sugiere que puede existir otro factor pronóstico. Algunos autores han relacionado el grado de fibrosis hepática con la edad, otros han descrito que la malformación ductal que se observa en un porcentaje de pacientes con Atresia de Vías Biliares es el principal factor pronóstico. En nuestra población se desconocen los hallazgos histopatológicos en el hígado al momento del diagnóstico, los cuales pueden tener un papel importante en el pronóstico del paciente y el éxito de la porto-entero anastomosis de Kasai.

OBJETIVO: Describir los hallazgos histopatológicos en pacientes con atresia de vías biliares al momento de la exploración quirúrgica de la vía biliar e identificar si tienen correlación con la edad.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares de Enero 2000 a Junio 2006 que cuenten con expediente en archivo clínico y laminillas de biopsia para su revisión, evaluándose semi cuantitativamente el daño hepático de acuerdo al grado de fibrosis, proliferación ductal, infiltrado inflamatorio, colangitis, y tapones biliares en tracto portal, y a nivel lobar la inflamación, cambios hidrópicos, colestasis y apoptosis. Se realizó análisis estadístico descriptivo y correlación de Spearman.

RESULTADOS: Se evaluaron 25 pacientes, 17 mujeres y 8 hombres entre 15 y 180 días de vida, (media de 90) Al 60% se le realizó derivación de Kasai antes de los 90 días de vida y 3 pacientes de 72, 90 y 148 días de vida no fueron derivados. Todos menos dos pacientes tuvieron fibrosis. De los 23 pacientes con algún grado de fibrosis el 65% tenía ya cirrosis hepática. Ningún caso tuvo malformación de placa ductal. Un 72% presentó inflamación aguda y 40% inflamación crónica

DISCUSIÓN: Aunque no con significancia estadística se observa una tendencia al incremento en el grado de fibrosis a mayor edad, sin embargo resalta el hecho que nuestros pacientes presentan fibrosis mas severa a edades mas tempranas que lo descrito por otros autores y la evolución clínica muy similar posterior a la derivación en los pacientes operados antes y después de los 90 días de vida, a pesar del porcentaje de éxito de la cirugía semejante a lo reportado por otros centros hospitalarios. Existe una correlación positiva entre la inflamación y la edad así como colangitis y edad, lo que sugiere que puedan ser factores que predispongan al rápidamente progresivo daño hepático de nuestros pacientes.

CONCLUSIONES: Como reporte preliminar no se encontró correlación del grado de fibrosis con la edad al momento de la derivación de Kasai. Destaca la presencia de algún grado de fibrosis casi en la totalidad de los pacientes y de cirrosis en más de la mitad de los casos, a pesar de que casi el 50% fueron intervenidos quirúrgicamente en forma oportuna. Es necesario realizar estudios con mayor población para verificar estos datos y analizar la posibilidad de disminuir la progresión del daño hepático y prolongar la sobrevida con hígado nativo.

INTRODUCCIÓN

La atresia de vías biliares (AVB) es una enfermedad de la infancia, que se caracteriza por la obliteración fibrosa completa de la luz de la vía biliar extrahepática. Esta obliteración provoca la obstrucción del flujo biliar, por lo tanto proliferación de los conductos intrahepáticos, colestasis crónica y daño hepatocelular secundario.

La atresia de vías biliares es la causa más común de colestasis neonatal con incidencia de 1:8,000 a 1:18,000 nacidos vivos; tiene mayor prevalencia en niños americanos y africanos, y en sexo femenino. También se ha observado un carácter estacional con mayor afectación a los niños que nacen en los meses de diciembre a marzo ⁽¹⁾ Desde 1970 la porto-entero anastomosis de Kasai ha sido el manejo quirúrgico de elección, esta cirugía restablece el flujo biliar hasta en 60% ^(1,2) y puede incrementar hasta 80%, si el diagnóstico se establece antes de los 3 meses de edad; aunque también se han reportado casos exitosos después de esta edad. ⁽²⁾

A pesar del éxito de la cirugía, la atresia de vías biliares es la causa del 50% de los trasplantes hepáticos pediátricos. Esto se debe a que persiste una inflamación progresiva y fibrosis de los conductos biliares intrahepáticos en grado variable en cada paciente, de ahí que requieran un trasplante, en los primeros 2 años de vida ^(1,2)

No se conoce en la actualidad la etiología y patogénesis de la atresia de vías biliares, aunque se han propuesto varias teorías que incluyen infecciones virales por citomegalovirus ^(3,4) reovirus, ⁽⁵⁾ VPH, ⁽⁶⁾ y rotavirus ⁽⁷⁾

La Sociedad Japonesa de Cirujanos Pediatras ha clasificado la atresia de vías biliares en 3 tipos: Tipo 1: afecta al conducto biliar común; Tipo 2: afecta al conducto hepático común; y Tipo 3: con oclusión a nivel de la porta hepatis ⁽⁸⁾ La clasificación

francesa la divide en cuatro tipos: Tipo 1: afecta al conducto biliar común, Tipo 2: afecta al conducto cístico pero tiene ramificaciones de conductos biliares en el hilio hepático. Tipo 3: Vesícula, cístico y conducto biliar común y Tipo IV: atresia total de toda la vía extra hepática. (Fig. 1)

También se ha clasificado en AVB fetal o embrionaria y perinatal o adquirida. Se considera AVB embrionaria cuando se asocia a otras alteraciones de la morfogénesis como poliesplenia o asplenia, hígado medio, interrupción de la vena cava inferior, *situs inversus*, vena porta preduodenal, o malrotación intestinal. Estas malformaciones se asocian en 8 a 12% de los casos de AVB que se desarrolla in útero ya que presentan ictericia desde el nacimiento.⁽⁹⁾

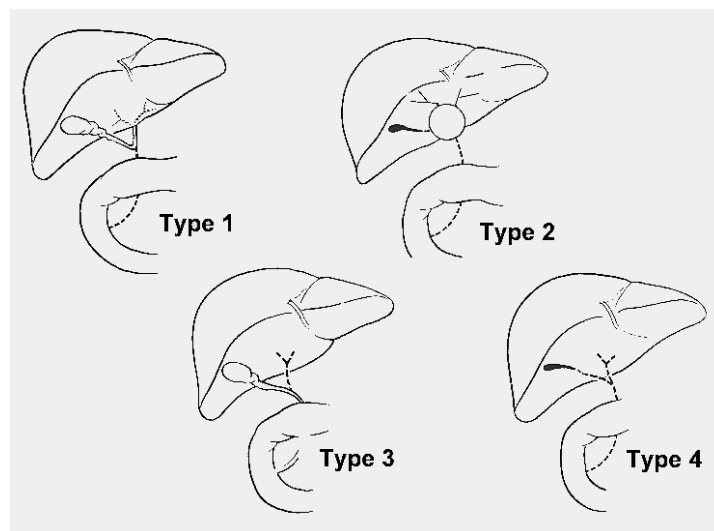
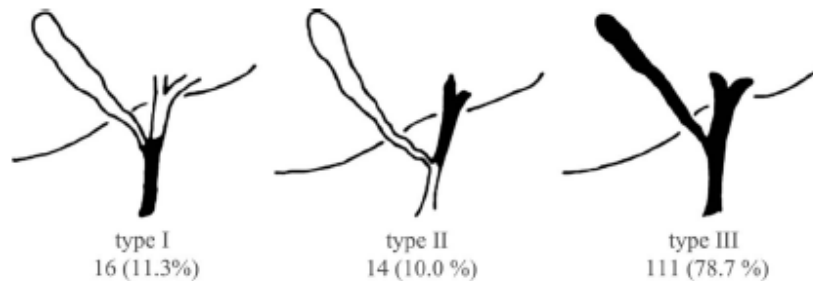


Fig. 1 Clasificación anatómica de la atresia de vías biliares.

Se propone que la causa de este tipo de AVB sea una expresión anormal de genes que regulan el desarrollo de la vía biliar y ocurre en 20% de todos los casos.⁽¹⁰⁻¹³⁾ El tipo más común de atresia de vías biliares es la perinatal o adquirida, que no se asocia a otro tipo de malformaciones congénitas y la ictericia aparece después de las 2 a 4 semanas de vida ⁽⁹⁾

Aunque la supervivencia a 5 años de la cirugía de Kasai ha mejorado de 66.7% a 78.3% con el trasplante hepático, el problema fundamental es que no se conoce la causa que conduce a la obliteración de la vía biliar extrahepática aún en los pacientes con un buen drenaje biliar inicial. Como causas del daño progresivo en el epitelio biliar intrahepático se han propuesto las infecciones virales anteriormente mencionadas, predisposición genética, anomalías del metabolismo de ácidos biliares, y alteraciones inmunológicas e inflamatorias. ^(1,14,15)

Entre las manifestaciones clínicas de la atresia de vías biliares destaca la ictericia, predominando la bilirrubina directa que se acompaña de síndrome colestásico (acolia y coluria) y hepatomegalia. Inicialmente el incremento ponderal y estatural es adecuado, pero se retrasa con la progresión de la enfermedad por lo que la desnutrición está siempre presente. A mayor tiempo de evolución, se presentan síntomas de hipertensión portal: esplenomegalia, várices esofágicas y gastropatía hipertensiva con sangrado de tubo digestivo, alteraciones del estado de conciencia por encefalopatía y datos de falla hepática de síntesis y alteraciones hemodinámicas. ^(4,16-18)

La evolución de los niños con atresia de vías biliares está en relación a diversos factores pronósticos: la edad del paciente en el momento de la cirugía se ha considerado uno de los más importantes, reportándose que es mejor si se hace la cirugía después de

los 30 y antes de los 90 días de vida ^(15,19). Está directamente relacionado a la edad de realización de la cirugía con 30 a 40% de sobrevida a 10 años, si se realiza antes de los 90 días de vida y de 13% si se realiza después de los 90 días. ⁽¹⁹⁻²¹⁾ La mortalidad a un año en los pacientes a quienes no se realiza cirugía de Kasai es 50% a 80% y a los 3 años de 90 a 100%/ ⁽²¹⁾ La falla hepática después del procedimiento de Kasai aparece en promedio a los 4 años de edad ^(3,22-24)

La cirugía de Kasai se considera exitosa cuando la ictericia desaparece por completo a los 6 meses del procedimiento con bilirrubinas séricas menores de 1.16mg/dl, sin embargo esta disminución de niveles séricos solo se logra en 57% de los casos.⁽²⁰⁾ Otros estudios consideran un drenaje exitoso una disminución de la bilirrubina total a menos de 3 mg/dl a los 3 meses de la cirugía ⁽¹⁸⁾

Otro factor directamente relacionado con el éxito de la cirugía son los cuadros de colangitis que se presentan en 59% de los pacientes operados de Kasai, este riesgo se incrementa 5.7 veces en los que no tienen una adecuada excreción biliar post quirúrgica ⁽¹⁸⁾. Tampoco existe ningún examen clínico que pueda predecir el éxito o fracaso de la cirugía de Kasai a largo plazo, por lo que la porto-entero anastomosis de Kasai sigue siendo el tratamiento de elección, aunque es considerado un procedimiento paliativo ⁽¹⁹⁾.

También es importante la experiencia del equipo quirúrgico, en los centros hospitalarios que reciben más de 5 casos por año de atresia de vías biliares, el porcentaje de éxito del drenaje de la cirugía de Kasai fue de 55% contra 27% de los centros con menor número de pacientes, lo que influye en la sobrevida, a 5 años de 62% contra 14% respectivamente con hígado nativo. La sobrevida con hígado nativo a 3 años en 1973 era del 10%, incrementándose a 90% en el 2004. ^(4, 25,26)

Otros factores pronósticos se han propuesto en la atresia de vías biliares, sin embargo no tienen aplicación clínica, como la concentración sérica de ácido hialurónico, de procolágena III y colágena IV, el índice de resistencia de arteria hepática, y la excreción urinaria de ácido D-glucóico. Aunque el tamaño de los conductos hepáticos a nivel de la porta hepatis fue considerado factor pronóstico, estudios recientes ponen en duda su importancia. ⁽⁹⁾

El tratamiento médico después del procedimiento de Kasai tiene tres objetivos fundamentales: prevención de colangitis, estímulo de la excreción biliar y soporte nutricional. No se ha descrito claramente ningún esquema de tratamiento farmacológico adyuvante a la cirugía de Kasai; se ha utilizado colchicina que aunque bien tolerada no demostró ningún beneficio extra en la supervivencia a largo plazo,⁽²⁷⁾ el ácido ursodesoxicólico, disminuye el contenido de colesterol de la bilis y sustituye los ácidos biliares tóxicos, aunque reduce la ictericia y los niveles séricos de bilirrubinas, no tiene efecto significativo sobre la mortalidad o el trasplante, ⁽²⁸⁾ la antibioticoterapia profiláctica para colangitis con trimetoprim/sulfametoxazol y corticoesteroides por tiempo corto en aquellos niños con problemas de disminución de la excreción biliar. Los corticoesteroides también se han utilizado para mejorar el flujo biliar, disminuyendo los niveles séricos de bilirrubinas hasta 50%, y por lo tanto la necesidad de trasplante hepático. ^(14,22, 29-32)

En relación a la fibrosis hepática algunos estudios se han limitado a relacionar el grado de fibrosis con la edad del paciente, sin embargo hay estudios que reportan que independientemente de la edad, el grado de afección hepática es importante, así los

lactantes con fibrosis severa y cirrosis tienen peor supervivencia a dos años, sólo del 18% y a 10 años del 0% con hígado nativo ^(21, 33-36)

Se ha reportado que el grado de fibrosis se relaciona con la edad y aquellos con un mayor grado de fibrosis tienen un peor pronóstico ⁽³⁶⁾ Sin embargo, otros autores han descrito que la malformación de la placa ductal que se observa hasta en 38% de los pacientes con AVB es el principal factor pronóstico. ⁽³⁷⁾

La biopsia hepática permite el diagnóstico en 97-98% de los casos. Los hallazgos más característicos son: proliferación de conductos biliares, fibrosis portal, estasis biliar en los canalículos, y transformación gigantomitótica, menos intensa que en la hepatitis neonatal, con o sin nódulos de regeneración. Sin embargo en algunos casos pueden verse escasos conductos biliares en lugar de la típica proliferación ductular ⁽³⁸⁾ La fibrosis portal está presente en virtualmente todos los espacios porta de las biopsias, puede ir desde muy leve hasta cirrosis, y en edades muy tempranas puede estar ausente. Los conductos biliares interlobares están incrementados en número, son tortuosos con un patrón racemoso y distorsión del contorno. El epitelio basal tiene cambios degenerativos y puede haber fibrosis reactiva en el estroma periductal.

La presencia de ductopenia se asocia a cirrosis biliar difusa, que se encuentra principalmente en pacientes que no fueron operados de Kasai. Se ha descrito que posterior a la cirugía de derivación, cuando la porto-entero anastomosis es exitosa se desarrollan nódulos de regeneración perihiliares como consecuencia de los ductos intrahepáticos remanentes en esta región. En algunos pacientes, el éxito a largo plazo de la cirugía de Kasai puede depender de la hiperplasia del área hepática perihiliar. ⁽³⁹⁾ La colestasis predomina en las zonas centrales, entre los canalículos y los hepatocitos y en

grado variable en los conductos biliares. Los hepatocitos sufren transformación pseudoacinar en asociación con la colestasis y la transformación gigantocelular que se caracteriza por células grandes con citoplasma abundante y múltiples núcleos (Fig. 2 y 3) se encuentra en la mayoría de las biopsias así como la eritropoyesis extramedular.

Los conductos biliares extrahepáticos son típicamente cordones fibrosos, con expansión cónica al margen de la en la porta hepatis, la vesícula biliar es usualmente muy pequeña y contiene un material mucoso no biliar. Los cambios histológicos que

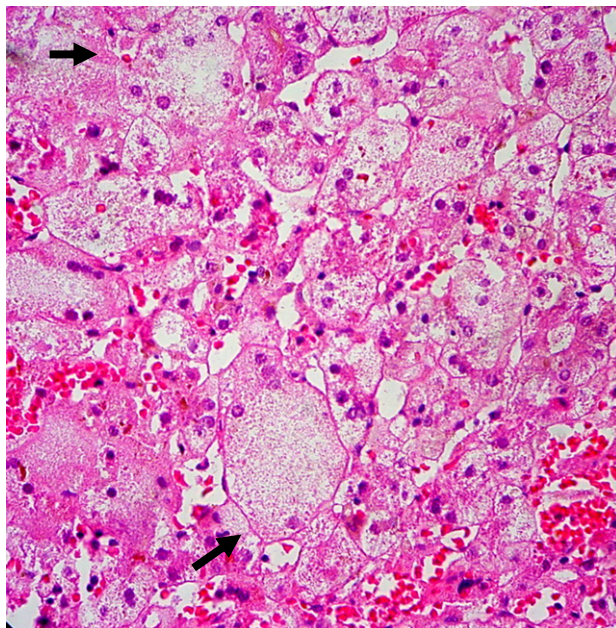


Fig. 2: Apariencia gigan-to-celular de los hepatocitos secundaria al daño hepático obstructivo (H y E 40x)

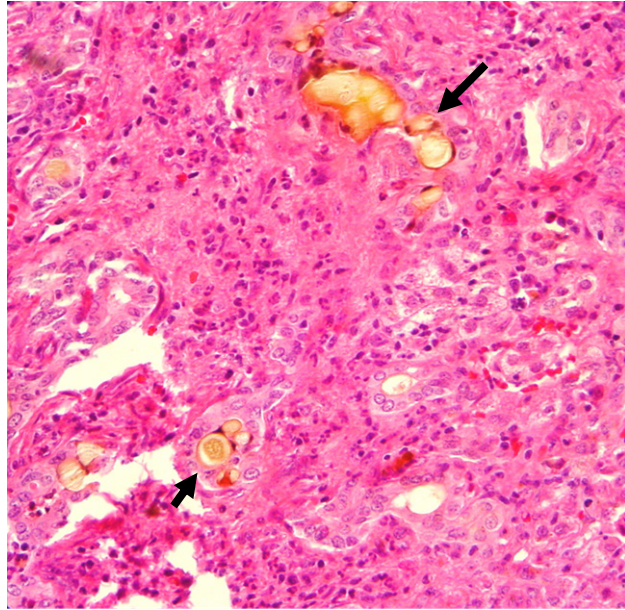


Fig. 3: Acercamiento a nivel de espacio porta con presencia de proliferación ductal, algunos con tapones biliares, acompañándose de intenso infiltrado inflamatorio agudo ocasionando colangitis. (H y E 40x)

presentan varían por el grado de fibrosis, hay degeneración epitelial y obliteración de la luz. El epitelio tiene cambios degenerativos y necrosis manifestados por irregularidad nuclear, ulceración, proliferación de fibroblastos e infiltrado inflamatorio. El estroma circundante presenta proliferación de fibroblastos así como infiltrado inflamatorio variable, en los casos muy avanzados puede incluso no estar presente.⁽⁴⁰⁾

La fibrosis hepática se considera una respuesta al daño crónico al hígado. Este proceso se asocia con una respuesta inflamatoria y un depósito de proteínas en la matriz extracelular inicialmente limitado, pero si persiste el daño, eventualmente la regeneración hepática es insuficiente, los hepatocitos dañados y las células biliares secretan citocinas inflamatorias que activan las células de Kupffer y los linfocitos T activados. Esta respuesta inflamatoria, estimula activación de las células estrelladas o de Ito que están en el espacio de Disse (Anexo 1) y los miofibroblastos portales, ocasionando la síntesis de largas cantidades de proteínas de matriz extracelular, y los hepatocitos son sustituidos con

abundante tejido colágeno (tipo II, III y IV) fibronectina, elastina, ácido hialurónico y proteoglucanos. Las células estrelladas activadas secretan también citocinas inflamatorias, expresan moléculas de adhesión celular y modulan la activación de los linfocitos; entonces se produce un círculo vicioso en el cual las células inflamatorias y fibrogénicas se estimulan una a la otra. En la colestasis crónica, las células epiteliales estimulan a los miofibroblastos del espacio portal a iniciar el depósito de colágeno alrededor de los ductos biliares dañados.⁽⁴¹⁾

La fibrosis hepática ha sido considerada como un proceso pasivo e irreversible hasta 1980 cuando se dio atención a las células estrelladas hepáticas. Desde entonces varios métodos para modular su acción fibrogénica se han estudiado, así como factores genéticos y ambientales en pacientes adultos con cirrosis hepática, y se han desarrollado fármacos antifibróticos y antioxidantes que han tenido resultados experimentales prometedores. Continúan también los esfuerzos para desarrollar marcadores séricos no invasivos de la fibrosis hepática y aunque estos marcadores son útiles para detectar pacientes con cirrosis y fibrosis avanzada no son efectivos para grados intermedios de fibrosis. Finalmente la fibrosis hepática puede ser estimada por métodos de imagen, como el ultrasonido, basados en los cambios de ecogenicidad y nodularidad del hígado así como en signos de hipertensión portal, sin embargo se considera un método con alta variación inter-observador y por el incremento en la ecogenicidad del hígado es muy difícil diferenciar la esteatosis hepática de la fibrosis.

Por lo anterior la biopsia de hígado es considerada aun el estándar de oro para la evaluación de la fibrosis.⁽⁴¹⁾

JUSTIFICACIÓN

La porto-entero anastomosis de Kasai es el tratamiento de elección para reestablecer el drenaje biliar en los pacientes con atresia de vías biliares, aunque con éxito sólo en 60% de los pacientes. Se sabe que existe un daño hepático progresivo aún después del procedimiento quirúrgico cuyo mecanismo no se conoce, atribuido a diversas causas, entre las que se encuentran mecanismos inflamatorios e inmunológicos, infecciones virales, y predisposición genética que conllevan a fibrosis y cirrosis hepática.

Existen publicaciones internacionales enfocadas a los diferentes cambios en el hígado secundarios a la obstrucción. En nuestra población se desconocen los hallazgos histopatológicos en el hígado al momento del diagnóstico, lo cuales juegan un papel muy importante en el pronóstico del paciente, así como en el éxito en la derivación bilio-digestiva de Kasai, independientemente de la edad a la que se realice la cirugía.

Aunque la edad al momento de la cirugía es determinado como factor pronóstico, existe un número de pacientes que son intervenidos después de los 90 días de vida y presentan una evolución similar a los que se operan antes de esta edad.

Esta situación motivó a estudiar en nuestros pacientes los hallazgos histopatológicos comparándolos con los reportados por otros autores y correlacionándolos con la edad del paciente al momento del diagnóstico, ya que se ha observado empíricamente que presentan una rápida progresión a la cirrosis e hipertensión portal, independiente de la edad a la que fueron operados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe correlación entre la edad al momento de la exploración quirúrgica con las características histopatológicas del hígado en niños con atresia de vías biliares?

HIPÓTESIS

A mayor edad en la exploración quirúrgica de vías biliares, existirá mayor alteración histopatológica del hígado.

OBJETIVO GENERAL

Correlacionar la edad al momento de la exploración quirúrgica de la vía biliar, con el grado de fibrosis de la biopsia hepática en pacientes con atresia de vías biliares.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir los hallazgos histopatológicos en los pacientes con atresia de vías biliares.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes clínicos y las laminillas de biopsia hepática de todos los pacientes derechohabientes con diagnóstico clínico de atresia de vías biliares (síndrome colestásico, ultrasonido con ausencia de vía biliar y/o gammagrama sin excreción a intestino) referidos al Centro Medico Nacional Siglo XXI desde Enero 2000 a Junio 2006, obteniéndose datos demográficos, la edad al momento de la cirugía de exploración de vías biliares, si fue realizada derivación bilio-digestiva de Kasai.

Se eliminaron aquellos pacientes con registros incompletos o que carecían de alguna de las tinciones histológicas necesarias para la evaluación de las laminillas, así aquellos en quienes no se confirmó el diagnóstico de AVB durante la exploración quirúrgica de la vía biliar extrahepática.

Las laminillas de biopsia hepática obtenida durante la exploración quirúrgica de la vía biliar fueron evaluadas por un patólogo experto. En todos los casos se realizaron tinciones especiales: hematoxilina y eosina (tinción de rutina), ácido peryódico de Schiff (PAS) para glucógeno, PAS con diastasa para evaluar material depositado resistente a diastasa, tricómico de Masson que evalúa fibrosis (colágena densa) y retículo que evalúa proliferación de fibras reticulares. Los parámetros se evaluaron semicuantitativamente (ausente = 0, leve = +. Moderada = ++. Intensa o severa = +++). Los hallazgos a nivel de tracto portal; proliferación ductal, infiltrado inflamatorio, colangitis y tapones biliares. A nivel lobar (Fig.4) se evaluó inflamación, hematopoyesis, cambios hidrópicos, transformación a células gigantes multinucleadas, colestasis y necrosis de hepatocitos o apoptosis. (Tabla 1)

Tabla 1. Parámetros evaluados en la biopsia hepática tomada en el momento de la exploración quirúrgica de la vía biliar.

Parámetros	Evaluación semicuantitativa
TRACTO PORTAL	
Proliferación ductal	0 a + + +
Tapones biliares ductulares	0 a + + +
Tapones biliares colangiulares	0 a + + +
Colangitis	0 a + + +
Inflamación portal aguda	0 a + + +
Inflamación portal crónica	0 a + + +
PARÉNQUIMA LOBAR	
Cambios hidrópicos	0 a + + +
Colestasis	0 a + + +
Necrosis de hepatocitos	0 a + + +
Células gigantes multinucleadas	0 a + + +
Hematopoyesis	0 a + + +
Inflamación	0 a + + +

El grado de fibrosis se clasificó como leve (ensanchamiento de los espacios porta sin formación de puentes porta-porta) moderada (fibrosis densa con formación de puentes porta-porta) e intensa (fibrosis densa porta-porta con patrón nodular, presencia de vena central y sin regeneración) y cirrosis (fibrosis con disposición nodular y nódulos de regeneración),⁽⁴⁰⁾ (Fig.5 y 6)

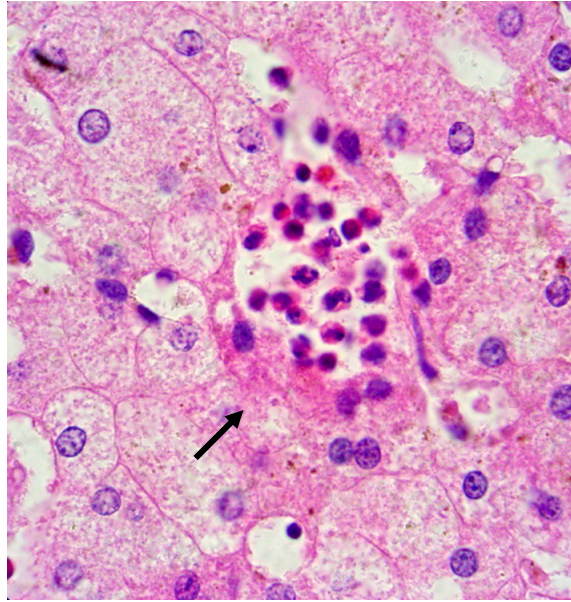


Fig. 4: Necrosis aislada de un hepatocito (apoptosis) acompañado de neutrófilos con la formación de "microabscesos" (H y E 100x)

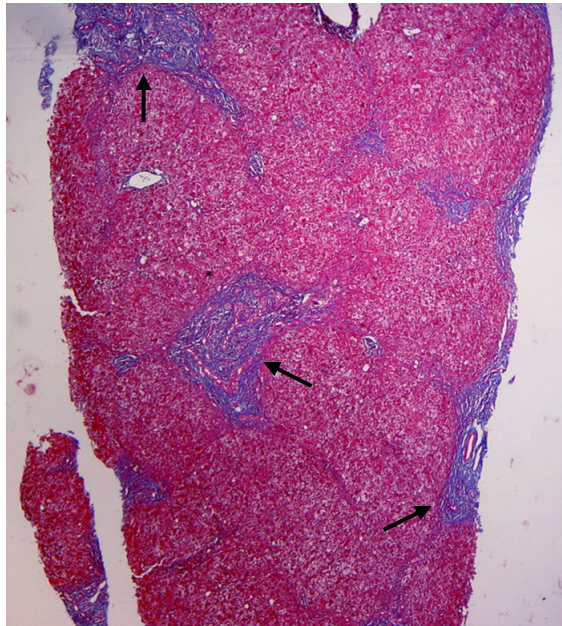


Fig. 5 Microfotografía panorámica de parénquima hepático conservando su patrón lobulillar con ensanchamiento leve de los espacios por proliferación ductal y fibrosis (Masson, 10x)

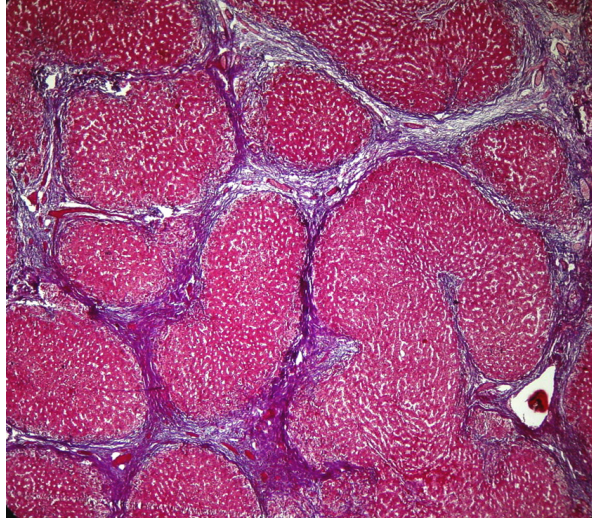


Fig. 6 Apariencia nodular acentuada por la fibrosis que forma puentes y por los nódulos regenerativos: cirrosis. (Masson, 10x)

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS, estadística descriptiva y correlación de Spearman para cada una de las variables con la edad.

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

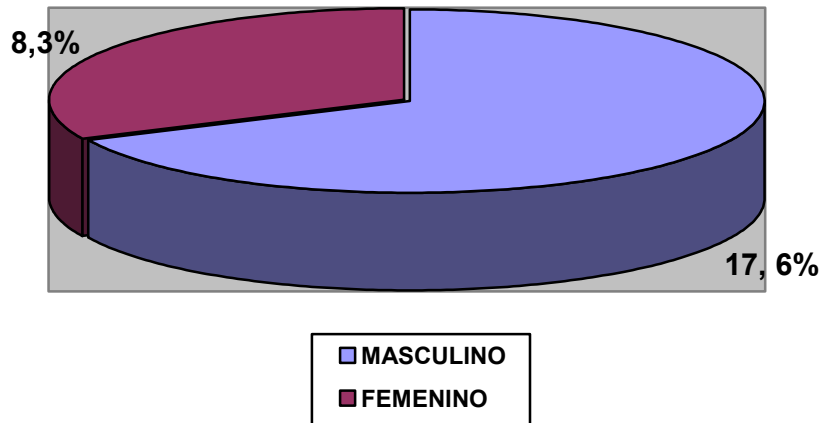
RESULTADOS

Un total de 40 pacientes fueron referidos e ingresados al servicio de Gastroenterología del Hospital de Pediatría CMN SXXI, con diagnóstico de atresia de vías biliares durante el período de Enero 2000 a Junio 2006. Diez pacientes fueron operados en otras unidades y no se encontraron laminillas para su revisión. Tres pacientes se eliminaron al confirmarse diagnóstico de quiste de colédoco en la nota post quirúrgica de la exploración de la vía biliar con drenaje inmediato y resolución de la obstrucción. Se incluyeron 28 pacientes en el estudio, tres de los cuales se eliminaron por no contar con todas las tinciones adecuadas para la valoración histopatológica. Los 25 pacientes restantes 17 mujeres y 8 hombres, tuvieron edades entre 15 y 180 días (mediana 89) en el momento de la exploración quirúrgica de la vía biliar. (Fig. 7)

A todos los pacientes se les realizó exploración quirúrgica de la vía biliar con biopsia hepática pero únicamente 22 fueron derivados con anastomosis bilio digestiva tipo Kasai.

El 60% se les realizó Kasai antes de los 90 días de edad: ocho (32%) casos entre los 41 y 60 días, tres casos (12%) entre los 61 y 70 días, tres casos (12%) entre los 71 y 90 y a ocho pacientes (32%) después de los 90 días. Los tres pacientes (12%) a quienes no se realizó Kasai tenían 72, 90 y 148 días de vida respectivamente.

Fig.7: Distribución por sexo de los 28 pacientes incluidos



En cuanto a los hallazgos histopatológicos, todos menos dos pacientes tuvieron fibrosis. Los pacientes sin fibrosis fueron una niña de 118 días de vida, con cuadro clínico de AVB, confirmación diagnóstica en la exploración quirúrgica de vía biliar extrahepática a quien se realizó cirugía de Kasai y cuya biopsia hepática mostró necrosis masiva, al no ser posible la evaluación de las variables se excluyó del análisis estadístico. El segundo paciente se trata de una niña intervenida de Kasai a los 15 días de vida, que no presentaba aún ningún grado de fibrosis. (Tabla 2)

Tabla 2: Grado de fibrosis en la biopsia hepática y edad.

Daño hepatico portal	n = 24	%	Rango de edad en días
sin fibrosis	1	4.1	15
fibrosis leve	3	12.5	58 – 74
fibrosis moderada	4	16.6	50 – 106
fibrosis severa	1	4.1	65
cirrosis	15	62.5	47 – 180

Todos los pacientes tuvieron proliferación ductal. (Fig. 8) De los pacientes con algún grado de fibrosis 15/23 (65.2%) presentan ya nódulos de regeneración característicos de cirrosis hepática. No se observó malformación de la placa ductal en ninguno de los pacientes estudiados y ninguno de los pacientes tenia malformaciones acompañantes.

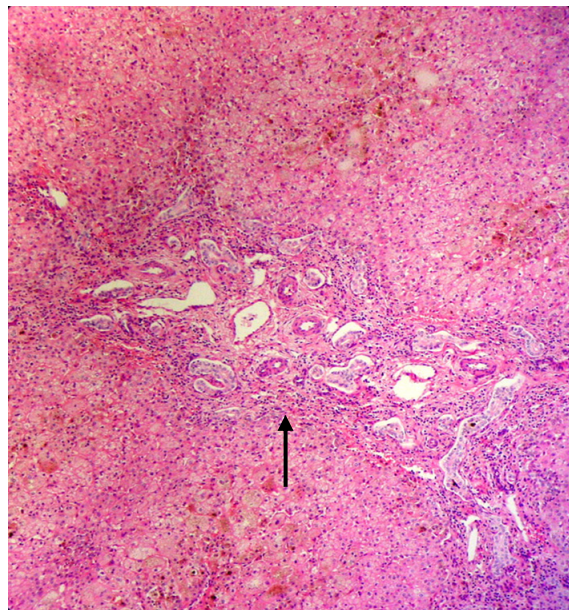


Fig. 8

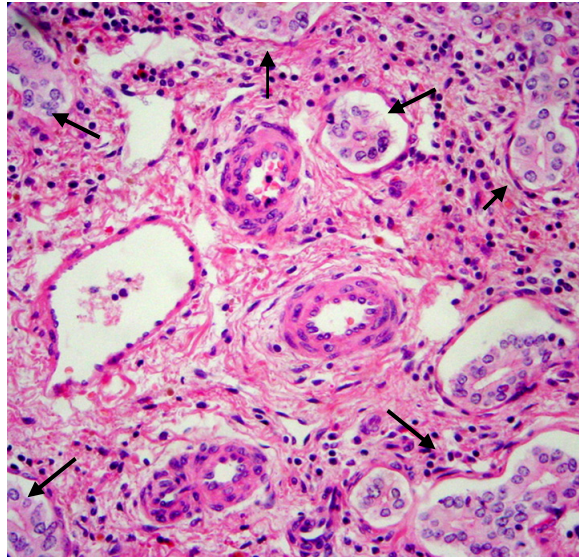


Fig. 8b

Fig. 8 (a y b) Microfotografía panorámica y acercamiento a nivel del espacio porta en el que es evidente la proliferación ductal y el infiltrado inflamatorio (H y E, 10x y 40x)

Más de la mitad 18/25 (72%) tuvo inflamación aguda en el tracto portal y 10/25 (40%) inflamación crónica. En 13 biopsias (52%) se encontró apoptosis y en 6 (24%) hematopoyesis. (tabla 2)

De los 15 pacientes con cirrosis hepática, 7 (46.6%) tenían menos de 90 días al momento de la biopsia y 8 (53.3%) tenían más de 90 días. (Fig. 9)

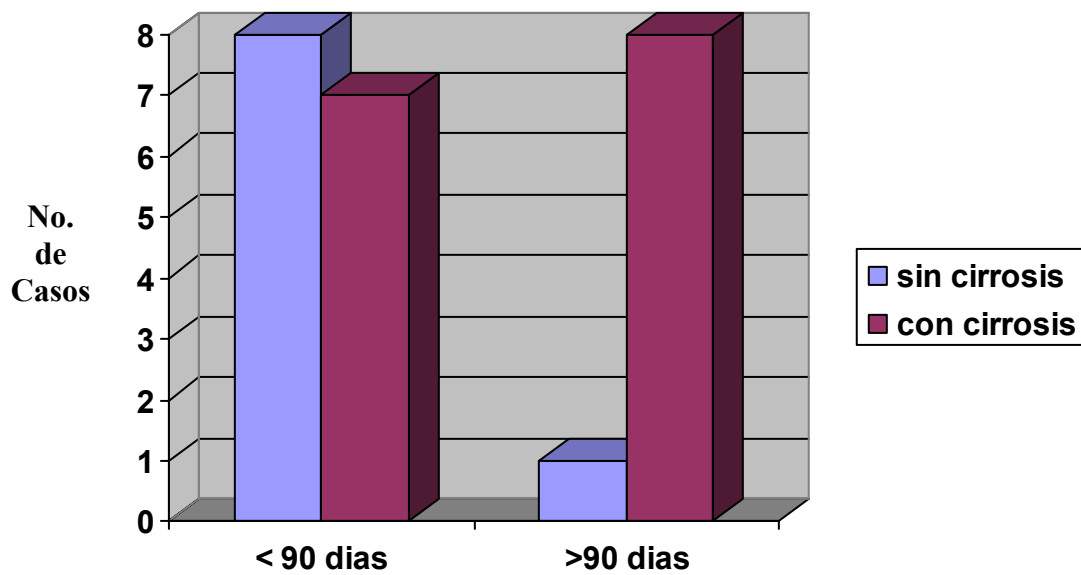


Fig.9: Comparación de la proporciones de pacientes con y sin cirrosis de acuerdo a la edad de realización de la exploración quirúrgica de la vía biliar. N=24

Al comparar ambos grupos tampoco se encontró significancia estadística obteniéndose una $\chi^2 = 2.66$ ($p= 0.10$)

Tabla 3. Características histopatológicas de la biopsia hepática de los 25 pacientes.

Paciente	CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DEL TRACTO PORTAL						PARÉNQUIMA	HEPÁTICO		
	Kasai	Fibrosis	Tapones de bilis ductal	Tapones de bilis colangiolos	Colangitis	Inflamación aguda	Inflamación crónica	Colestasis	Inflamación	Células Gigantes
1	si			severo						
2	si	sin fibrosis	leve	ausente	ausente	leve	leve	leve	leve	Ausente
3	si	leve	severo	moderado	leve	moderado	moderado	leve	severo	Leve
4	no	leve	leve	moderado	ausente	ausente	moderado	severo	leve	Severo
5	si	leve	leve	severo	moderado	leve	leve	leve	leve	Ausente
6	si	moderada	ausente	ausente	ausente	ausente	ausente	ausente	ausente	Ausente
7	si	moderada	leve	leve	moderado	leve	leve	leve	ausente	severo
8	si	moderada	leve	leve	ausente	leve	leve	leve	leve	moderado
9	si	moderada	leve	moderado	moderado	leve	leve	leve	leve	ausente
10	si	severa	leve	moderado	leve	ausente	leve	ausente	ausente	severo
11	no	cirrosis	leve	leve	leve	leve	severo	leve	moderado	leve
12	si	cirrosis	severo	leve	ausente	leve	leve	leve	ausente	ausente
13	no	cirrosis	moderado	severo	ausente	leve	ausente	severo	ausente	severo
14	si	cirrosis	moderado	moderado	moderado	moderado	moderado	leve	severo	ausente
15	si	cirrosis	severo	severo	ausente	leve	leve	severo	leve	ausente
16	si	cirrosis	leve	moderado	moderado	leve	leve	leve	leve	severo
17	si	cirrosis	severo	leve	moderado	leve	severo	moderado	leve	leve
18	si	cirrosis	severo	severo	ausente	moderado	ausente	leve	leve	ausente
19	si	cirrosis	leve	severo	ausente	ausente	leve	leve	leve	ausente
20	si	cirrosis	moderado	moderado	moderado	moderado	moderado	severo	moderado	severo
21	si	cirrosis	severo	leve	ausente	moderado	moderado	leve	leve	ausente
22	si	cirrosis	severo	moderado	ausente	leve	leve	moderado	leve	ausente
23	si	cirrosis	severo	leve	ausente	ausente	leve	leve	moderado	leve
24	si	cirrosis	severo	severo	moderado	leve	moderado	leve	moderado	leve
25	si	cirrosis	severo	severo	ausente	leve	leve	severo	leve	ausente

Se realizó correlación de Spearman fibrosis/edad no siendo significativa estadísticamente ($r= 0.37$ $p= 0.08$) sin embargo se observa una tendencia a incrementar la fibrosis con la edad. Tampoco se encontró correlación significativa entre el grado de fibrosis e inflamación, ni entre el grado de fibrosis y colangitis. Existe una correlación positiva aunque no significativa entre la edad y la inflamación aguda en el tracto portal ($r =0.4$ $p=0.03$) así como entre la edad y la proliferación ductal ($r=0.39$ $p=0.04$). No hubo correlación estadísticamente significativa en ninguna de las otras variables.

DISCUSIÓN

La importancia de la AVB radica en que no se ha conseguido un tratamiento eficaz, para una enfermedad que es la causa aislada más frecuente de colestasis neonatal prolongada.⁽²⁾ Previa a la existencia de la portoenterostomía descrita por Kasai en 1959, estos pacientes con una morbilidad elevada fallecían a la edad de 12-18 meses. La supervivencia aumenta para los pacientes sometidos a una técnica quirúrgica de derivación, siendo en algunas series entre el 15 y el 45 %. El éxito de esta intervención depende de numerosos factores como la precocidad en la realización de la portoenterostomía, una técnica quirúrgica correcta, la presencia de mínima fibrosis en el momento de la restauración del flujo biliar, la lesión hepática previa y la prevención de colangitis de repetición; recomendándose que ésta se realice lo más tempranamente posible.^(1,2,15,21,24,26)

En nuestra serie, se realizó Kasai en 22/25 pacientes, con edad promedio de 89 días, limítrofe respecto a la considerada de mejor pronóstico.^(2,36,39) En 14 (60%) casos se realizó la derivación antes de los 90 días, 8 fueron operados después de esta edad. Ignoramos la causa por la que no se realizó Kasai a los tres pacientes restantes, aunque dos de ellos se encontraban aún en el rango de edad de mejor pronóstico. La mortalidad en ambos grupos intervenidos quirúrgicamente fué del 50%

Aunque algunos autores han reportado los hallazgos histopatológicos de sus pacientes con atresia de vías biliares a diferentes edades de la cirugía de Kasai, sin embargo por las diferencias en los resultados aún no es posible concluir su relación ni su influencia en el pronóstico y sobrevida del paciente.

Davenport y cols, en biopsias de 22 pacientes, todos con derivación bilio digestiva después de 100 días de vida, y no encontraron relación significativa de la fibrosis ni la colestasis con el pronóstico.⁽¹⁹⁾

D.Volpert y cols, en una serie de nueve pacientes operados de Kasai antes de los 30 días de vida, (dos de los cuales no tenían fibrosis al momento de la cirugía y en ninguno se documentó malformación ductal), concluyeron que los pacientes intervenidos a esta edad requerían trasplante hepático a menor edad que los operados entre los 60 y 90 días, pese a tener menos daño hepático inicial.⁽¹⁷⁾

Weerasooriya y cols. reportaron en 30 pacientes correlación positiva entre el grado de fibrosis y la edad al momento de la derivación de Kasai, así como el grado de fibrosis como factor pronóstico para sobrevida, pero sin correlación de la edad con la sobrevida, aunque todos sus pacientes fueron menores de 90 días al diagnóstico.⁽³⁶⁾

Los resultados obtenidos en este estudio son similares a los previamente reportados, aunque no evaluamos factor pronóstico hemos incluido pacientes menores y mayores de 90 días de vida al momento de la exploración quirúrgica. La correlación fibrosis edad no fue significativa estadísticamente, pero se observa una tendencia a mayor edad, mayor fibrosis, y llama la atención que nuestros pacientes tuvieron un mayor grado de fibrosis desde edades más tempranas. Un 62% (15/24) tenía ya cirrosis y siete de estos quince pacientes eran menores de 90 días. A pesar de que no se correlacionaron la fibrosis e inflamación, esta última sí tiene una correlación significativa con la edad, lo que pudiera influir en la rápida progresión del daño hepático.

En cualquier caso, restablecer lo más precozmente posible un flujo biliar adecuado (bilirrubina total < 2 mg/dl al año de vida) es fundamental para detener el

desarrollo de la cirrosis biliar y retrasar la necesidad de un trasplante hepático a edades más tardías. De nuestros pacientes 11 de los 22 casos con derivación tuvieron un drenaje exitoso a los tres meses de la intervención; semejante a el 57% de éxito reportado en la literatura ⁽²⁰⁾ en series que incluyen un mayor número de pacientes con Kasai, como la de Reino Unido y Japón refieren respectivamente 55% y 60 % de niños sin ictericia tras la intervención inicial. ^(26,29)

Un hallazgo relevante de nuestro grupo es que 11 casos (45.8 %) presentaron colangitis leve a moderado, ocho de los cuales estaban asociados al momento con cirrosis, esto podría ser un factor causal de la fibrosis temprana al momento de la cirugía en nuestra población, por lo que tal vez la derivación de Kasai debería de realizarse tan tempranamente como a los 45 días, no habiéndose identificado ninguno de nuestros casos con cirrosis a esta edad y es especialmente importante el hecho de que nuestros pacientes tengan una evolución similar independiente de la edad a la que se les realiza la derivación de Kasai.

En los últimos años y relacionado con la mayor supervivencia y menor morbimortalidad ligada al trasplante hepático, se ha planteado la controversia de si en aquellos pacientes con diagnóstico tardío (más de 90 días de vida) debiera desestimarse este tratamiento paliativo y considerar el trasplante hepático como primera opción terapéutica ante los datos estadísticos de la escasa eficacia de la técnica de derivación.⁽⁴³⁾ En la actualidad la mayoría coinciden en la realización de una derivación aún tardía ante la escasez de órganos y la relación directa entre la edad del paciente y la dificultad en el trasplante.^(39,43)

Ante estos resultados es necesario insistir en el diagnóstico temprano para intentar limitar en lo posible la progresión del daño con el uso de antiinflamatorios y antioxidantes, así como la prevención de cuadros de colangitis, el apoyo nutricional y la identificación oportuna de aquellos pacientes que presentan ya fibrosis severa y cirrosis al momento de la derivación de Kasai, para prevenir en lo posible complicaciones como la hipertensión portal antes de que presenten sangrado de tubo digestivo.

No debemos olvidar, que si bien se están realizando estudios experimentales y clínicos en pacientes adultos para revertir la fibrosis hepática con resultados prometedores, el tratamiento para la cirrosis es la eliminación de la causa; ésta es muy diferente en la población pediátrica, dejando como única alternativa curativa el trasplante hepático. ⁽⁴²⁾

Cabe destacar que junto con la promoción del envío oportuno se debe insistir en la donación de órganos, así como en la educación de la población médica respecto a los potenciales donadores con el fin de que sean identificados y se lleven a cabo las medidas necesarias para preservación de órganos en estos pacientes, para así lograr un mayor número de trasplantes, incrementar la experiencia en nuestro centro, mejorar la sobrevida y tratar en lo posible implementar un programa de donador vivo relacionado.

Consideramos también importante solicitar rutinariamente el envío de las laminillas y bloques de los pacientes que son operados fuera de nuestra unidad y enviados para protocolo de trasplante, con el fin de poder evaluar los hallazgos histopatológicos y tener mayor información para análisis posteriores ya que desconocemos la epidemiología de la atresia de vías biliares en nuestro hospital y nuestro país.

CONCLUSIONES

No se encontró correlación de la fibrosis con la edad al momento de la derivación de Kasai.

Se detectó la presencia de fibrosis severa/ cirrosis en más de la mitad de los casos (16/24) desde edades tan tempranas como los 47 días de vida.

La correlación de la inflamación aguda con la edad, así como la presencia de colangitis en un alto número de los pacientes con cirrosis sugiere la posibilidad de que ambos factores contribuyan al daño hepático.

Es necesario realizar estudios con mayor población para confirmar estos hallazgos, analizar la posibilidad del uso de fármacos que disminuyan la progresión de la fibrosis desde edades tempranas y prolongar así la sobrevida con hígado nativo.

BIBLIOGRAFÍA

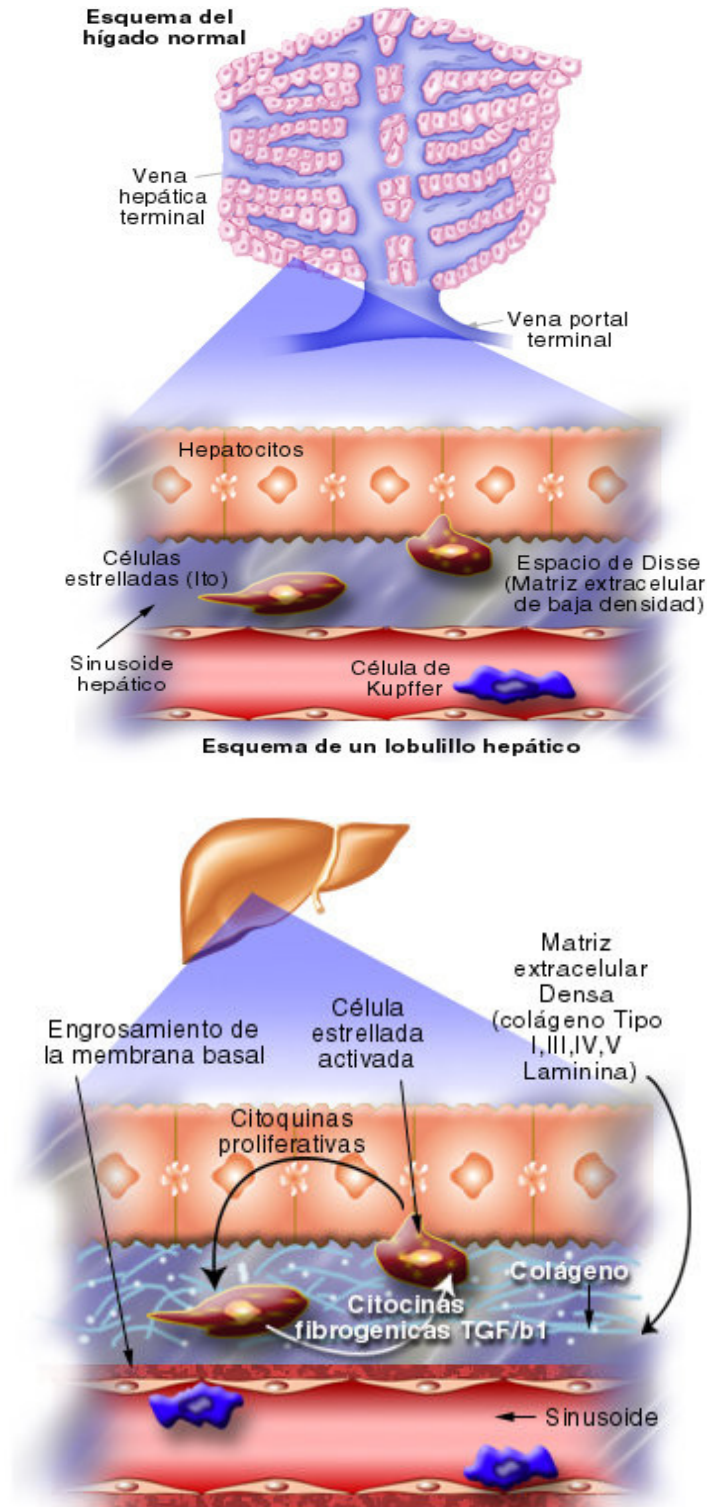
1. Hadzic N, Davenport M, Tizzard S, Singer J, Howard E, Meli-Vergani G. Long-term survival following Kasai portoenterostomy: Is chronic liver disease inevitable? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:430-433
2. Sokol M, Unraveling the Pathogenesis and Etiology of Biliary atresia. *Pediatr Res* 2005;57:87-94
3. Fischler B, Woxenius S, Nemeth A. Immunoglobulin deposits in liver tissue from infants with biliary atresia and the correlation to cytomegalovirus infection. *J Pediatr Surg* 2005;40:541-546
4. Fischler B, Ehrnst A, Forsgren M. The viral association of neonatal colestasis in Sweden: a possible link between cytomegalovirus and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1998;27:57-64
5. Tyler K, Sokol R, Oberhaus S. Detection of reovirus RNA in hepatobiliary tissues from patients with extrahepatic biliary atresia and choledochal cyst. *Hepatology* 1998;27: 1475-1482
6. Drut R, Drut RM, Gomez M. Presence of human papillomavirus in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:530-533
7. Riepenhoff Talty M, Gouvea V, Evans M. Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Infect Dis* 1996;174:8-15
8. Ohi R, Biliary atresia: A surgical perspective. *Clin Liver Dis* 2000;4:779-804
9. Sokol R, Mack C, Narkewics M, Karrer F. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:4-21
10. Davenport M, Gonce C, Redkar R. Immunohistochemistry of the liver and biliary tree in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2001;36:1017-1025
11. Schreiber R, Kleiman E. Genetics, Immunology and biliary atresia: and opening or a diversion? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:111-113
12. Ho C, Shioda K, Shirasaki K. The pathogenesis of biliary atresia: a morphological study of the hepatobiliary system and the hepatic artery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:53-60
13. Jacquemin E, Cresteil D, Raynaud N, CFCI gene mutation and biliary atresia with polysplenia syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:326-327

14. Dillon P, Owings E, Cilley R, Field D, Curnow A, Georgeson K. Immunosuppression as adjuvant therapy for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2001;36:80-85
15. Masaka N, Ohi R, Miyano T, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K. Five and 10 year survival rates after surgery for biliary atresia: A report from the Japanese biliary atresia registry. *J Pediatr Surg* 2003;38:997-1000
16. Schreiber R, Kleinman R. Biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:S11-S16
17. Volpert D, White F, Finegold M, Molleston J, DeBaun M, Perlmutter D. Outcome of early hepatic portoenterostomy for biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:265-269
18. Van Herun E, Staing H, Tam P. Cholangitis after hepatic portoenterostomy for biliary atresia: A multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr* 2003;142:566-571
19. Davenport M, Puricelli V, Farrant P, Hadzic N, Mieli-Vergani G, Portmann B, Howard E. The outcome of the older (>100 Days) infant with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2004;39:575-581
20. Okazaki T, Kobayashi H, Yamataka A, Lane G, Miyano T. Long term postsurgical outcome of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1999;34:312-315
21. Wildhaber B, Coran A, Drongowski R, Hirschl R, Geiger J, Lelli H, Teitelbaum D. The Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A review of 27 year experience with 81 patients. *J Pediatr Surg* 2003;38:1480-1485
22. Mujari T, Nio M, Ohhama Y, Hashimoto T, Iwanaka T, Takamatsu H, Ohnuma N, Kato T, Ohi R. Postoperative corticosteroid therapy for bile drainage in biliary atresia – A Nationwide Survey. *J Pediatr Surg* 2004;39:1803-1805
23. Muraji T, Higashimoto Y. The Improved outlook for biliary atresia with corticosteroid therapy. *J Pediatr Surg* 1997;32:1103-1107
24. Otte JB, de Ville de Goyet J, Reding R, et al. Sequential treatment of biliary atresia with Kasai portoenterostomy and liver transplantation: A review. *Hepatology* 1994;20:41S-48S
25. Haber B, Russo P. Biliary atresia. *Gastroenterol Clin N Am* 2003;32:891-911

26. McKiernan P, Baker A, Kely D. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000;355:25-29
27. Hadzic N, Davenport M, Tizzard S, Howard ER, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Double blind randomized trial of colchicine in biliary atresia: Long-Term Clinical Outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:627-628
28. Nittono H. Ursodeoxycholic acid therapy in treatment of biliary atresia. *Biomed Pharmacother* 1989;43:37-41
29. Kobayashi H, Yamataka A, Koga H, Okazaki T, Tamura T, Urao M, Yanai T, Lane G, Miyano T. Optimum prednisolone usage in patients with biliary atresia postportoenterostomy. *J Pediatr Surg* 2005;40:327-330
30. Kaner F, Lilly JR. Corticosteroid therapy in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1985;20:693-695
31. Meyers R, Book L, O’Gorman M, Jackson D, Black R, Johnson D, Matlak M. High-dose steroids, ursodeoxycholic acid, and chronic intravenous antibiotics improve bile flow after Kasai procedure in infants with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2003;38:406-411
32. Braegger C. Adjuvant medical therapies after portoenterostomy for biliary atresia: Time for a randomized control trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:634-635
33. De Vivero R, Flores J, Rojas N, Madrazo J. Atresia de Vias Biliares, importancia de un diagnóstico temprano. *Rev Gastroenterol Mex* 1996;61: S-38
34. Yoon P, Bresee J, Olney R. Epidemiology of biliary atresia: a population based study. *Pediatrics* 1997;99:376-382
35. Bu L, Chen H, Chang C. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai Portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 2003;48:590-593
36. Weerasooriya V, White F, Shepherd R. Hepatic fibrosis and survival in biliary atresia. *J Pediatr* 2004;144:123-125
37. Aligaga E, Polo Miquel B, Ribes-Koninckx C. Atresia de Vias Biliares. *Ann Pediatr* 2003;58:168-173

38. Hussein A, Wyatt J, Guthrie A, Kasai portoenterostomy-new insights from hepatic morphology. *J Pediatr Surg* 2005;40:322-326
39. Low Y, Vijayan V, Tan CE. The prognostic value of ductal plate malformation and other histologic parameters in biliarey atresia: an immunohistochemical study. *J Pediatr* 2001;139:320-322
40. Enid, Gilbert-Barnes. *Potter's Pathology of the fetus and infant. Vol 2.* Ed Mosby. USA 1997 pp 831-832
41. Bataller R, Brenner A. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115:209-218
42. Shteyer E, Ramm G, Chunxia X, White F, Shepherd R. Outcome after portoenterostomy in biliary atresia: Pivotal role of degree of liver fibrosis and intensity of stellate cell activation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:93-99
43. Lin JN, Wang KL, Chuang JH. The efficacy of Kasai operation for biliary atresia. A single institutional experience. *J Pediatr Surg* 1992;20:704-706.

Anexo 1. Esquema que ilustra de la histología normal del hígado y los cambios que ocurren en el proceso de fibrosis.



Anexo 2.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre:

Cedula:

Edad al Dx. _____

Sexo: _____

Cirugía de Kasai: _____ Fecha _____

Alteraciones a la exploración física: _____

Hallazgos Histopatológicos: **Tracto Portal**

Fibrosis _____ Proliferación ductal _____

Tapones biliares _____ Colangitis _____ Inflamación _____

Parénquima lobar

Inflamación _____ Colestasis _____

Células Gigantes Multinucleadas _____

Apoptosis _____ Hematopoyesis _____

Cambios hidrópicos _____

Otros hallazgos _____
