

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

**Epidemiología de citomegalovirus en pacientes con atresia de
vías biliares del Hospital Infantil de México Federico Gómez**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA**

P R E S E N T A

Dra. Stephany Sbheidy García Arana

Tutor:

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa

Ciudad de México, febrero 2020.



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.

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa

Director de Enseñanza y Desarrollo Académico del
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Rodolfo Norberto Jiménez Juárez

Jefe del Departamento de Infectología del
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dedicatorias:

Mi tesis la dedico con todo amor y cariño a mis hermanas y madre que han estado conmigo en todo este camino; que han confiado en mí y han apoyado todas mis decisiones.

A mis amigos que son un pilar fundamental en este recorrido, por apoyarme en momentos difíciles, pero sobre todo a mis compañeras de vida Asunción y Alejandra que sin ustedes este trayecto no hubiera sido sencillo.

A mis maestros por ser quienes me impulsaron a ser mejor cada día, que compartieron sus conocimientos, y me enseñaron que los pequeños detalles son los que hacen la diferencia.

A mis asesores de tesis Dr. Sarbelio Moreno Espinosa y Dr. Rodolfo Jiménez Juárez por ser parte de mi formación académica, por su tiempo y asesoría en este proyecto.

Índice:

Resumen	1
Introducción	2
Antecedentes	4
Marco teórico	5
Incidencia de AVB	5
Factores involucrados en la patogénesis de la AVB	5
Clasificación	6
Diagnóstico en pacientes con AVB	7
Cuadro clínico de pacientes con AVB	7
Pruebas de laboratorio	8
Estudios de gabinete	8
Tratamiento de los pacientes con AVB	8
Trasplante hepático	9
Citomegalovirus	10
Epidemiología de CMV	12
Diagnóstico de CMV	12
Tratamiento de CMV	13
Asociación de CMV en pacientes con AVB	14
Planteamiento del problema	15
Pregunta de investigación	16
Justificación	16
Objetivos	16
Objetivo general	16
Objetivos específicos	16
Métodos	17
Diseño de estudio	17
Criterios de selección	17
Variables	17
Metodología de recolección de datos	20
Análisis estadístico	21

Resultados	21
Discusión	26
Conclusiones	30
Consideraciones éticas	30
Limitaciones	30
Bibliografía	32

Resumen

Introducción: La atresia de vías biliares (AVB) es una colangiopatía obstructiva neonatal causada por un proceso inflamatorio que cursa con fibrosis y obliteración progresiva de la vía biliar intra y extrahepática asociada a lesión del parénquima hepático. La etiología de la AVB aún no está definida, pero uno de los factores involucrados en la patogénesis se ha considerado la infección viral por Citomegalovirus (CMV). En los pacientes con AVB e infección por CMV la fibrosis hepática parece ser más grave y presentan una menor tasa de desaparición de la ictericia posterior a la hepatoportoenteroanastomosis (HPE) tipo Kasai.

Objetivo: Analizar la incidencia de infección y síndrome por CMV/Enfermedad por CMV en pacientes con atresia de vías biliares (AVB) del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

Metodología: Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, longitudinal. Se incluyó a todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de AVB del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) que cuenten con serología para CMV o PCR para CMV comprendido entre el periodo del 01 de enero 2015 al 31 de diciembre 2018. Se describió la frecuencia de infección por CMV y posteriormente la incidencia de síndrome por CMV/Enfermedad por CMV en niños con atresia de vías biliares.

Resultados: Se incluyeron 60 pacientes pediátricos con diagnóstico de AVB. El género femenino representó el mayor porcentaje de la población con el 63.3%; la media de edad al diagnóstico de AVB fue de 2.7 ± 1.2 meses. La infección por CMV estuvo presente en el 51.7% de los pacientes. La incidencia de infección por CMV fue de 8.3% y de enfermedad órganoinvasiva de 1.7%. El 28.3% fallecieron; el 76.5% de éstos presentaron infección por CMV.

Conclusiones: Este es el primer estudio en México que reporta incidencia de CMV en pacientes con AVB; al igual que la presentación de enfermedad órgano invasiva; la frecuencia de presentación del virus en estos pacientes es comparable con la reportada en países asiáticos, africanos y población estadounidense. La descripción de la asociación de CMV y AVB sienta las bases para la detección oportuna del virus que permitirá realizar inferencias sobre el pronóstico de estos pacientes.

Palabras clave: *Atresia de vías biliares, citomegalovirus, infección por CMV, Síndrome por CMV, Enfermedad por CMV*

Introducción

La atresia de vías biliares (AVB) es una colangiopatía obstructiva neonatal causada por un proceso inflamatorio que cursa con fibrosis y obliteración progresiva de la vía biliar intra y extrahepática asociada a lesión del parénquima hepático, es considerada una enfermedad poco frecuente, idiopática; su diagnóstico precoz es fundamental ya que el tratamiento con una derivación biliodigestiva como lo es la hepatoportoenteroanastomosis (HPE) tipo Kasai antes de los primeros 3 meses de edad puede lograr restaurar la función hepática excretora y de síntesis; por lo que se ve retrasada la progresión de lesión hepática y el desarrollo de cirrosis^{1,2}

La AVB es una de las causas más comunes de ictericia colestásica, junto con la hepatitis neonatal; la colestasis resulta de la disfunción de los hepatocitos u obstrucción de la vía biliar, con una disminución en la excreción biliar hacia el intestino; bioquímicamente se caracteriza por la elevación de la bilirrubina directa (BD) por encima de 1 mg/dl cuando se tienen valores de bilirrubinas totales (BT) menores a 5 mg/dl ó bien que la proporción de BD sea igual o mayor de 20% de las bilirrubinas totales cuando las cifras sean mayores 5 mg/dl.³

La etiología de la AVB aún no esta definida, pero uno de los factores involucrados en la patogénesis es una respuesta inmune a un evento desencadenante, uno de ellos se ha considerado la infección viral por CMV.³

La infección por CMV es la causa más frecuente de infección congénita; en México aproximadamente el 8.6% de mujeres en edad fértil son seronegativas a CMV; el riesgo de infección congénita es de 0.7%; en el 2010 se estima que 15,825 recién nacidos vivos tuvieron infección congénita; el 10% de ellos serán asintomáticos en la etapa neonatal, con algún grado de alteración permanente en sistema nervioso central (SNC), alteración ocular y/o auditiva y alrededor de 64 niños morirán a causa de la infección por CMV al año de edad.

El CMV tiene una predilección por el sistema reticuloendotelial y se ha detectado afectación hepatobiliar. El CMV tiene un afinidad principalmente por las células del epitelio de los conductos biliares en donde provoca cuerpos de inclusión, estos también producidos en los hepatocitos.³

Por lo tanto existe la posibilidad de infección viral hepatobiliar primaria que genere una lesión secundaria a los conductos biliares mediada por autoinmunidad; se ha demostrado depósitos de IgM contra CMV en la membrana canalicular hepatocelular en los lactantes con infección por CMV.

En los pacientes con AVB e infección por CMV la fibrosis hepática parece ser más grave y presentan una menor tasa de desaparición de la ictericia posterior a la HPE tipo Kasai; creemos que reconocer estos factores de manera temprana ayuda a disminuir la respuesta inmune disminuyendo la inflamación; daño a los conductos biliares y así minimizar el daño; retrasando la necesidad de trasplante hepático (TH).

Antecedentes

La AVB se ha descrito desde 1817 en donde se hizo la referencia más temprana a esta condición por el Dr. John Burns de la Universidad de Glasgow; lo menciona como un “estado incurable del aparato biliar”, posteriormente en 1920 el Dr. William Ladd intento realizar correcciones quirúrgicas, sin embargo descubrió que carecían de vía biliar extrahepática. En 1950 Moroi Kasai dio un enfoque más radical de la cirugía en donde implicaba la transección simple del tracto biliar proximal aparentemente sólido con reconstrucción en bucle de Roux, que permitía el libre flujo biliar y mejoría clínica; este procedimiento se ha mantenido hasta la fecha como el procedimiento quirúrgico de elección.⁴

Actualmente el tratamiento en pacientes con atresia de vías biliares es secuencial y consiste en la realización de HPE tipo Kasai idealmente antes de los 3 meses de edad para preservar la función hepática y posteriormente puede ser necesario el TH.^{5,6,7,8}

Se sabe poco acerca de la etiología de AVB, se consideran varios factores involucrados en su patogénesis; entre estos se encuentra el CMV; hasta ahora se ha definido una variante en la que la infección de CMV se encuentra presente al diagnóstico, aparentemente resulta ser una infección congénita; en la histología hepática de estos pacientes se encuentra un evidente infiltrado de células mononucleares consistentes en TCD4 Th1; en contraste con las biopsias hepáticas en las que paradójicamente no se tiñen positivas para CMV; este es el grupo con peor respuesta clínica y en el que apoya una patogénesis inmune-destructiva posterior a la activación viral.⁴

En la actualidad es incierta la relación que existe entre AVB y CMV por lo que se ha considerado importante administrar tratamiento antiviral en los pacientes con AVB e infección por CMV. Un estudio realizado por Wang Xi y colaboradores para la profilaxis por CMV con valganciclovir (VGC) informó que la incidencia de presentar infección por CMV fue mayor en los pacientes en los que se le administraron dosis más altas de antivirales; esto se explicó debido a que dosis altas de VGC proporciona una respuesta antiviral significativa que impide al sistema inmune del huésped exponerse a la antigenemia de CMV, por lo que estos pacientes inmunológicamente podrían ser más vulnerables.

Marco teórico

La atresia de vías biliares (AVB) es una colangiopatía obstructiva neonatal causada por un proceso inflamatorio que cursa con fibrosis y obliteración progresiva de la vía biliar intra hepática y extrahepática asociada a lesión del parénquima hepático. ¹ Es la causa más frecuente de ictericia obstructiva en los primeros tres meses de vida y es responsable del 40% al 50% de todos los trasplantes hepáticos en niños del mundo. ⁹

Incidencia de AVB

Se estima una incidencia mundial de 1 en 8,000–18,000 recién nacidos vivos; se presenta en todas las regiones del mundo, pero es más frecuente en el sexo femenino y en los países asiáticos; en 2015 en los países bajos se registra una incidencia de 10.6 casos en 100 000 nacimientos prematuros por lo que se concluye que existe igualmente una mayor incidencia de AVB en población prematura en comparación con la población total¹; en Estados Unidos de América se registran 4.47 casos por 100 000 recién nacidos vivos, registrándose un aumento promedio de 7.9% la incidencia de AVB en los últimos 15 años,^{7,10} comparado con Japón en donde se diagnostican 10.6 casos por 100 000 recién nacidos vivos; en México no se cuentan con datos estadísticos para calcular la incidencia de la enfermedad.⁵ La mortalidad antes de los 3 años sin tratamiento es del 100%.¹¹

Factores involucrados en la patogénesis de la AVB

Se han estudiado diversos factores para explicar la susceptibilidad de esta enfermedad en población asiática, encontrándose un papel fundamental en el gen VEGFA que codifica una proteína de unión a heparina que es un regulador de la angiogenesis y mediador de reacciones inmunológicas.¹²

Aunque la causa de la atresia de vías biliares es desconocida, hay implicaciones genéticas, infecciosas, inmunológicas e inflamatorias que desencadenan la colangiopatía obliterante. ^{13,9} Entre las causas infecciosas se encuentran las virales en donde destacan los virus; reovirus tipo 3, rotavirus, citomegalovirus y papilomavirus, inmunológicos; como expresión aberrante de HLA clases I y II y la expresión del ligando FAS incrementando la apoptosis de las células del epitelio de los conductos biliares.⁵

Clasificación

Actualmente se conocen 4 variantes principales que comparten ciertos aspectos clínicos estos son⁴:

1. Síndrome de malformación esplénica de la atresia biliar: Generalmente aparece en el sexo femenino, caracterizada por una serie de anomalías que incluyen, anomalías vasculares como vena porta preduodenal, ausencia de la vena cava, situs inversus y anomalías cardiacas (Tetralogía de Fallot, dextrocardia, anomalías de la vasculatura cardica o pulmonar y defectos septales atriales y ventriculares)⁹; existen algunas otras anomalías registradas con menor incidencia como atresia esofágica y yeyunal. Esta falla en el desarrollo ocurre de manera temprana probablemente entre los días 20 a 40 de gestación. En este síndrome existe una falla en el desarrollo de la vía biliar extrahepática; la vesicula biliar es atrófica y el conducto biliar común esta ausente.⁴
2. Atresia biliar quística: Existe un cambio quístico en el tracto biliar obliterado; este quiste puede contener bilis; la falla en el desarrollo ocurre aproximadamente entre la semana 10 y 12 de gestación.⁴
3. IgM de Citomegalovirus (CMV) asociado a AVB: Recientemente se ha definido un grupo de pacientes con AVB con anticuerpos IgM positivos para CMV, constituyen aproximadamente el 10% de los casos, clínicamente se detectan a una edad más avanzada, bioquímicamente con niveles más altos de bilirrubinas y asparto aminotrasnfesasa (AST), y con mayor incidencia presentan esplenomegalia. Su aspecto histológico fue más inflamatorio. Esta apariencia inflamatoria se extendió a la apariencia histológica dentro del hígado con un evidente infiltrado de células mononucleares que consistía principalmente en células T CD4⁺ Th1⁺. Curiosamente, ninguna de las biopsias hepáticas en esta serie clínica se tiñeron positivas para la presencia real de CMV.⁴
Este grupo parece tener la peor respuesta a la cirugía Kasai; y parece cumplir la mayoría de los requisitos para apoyar una patogénesis inmune-destructiva después de la activación viral.⁴
4. AVB aislado: Constituyen el grupo más grande con aproximadamente 70-80% de todos los casos.⁴

Otra clasificación un poco más sencilla de acuerdo a fenotipos clínicos es la forma embrionaria o sindrómica; en esta se sugiere una alteración en la morfogenésis de la vía biliar por anomalías en diferentes genes; que corresponde al 10-20% de los casos y la forma perinatal o adquirida, en la que una agresión al epitelio biliar por un insulto perinatal desencadena una respuesta inmune con el desarrollo progresivo de inflamación y fibrosis de la vía biliar y el parénquima hepático; en una proporción de 80 a 90% de los casos.¹¹

Clasificación anatómica de AVB

La Sociedad Japonesa de Cirujanos Pediátricos realizó una clasificación de acuerdo al nivel de obstrucción de la vía biliar; el tipo I es a nivel de colédoco, tipo II a nivel de conducto hepático común, tipo III a nivel de la porta hepatis, este último el más frecuente con cerca del 85%.⁵

Diagnóstico en pacientes con AVB

La AVB rara vez se diagnostica prenatalmente, generalmente este diagnóstico prenatal se basa en la no visualización de la vesícula biliar por medio de ultrasonido. Este hallazgo, solo se presenta en el 0,1% al 0,15% de los embarazos.⁶

Cuadro clínico de pacientes con AVB

Clínicamente, es difícil diferenciar a un niño con AVB de uno con ictericia fisiológica u otra forma de colestasis⁹, debido a que generalmente son recién nacidos de término y de peso normal al nacimiento, con una ganancia ponderal aparentemente normal durante las primeras semanas de vida, como ya se mencionó se presenta como ictericia persistente, acolia y coluria, pudiendo aparecer tendencia a la hemorragia inducida por vitamina K, esta última mucho menos frecuente.^{4,5} Los lactantes con AVB llegan a desarrollar hepatomegalia y esplenomegalia a las 4 a 8 semanas de edad,⁹ y los signos de enfermedad hepática crónica como hipertensión portal y ascitis tardan en desarrollarse aproximadamente 12 semanas.^{4,5}

Pruebas de laboratorio

Se observa aumento de bilirrubina total a expensas de bilirrubina directa (>2 mg/dl ó mayor al 20 % de la bilirrubina total) ; con un patrón de colestasis; gamma glutamil traspeptidasa (GGT) mayor a 300 UI/L, elevación de transaminasas (AST y ALT), fosfatasa alcalina (FA) usualmente elevada >1,000 U/dl; sin coagulopatía.^{9, 11, 14}

Estudios de gabinete

Las imágenes por ultrasonido revelan una vesícula biliar ausente, así como regiones fibróticas en el hilio hepático; signo del cordón triangular; y aumento del flujo subcapsular; otro de los estudios más utilizados es el gammagrama de excreción hepatobiliar tiene una alta sensibilidad llegando a ser de hasta el 95%, con una especificidad del 74%, es útil cuando se demuestra que no existe paso del radioisotopo al intestino delgado, apoyando el diagnóstico, para confirmar la presencia de obstrucción del tracto biliar es de utilidad la realización de biopsia percutánea de hígado, que puede conducir al reconocimiento histológico de fibrosis, reconociendo así la necesidad de realizar colangiografía transoperatoria o hepatoportoenteroanastomosis (HPE) tipo Kasai.^{5, 6, 9.}

Tratamiento de los pacientes con AVB

Una vez que la posibilidad diagnóstica de AVB se asegura; se justifica la realización de una derivación quirúrgica para realizar una colangiografía intraoperatoria, si no se visualiza la permeabilidad del árbol biliar se procede a la realización de HPE tipo kasai.⁹

El estándar de oro para el tratamiento de AVB es la HPE tipo Kasai y es bien sabido que el momento de este procedimiento es crucial para su éxito, idealmente antes de los 3 meses de edad; puede llegar a evitar la necesidad de trasplante hepático en aproximadamente el 15 % de los casos, comparado con la realización tardía de la misma definida como una edad mayor a los 90 días en donde la supervivencia a los dos años con su hígado nativo se registra en 42%, en México las tasas de supervivencia a los 5 años con la realización de HPE tipo Kasai antes de las 12 semanas se registran en 46%, con una edad promedio de fallecimiento de 2.9 años.^{5, 6, 7, 8} Se sabe que el tratamiento actual para

la AVB es secuencial el primer paso es la HPE tipo Kasai para preservar la función hepática; posteriormente puede ser necesario el trasplante de hígado.⁶

La técnica de Kasai consiste en la anastomosis de un asa yeyunal en Y Roux a la placa ductal; el objetivo es el restablecimiento del flujo biliar; la estandarización de este procedimiento no es claro debido a la severidad y fenotipo de la AVB, esta cirugía se ha modificado; la mayoría de los cirujanos pediatras utilizan la técnica original prolongando el bucle de la Y de Roux; otra de las modificaciones hechas es la válvula antirreflujo.^{11, 15}

Para valorar el éxito de una HPE tipo Kasai, se debe evaluar la restauración del flujo biliar; para ello se toma en cuenta principalmente la bilirrubina sérica total menor a 2 mg/dl y la resolución de la ictericia a los 3 meses; dichos parámetros nos marcan una diferencia significativa en la supervivencia sin trasplante a 2 años, llegando a ser hasta en el 84% de los casos.⁷

Trasplante hepático

La indicación más común para el TH en niños es la AVB, aproximadamente el 41.6 % de los trasplantes se realizan por esta causa, cuando no existe un adecuado aclaramiento del flujo biliar con HPE tipo Kasai es necesario evaluar el trasplante de manera temprana entre los 6 y 9 meses de edad.^{7, 16}

Es difícil determinar el momento de la necesidad de TH; por lo que existen ciertos criterios para tomar una decisión estos son:

1. Cirrosis hepática progresiva que se acompaña clínicamente de distensión abdominal por ascitis, hipertensión portal, esplenomegalia y sangrado de tubo digestivo.
2. Falla o detención del crecimiento y desarrollo, desnutrición.
3. Disminución de la síntesis hepática que se presenta en la mayoría de los casos como alargamiento del tiempo de protrombina, hipoalbuminemia e hiperamonemia. Siendo esta la causa más frecuente en el 61.2%
4. Incapacidad para controlar la enfermedad con tratamiento médico o quirúrgico, con expectativa de vida menor de uno a dos años.¹⁶

Citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV) también conocido como herpes virus 5; que pertenece a la familia herpes viridae; es un virus DNA de doble cadena, que posee una cápside icosaédrica; las partículas infecciosas o viriones se mantienen dentro de esta cápside; el genoma del DNA viral sirve como la base de detección molecular basados en reacción en cadena de la polimerasa (PCR); además las proteínas de la cápside viral y las glicoproteínas de superficie también sirven como antígenos para las pruebas serológicas; para detectar la exposición previa y la infección continua; se puede establecer una infección latente que puede coexistir con el huésped durante el resto de la vida; se replica dentro de los fibroblastos por lo que se observan inclusiones intranucleares e intracitoplasmicas.^{3, 17,18, 19}

Este virus por lo general causa infección asintomática en individuos sanos e inmunocompetentes; en contraste con pacientes inmunocomprometidos; como receptores de trasplantes de órganos o recién nacidos en donde puede conducir a infecciones graves y potencialmente mortales. El CMV puede atravesar la barrera placentaria, considerándose la principal infección congénita en el mundo, es la causa principal de pérdida auditiva neurosensorial en niños.¹⁹

Un aspecto importante es definir los conceptos de infección por CMV, síndrome/enfermedad por CMV, enfermedad órgano invasiva y síndrome de infección congénita por CMV

La primoinfección por CMV puede ser asintomática, se detecta por la presencia de IgM en sangre en caso de que previamente fuera esta negativa o presencia de DNA de CMV existiendo excreción del virus en orina y saliva.¹⁶

Enfermedad por CMV es cuando se demuestra la presencia del virus en sangre acompañada de signos y síntomas; como fiebre ataque al estado general, mialgias, artralgias y leucopenia, con o sin afectación a un órgano en particular como hepatitis, gastroenteritis, retinitis, meningitis, o neumonía.^{16, 17, 18}

La infección en inmunodeprimidos esta directamente relacionada con el grado de inmunosupresión, lo más frecuente es que se presente solo con fiebre, que resolverá en

pocos días; cuando va acompañado de leucopenia y viremia se le conoce como síndrome por CMV.²⁰

Síndrome de Infección Congénita por Citomegalovirus, se considera como infección congénita por CMV durante las primeras tres semanas de vida en presencia de manifestaciones clínicas, las más frecuentes son petequias, hepato-esplenomegalia, ictericia y microcefalia; menos frecuente calcificaciones cerebrales, prematuridad, retraso en el crecimiento intraútero y coriorretinitis. La hipoacusia sólo es detectable en el 30-50% de los casos durante el primer mes de vida.

Recordemos que la etiología de AVB aún no es clara; por lo que la infección viral es considerada un potencial iniciador de la respuesta inmune y así explicar una de las causas que originan la enfermedad, aunque la relación entre virus hepatotrópos y el desencadenante de la enfermedad aun no está definido.²¹

La infección por CMV se clasifica en congénita, perinatal y postnatal; en la infección congénita la detección en orina de CMV en las primeras 2 semanas permite hacer el diagnóstico, ya que es el tiempo mínimo para que el virus sea detectado tras la transmisión durante el parto a través de las secreciones maternas infectadas; la infección perinatal ocurre por el contacto con secreciones genitales de la madre durante el parto ó a través de la lactancia materna; la infección postnatal usualmente es asintomática cuando resulta ser de la reactivación del virus en la madre y el niño tiene anticuerpos contra el virus, la infección adquirida sintomática se manifiesta con hepatitis, neutropenia, trombocitopenia o apariencia séptica. El diagnóstico entre una y otra muchas veces es complicado ya que para realizar el diagnóstico de infección postnatal por CMV se debe tener un cultivo o PCR negativos en orina en las primeras 2 semanas de vida y una determinación posterior positiva.^{20,22}

En otras palabras una infección congénita se hace en presencia de signos y síntomas al nacimiento, más presencia de IgM o PCR de CMV en las primeras 2 semanas de vida; una infección perinatal aunque debería de tener una prueba negativa en las primeras 2 semanas de vida en la práctica médica real es difícil tenerla, por lo que se considera cuando no se tienen síntomas de infección congénita y se cuenta con IgM o PCR para el virus entre la semana 3 de vida y los 12 meses de edad.

Epidemiología de CMV

Es una infección perinatal común, cerca del 2% de los recién nacidos están afectados al nacimiento; afecta prácticamente al 100% de la población durante las 2 primeras décadas de la vida.

En países desarrollados la prevalencia en menores de 2 años es del 80%. En México el 8.6% de las mujeres en edad fértil son seronegativas a CMV, con un riesgo de infección congénita del 0.7%, la tasa más alta de infección congénita por CMV ocurre en la infección primaria materna; llegando a ser en 30-35 % de los casos versus 1.1-1.7% en reactivaciones o reinfecciones, es por eso la importancia de determinar el estado inmune durante el embarazo.^{17,18, 23}

Diagnóstico de CMV

Existen diferentes métodos diagnósticos se mencionarán de algunos de ellos y la importancia de la detección viral para tratar de esclarecer la etiología de la enfermedad previo a trasplante hepático.

El diagnóstico se basa en el aislamiento del virus o la identificación de su genoma mediante PCR en muestras biológicas; la detección de anticuerpos IgG anti-CMV en los primeros meses de vida entre los 9 a 12 meses de edad no necesariamente nos habla de infección ya que estos pueden ser originados de la transmisión materna trasplacentaria. La serología es una técnica que nos puede generar en gran medida falsos negativos y positivos, por lo que más adelante se hablará de su interpretación; ejemplo de esto la determinación de anticuerpos IgM puede ser útil, pero su ausencia no descarta infección y su presencia no la confirma con seguridad la infección.²²

Cultivos, se realiza mediante el cultivo de fibroblastos, a partir de distintos tipos de muestras estas pueden ser sangre, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR), lavados bronquiales o biopsias de tejidos; el tiempo necesario para el crecimiento del mismo puede llegar a ser hasta de 6 semanas; en estos medios de cultivo se puede realizar la detección del antígeno temprano de CMV, se utilizan anticuerpos monoclonales dirigidos contra este antígeno.²

Serología, miden la presencia de anticuerpos, la IgM específica para CMV es un indicador sensible para detectar una infección reciente o en curso, no siempre esto significa que se trate de una infección primaria; la producción de la misma puede permanecer activa por meses y esto provocar resultados falsos positivos. Entonces hablaremos de los valores de ávidez de IgG contra CMV que nos ayudará a la interpretación de los resultados positivos de IgM. La infección primaria muestra baja ávidez, esta ávidez aumenta aproximadamente en 16-18 semanas.²³

Antigenemia, detección de antígeno pp 65, esta se puede realizar en polimorfonucleares de sangre periférica, mediante anticuerpos monoclonales dirigidos contra éste, una de las limitaciones entonces es la neutropenia no siendo valorable en muestras con menos de 1000 n/ucl neutrófilos. Para el diagnóstico de infección se necesitan un Ag pp65 CMV > 1 cel/100.000 neutrófilos considerandose éste significativo; para el diagnóstico de enfermedad si el paciente es seronegativo se haría si el Ag pp65 es > 1 cel/100.000 neutrófilos; y en pacientes seropositivos con Ag pp65 > 10 cel/100.000 neutrófilos.²³

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para CMV, constituye la técnica de elección para el diagnóstico de infección, es la técnica más sensible de antigenemia, aunque una de sus limitantes es su alto costo. Cualquier valor positivo de PCR de CMV es indicativo de infección.²³

Proteína pp 67, indica replicación activa, es una prueba cualitativa con una menor sensibilidad que la PCR y no se recomienda en trasplante de órganos sólidos.²³

Tratamiento de CMV

Existen dos estrategias para prevenir la infección o enfermedad por CMV en pacientes con AVB en protocolo de TH; es aquí donde se puede hacer alguna intervención para mejorar la supervivencia de estos pacientes, estas son; la profilaxis antiviral y la terapia preventiva.

La profilaxis viral es la administración de antivirales a todos los pacientes en riesgo durante un período definido se sugiere entre 3 a 6 meses en pacientes donde el estado serológico donante (D) /receptor (R) (+ positivo para CMV/- negativo para CMV) es el siguiente D+/R-; después del trasplante de órgano sólido; y la terapia preventiva es la

administración de antivirales a pacientes con evidencia de replicación temprana el virus para prevenir la enfermedad.¹⁸

Es muy importante tomar en cuenta que el uso prolongado de terapia preventiva puede conducir a resistencia de antivirales al CMV.

Asociación de CMV en pacientes con AVB

La infección por CMV es un problema global; uno de los órganos diana de la invasión de CMV es el hígado; los mecanismos de daño aún no están claros; esta puede desempeñar un papel fundamental en la patogénesis y progresión de AVB, al igual que el pronóstico posterior al trasplante hepático.

Otro de los factores asociados también estudiados en AVB es el porcentaje disminuido de células T reguladoras que se asocia a la amplificación del daño en los conductos biliares.²⁴

En humanos no se cuenta con mayor información; se han expuesto de manera experimental ratones a CMV en donde este indujo inflamación extensa en los conductos biliares intra y extra hepáticos provocando la obstrucción parcial; elevación de bilirrubinas totales y directa; comprobándose también la respuesta autoinmunitaria celular antes propuesta mediante la detección de porcentajes elevados de células mononucleares CD3 y CD8, al igual que la presencia de anticuerpos reactivos a las proteínas epiteliales del conducto biliar; identificado como alfa enolasa; la expresión de genes relacionados con Th1 y genes activados por IFN gama presentaron una mayor expresión.²⁴

Por lo tanto se concluye que la infección viral hepatobiliar primaria genera una lesión secundaria de los conductos biliares mediante autoinmunidad; se ha demostrado la presencia de depósitos de CMV en la membrana canalicular de pacientes con AVB, la infección por CMV ha sido documentada por PCR hasta en el 42% de los pacientes; por lo que la detección temprana de la infección lleva a un tratamiento oportuno y así se disminuye el daño, retrasando el trasplante hepático.²³

Planteamiento del problema

La etiología y patogénesis de la AVB aún es incierta; uno de los factores involucrados en el desarrollo de la enfermedad son las causas virales; entre estos virus se encuentra el CMV; se propone que el desarrollo anormal de los conductos biliares se debe a la respuesta inmune destructiva provocada por el virus debido a infección perinatal.^{5, 7.}

Debido a que la AVB no es una enfermedad única con una etiología definida; y parece ser más un fenotipo caracterizado por la obliteración de la vía biliar intra y extra hepática se ha clasificado en variantes específicas; una de ellas caracterizada por IgM de CMV positivos al diagnóstico, observándose una mayor respuesta inflamatoria en la histología hepática. De las 4 variantes de AVB este grupo presenta la peor respuesta a tratamiento.⁴

La AVB es la indicación más frecuente para trasplante hepático (TH) en el paciente pediátrico; en la actualidad aproximadamente del 10-15% de todos los TH realizados en el mundo se llevan a cabo en menores de 18 años de edad.¹⁶

Debido a que el HIMFG cuenta con el programa de TH, la AVB es una patología relativamente frecuente en nuestro medio; en México no existen datos acerca de la frecuencia de presentación de CMV en estos pacientes; aunque sea considerado un determinante en la evolución clínica, por lo que el objetivo de este trabajo será determinar la presentación de infección, síndrome/enfermedad por CMV en pacientes con AVB.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la incidencia de infección y síndrome/enfermedad por CMV en pacientes con AVB del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

Justificación

La infección por CMV se ha considerado uno de los factores involucrados en la patogénesis de AVB; de todas las variantes clínicas estos pacientes parecen tener la peor respuesta a la HPE tipo Kasai y parecen tener una mayor mortalidad a corto plazo.^{4,5}

En México no existen estudios que determinen la incidencia de infección y síndrome/enfermedad por CMV en pacientes con AVB. Determinar la incidencia de infección y síndrome/enfermedad por CMV dará las bases para el inicio terapia preventiva o profilaxis antiviral.

Debido a que el HIMFG es un centro de referencia nacional debido a su programa TH, cuenta con la población suficiente para la realización de este estudio.

Objetivos

Objetivo general

Analizar la incidencia de infección y síndrome por CMV/Enfermedad por CMV en pacientes con atresia de vías biliares (AVB) del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

Objetivos específicos

1. Describir la incidencia y prevalencia de CMV en los pacientes con AVB del HIMFG
2. Describir la frecuencia de la infección, síndrome/enfermedad por CMV en pacientes con AVB en seguimiento durante el periodo 01 enero 2015 a 31 diciembre 2018 del HIMFG.

Métodos

Diseño de estudio: Observacional, longitudinal, retrospectivo, descriptivo.

Sede: Hospital infantil de México Federico Gómez (HIMFG)

Población de estudio: Pacientes pediátricos con AVB en seguimiento de 01 enero de 2015 a 31 de diciembre 2018 pertenecientes al HIMFG.

Tamaño de muestra: A conveniencia

Periodo de estudio: 01 Enero de 2015 a 31 de diciembre 2018.

Criterios de selección

Criterios de Inclusión: ambos sexos, diagnóstico de atresia de vías biliares, contar con serología o reacción en cadena de la polimerasa para citomegalovirus, contar con biopsia hepática, colangiografía retrograda o la realización de gammagrama de excreción biliar con con ácido diisopropil iminodiacético, marcado con tecnecio-99 pacientes del Hospital Infantil Federico Gómez (HIMFG).

Criterios de eliminación: Falta de datos completos.

Variables

Sexo, edad al diagnóstico de AVB, métodos diagnósticos, edad al momento de la infección por CMV infección por CMV, síndrome por CMV, enfermedad órgano-invasiva por CMV, edad al momento del síndrome por CMV, edad al momento de la enfermedad por CMV, tipo de enfermedad por CMV, carga viral de CMV, muerte.

Variables

Tabla 1. Definición de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Sexo	Condiciones biológicas, físicas, fisiológicas que distingue al ser humano en masculino y femenino.	Categorización en masculino o femenino registrado el momento de la toma de datos.	Cualitativo Nominal Dicotómica	1 femenino 2 masculino
Métodos diagnósticos	Prueba de confirmación de AVB	Prueba que confirme obliteración de la vía hepática	Cualitativa Politémica	1 Colangiografía retrógrada 2 Biopsia hepática 3 Gammagrama hepatobiliar
Edad al diagnóstico de AVB	Edad en meses cumplida al diagnóstico de AVB.	Edad en meses cumplida a la realización de colangiografía intraoperatoria	Cuantitativa Discreta	Meses
Edad al momento de la infección por CMV	Edad en meses cumplida al momento de infección por CMV	Edad en meses cumplida al momento de encontrarse IgM positiva o PCR por primera ocasión	Cuantitativa Discreta	Meses
Edad al momento del síndrome por CMV	Edad en meses cumplida al momento de síndrome por CMV.	Edad en meses cumplida al momento de la aparición de fiebre asociado a leucopenia y viremia	Cuantitativa Discreta	Meses

Edad al momento de la enfermedad órgano invasiva	Edad en meses cumplida al momento de la enfermedad órgano invasiva	Edad en meses cumplida al momento de involucro hepático, gastrointestinal, retina, meninges o pulmones.	Cuantitativa Discreta	Meses
Infección por CMV	Seropositividad para CMV	IgM positiva o PCR por primera ocasión	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 sin infección 1 con infección
Síndrome por CMV	Seropositividad para CMV, más fiebre, leucopenia y viremia.	IgM positiva PCR para CMV en sangre, temperatura mayor a 38.3 C, leucocitos por debajo de P5 para la edad.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 sin síndrome 1 con síndrome
Enfermedad órgano invasiva por CMV	Seropositividad para CMV caracterizada por involucro franco de algún órgano.	Seropositividad para CMV caracterizada por involucro franco de algún órgano, expresado como hepatitis, gastroenteritis, retitis meningitis o neumonía.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 sin enfermedad órgano invasiva 1 con enfermedad órgano invasiva
Tipo de enfermedad órgano invasiva por CMV	Seropositividad para CMV más involucro franco de algún órgano	Seropositividad asociada a hepatitis, gastroenteritis, retitis meningitis o neumonía.	Cualitativa Politómica	1 Hepatitis 2 Gastroenteritis 3 Retinitis 4 Meningitis 5 Neumonía
Carga viral de CMV	Detección de ADN viral mediante técnicas de amplificación	PCR positiva para CMV	Cuantitativa Discreta Dicotómica	0 Negativa 1 Positiva

Muerte	Ausencia completa y permanente de consciencia, respiración espontánea; y ausencia completa y permanente de la actividad eléctrica.	Hora de muerte determinada en el expediente clínico al momento de la toma de datos.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 No 1 Sí
---------------	--	---	--------------------------------------	--------------

Metodología de recolección de datos

Se analizó la población perteneciente al Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) se identificó a los pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares de 01 de enero 2015 al 31 de diciembre 2018. Se realizó una base completa de datos de manera dinámica por los pacientes que se encontraban en seguimiento, y se recolectaron las variables al momento del diagnóstico, la fecha en donde terminó la recolección de datos fue cuando apareció alguno de los siguientes eventos, enfermedad por CMV, trasplante hepático o muerte, los que no presentaron ninguno de estos eventos se revisó su expediente hasta la consulta más cercana a diciembre de 2018.

Se describió inicialmente la frecuencia de infección por CMV y posteriormente la incidencia de síndrome por CMV/Enfermedad por CMV en niños con atresia de vías biliares en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

Estas estimaciones se hicieron de acuerdo con la IgM y reacción en cadena de la polimerasa al diagnóstico y al momento de la recolección de datos para evaluar tasa de infección.

Se recabaron datos demográficos y clínicos de los pacientes con diagnóstico de AVB y se evaluó la evolución clínica del paciente de manera ambispectiva según el caso.

Por último se describió la frecuencia de implementación de terapia antiviral.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo, univariado, observacional. Se realizó una descripción de las características demográficas de la población y se analizaron frecuencias. Se describieron datos cuantitativos para evaluar la incidencia de infección y síndrome o enfermedad por CMV en pacientes con AVB; se realizaron medidas de tendencia central y dispersión; para mostrar los resultados con técnicas gráficas y numéricas.

Resultados

Población de estudio

Durante el periodo de enero de 2015 a diciembre 2018 se identificaron 119 pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares (AVB) en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), de los cuales 62 se excluyeron del estudio; 33 de ellos por no contar con el expediente clínico completo, y 26 pacientes al no poder documentarse el diagnóstico de AVB por colangiografía retrógrada, biopsia hepática o gammagrama hepatobiliar; y no contar con serología o PCR para CMV al diagnóstico o durante su seguimiento; 5 pacientes contaban únicamente con ultrasonido hepático y vías biliares con hallazgos compatibles con AVB; no siendo este un método para realizar diagnóstico definitivo, al igual que se excluyeron 3 pacientes en los que se realizó detección de CMV a través de antigenemia p65, 5 pacientes no contaban con ninguna prueba para el virus y 3 pacientes contaban con pruebas realizadas en hospital de referencia en donde se desconoce la estandarización de la muestra. Se incluyeron en total 60 pacientes pediátricos con AVB quienes cumplieron con los criterios.

Las características generales fueron las siguientes en la población estudiada; el género femenino representó el mayor porcentaje de la población con el 63.3% (38) en comparación con el género el masculino que representó el 36.6% (22). La media de edad al diagnóstico de AVB fue de 2.7 ± 1.2 meses con una mediana de 3 meses de edad.

Variables clínico-patológicas

Para realizar el diagnóstico de AVB se utilizaron diferentes métodos; entre estos, la colangiografía retrógrada, que fue el procedimiento diagnóstico más utilizado, realizado en 50 pacientes representando el 83.3% de la población. (Figura 1)

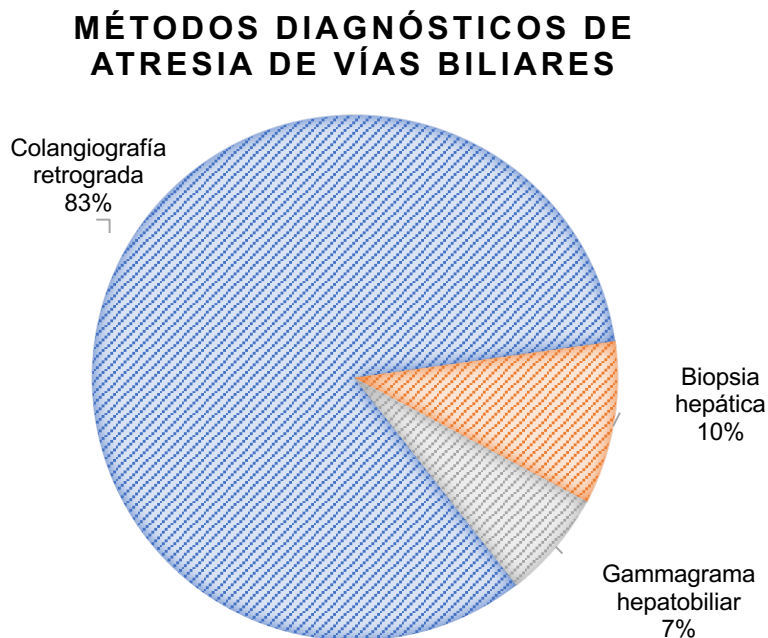


Figura 1. Métodos diagnósticos de atresia de vías biliares en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

En pacientes con AVB idealmente debe realizarse tamizaje para infección por citomegalovirus (CMV) en la población estudiada el método más frecuente de tamizaje fue serología realizada en el 90% (54) de los casos, seguida por PCR para CMV esta realizada en sangre total y plasma en el 3.3% (2) de la población, del 6.7% se desconoce si presentaban infección al diagnóstico debido a no realizarse ninguna de las 2 pruebas antes mencionadas.

En el 41.7% (25) de los pacientes se determinó infección por CMV al diagnóstico, el 51.7% (31) estuvo libre de infección y se desconoce del 6.7% (4) al que no se le realizó ningún tamizaje.

Para comprobar la replicación viral de CMV en los pacientes que resultaron con serología positiva (IgM+) se realizaron en el 68% (17) de estos PCR para CMV, en donde el 94.1% (16) de estas fueron positivas ya sea en sangre total o plasma y en el 5.88% (1) negativas. En todos los casos se midieron las copias virales en sangre total siendo positiva en el 81.25% (13) con un promedio de 30473.7 copias y en plasma encontrándose en el 93.75% (15) con un promedio de 8090.73 copias.

Del total de pacientes a los que se les realizó PCR para CMV y que presentaron replicación, se le dió tratamiento antiviral al 41.2 % (7); los antivirales usados fueron ganciclovir y valganciclovir; a los pacientes a los que se les instauró tratamiento fue en su 100% con ganciclovir, solo un paciente recibió terapia con ambos fármacos; en el que se encontró enfermedad órgano invasiva representando el 1.7% de la población siendo hepatitis la forma de presentación, con una edad al diagnóstico de 3 meses.

Se realizó seguimiento a los pacientes con una media de 18.5 ± 15.8 meses, en donde el 21.7% (13) de los pacientes perdieron seguimiento, los demás continuaron acudiendo habitualmente.

Se buscó intencionadamente la presentación de infección por CMV durante el seguimiento; en donde se observó que el 23.4% (14) tuvieron infección durante este, detectado a través de serología con IgM positiva. El tiempo promedio desde el diagnóstico y la presentación de infección al seguimiento fue de 7.8 ± 13.8 meses.

De los pacientes con infección en el seguimiento en donde se demostró IgM positiva solo al 78.6% (11) se les realizó PCR para CMV y se obtuvo que en el 64.3% (9) tuvieron carga viral positiva para el virus; con un promedio de 1602 copias virales en sangre total y 1119 copias en plasma, siendo ambas menores que las detectadas en pacientes con infección al momento del diagnóstico. Ninguno presentó síndrome o enfermedad por CMV y se inicio tratamiento antiviral en el 21.5 % (3) de los infectados. (Figura 2)

TRATAMIENTO ANTIVIRAL

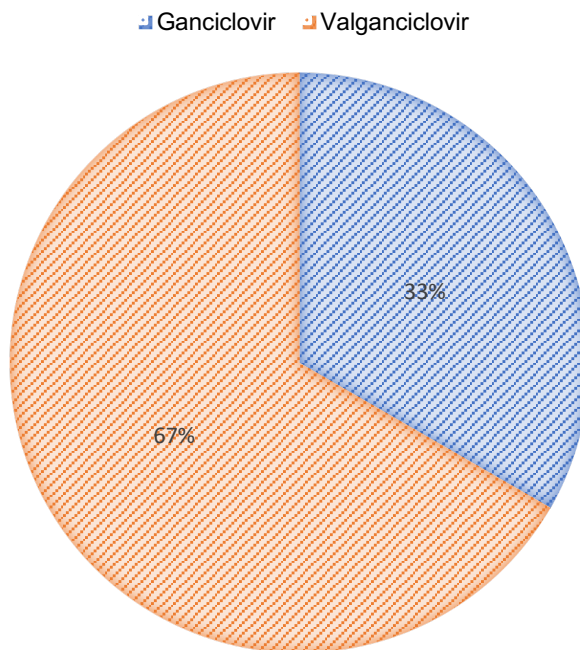


Figura 2. Tratamiento antiviral en pacientes con atresia de vías biliares e infección por citomegalovirus durante el seguimiento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

En total se les realizaron al 35% (21) de la población PCR para CMV durante el seguimiento, sin excluir a pacientes que no contarán con serología positiva previa; estos casos representaron el 47.5% (10) y dentro de estos pacientes solo el 10% (1) presentó replicación con una carga viral de 280 copias en sangre total.

La infección por CMV, ya sea al diagnóstico o durante el seguimiento estuvo presente en el 51.7% (31) de los pacientes, con una media de edad de presentación de 4.1 ± 4.8 meses. La incidencia de infección por CMV en pacientes con AVB del HIMFG fue de 8.3% (5) y de enfermedad órgano invasiva 1.7% (1). Con una prevalencia al final del estudio de 23.3% (14) casos.

Todos los pacientes con AVB requieren la realización de portoenteroanastomosis tipo Kasai ya sea como tratamiento definitivo o como puente para el trasplante hepático; la

cual se realizó en el 80% (48) de los niños. La edad promedio a su realización fue de 87 días.

En el 36.7% (22) de los pacientes se inició protocolo de trasplante hepático; de estos el 27.3% (6) fallecieron antes de concluirlo. En la población estudiada se les realizó trasplante hepático al 3.4% (2) de los pacientes, con una media de tiempo de 41 meses entre su primera valoración y la realización del mismo.

El 28.3% de (17) pacientes fallecieron, con una media de edad de 15.2 ± 14.21 meses; las causas fueron: el 29.4% (5) por falla hepática, el 41.2% (7) debido a choque hipovolémico secundario a sangrado de tubo digestivo y el 29.4% (5) por choque séptico. El 76.5% (13) de los pacientes fallecidos presentaron infección por CMV. (Tabla 2)

Tabla 2. Factores relacionados con la mortalidad en pacientes pediátricos con atresia de vías biliares del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Características	Vivos N=43	Muertos N=17
Sexo		
Femenino	27 (45%)	11 (18.3)
Masculino	16 (26.7%)	6 (10%)
Edad al diagnóstico (meses)	2.74 ± 1.13	2.76 ± 1.25
Realización de portoenteroanastomosis tipo Kasai	35 (81.4%)	13 (76.5 %)
Edad de cirugía (días)	86.82	87.76
Infección por CMV al diagnóstico	15 (34.8%)	10 (58.8%)
Infección por CMV en seguimiento	6 (14%)	8 (47%)
Tratamiento antiviral	9 (21%)	1 (5.9%)

Discusión

El estudio utilizó información de los últimos 3 años de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares (AVB) en seguimiento por el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) con el objetivo de identificar la incidencia de infección, síndrome/enfermedad por citomegalovirus (CMV), y describir variables demográficas, clínicas y diagnósticas que influyan en el manejo de estos pacientes.

En este estudio; se identificó que la AVB afecta mayormente al género femenino con un 63.3% en comparación con el 36.6% que representó el género masculino como lo descrito por Ji et. al en el oeste de China donde la población femenina representó el 64% al igual que Perri C. Hopkins et. Al. en donde se reportó una incidencia mayor en mujeres (RR 1.43; IC 95%, 1.27-1.62)¹⁰⁻²⁵ y Akihiro Asa et. Al. que demostró un predominio ligero en género femenino (1.25:1) esto descrito en población china y estadounidense respectivamente.²⁶ Por su parte Monroy-Teniza ZA *et al.* describió en población mexicana un predominio en mujeres con 74.2% en 2015.⁵ Vemos así que las similitudes entre la predominancia en género femenino no se ven influenciadas por la región geográfica siendo comparables con los países en donde se ha reportado una mayor incidencia de esta enfermedad como lo es en el este de Asia.

La media de edad al diagnóstico de AVB en este estudio se calculó en 2.7 ± 1.2 meses, similar a lo reportado en población asiática y africana; con una mediana de 2.5 meses (rango 1.0-5.0 meses)²⁷ y 65.49 ± 25.17 días respectivamente²⁸; Sharad et. al. evaluaron la edad al diagnóstico en un centro estadounidense en donde 69 días (2.3 meses) fue la media; por lo que nuestro instituto no se encuentra alejado a los números reportados por países de alta incidencia y primer mundo; la edad al diagnóstico es de suma importancia ya que es un factor de riesgo modificable.²⁹

Por otra parte nuestro estudio evaluó la frecuencia con la que se utilizaron los diferentes métodos diagnósticos; la colangiografía retrógrada transoperatoria fue la más utilizada en nuestros pacientes representando el 83.3% de la población; esté sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de AVB, excluyendo de manera definitiva diagnósticos diferenciales; Mostafa et.al (2014) reportó el diagnóstico erróneo preoperatorio en un 6.8% (10) de los diagnosticados con AVB en un grupo de 147 pacientes egipcios, en

donde estos presentaban características por ultrasonido y biopsia que se asocian comúnmente en AVB.^{28,30} En este estudio se comparó la frecuencia de parámetros ultrasonográficos de 2 grupos; los que presentaban AVB y a los que se les descartó la enfermedad por colangiografía en donde no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para la presencia del signo de cordón triangular (SCT).²⁸ Por otra parte Makotó et.al. (2013) en población japonesa identificó que solo el 47% de los pacientes con AVB presentaban el SCT; al igual que el 42.9% de pacientes sin AVB mostraba una vesícula biliar atrófica.³¹ La sensibilidad ultrasonográfica osciló entre el 50% y el 87,1%, la especificidad entre el 60% y el 93,3%, el valor predictivo positivo (VPP) entre el 47,6% y el 100%, el valor predictivo negativo (VPN) entre el 53,8% y el 93,5%.³² Por lo que concluimos que los signos ecográficos más frecuentes no cuentan con la sensibilidad y especificidad para la aproximación diagnóstica.

La biopsia hepática como método diagnóstico se utilizó en el 10% de nuestros pacientes; en un estudio realizado con población del Children's Hospital of Philadelphia (2019) se reportó una sensibilidad y especificidad del 88.4% y 92.7% por orden de mención; esta puede variar de acuerdo a la técnica, si se realiza por percutánea o abierta; en un metaanálisis realizado por James Y.J. Lee et.al (2016) en donde se incluyeron 22 estudios se reportó una sensibilidad del 91.2% con una especificidad del 93.0% (n=1231), con un VPP del 91,2%, un VPN del 92,5%.^{30,32, 33} Por lo que se infiere que la biopsia hepática es un método diagnóstico altamente confiable.

El último método diagnóstico utilizado en nuestra población fue el gammagrama hepatobiliar con ácido diisopropil iminodiacético, marcado con tecnecio-99 en el 7% de la población; según lo informado por Ankur et.al. (2017) la sensibilidad de esta prueba se calcula en 98.7% y especificidad en 70.4% en los estudios que no presenten paso del radiofármaco al intestino, comparado con un metanálisis realizado por Li Wang en donde la sensibilidad se reportó en 96% (95% CI 94-97%) y la especificidad en 73% (95% CI 70-76%), en Dinamarca se realizó un estudio para validar esta prueba y encontró una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN en el diagnóstico de AVB del 100%, 63,6%, 53,8% y 100%, respectivamente.^{33, 34}

La etiología de la AVB y patogenia de la lesión progresiva de los conductos biliares no están definidas, se han investigado condiciones congénitas, perinatales y adquiridas como posibles causas, y se ha asociado el desarrollo de AVB con infecciones virales, entre

los más comúnmente implicados esta el citomegalovirus (CMV). En nuestro estudio se realizó tamizaje para la detección de CMV, con serología y PCR; la primera prueba fue el método más utilizado, se tomó como infección la positividad de IgM para CMV; aquellos pacientes que solo tenían IgG+ CMV se descartaron ya que se ha encontrado que esta se debe a una transmisión materno-fetal y puede estar presente hasta los 8 meses de vida posnatal; no se realizó diagnóstico de CMV congénito en ninguno de nuestros pacientes ya que para el diagnóstico es necesario realizar PCR o cultivo de orina en las primeras 3 semanas; ninguno de nuestros pacientes fue captado en este periodo de tiempo.³⁵

En total en nuestra población el 51.7% presentó infección por CMV al diagnóstico de AVB detectado por serología ó PCR CMV; se han realizado varios estudios para mostrar la asociación entre AVB y CMV; entre ellos Adjuvant Therapy of Cytomegalovirus IgM+ve Associated Biliary Atresia; en donde el 10% (38) de pacientes presentaron infección al diagnóstico en población londinense; en contraste con tasas mucho más altas de positividad de IgM+CMV de hasta el 50% en series de población china, india y sudafricana; en 2015 Averbukh et. Al. realizó una revisión bibliográfica en donde buscaba esta asociación en donde reportó que la frecuencia de CMV+ en neonatos con AVB que varían desde un 0-76.9%.^{36, 37, 38} Por estos resultados podemos inferir una fuerte asociación entre estos.

En los pacientes con IgM+ CMV en nuestro estudio se realizó reacción en cadena de la polimerasa para verificar la replicación activa del virus; ésta se considera una técnica más sensible que la antigenemia; la limitante es la dificultad a la hora de definir un punto de corte ya que puede detectarse ADN viral en pacientes sin enfermedad; todo valor positivo de PCR de CMV se considera infección; la carga viral se reportó en sangre total y plasma, se tomó la media de ambas presentando 30473.7/8090.3 copias/ ml; siendo estas mucho mayores según con lo reportado por F.Parolini que reporta una mediana de 2333 copias/ml con un rango 861-11791 como carga viral inicial, variando hasta presentar <200 copias/ml.^{38, 39}

Al final de nuestro estudio la infección por CMV estuvo presente en el 51.7%; esto comparable con lo descrito por Takeshi Saito (2015) en donde reportó tasas de detección positivas para la infección de CMV en pacientes con AVB en 3 estudios del 22%, 42% y 60%;^{36,37} De Tomasso, Fischler y Zabiegaj- Zwick realizaron estudios comparando la frecuencia con la que se presentaba CMV en pacientes con AVB y sin AVB; en donde mostraron que los pacientes con AVB presentaban mayormente infección por CMV; con los

siguientes resultados; De Tomasso [AVB; IgM+ o PCR+ (62.5%); control (0%)]; Fischler [AVB; IgM+ o PCR+ (57%); control (5.7%)]; Zabiegaj- Zwick [AVB; (74%); control (23.5%)].³⁸ Akshat revisó 15 pacientes con AVB en donde se reportaron resultados muy similares a los nuestros; 7 (46.7%) pacientes con IgM+ CMV y 11 (78.6%) PCR+CMV.⁴⁰

La incidencia de CMV durante el seguimiento de nuestros pacientes fue de 8.3%, de estos ninguno presentó síndrome por CMV al diagnóstico ó en el seguimiento y respecto a la enfermedad órgano invasiva la incidencia fue de 1.7% presentandose como hepatitis; está se presentó al diagnóstico de AVB. No existen datos estadísticos para evaluar la presentación de síndrome o enfermedad por CMV en AVB; sin embargo Akshat et. Al. encontró que el 53% de los pacientes con AVB tiene PCR para CMV hepática positiva; la incidencia se ha reportado desde un 8 a 30%. La prevalencia al final de nuestro estudio fue del 23.3% (14) de los casos.⁴⁰ Mencionado lo encontrado por Akshat et. Al. es de suma importancia iniciar la detección de CMV en órgano-blanco.

Respecto al tratamiento antiviral en nuestro estudio se utilizó en el 41.2% al diagnóstico y en el 21.5% en el seguimiento de los pacientes con infección por CMV, Filippo (2018) sugiere que la terapia antiviral específica con valganciclovir parece controlar el efecto patógeno del CMV; ya que el virus parece desencadenar mecanismos proinflamatorios y de evasión inmune, esto podría suponer que el virus sea un factor importante en la enfermedad hepática progresiva observada en los pacientes con AVB posterior a la portoenteroanastomosis tipo Kasai; en Suecia se realizó un estudio en el que incluyeron 28 pacientes con AVB de éstos 11 (39%) presentaban infección por CMV a ninguno de ellos se les dió tratamiento antiviral y encontraron que estos tenían una mediana de edad mayor al realizar la portoenteroanastomosis tipo Kasai.^{38, 41} Por lo que el tratamiento antiviral podría ser beneficioso en estos pacientes.

La portoenteroanastomosis tipo Kasai se utiliza como el tratamiento quirúrgico de primera línea; o como puente hacia el trasplante hepático; en nuestro estudio se realizó en el 80%, con una edad promedio de 87 días a su realización; comparado con 69.6 y 63 días en población china y estadounidense en contraste con lo reportado por Karakoyun et. al. (2017) en población turca donde la media de edad al momento del procedimiento quirúrgico fue de 47 días; el restablecimiento del flujo biliar precoz disminuye la probabilidad de disfunción hepática y progresión de la fibrosis; retrasando así la necesidad de trasplante hepático; éste se llevó a cabo en el 3.4 % de nuestros pacientes; nuestro instituto cuenta

con la serie de trasplante hepático en niños más grande y con mejores resultados del país
10, 42, 43

Al concluir nuestro estudio el 28.3% de nuestra población falleció; de estos el 76.5% presentaron infección por CMV; en población londinense la asociación AVB más IgM+ CMV presentan mayor riesgo de muerte; Zani et. Al. (2015) reportó que los pacientes con esta asociación igualmente presentan mayor mortalidad; esto ya descrito previamente en población china.^{4, 43} Por lo que podemos inferir que los pacientes con esta asociación presentan un pronóstico distinto.

Conclusiones

Este es el primer estudio en México que reporta la incidencia y prevalencia de citomegalovirus (CMV) en pacientes con atresia de vías biliares (AVB); al igual que la presentación de enfermedad órgano invasiva; la frecuencia de presentación del virus en estos pacientes es comparable con la reportada en países asiáticos, africanos y población estadounidense.

La descripción de la asociación de CMV y AVB sienta las bases para la detección oportuna del virus que permitirá realizar inferencias sobre el pronóstico de estos pacientes.

Consideraciones éticas

Acorde a la Ley General de Salud (Diario Oficial de la Federación 18-01-2007), Título Segundo de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo 1, Artículo 17, la investigación se cataloga como categoría I: Investigación sin riesgo, se emplearán técnicas y métodos de investigación documental, no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio; se realizará revisión de expedientes clínicos.

Limitaciones

El análisis estadístico se realizará únicamente en población perteneciente al Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG); fue un estudio observacional descriptivo; la toma de serologías o PCR para el diagnóstico de infección por CMV no esta protocolizado en el HIMFG por lo que se puede no encontrar dentro del expediente clínico.

Abreviaturas

SIGLAS	DEFINICIÓN
AVB	Atresia de vías biliares
CMV	Citomegalovirus
HIMFG	Hospital Infantil de México Federico Gómez
PCR	Reacción en cadena de polimerasa
HPE	Hepatoportoenteroanastomosis
TH	Trasplante hepático

Bibliografía

1. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia, *The Lancet*. 2009;374(9702):1704-13
2. Gómez MG, Alonso HA, Bayés B, Bernal G, Fernandez AM, et. Al. Diagnóstico de la infección por citomegalovirus, *Nefrologia Sup Ext* 2012;3(1):14-20
3. Consuelo SA, Baca RW, Roque LG, Valencia MPF, Neonatal non-obstructive cholestasis associated to cytomegalovirus infection. Long-term follow-up of a series of cases of the Hospital Infantil of Mexico Federico Gomez, *Bol Med Hosp Infant Mex* , Vol. 66, marzo-abril 2009
4. Lakshminarayanan B, Davenport M, Biliary atresia: A comprehensive review, Department of Paediatric Surgery, King's College Hospital, London, UK 0896-8411/2016 Elsevier Ltd.
5. Moroy TZA, Flores CJ, Villasís KMA, Prognostic factors related to mortality of children with atresia of bile ducts, *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53 Supl 3:S270-83
6. Wilde JCH¹, Calinescu AM¹, Wildhaber BE¹, Perioperative Complications in Neonatal Surgery: Biliary Atresia and Choledochal Malformations, *Eur J Pediatr Surg*. 2018 Apr;28(2):156-162. doi: 10.1055/s-0038-1636929. Epub 2018 Mar 6.
7. Sundaram SS, Marck CL, Feldman AG, Sokol RJ, Biliary Atresia: Indications and Timing of Liver Transplantation and Optimization of Pre-Transplant Care, *Liver Transpl*. 2017 January ; 23(1): 96–109. doi:10.1002/lt.24640
8. Karakoyun M¹, Baran M, Turan C, Kılıç M, Ergun O, Aydoğdu S, Infants with extrahepatic biliary atresia: Effect of follow-up on the survival rate at Ege University Medical School transplantation center, *Turk J Gastroenterol*. 2017 Jul;28(4):298-302. doi: 10.5152/tjg.2017.16622.
9. Mezina A¹, Karpen SJ., Genetic contributors and modifiers of biliary atresia, *Dig Dis*. 2015;33(3):408-14. doi: 10.1159/000371694. Epub 2015 May 27.
10. Hopkins PC¹, Yazigi N², Nylund CM³ Incidence of Biliary Atresia and Timing of Hepatopertoenterostomy in the United States, *J Pediatr*. 2017 Aug;187:253-257. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.006. Epub 2017 Jun 1.

11. Frauca TE, Muñoz BG, ColestAis en el lactante, Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNPAEP.
12. Liu B¹, Wei J², Li M³, Jiang J³, Zhang H², Yang L², Wu H², Zhou Q⁴. Association of common genetic variants in VEGFA with biliary atresia susceptibility in Northwestern Han Chinese, *Gene*. 2017 Sep 10;628:87-92. doi: 10.1016/j.gene.2017.07.027. Epub 2017 Jul 12.
13. Ruiz NP, Aguirre RK, Mesa MC, Lara LL, Case Report of Syndromic Biliary Atresia in a Pediatric Patient, *Rev Col Gastroenterol / 30 (4) 2015*
14. Mendoza HJJ, Vivero C R, Muñoz AN, Suárez CA, Moneriz PC Report of 21 Cases of Neonatal Cholestasis in a Children's Hospital in Cartagena, Colombia, *Rev Col Gastroenterol / 30 (1) 2015*
15. Nio M¹, Wada M², Sasaki H², Kazama T², Tanaka H², Kudo H², Technical standardization of Kasai portoenterostomy for biliary atresia, *J Pediatr Surg*. 2016 Dec;51(12):2105-2108. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.047. Epub 2016 Sep 16.
16. Varela FG, Dávila PR, Hernández PA, Castañeda MP, Fuentes GV, et. Al Pediatric liver transplantation, *Rev Invest Clin* 2005; 57 (2): 273-282
17. Goel A¹, Chaudhari S¹, Sutar J¹, Bhonde G¹, Bhatnagar S¹, Patel V¹, Bhor V¹, Shahl¹, Detection of Cytomegalovirus in Liver Tissue by PCR in Infants with Neonatal Cholestasis, *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Jan 31.
18. Hui Y¹, Xiangli C, Xin W, Shuang Q, Lihong L., Clinical Outcomes with Antiviral Prophylaxis or Preemptive Therapy for Cytomegalovirus Disease after Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis, *J Pharm Pharm Sci*. 2017;20:15-27. doi: 10.18433/J3RC90.
19. Liu G^{1,2}, Hai R³, Liu F⁴, Detection of congenital cytomegalovirus in newborns using nucleic acid amplification techniques and its public health implications, *Virologica Sinica*. 2017 Oct;32(5):376-386. doi: 10.1007/s12250-017-4055-y. Epub 2017 Oct 30.
20. Sanbonmatsu GS, Pérez RM, Navarro MJM, Infección por citomegalovirus humano/ *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(Supl 1):15-22

21. Xu Y¹, Yu J, Zhang R, Yin Y, Ye J, Tan L, Xia H, The perinatal infection of cytomegalovirus is an important etiology for biliary atresia in China, *Clin Pediatr (Phila)*. 2012 Feb;51(2):109-13. doi: 10.1177/0009922811406264. Epub 2011 Dec 5.
22. Allen AA, Baquero AF, Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus, © 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados. doi:10.1016/j.anpedi.2010.05.024
23. Soomro GB¹, Abbas Z, Hassan M, Luck N, Memon Y, Khan AW, Is there any association of extra hepatic biliary atresia with cytomegalovirus or other infections? *J Pak Med Assoc*. 2011 Mar;61(3):281-3.
24. Wen J¹, Xiao Y¹, Wang J², Pan W², Zhou Y², Zhang X³, Guan W⁴, Chen Y⁵, Zhou K⁵, et.al. Low doses of CMV induce autoimmune-mediated and inflammatory responses in bile duct epithelia of regulatory T cell-depleted neonatal mice, *Lab Invest*. 2015 Feb;95(2):180-92. Epub 2014 Dec 22.
25. Ji et al., Learning curve of laparoscopic Kasai portoenterostomy for biliary atresia: report of 100 cases, (2018) 18:107
26. Asai et al, Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 June ; 12(6): 342–352. doi:10.1038/nrgastro.2015.74.
27. Ghous B. et.al Is there any association of extra hepatic biliary atresia with cytomegalovirus or other infections? *J Pak Med Assoc* Vol. 61, No. 3, March 2011
28. Mostafa M. Sira et.al., Common misdiagnoses of biliary atresia, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2014, 26:1300–1305
29. Sharad I. W et.al., Prolonged Neonatal Jaundice and the Diagnosis of Biliary Atresia: A Single-Center Analysis of Trends in Age at Diagnosis and Outcomes *Pediatrics* 2008.

30. Andrew Wehrman et. al., Recent advances in understanding biliary atresia, F1000Research 2019, 8(F1000 Faculty Rev):218 Last updated: 25 FEB 2019
31. Makoto et.al, The parameters that help to differentiate biliary atresia from other diseases, Department of Pediatric Surgery, Reproductive and Developmental Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan
32. Lee James Y.J., Sullivan Katrina, El Demellawy Dina, Nasr Ahmed, The value of pre-operative liver biopsy in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia: A systematic review and meta-analysis, Journal of Pediatric Surgery (2016), doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.02.016
33. Ankur Mandelia & Richa Lal & Nijagal Mutt. (2017). Role of Hepatobiliary Scintigraphy and Preoperative Liver Biopsy for Exclusion of Biliary Atresia in Neonatal Cholestasis Syndrome. Mayo 18,2019, de Indian J Pediatr Sitio web: DOI 10.1007/s12098-017-2408-z
34. Jane Maestri Brittain¹, Nina Kvist, Lars Sndergaard Johansen & Lise Borgwardt¹. (2016). hepatobiliary scintigraphy for early diagnosis of biliary atresia. Mayo 18,2019, de Danish Medical Journal Sitio web: <https://doi.org/10.3390/diagnostics6010005>
35. Erin J. Plosa, Jennifer C. Esbenshade, M. Paige Fuller and Jörn-Hendrik Weitkamp. (July 2, 2012). Cytomegalovirus Infection. Pediatrics in review, 33, 156. Mayo 18, 2019, De PubMed Base de datos.
36. Leon D. Averbukh and George Y. Wu. (2018). Evidence for Viral Induction of Biliary Atresia: A Review. Mayo 18,2019, de Journal of Clinical and Translational Hepatology 2018 vol. 6 | 410–419 Sitio web: <http://www.jcthnnet.com>".
37. Takeshi Saito, Keita Terui, Tetsuya Mitsunaga, Mitsuyuki Nakata, Sachie Ono, Naoko Mise, Hideo Yoshida. (2015). Evidence for viral infection as a causative factor of human biliary atresia. Mayo 18,2019, de Journal of Pediatric Surgery Sitio web: www.elsevier.com/locate/jpedisurg

38. F. Parolini, N. Hadzic and M. Davenport, Adjuvant Therapy of Cytomegalovirus IgM+Ve Associated Biliary Atresia: Prima Facie Evidence of Effect, Journal of Pediatric Surgery, <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.12.014>
39. Gonzalo Gómez-Marqués et.al (2012). Diagnóstico de la infección por citomegalovirus. Revista Nefrología. Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología, 3, 14-20. 2019, mayo 18, De PubMed Base de datos.
40. Akshat Goel. (Diciembre 2016). Detection of Cytomegalovirus in Liver Tissue by PCR in Infants with Neonatal Cholestasis. The Pediatric Infectious Disease Journal. Mayo 18, 2019, De PubMed Base de datos.
41. Björn Fischler, Jan F Svensson, Antal Nemeth. (2009). Early cytomegalovirus infection and the long-term outcome of biliary atresia. Acta Pediátrica, 98, 1600–1602. Mayo 18, 2019, De PubMed Base de datos.
42. Miray Karakoyun, et.al. (2017). Infants with extrahepatic biliary atresia: Effect of follow-up on the survival rate at Ege University Medical School transplantation center. Turk J Gastroenterol , 28, 298-302. Mayo 18, 2019, De PubMed Base de datos.
43. Augusto Zani et.al. (2015). Cytomegalovirus-associated biliary atresia: An aetiological and prognostic subgroup. Journal of Pediatric Surgery. Mayo 18, 2019, De PubMed Base de datos.