



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

RESULTADOS A LARGO PLAZO CON EL USO DE
CORTICOESTEROIDES EN LOS PACIENTES CON ATRESIA DE
VÍAS BILIARES OPERADOS DE
PORTOENTEROANASTOMOSIS TIPO KASAI EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA

DRA. GUADALUPE ELIZABETH SORIANO VALDEZ

TUTOR

DR. GUSTAVO VARELA FASCINETTO



Ciudad de México, Febrero 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

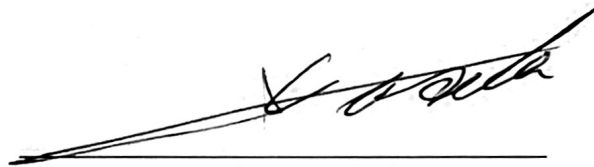
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

HOJA DE FIRMAS

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA

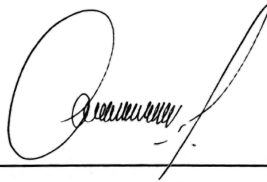
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



TUTOR ACADÉMICO

DR. GUSTAVO VARELA FASCINETTO

JEFE DEL SERVICIO DE TRASPLANTES
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



TUTOR METODOLÓGICO

DR. ALFONSO REYES LÓPEZ

MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIA

A mis padres por creer en mí y apoyarme en cumplir mis sueños, por sus enseñanzas de perseverancia y contribuir en lo que soy.

A mis hermanos por su apoyo incondicional y empatía en mi vida personal.

A Devars, por inspirarme a ser la mejor versión de mí.

A mis maestros;

A la Dra. Chirino por transmitirme su pasión por la pediatría e influir en mi decisión de ser pediatra.

Al Dr. Varela por permitirme y darme la oportunidad de poder trabajar con él, ser inspiración y ejemplo en el campo de cirugía pediátrica.

Al Dr. Reyes por su tiempo y orientación para el análisis estadístico.

Y principalmente, a los pacientes por permitirme aprender de ellos.

Tabla de contenido

RESUMEN

ANTECEDENTES **6**

EFFECTO DE LOS CORTICOESTEROIDES	6
USO DE CORTICOESTEROIDES EN PACIENTES POSTERIOR A PEA TIPO KASAI	6

MARCO TEÓRICO **9**

DEFINICIÓN	9
EPIDEMIOLOGÍA	9
ETIOLOGÍA	9
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	10
DIAGNÓSTICO	11
TRATAMIENTO	12
MANEJO POSTOPERATORIO	12
COMPLICACIONES	12
TRASPLANTE HEPÁTICO	13

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA **14**

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN **15**

JUSTIFICACIÓN **16**

HIPÓTESIS **17**

OBJETIVOS **18**

OBJETIVO GENERAL	18
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18

MÉTODOS **19**

DISEÑO	19
POBLACIÓN	19
PODER ESTADÍSTICO DE LA MUESTRA	19

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO **20**

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES **21**

TIPO DE VARIABLES	21
-------------------	----

RESULTADOS **23**

DISCUSIÓN **28**

CONCLUSIÓN **29**

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO **30**

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES **31**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS **32**

ANTECEDENTES

Efecto de los corticoesteroides

Los corticoesteroides (CE) se han utilizado como un complemento del procedimiento de Kasai desde que se describió por primera vez en 1959. Kasai en 1978, usó los CE en lactantes que desarrollaron colangitis en el postoperatorio y hasta mediados de la década de 1980 el papel de los CE fue limitado a este solo uso. Posteriormente, en 1985 Karrer y Lilly observaron que los CE aumentaban el volumen de bilis producida por el hígado. (1) Los corticoesteroides tienen efecto antiinflamatorio e inmunomodulador y se han sugerido para mejorar el flujo biliar.

Se han propuesto que los CE disminuyen la inflamación en el interior del hígado o en el sitio de anastomosis a través de los siguientes mecanismos: 1) impiden el acceso de las células inflamatorias al sitio de inflamación para prevenir el cierre postoperatorio de los conductos microscópicos transectados, 2) mejoran la autoinmunidad anormal y controlan las citocinas relacionadas con la inflamación para prevenir lesiones de los conductos biliares intrahepáticos y la fibrosis hepática, y 3) aumentan el intercambio de electrolitos canaliculares por la inducción de Na-K ATPasa y estimulan el flujo biliar para evitar la fibrosis hepática causada por la obstrucción de los conductos biliares. (2)

La función de los CE está mediada por el receptor de corticoesteroides, que al ser activado se trasloca al núcleo y ejerce un efecto en los genes relacionados con la biosíntesis de ácidos biliares y transporte. Se ha demostrado que el tratamiento con CE aumenta la expresión del principal transportador basolateral de ácidos biliares en los hepatocitos; la proteína de transporte de taurocolato de Na⁺ (Ntcp / Slc10a1) y el Asbt (Slc10a2) que es el principal transportador intestinal de ácidos biliares localizado en el íleon terminal. Los ácidos biliares se sintetizan a partir de colesterol mediante varias enzimas; de las cuales el polipéptido Cyp7A1 regula la velocidad de síntesis. La expresión de Cyp7A1 está mediada por múltiples factores; glucosa, insulina, ácidos biliares y corticoesteroides. (3)

Xiao y col determinaron el efecto de los CE en la regulación de los ácidos biliares in vivo. Administraron metilprednisolona durante 7 días a ratas vía subcutánea y demostraron un aumento de ácidos biliares en plasma, esto debido a una mayor reabsorción de ácidos biliares en el intestino a través del transportador Asbt (Slc10a2) y disminución de la excreción fecal de ácidos biliares. Debido a que la excreción fecal de ácidos biliares es igual a la síntesis de novo en el hígado, en condiciones fisiológicas, la pérdida fecal reducida, representa una disminución en la síntesis hepática de ácido biliar. Además, observaron que el tratamiento con metilprednisolona disminuye la producción de ácidos biliares al reprimir la expresión de Cyp7a1. Por último, evidenciaron un aumento en la expresión del receptor de corticoesteroides en las muestras hepáticas de pacientes con AVB, lo cual sugiere que los corticoesteroides desempeñan un papel sobre el control de ácidos biliares a nivel hepático.

Uso de corticoesteroides en pacientes posterior a PEA tipo

Kasai

Aunque los corticoesteroides se han utilizado para tratar empíricamente la AVB durante muchos años, no existe consenso sobre sus beneficios para mejorar los resultados post-Kasai. Existen varios meta-análisis sobre el uso de corticoesteroides tras la PEA tipo Kasai, sin embargo, son escasos los ensayos clínicos controlados que se han llevado a cabo.

Sarkhy y col. (4) realizaron el primer meta-análisis en el 2011 sobre el uso de corticoesteroides posterior a la PEA, hicieron una revisión de la literatura desde 1969 a 2010. No encontraron un efecto estadísticamente significativo de la terapia con corticoesteroides en comparación con la terapia estándar en la normalización de bilirrubinas séricas dentro de los seis meses posteriores a la cirugía ni en la necesidad de trasplante hepático temprano dentro del primer año de la cirugía. Además, observaron una heterogeneidad entre los estudios incluidos por las diferencias en las edades medias de la PEA, dosis y la duración de la terapia con corticoesteroides, así como al uso inconsistente de otras terapias adyuvantes como antibióticos, agentes coleréticos y soporte nutricional.

Posteriormente, en el 2014 Zhang y col. (5) analizaron el efecto de los corticoesteroides sobre el aclaramiento de ictericia, eventos de colangitis y tasas de supervivencia. Demostraron que los corticoesteroides tuvieron un mayor aclaramiento de ictericia (4 estudios), menores eventos de colangitis (3 estudios) y una mayor supervivencia global de 58-95% vs 36-96% en el grupo control (5 estudios). Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, solo en un estudio realizado por Meyers y col. en el 2003 con altas dosis de corticoesteroides. (6) En este estudio retrospectivo, se incluyeron 28 pacientes, a la mitad de los participantes se les administró la terapia con corticoesteroides, que consistía en metilprednisolona por 7 días (10, 8, 6, 5, 4, 3, 2 mg/kg/d) seguido de prednisona (2 mg/kg/d) oral por 8 a 10 semanas. Observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al aclaramiento de la ictericia (71 % vs 8% en el grupo control) y la supervivencia global (92% vs 38%) con $p < 0.001$. No obstante, el número de participantes puede representar un sesgo para la conclusión de estos resultados.

Otro meta-análisis realizado por Chen y col. (7) en el 2015 donde incluyeron a los dos únicos ensayos clínicos sobre el tema realizados por Davenport en el 2007 (8) y Bezerra en el 2014 (9), concluyeron que no existen diferencias estadísticamente significativas en el aclaramiento de ictericia a los 3-6 meses. Sin embargo, si mostraron beneficio con el uso de corticoesteroides a una dosis moderada-alta (prednisolona 4–5 mg/kg/día) comparado con el grupo control ($p=0.04$). Además, esta diferencia es aún mayor en los pacientes operados antes de los 70 días de vida con aclaramiento de la ictericia en 68.3% de los pacientes vs 53.1% en el grupo control ($p=0.03$).

Observaron una alta variabilidad en la duración del tratamiento con esteroides sin encontrar ninguna diferencia en el efecto, lo que sugiere que los regímenes más cortos pueden ser tan efectivos como los regímenes más largos. En este estudio sugieren un régimen de prednisolona de 4 a 5 mg / kg / día durante 1 a 2 semanas, seguido de disminución gradual de la dosis por 4 semanas para un mayor aclaramiento de la ictericia. La principal limitación establecida por los autores es la falta de datos en los estudios sobre la tasa de supervivencia con el hígado nativo y plantean la necesidad de ensayos aleatorizados más grandes con un seguimiento más largo para demostrar el efecto de los corticoesteroides sobre el aclaramiento de ictericia y los resultados a largo plazo de la AVB.

De la misma manera, Zhang y col. (2) expusieron en su meta-análisis que son necesarios más estudios enfocados en el efecto a largo plazo de los corticoesteroides. Encontraron que la terapia con estos puede mejorar significativamente el aclaramiento de ictericia en un año (RR: 1.35; 95% CI: 1.12- 1.61) pero sin afectar favorablemente la tasa de supervivencia del hígado nativo en dos años de seguimiento.

En el 2001 el departamento de trasplantes del HIMFG, realizó un ensayo clínico aleatorizado controlado en pacientes operados de PEA tipo Kasai, al grupo experimental se le administraron corticoesteroides en el postoperatorio inmediato. El esquema de corticoesteroides fue a dosis altas con metilprednisolona por 5 días (10, 8, 6, 4, 2 mgkgdía) para posteriormente continuar con prednisona vía oral por 10 semanas de la siguiente forma:

- 10 mg cada 12 horas por 15 días,
- 7.5 mg cada 12 horas por 15 días,
- 5 mg cada 12 horas por 15 días,
- 2.5 mg cada 12 horas por 15 días,
- 2.5 mg/día por 7 días y
- finalmente 2.5 mg cada 48 horas los últimos 7 días.

La muestra en un año incluyó a 8 pacientes con 30 días a 10 meses de seguimiento; 5 en el grupo experimental y 3 en el grupo control. Del grupo experimental, 4 pacientes terminaron el curso completo de corticoesteroides y en ellos se observó una disminución continua de las cifras de bilirrubina comparado con el grupo control donde el descenso fue más lento. Dos de los pacientes del grupo control requirieron un pulso de corticoesteroides por drenaje inadecuado y posteriormente se realizó legrado del porta hepatis para mejorar el flujo biliar. Por lo tanto, los pacientes que recibieron corticoesteroides en algún momento (4 del grupo experimental y 2 del grupo control), presentaban evacuaciones con color al momento de la valoración. Este estudio se continuó, aunque no se han realizado publicaciones al respecto, se observó

que a los 2 años los pacientes del grupo experimental presentaban un mayor aclaramiento de ictericia y sobrevida con hígado nativo. Al observar estos resultados favorables, a pesar de aun no alcanzar significancia estadística, a partir del 2004 a todos los pacientes operados de PEA tipo Kasai en el HIMFG se les administra el esquema de corticoesteroides a dosis altas.

Una razón de la falta de seguimiento a largo plazo en los estudios internacionales es la realización de trasplante hepático. Kasahara y col describieron el trasplante hepático en pacientes con AVB con una edad media de cirugía entre 0.8 a 3.7 años y menciona que el tiempo óptimo para la realización del trasplante es menor a los 5 años con el fin de tener un mejor desenlace con menores complicaciones postoperatorias y menor riesgo de falla del injerto. (10) En México, la falta de donadores, se traduce en la realización de trasplante hepático después de los 5 años con una edad promedio de 5.4 años (11) por lo que es más importante extender o prolongar la sobrevida con el hígado nativo para llegar a la realización del trasplante.

MARCO TEÓRICO

Definición

La atresia de vías biliares (AVB) es una enfermedad hepática perinatal caracterizada por obstrucción y fibrosis progresiva de la vía biliar, así como fibrosis e inflamación del parénquima hepático. (12) Sino es tratada, este daño al hígado culmina en cirrosis hepática y provoca la muerte a los primeros años de vida. (13)

Epidemiología

La AVB ocurre en 1 por cada 8,000 a 18,000 nacidos vivos y es más frecuente en asiáticos y africanos que en europeos y más común en el sexo femenino. La incidencia puede variar de acuerdo a región geográfica o estación, pero en general existe una asociación limitada con la exposición a animales, toxinas ambientales, dieta, estado de salud u ocupación. (14) En México, la frecuencia varía de 1 en 10,000 a 1 en 16,700 nacidos vivos e igualmente predomina levemente en mujeres: 1.4-1.7: 1 en hombres. (15)

Etiología

Se han propuesto varias teorías para explicar la etiología de la AVB, incluidas las variantes genéticas, las toxinas, la infección por virus y los procesos autoinmunes.

Influencia genética

Los cambios genéticos pueden causar defectos en la formación del conducto biliar durante el desarrollo. Se ha observado una mayor incidencia de polimorfismos en la aducina 3, esta proteína se expresa en hepatocitos y epitelios biliares, y está involucrada en el ensamblaje de proteínas de membrana de espectrina-actina. Un defecto en esta proteína podría provocar un depósito excesivo de actina y miosina, lo que contribuye a la fibrosis biliar. (16) También, se han identificado variantes en la proteína PKD1L1 en las variantes sindrómicas. Esta proteína controla el desarrollo de los cilios y un defecto puede afectar el flujo biliar, así como la determinación del eje izquierdo- derecho. (17) Los síndromes genéticos asociados con genes específicos que se presentan con atresia biliar incluyen: síndrome de malformación esplénica, el síndrome de Mitchell-Riley (gen RFX6), el síndrome del ojo de gato (22q11), el síndrome de Zimmermann-Laband (gen KCNH1) y anemia de Fanconi grupo de complementación Q (gen ERCC4). (13)

Toxinas

Lorent y col. informaron sobre una nueva toxina de colangiocitos, llamada "biliatresona" asociada con AVB. Demostraron que la biliatresona causa la destrucción del sistema biliar extrahepático en el pez cebra y la pérdida de cilios en los colangiocitos extrahepáticos de ratón neonatal en cultivo. (18) Los explantes de conducto biliar neonatal humano tratados con la toxina mostraron obstrucción de la luz y fibrosis. (16) Aunque la biliatresona no es ingerida por humanos y es poco probable que sea la causa de AVB en el humano, es útil como modelo para estudiar las lesiones tóxicas en los conductos biliares neonatales y las vías de lesión y reparación en el conducto biliar neonatal. (12)

Virus

En 1974, Benjamin Landing propuso por primera vez que la AVB y otras colangiopatías obstructivas infantiles eran causadas por una infección viral del hígado y el árbol hepatobiliar. (19) Se han propuesto múltiples virus, incluidos reovirus, rotavirus y citomegalovirus (CMV) en la etiología de la AVB. Aunque existe una mayor literatura que respalda al CMV como un evento iniciador en la patogénesis de la AVB, este puede infectar el epitelio biliar, se han observado cuerpos de inclusión del CMV dentro del epitelio de los conductos biliares. (16) Xu et al. identificaron el ADN del CMV en 60% de los pacientes con AVB al momento del diagnóstico. (20) Davenport y col. definieron un subgrupo de pacientes con AVB según la positividad de CMV-IgM y descubrieron que aquellos con CMV en el momento del diagnóstico tenían tasas más altas de ictericia, inflamación y fibrosis hepática y la necesidad de un trasplante hepático. (21) Es probable que la infección del virus sea de corta duración, lo que lleva a la incapacidad de identificar el virus en algunos casos. Sin embargo, la infección viral de los colangiocitos puede preparar el escenario para una

respuesta inmune aberrante dirigida a los colangiocitos y conducir a una lesión biliar progresiva y cirrosis. (16)

Sistema inmune

Ya sea provocado por un virus, una toxina u otro factor que daña a los colangiocitos, la disrupción resultante del epitelio activa el sistema inmune neonatal. Se han identificado células inmunes activas en hígados con AVB al momento del diagnóstico y se han relacionado experimentalmente con la autoinmunidad, la amplificación de la lesión epitelial y la obstrucción de las vías biliares. (22)

Las células del sistema inmune innato poseen receptores de reconocimiento de patrones (PRR), un ejemplo de ellos son los receptores tipo Toll (TLR) unidos a la membrana y estos reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) que están sobre o son liberados por las células infectadas. Cada subtipo de TLR reconoce y se une a un conjunto particular de PAMP. Es importante destacar que las células epiteliales de los conductos biliares también pueden expresar PRR. (23) Saito y col. reportaron una sobre regulación de TLR 3, 7 y 8 en hígados con AVB al momento del diagnóstico y la expresión de TLR 3 y 7 se correlacionó positivamente con la necesidad de trasplante. (24) Además, existe una activación exagerada de los macrófagos a través de los polimorfismos de CD14 que resulta en una estimulación excesiva de la inmunidad innata y contribuye al daño del conducto biliar. (16)

También se ha observado que la respuesta inmune celular al momento del diagnóstico, esta consiste predominante en células T CD4 + y CD8 + activadas dentro de los tractos portal, las cuales producen citocinas Th1 (IL-2, IFN- γ) y macrófagos que generan TNF- α . (16) Se ha encontrado que estos linfocitos invaden los epitelios de las vías biliares, lo que lleva a la degeneración de las vías biliares intrahepáticas. (25) Recientemente se ha descrito que la inflamación mediada por Th17 también es importante como la mediada por Th1. (16) Se ha demostrado que la interleucina 17a (IL17a) promueve el reclutamiento de macrófagos a través de la señalización de quimiocinas en el modelo de ratón Rhesus rotavirus (RRV) y puede ser importante en la progresión de la lesión del hígado y los conductos. (26) Hill y col. encontraron altos niveles de células Th17 en la vía porta de pacientes con AVB al momento del diagnóstico y el número de células Th17 se correlacionó positivamente con los niveles de bilirrubina sérica, lo que sugiere que IL-17 fue directamente responsable de la lesión del conducto biliar. (27)

Además, en el modelo de ratón RRV, los ratones con deficiencia de células B no desarrollan AVB y la transferencia de células B infectadas con RRV a ratones deficientes conduce a daño del epitelio biliar y activación de células T, probablemente mediada a través de citocinas. (28)

En humanos, solo existe evidencia circunstancial del papel de la autoinmunidad en la patogénesis de AVB. (16) Las enfermedades autoinmunes se desarrollan a partir de un colapso primario en la tolerancia o secundario a una deficiencia en la regulación inmune. Las células T reguladoras (Tregs), caracterizadas por la expresión del factor de transcripción FOXP3, son esenciales para controlar los bajos niveles de autorreactividad que ocurren normalmente en humanos. En el modelo de AVB inducido por RRV y en humanos, los defectos en el número y la función de Tregs se han asociado con células T autorreactivas que se dirigen a los epitelios del conducto biliar. (29) Las nuevas terapias dirigidas a expandir las poblaciones de Treg en pacientes con AVB pueden resultar beneficiosas. (16) Varias líneas de evidencia apoyan la autoinmunidad como un mecanismo importante de la enfermedad. Sin embargo, no se ha demostrado que la terapia inmunosupresora sea uniformemente efectiva para disminuir la progresión de la enfermedad después de la portoenteroanastomosis. Además, la falta de respuesta a los agentes inmunosupresores es similar a la observada en otras enfermedades biliares autoinmunes (colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria). (14)

Manifestaciones clínicas

Los niños generalmente parecen normales al nacer, aunque se ha reportado una mayor incidencia en prematuros. (30) La colestasis puede estar presente de manera temprana, pero rara vez es evidente porque se puede superponer con la ictericia fisiológica que se observa comúnmente en más de la mitad de los recién nacidos durante las primeras semanas de vida. (14)

Las características clave en la AVB son hiperbilirrubinemia conjugada, heces acólicas o pálidas y la bilirrubinuria que se presenta con orina oscura o coluria. Las heces acólicas ocurren cuando no hay bilirrubina para que las bacterias intestinales la metabolicen, y están presentes en 77%, 83% y 97% de los bebés con AVB a los 30, 45 y 60 días de vida, respectivamente. (31) Sin embargo, estos hallazgos no son específicos por lo que se debe iniciar el abordaje para excluir las causas mecánicas obstructivas de ictericia. (13)

Los marcadores comunes de lesión hepática como la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT) son normales o casi normales inicialmente y aumentan posteriormente para superar los límites de referencia a las 4 semanas de vida. (32) También se puede presentar; con menos frecuencia, hemorragia inducida por deficiencia de vitamina K, pero los signos reales de enfermedad hepática crónica, como hipertensión portal, ascitis y esplenomegalia aparecen después de los 3 meses de edad. (33)

Se han descrito varias variantes clínicas de AVB: aislada (80%), AVB con dilataciones quísticas del árbol biliar (5-10%), atribuida a infección por CMV (5-10%) y variantes con malformaciones congénitas asociadas que se agrupan como atresia biliar con síndrome de malformación esplénica (BASM: 5-15%). (33) Varela-Fascinetto y col. caracterizaron las anomalías más frecuentes observadas en pacientes con BASM las cuales fueron: poliesplenía 72%, vena cava inferior ausente 90%, arteria hepática anómala 81%, vena porta preduodenal 81%, malrotación 63%, situs inversus 27% y malformaciones cardíacas 18%. Observaron que el diagnóstico de BASM era desconocido en 72% de los casos previo al trasplante hepático, sin embargo, la sobrevida a diez años tras el trasplante no fue estadísticamente significativa entre los pacientes con este síndrome y los casos aislados de AVB. (34). No está claro si estas variantes tienen diferentes causas, pero su curso clínico y respuesta a la portoenteroanastomosis pueden diferir. (22)

Diagnóstico

La AVB es la causa más común de muerte por enfermedad hepática en niños y es la causa más común de trasplante hepático en la población pediátrica. Un retraso en el diagnóstico es el factor más importante para predecir el drenaje biliar efectivo después de la cirugía y mejorar el pronóstico de la enfermedad. (13)

Se han considerado varios métodos de detección para ayudar en el diagnóstico temprano de esta enfermedad. La tarjeta colorimétrica visual (TCV) ha recibido mayor atención, es un método simple y efectivo que puede ayudar en el diagnóstico temprano y potencialmente reducir el tiempo de tratamiento con el procedimiento de Kasai. (13) En México, a partir de enero de 2013 se incorporó la TCV a la Cartilla Nacional de Salud, a fin de llevar a cabo una detección oportuna de niños con AVB. Sin embargo, Reyes-Cerecedo y col. observaron que no existen cambios en el tiempo para la detección oportuna de AVB mediante el uso de la TCV y concluyen que es necesario reforzar el programa en los tres niveles de atención. (35)

Las pruebas diagnósticas iniciales incluyen las pruebas bioquímicas de función hepática, el ultrasonido y serología viral. (33) Choi y col. han descrito el signo del cordón triangular en el ultrasonido, que consiste en el remanente biliar sólido proximal que yace anterior a la bifurcación de la vena porta. Este hallazgo es aproximadamente 80 % sensible y 98 % específico en el diagnóstico de AVB. (36) Además, en el ultrasonido se pueden observar la poliesplenía o situs inversus y respaldar el diagnóstico de BASM.

Otros estudios para el diagnóstico incluyen la gammagrafía con ácido iminodiacético hepatobiliar (HIDA), la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Para la realización del HIDA, los lactantes deben tratarse previamente con fenobarbital (5 mg/kg/día) durante 5 días para aumentar la excreción biliar. (37) Una HIDA anormal revela una rápida absorción de nucleótidos por el hígado con ausencia de excreción al intestino, por lo tanto, el radiofármaco a nivel intestinal descarta la AVB. La CPRM tiene una sensibilidad y especificidad de 90% y 70%, respectivamente. Sin embargo, la CPRM y la CPRE son difíciles de realizar además de requerir anestesia por lo que no son rutinariamente utilizadas. (13)

El estándar de oro para el diagnóstico de AVB es la colangiografía intraoperatoria (abierta o videoasistida) con toma de biopsia hepática. Durante la colangiografía debe evidenciarse claramente el paso de contraste desde la bifurcación del hepático izquierdo y derecho hasta el duodeno. La imposibilidad de demostrarlo durante el procedimiento confirma el diagnóstico de AVB. La biopsia hepática tiene una sensibilidad y especificidad de 88.4% y 92.7%, respectivamente. (12) Sin embargo, la biopsia hepática percutánea no sustituye a la colangiografía transoperatoria. En los hallazgos histológicos se observa la preservación de la arquitectura hepática con proliferación de los conductos biliares, tapones biliares, colestasis intracanalicular e intracelular y fibrosis periportal. (13)

Tratamiento

Si la colangiografía intraoperatoria es anormal, se confirma el diagnóstico de AVB y se inicia la portoenteroanastomosis. La portoenteroanastomosis (PEA) originalmente descrita por Morio Kasai en 1959, es el primer procedimiento quirúrgico que se realiza en casos de AVB para reestablecer el drenaje biliar. Esta operación implica la escisión del remanente biliar extrahepático con una disección alta de la placa portal con el fin de maximizar la exposición de los conductos biliares residuales. El drenaje biliar se restablece desde el porta hepatis a través de una Y de Roux de 40 - 50 cm. (38)

El éxito de la PEA tipo Kasai se define por dos parámetros:

1.- Aclaramiento de la ictericia que se define como una concentración normal de bilirrubina total (<2 mg / dL) durante los primeros 6 meses después de la cirugía (39) que se acompaña de evacuaciones pigmentadas y desaparición clínica de la ictericia y coluria. Se han demostrado tasas de éxito en el restablecimiento del flujo biliar de 60% a 80%. (13)

2.- Sobrevida con hígado nativo, sin la necesidad de haber sido listado para un trasplante hepático.

Existe una relación entre la edad al momento de la realización de la PEA y un mejor resultado libre de trasplante a los 4 años; de 58 % a los 30 días de vida vs 27 % después de los 90 días. (17) Sin embargo, aunque se han mejorado las tasas de éxito, al menos el 75% de los pacientes desarrollará fibrosis progresiva, hipertensión portal y cirrosis, con riesgo de complicaciones hepáticas, muerte y necesidad de trasplante en el transcurso de su vida. (14)

Manejo postoperatorio

El curso postoperatorio típico implica drenaje nasogástrico, líquidos intravenosos y antibióticos hasta que haya evidencia de tránsito intestinal. Una vez que se reanuda la alimentación y no hay evidencia de fuga biliar, se retira el drenaje. (13) Cada centro tiene su propio régimen postoperatorio para tratar de maximizar la restauración del flujo biliar. La mayoría incluye suplementación de vitaminas liposolubles para revertir el déficit y leche de fórmula a base de triglicéridos de cadena media para mantener la ingesta de calorías. La terapia que se modifica en cada institución es el uso de antibióticos, ácido ursodesoxicólico y el uso de corticoesteroides. Este último ha producido mucha controversia por los diferentes resultados observados. (33)

Complicaciones

Las complicaciones más comunes después de la PEA tipo Kasai son colangitis, malabsorción de lípidos e hipertensión portal. La colangitis es secundaria a la estasis biliar y el flujo del contenido intestinal de forma ascendente a través del conducto. Los pacientes presentan ictericia, fiebre, heces acólicas y otros datos de sepsis. (13) La colangitis generalmente se presenta con mayor frecuencia dentro de los primeros 2 años (59%) y se ha observado que estos pacientes tienen tasas de supervivencia más bajas. Lee y col. determinaron que 64.3% presentaron un promedio de 3.6 episodios de colangitis con una duración de estadía promedio de 2 semanas. (40)

Hasta el 98% de los pacientes que sobreviven más de 5 años con su hígado nativo tras la PEA presentan evidencia clínica o bioquímica de enfermedad hepática crónica. (38) Las manifestaciones de cirrosis hepática incluyen hipertensión portal, crecimiento deficiente, deficiencias de vitaminas liposolubles y cardiomiopatía. (16)

Las manifestaciones de la hipertensión portal incluyen esplenomegalia, sangrado de tubo digestivo por varices esofágicas y ascitis, con morbilidad y mortalidad significativas asociadas. Un estudio realizado en Estados Unidos y Canadá, identificó que la hipertensión portal en niños con AVB se presenta en el 67% de los pacientes y la complicación más común fue el sangrado variceal, que se observó en el 20% de los niños. (41)

Las deficiencias de vitaminas liposolubles ocurren inevitablemente debido al deterioro de flujo biliar y la formación de micelas. Si no se complementan las vitaminas liposolubles y se da una fórmula adecuada, pueden desarrollar coagulopatía, raquitismo, ataxia y queratopatía. (13) La miocardiopatía es un hallazgo reciente relacionado con enfermedad hepática crónica, se caracteriza por la hipertrofia del ventrículo izquierdo y tabique, la relajación alterada del ventrículo izquierdo durante la diástole, la contractilidad hiperdinámica del ventrículo izquierdo y un intervalo QTc prolongado. (16)

Trasplante hepático

La AVB es la indicación más común de trasplante hepático pediátrico; 59% en menores de 1 año y 30 % en pacientes de 0-17 años. (17) En el 15- 30% de los pacientes no se observa evidencia clínica de drenaje biliar post-Kasai, en ellos se debe evaluar el trasplante antes de la aparición de cirrosis hepática. En el grupo que inicialmente tuvo drenaje después de la PEA tipo Kasai, el trasplante de hígado ocurre a una edad promedio de 5.4 años. Las tasas de supervivencia a 5 años para los niños que reciben trasplante después de la PEA supera el 90%. (13) En el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG), se ha reportado una sobrevida al primer y cinco años de 94.7 y 85 % respectivamente. (42) Sin embargo, las muertes ocurren mientras los niños están en la lista de espera debido a que la demanda es mayor a la disponibilidad de órganos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los corticoesteroides han sido utilizados después de la PEA tipo Kasai por su efecto antiinflamatorio e inmunomodular; sin embargo, la literatura disponible sobre su uso se trata principalmente de estudios retrospectivos que ofrecen opiniones contradictorias. Si bien algunos estudios demuestran un beneficio sobre el uso de corticoesteroides sobre el aclaramiento de la ictericia, menores efectos adversos (colangitis e hipertensión portal) y sobrevida, este beneficio no es significativo. Se plantea la necesidad de ensayos aleatorizados más grandes con un seguimiento más largo para demostrar el efecto de los esteroides sobre el aclaramiento de ictericia y los resultados a largo plazo en la AVB.

Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con corticoesteroides en pacientes postoperados de Kasai.

- Aclaramiento de ictericia
- Sobrevida con hígado nativo
- Colangitis
- Datos de hipertensión portal (varices esofágicas, hiperesplenismo y ascitis)

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe un mejor resultado a largo plazo con el uso de glucocorticoides en los pacientes con atresia de vías biliares operados de portoenteroanastomosis tipo Kasai?

- Efectividad de la terapia con glucocorticoides en:
 - Aclaramiento de ictericia
 - Supervivencia global
 - Necesidad de trasplante hepático
 - Eventos adversos: colangitis e hipertensión portal

- Efectos adversos del uso de glucocorticoides a largo plazo y complicaciones postoperatorias

JUSTIFICACIÓN

La falla de la portoenteroanastomosis tipo Kasai resulta en trasplante hepático o muerte antes de los 2 años en un 40-50%. Incluso después de un Kasai exitoso, la mayoría de los lactantes experimentan una progresión de la enfermedad intrahepática y, en última instancia, requieren un trasplante de hígado para sobrevivir. Entre un 58 al 100% de los pacientes con AVB, presentan complicaciones después de 5 años. Una de las complicaciones más comunes en estos pacientes es la colangitis, un episodio de colangitis implica en promedio una estancia de 14.8 (2-64) días con un costo aproximado de \$US 7369.02.

Otro factor importante en México es la tasa de donación cadavérica la cual es sumamente baja (4.6 donadores/millón de habitantes/año) y el acceso a un trasplante hepático es muy limitado por múltiples razones. La edad media de realización de trasplante hepático para AVB en otros países como Japón y EUA es de 0.8 a 3.7 años a diferencia de México donde se realiza en promedio a los 5.4 años. La edad al momento del trasplante tiene un impacto en las complicaciones y el riesgo de pérdida del injerto.

El paciente postoperado de PEA tipo Kasai tiene un riesgo alto de recaída y como consecuencia de requerir un trasplante hepático, razón por la cual es relevante conocer la evolución a largo plazo con la administración de esteroides en esta población para establecer criterios de manejo apropiado. Cualquier medida que incremente la tasa de éxito de la PEA y evite o prolongue la necesidad del trasplante hepático es de suma importancia ya que el acceso a un trasplante hepático es restringido a diferencia de otros países.

HIPÓTESIS

- Los pacientes que reciben corticoesteroides post cirugía tipo Kasai presentan una mejor evolución con el hígado nativo comparado con los pacientes sin corticoesteroides.
 - Mayor aclaramiento de ictericia
 - Mayor supervivencia con hígado nativo
 - Menores eventos de colangitis
 - Menores datos de hipertensión portal
 - Sobrevida en lista de espera para trasplante hepático más prolongada

OBJETIVOS

Objetivo General

Describir y comparar los desenlaces clínicos (aclaramiento de ictericia, complicaciones y supervivencia con hígado nativo) con el uso de corticoesteroides en los pacientes post- Kasai.

Objetivos Específicos

- Evaluar el aclaramiento de la ictericia en los pacientes postoperados de PEA tipo Kasai.
- Describir los eventos de colangitis en los pacientes postoperados de PEA tipo Kasai.
- Conocer los eventos con datos de hipertensión portal en los pacientes postoperados de PEA tipo Kasai.
- Estimar la supervivencia con hígado nativo en los pacientes postoperados de PEA tipo Kasai.

MÉTODOS

Diseño

- Ensayo clínico controlado aleatorizado

Población

- Pacientes postoperados con técnica tipo Kasai para corrección de AVB en el HIMFG del 2001 al 2007 en donde al grupo experimental se le administraron corticoesteroides en el postoperatorio inmediato.
 - El esquema de corticoesteroides fue a dosis altas con metilprednisolona por 5 días (10, 8, 6, 4, 2 mg/kg/día) para posteriormente continuar con prednisona vía oral por 10 semanas de la siguiente forma:
 - 10 mg cada 12 horas por 15 días,
 - 7.5 mg cada 12 horas por 15 días,
 - 5 mg cada 12 horas por 15 días,
 - 2.5 mg cada 12 horas por 15 días,
 - 2.5 mg/día por 7 días y
 - finalmente 2.5 mg cada 48 horas los últimos 7 días.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico corroborado de atresia de vías biliares por colangiografía y biopsia hepática postoperados de portoenteroanastomosis tipo Kasai en el Hospital Infantil de México

Criterios de exclusión

- Pacientes con infección severa al momento de la operación de Kasai.

Criterios de eliminación

- Pacientes fallecidos por otra comorbilidad o complicación no relacionada a la AVB; ejemplo: accidente automovilístico.

Poder estadístico de la muestra

Poder estimado para un test de proporciones de dos muestras

Pearson's chi-squared test

Ho: $p_2 = p_1$ versus Ha: $p_2 \neq p_1$

Parámetros estudiados:

alpha = 0.0500

N = 45

delta = -0.2095 (diferencia)

p1 = 0.3913

p2 = 0.1818

Tamaño de muestra actual (N = 45)

Poder estimado = 0.3319

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo: se obtendrán medidas de tendencia central y dispersión de las variables en escala cuantitativa (continuas y discretas); se calcularán frecuencias relativas de las variables cualitativas.

Evaluación distribucional: Se examinará la distribución de probabilidad de las variables cuantitativas continuas, con la finalidad de determinar el tipo de pruebas estadísticas a realizar para las comparaciones entre grupos (pruebas paramétricas o no paramétricas).

Análisis de supervivencia: se estimarán las funciones de supervivencia empíricas mediante el método de Kaplan Meier; se harán comparaciones entre curvas de supervivencia con la prueba logaritmo del rango.

Análisis de regresión múltiple: se ajustarán diversos modelos de regresión multivariada, en función de la variable de respuesta de que se trate; para variables binarias se utilizará la regresión logística, mientras que para la supervivencia se utilizará la regresión de riesgos proporcionales de Cox.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Tipo de variables

- Variable independiente:
 - Edad al momento de la cirugía, sexo, comorbilidades, cirujano que realizó PEA.
- Variables dependientes: tasa de complicaciones postoperatorias.
 - Supervivencia con hígado nativo, aclaramiento de ictericia, colangitis y datos de hipertensión portal.

Variables independientes

<i>Nombre de la variable</i>	Definición conceptual	Definición operativa
Sexo	Característica biológica que define hombre o mujer	Variable dicotómica 0= masculino 1= femenino
Edad al momento de la cirugía	Días de vida cumplidos al momento de la cirugía	Variable numérica en escala discreta
Comorbilidades	Enfermedades coexistentes en el paciente además de la AVB	Variable dicotómica 0= No 1= Sí
Cirujano que realizó la PEA	Grado del cirujano que realizó la PEA tipo Kasai	Variable categórica 1 = Médico Adscrito 2= jefe de residentes 3= Residente de 8vo año 4= Residente de 7mo año
Uso de corticoesteroides	Describir el uso de corticoesteroides posterior a la PEA tipo Kasai	Variable dicotómica 0= No 1= Sí
Tiempo de cirugía	Duración de la cirugía en minutos	Variable numérica en escala discreta 5= No especificado

Variables dependientes

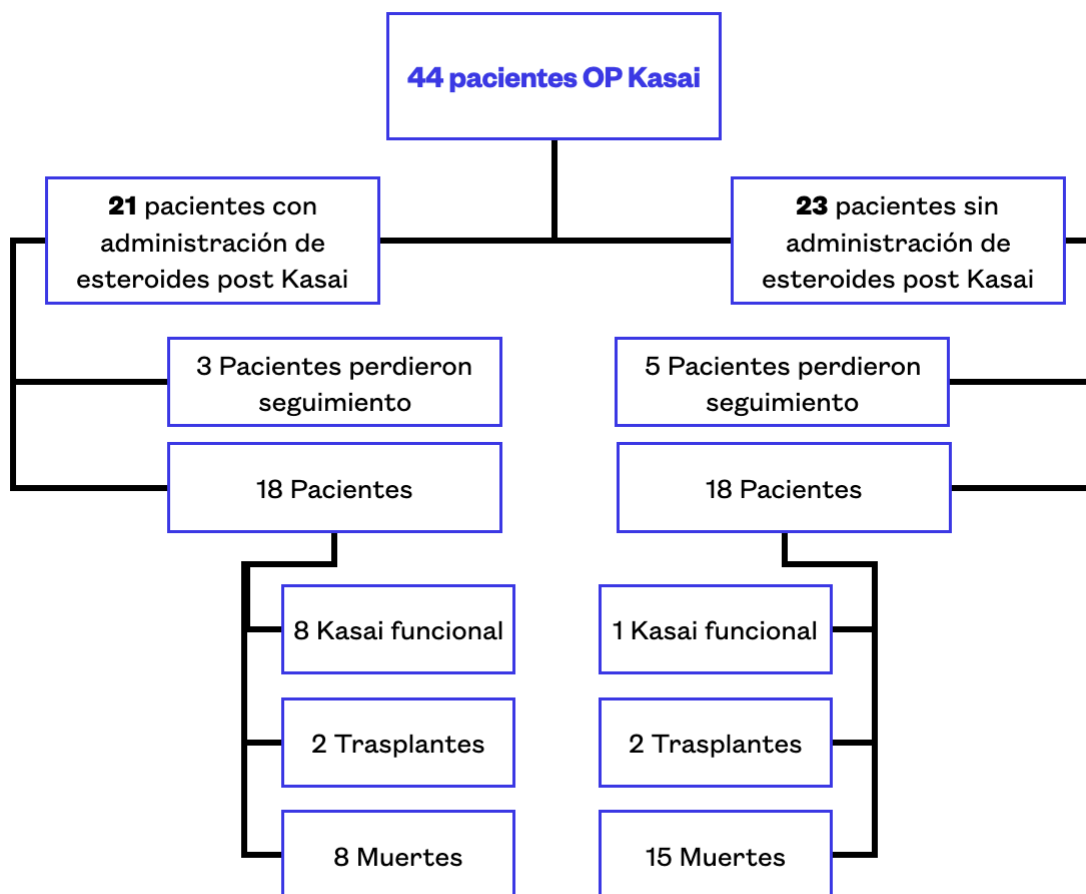
<i>Nombre de la variable</i>	Definición conceptual	Definición operativa
Desnutrición	Definido como un peso/talla <2 desviaciones estándar en puntuación Z	Variable dicotómica 0= No 1= Sí
Talla baja	Definido como una Talla/edad <2 desviaciones estándar	Variable dicotómica 0= No 1= Sí
Pulso esteroides de	Necesidad de administración de dosis alta de esteroides debido a hipocolia o acolia	Variable dicotómica 0= No 1= Sí
Legrado portahepatis de	Necesidad de realización de legrado por ausencia de flujo biliar	Variable dicotómica 0= No 1= Sí
Días hospitalización de	Número de días de internamiento en hospitalización donde se realizó la PEA tipo Kasai	Variable numérica en escala discreta

Infección de sitio quirúrgico	Presencia de datos de infección local en sitio de herida quirúrgica con requerimiento para administración de antibioticoterapia	Variable dicotómica 0= No 1= Sí
Infección grave en el primer mes postquirúrgico	Paciente con datos de respuesta inflamatoria sistémica con requerimiento de administración de antibióticos sistémicos	Variable dicotómica 0= No 1= Sí
Dehiscencia de anastomosis	Datos de abdomen agudo y confirmación tras realizar LAPE con evidencia de dehiscencia de anastomosis	Variable dicotómica 0= No 1= Sí
Niveles de pruebas de función hepática (bilirrubinas, transaminasas, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica y albumina)	Nivel sérico de pruebas de función hepática en diferentes momentos: (Previos a cirugía, 3 meses post cirugía, 6 meses post cirugía, 12 meses, anual)	Variable numérica continua

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operativa
Sangrado de tubo digestivo	Evento de sangrado demostrado clínicamente por hematemesis o melena	Variable dicotómica 0= Negativo 1= Positivo
Colangitis	Fiebre >38.5 °C, cambios en las evacuaciones (amarillas – acólicas) y leucocitosis con predominio de polimorfonucleares.	Variable dicotómica 0= Negativo 1= Positivo
Hipertensión portal	Síndrome caracterizado por esplenomegalia, red venosa colateral, varices esofágicas y ascitis secundario a un incremento de la presión de la vena porta.	Variable dicotómica 0= Negativo 1= Positivo
Aclaramiento de bilirrubinas	Tiempo transcurrido en días desde la cirugía al momento en el cual se mide una concentración de bilirrubina total <2.0 mg/mL	Variable numérica en escala discreta Días
Supervivencia con hígado nativo	Tiempo de vida desde nacimiento medido en días previos a trasplante hepático o muerte	Variable numérica en escala discreta
Necesidad de trasplante hepático	Cumple criterios de enfermedad hepática terminal para inicio de protocolo de trasplante hepático	Variable dicotómica 0= Negativo 1= Positivo
Trasplante hepático	Paciente trasplantado secundario a complicaciones	Variable dicotómica 0= Negativo 1= Positivo

RESULTADOS

Se analizaron 44 pacientes postoperados de portoenteroanatomosis tipo Kasai, se realizó aleatorización y la muestra quedó constituida por 21 pacientes con administración de corticoesteroides 23 constituyeron el grupo control. Se perdió el seguimiento de 8 pacientes; 5 del grupo control y 3 del grupo experimental. Sin embargo, sí fueron incluidos en el análisis de complicaciones quirúrgicas inmediatas debido a que se contaba con esta información completa mas no para el análisis de complicaciones a largo plazo.



La muestra se conformó por 30 pacientes del sexo femenino (68%) y 14 pacientes del sexo masculino (32%), con una edad promedio de cirugía de 86 días. Figura 1. En todos los pacientes se realizó portoenteroanastomosis con técnica abierta y el 44% de los procedimientos fueron realizados por un cirujano adscrito. Únicamente en dos de las cirugías se presentaron complicaciones; lesión puntiforme de la arteria hepática media y en otra inestabilidad respiratoria transitoria no dependiente de la técnica quirúrgica.

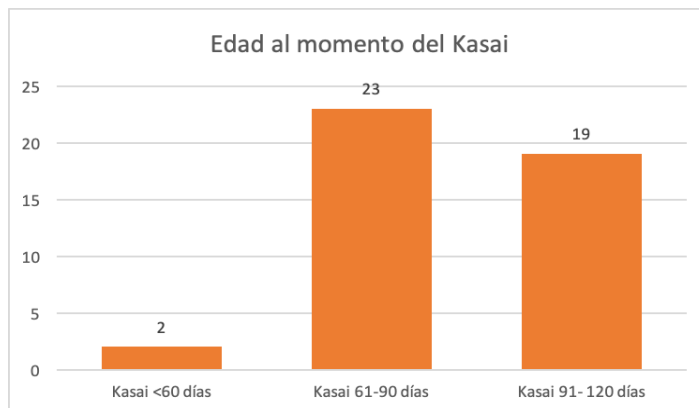


Figura 1 Días de edad al momento de realización de portoenteroanastomosis tipo Kasai

La evolución y las complicaciones postquirúrgicas durante el primer internamiento se muestran en la tabla 1. Se puede observar en el grupo con uso de corticoesteroides, se presentaron mayores infecciones de sitio quirúrgico ($p=0.019$), pero no se observó significancia en infecciones graves ($p=0.44$).

Tabla 1: Complicaciones tempranas en pacientes con uso de corticoesteroides vs control

	Experimental n=21	Control n=23	p-value
Pulso de esteroides	5 (25%)	10 (43%)	0.33
Días de inicio vía oral	5.61	5.47	0.75
Tiempo de cirugía (minutos)	291.19	304.65	0.52
Legrado de portahepatis	0 (0%)	3 (13%)	0.23
Días de hospitalización	18.95	20.60	0.69
Colangitis en postquirúrgico	1 (4.7%)	2 (8.7%)	1
Infección de sitio quirúrgico	5 (23%)	0 (0%)	0.019
Infección grave postquirúrgica	5 (23%)	3 (13%)	0.44
Dehiscencia de anastomosis	2 (9.5%)	2 (8.7%)	1

También se realizó una evaluación de las complicaciones a largo plazo más frecuentes en estos pacientes con antecedente de AVB. Para este análisis se tomaron en cuenta únicamente a los pacientes que no habían perdido el seguimiento, la muestra estuvo conformada por 36 pacientes divididos equitativamente. En la tabla 2, se pueden observar las complicaciones. Ninguno de los eventos cobra relevancia estadísticamente significativa, pero se puede demostrar que el grupo experimental tiene un menor porcentaje de complicaciones y eventos secundarios. Las infecciones más comunes fue el desarrollo de neumonía ($n=8$) hasta en un 80% y como comorbilidad más común son las cardiopatías en un 30% seguido de asma en un 20%.

Tabla 2: Complicaciones tardías en pacientes con uso de corticoesteroides vs control

	Experimental n=18	Control n=18	p-value
<i>Colangitis</i>	12 (75%)	13 (81%)	1
<i>Eventos de colangitis</i>	1.19	2.56	0.11
<i>Primera colangitis (días post cirugía)</i>	442	213	0.39
<i>Hipertensión portal</i>	7 (50%)	14 (82%)	0.12
<i>Diagnóstico de hipertensión portal (días)</i>	487	243	0.12
<i>Varices esofágicas</i>	6 (33%)	10 (55%)	0.31
<i>Gastropatía hipertensiva</i>	6 (42%)	11 (68%)	0.26
<i>Varices fúndicas</i>	4 (28%)	4 (30%)	1
<i>Sangrado de tubo digestivo</i>	5 (35%)	9 (60%)	0.27
<i>Eventos de sangrado de tubo digestivo</i>	0.5	1.13	0.15
<i>Otras infecciones</i>	7 (50%)	8 (57%)	1
<i>Otras comorbilidades</i>	3 (23%)	5 (38%)	0.67

Los pacientes que no fueron incluidos en el análisis de complicaciones a largo plazo, fue por pérdida de seguimiento (8 pacientes), 5 del grupo control y 3 del grupo experimental. Sin embargo en la siguiente tabla, se hace una comparativa de la evolución de los pacientes.

	Características del paciente	Días de seguimiento	de Última BT mg/dl	Colangitis	Hipertensión portal
Con esteroides	Femenino, OP 106 días	276	6.6 (9 meses)	4 eventos	Sí
	Femenino, OP 94 días	151	9.18 (1 mes)	No	No
	Femenino, OP 87 días	425	0.88 (6 meses)	1 evento	No
Sin esteroides	Masculino, OP 69 días	253	0.3 (6 meses)	No	Sí
	Femenino, OP 72 días	2315	0.1 (6 años)	No	No
	Femenino, OP 113 días	190	15.7 (3 meses)	No	Sí
	Femenino, OP 74 días	382	1.19 (9 meses)	3 eventos	Sí
	Femenino, OP 117 días	426	0.9 (9 meses)	1 evento	Sí

Por último, se realizó una comparación en las variables de desenlace las cuales se puede observar en la tabla 4. El aclaramiento de bilirrubina no fue significativo, pero si la supervivencia con hígado nativo ($p=0.008$), defunción ($p 0.035$), supervivencia a los 10 años ($p=0.042$) y supervivencia a 15 años (figura 2).

Tabla 4: Desenlace comparado entre grupo con uso de corticoesteroides vs grupo control

	Experimental (n = 21)	Control (n = 23)	p-value
BT <2 mg/dl	10 (47%)	9 (39%)	0.76
Aclaramiento de BT (días)	116.9	275.44	0.23
Inicio de protocolo de TH	8 (38%)	10 (43%)	0.76
Edad inicio protocolo de TH (meses)	36	38.4	0.91
Listado para trasplante hepático (%)	5 (23%)	5 (21%)	1
Trasplante hepático	2 (9.5%)	2 (8.7%)	1
Defunción	8 (44%)	15 (83%)	0.035
Supervivencia a 1 año	15 (71%)	17 (73%)	1.00
Supervivencia a 2 años	13 (61%)	8 (34%)	0.13
Supervivencia a 5 años	11 (52%)	5 (21%)	0.059
Supervivencia a 10 años	9 (42%)	3 (13%)	0.042
Supervivencia a 15 años	8 (38%)	1 (4%)	0.008
Supervivencia con hígado nativo	38%	4%	0.008

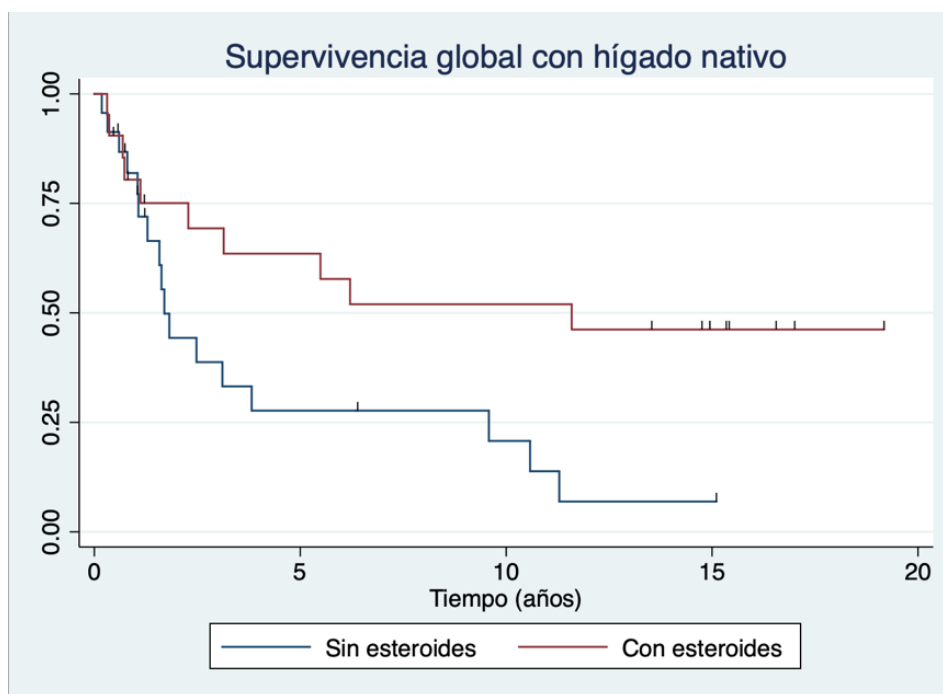


Figura 2 Supervivencia global con hígado nativo comparada entre grupos

Otras variables analizadas fue los valores de seguimiento en los resultados paraclínicos (BT, BD, albumina, FA, DHL), con resultados no significativos entre grupos. En el caso del nivel de bilirrubina total, se pudo observar que al mes de edad se observa diferencia entre los grupos ($p=0.02$), pero esta se iguala en el seguimiento como se observa en la figura 3.



Figura 3 Niveles de bilirrubina total comparado entre grupos

Se presentaron un total de 13 fallecimientos; 9 del grupo control vs 4 del grupo con esteroides ($p= 0.58$). Las primeras tres causas de muerte fueron choque séptico, choque hemorrágico y choque mixto. Se consiguió el trasplante en 4 pacientes; dos del grupo control y dos del grupo experimental con una edad promedio de trasplante de 9.4 años.

DISCUSIÓN

El uso de esteroides posterior a la portoenteroanastomosis ha sido estudiado mas no estandarizado debido a los resultados heterogéneos en diversos estudios. El último meta análisis descrito sobre el uso de esteroides posterior a la portoenteroanastomosis tipo Kasai es del 2018 descrito por el grupo de Davenport (1) en el cual evaluaron si existía alguna diferencia en la supervivencia, necesidad de trasplante hepático y aclaramiento de bilirrubinas. En este comparan varios estudios retrospectivos incluyendo los dos ensayos clínicos aleatorizados existentes (9) (43) y concluyen que no existe un impacto significativo en la supervivencia a los dos años de seguimiento y sugieren que deben existir otros estudios con un mayor número de pacientes y un mayor seguimiento para poder realizar estas conclusiones.

Uno de los ensayos clínicos aleatorizados es el START (9), en el cual no se encontró diferencia en la supervivencia a los dos años 58.7% en el grupo experimental vs 59.4% en el grupo control ($p=0.99$). Dicho hallazgo contrasta con el presente estudio donde se observa una supervivencia de 61% en el grupo con corticoesteroides contra 34% en el grupo control ($p=0.13$). Sin embargo, la supervivencia observada a los diez años es significativa con 42% vs 13% en el grupo control ($p=0.042$), parámetro no evaluado en el ensayo clínico START.

Otro de los estudios aleatorizados fue el realizado por Davenport en el 2013 (43), en el cual dividieron a su población en tres grupos; baja dosis o alta dosis de corticoesteroides y el tercer grupo sin esteroide. En este tampoco se observó relevancia en la supervivencia ($p=0.98$) con hígado nativo a los 4 años de seguimiento (50% vs. 57% vs. 46%). A diferencia, en el ensayo realizado por Meyers en el 2003 (6) si observaron diferencia estadísticamente significativa con hígado nativo de 38% ($n=13$) en el grupo control y de 92% ($n=14$) en el grupo experimental ($p<0.001$). En este estudio esta diferencia si fue significativa con $p=0.021$ con porcentajes de 38% en el grupo experimental y 4% en el grupo control.

El principal hallazgo determinante encontrado en nuestro estudio es la diferencia significativa en la supervivencia con hígado nativo ($p=0.021$), observada en la figura 2. Se puede observar que a medida que pasa el tiempo, esta diferencia cobra significancia y las curvas de sobrevida se van separando. Lo anterior, útil en nuestro medio por la tasa baja de trasplante con edad promedio de realización a los 5.4 años y con este resultado, al administrar esteroides, los pacientes pueden llegar a la realización de trasplante. Además, se observa una significancia aún mayor en la funcionalidad del Kasai sin presentar ictericia y sin necesidad de trasplante a los quince años ($p=0.008$). Esto no descrito en ensayos internacionales ya que se realiza el trasplante en promedio antes de los 5 años, por lo que los estudios publicados hasta este momento no valoran supervivencia con hígado nativo después de los 5 años.

Por otro lado, en cuanto a los efectos adversos presentados, en el ensayo START describió que el grupo de esteroides presentó su primer evento adverso grave o trasplante de hígado antes que el grupo control ($p=.008$). De las complicaciones observadas en este estudio, y con hallazgo significativo es la infección de sitio quirúrgico en el postoperatorio mediato en contra de los corticoesteroides ($p=0.019$). Sin embargo, al comparar las infecciones graves postquirúrgica no existe diferencia entre los grupos, ni en dehiscencia de anastomosis por lo que se puede establecer la seguridad de los corticoesteroides.

Además, otras complicaciones a largo plazo en particular las secundarias a hipertensión portal, no han sido descritas en estudios internacionales comparado entre grupos y en el presente estudio, si bien las diferencias no son estadísticamente significativas, tienen un menor porcentaje de colangitis incluso en el número de días del desarrollo de colangitis siendo más temprana en el grupo control. De igual forma, esta diferencia se observa en la presencia de hipertensión portal y por consecuente sus manifestaciones como presencia de varices esofágicas, gastropatía hipertensiva y sangrado de tubo digestivo. A pesar de no cobrar relevancia, estas complicaciones también cobran un papel en la supervivencia de los pacientes.

Por último, al analizar el aclaramiento de bilirrubinas, Davenport observó que existía un mayor aclaramiento de ictericia en los pacientes con uso de esteroide en el primer mes y 6 meses ($p=0.01$, $p=0.04$). En el presente estudio se observó solo diferencia significativa al mes ($p=0.02$), en la curva se observa un descenso más rápido en el grupo experimental para después igualarse los niveles de bilirrubinas. Los niveles de aminotransferasas fueron muy similares entre los grupos, sin cobrar relevancia entre ellos.

CONCLUSIÓN

En el presente estudio se puede concluir que el uso de corticoesteroides sistémicos en pacientes postoperados de portoenteroanastomosis tipo Kasai presentan una mayor supervivencia con hígado nativo. La administración de corticoesteroides es una intervención simple y de bajo costo, sin efectos adversos importantes lo cual resulta en algo sumamente prometedor.

Recalcando que el estudio se llevó a cabo en una población donde las condiciones de trasplante no son ideales, se pudo identificar que la intervención de administrar corticoesteroides después de la cirugía mejora las condiciones para poder realizar el trasplante hepático, traduciéndose en adecuada función hepática en espera de este, así como aumento de la probabilidad de que lleguen al mismo.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Este estudio maneja una muestra pequeña, por lo cual se pueden obtener resultados que no sean clínicamente significativos, y es necesario hacer ajustes pertinentes para sacar conclusiones traspolables a la población en general.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	2019			2020									2021											
	Ago	Sept	Oct	Nov	Dic	Enero	Feb	Mar	Abril	Mayo	Jun	Jul	Ago	Sept	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abril	Mayo	Junio	
Elección del tema	■																							
Presentación de tema de tesis		■																						
Desarrollo del marco teórico			■	■	■	■	■	■	■	■														
Entrega de avances											■													
Recolección de la información											■	■	■	■	■	■	■	■	■					
Procesamiento de datos														■	■	■	■	■	■	■				
Análisis de resultados																					■			
Informe final																							■	
Entrega de tesis																								■

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tyraskis A, Parsons C, Davenport M. Glucocorticosteroids for infants with biliary atresia following Kasai portoenterostomy. *Cochrane Hepato-Biliary Group*. 2018; 5.
2. Zhang MZ, Xun PC, He K, Cai W. Adjuvant steroid treatment following Kasai portoenterostomy and clinical outcomes of biliary atresia patients: an updated meta-analysis. *World J Pediatr*. 2016 Octubre.
3. Xiao Y, Yan W, Zhou K, Cao Y, Cai W. Glucocorticoid treatment alters systemic bile acid homeostasis by regulating the biosynthesis and transport of bile salts. *Digestive and Liver Disease*. 2016 Marzo; 48: p. 771–779.
4. Sarkhy A, Schreiber RA, Milner R, Barker CC. Does adjuvant steroid therapy post-Kasai portoenterostomy improve the outcome of biliary atresia? A systematic review and meta-analysis. *Can J Gastroenterol*. 2011; 25(8): p. 440-444.
5. Zhang D, Yang Hy, Jia J, Zhao G, Yue M, Wang Jx. Postoperative steroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2014 Septiembre; 12: p. 1203-1209.
6. Meyers RL, Book LS, O’Gorman MA, Jackson WD, Black RE, Johnson DG, et al. High-Dose Steroids, Ursodeoxycholic Acid, and Chronic Intravenous Antibiotics Improve Bile Flow After Kasai Procedure in Infants With Biliary Atresia. *Journal of Pediatric Surgery*. 2003 Marzo; 38(3): p. 406-411.
7. Chen Y, Nah SA, Chiang L, Krishnaswamy G, Low Y. Postoperative steroid therapy for biliary atresia: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015 Mayo.
8. Davenport M, Stringer MD, Tizzard SA, McClean P, Mieli-Vergani G, Hadzic N. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Corticosteroids After Kasai Portoenterostomy for Biliary Atresia. *Hepatology*. 2007 Diciembre; 46(6).
9. Bezerra JA, Spino C, Magee JC, Shneider BL, Rosenthal P, Wang KS, et al. Use of Corticosteroids After Hepatopuertoenterostomy for Bile Drainage in Infants With Biliary Atresia: The START Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014 Mayo; 311(17): p. 1750–1759.
10. Kasahara M, Umeshita K, Sakamoto S, Fukuda A, Furukawa H, Uemoto S. Liver transplantation for biliary atresia: a systematic review. *Pediatric Surgery International*. 2017 Septiembre 5; 33(12): p. 1289-1295.
11. Varela-Fascinetto G, Hernández-Plata JA, Nieto-Zermeño J, Alcántar-Fierros JM, Fuentes-García V, Castañeda-Martínez P, et al. Programa de trasplante hepático pediátrico en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Revista de Investigación Clínica*. 2011 Septiembre; 63(1): p. 57-61.
12. Wehrman A, Waisbourd-Zinman O, Wells RG. Recent advances in understanding biliary atresia. *F1000Research*. 2019 Febrero; 8.
13. Sanchez-Valle A, Kassira N, Varela VC, Radu SC, Paidas C, Kirby RS. Biliary Atresia Epidemiology, Genetics, Clinical Update, and Public Health Perspective. *Advances in Pediatrics*. 2017; 64: p. 285–305.
14. Bezerra JA, Wells RG, Mack CL, Karpen SJ, Hoofnagle JH, Doo E, et al. BILIARY ATRESIA: Clinical and Research Challenges for the 21st Century. *Hepatology*. 2018; 68(3): p. 1163-1173.
15. Perez CMM, Auld NGM, Castro RDSCJS. Atresia de vías biliares. *ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES*. 2016; 14(2): p. 114-116.
16. Kilgore A, Mack CL. Update on investigations pertaining to the pathogenesis of biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 2017 Octubre; 33(12): p. 1233-1241.

17. Mysore KR, Shneider BL, Harpavat S. Biliary Atresia as a Disease Starting In Utero: Implications for Treatment, Diagnosis, and Pathogenesis. *JPGN*. 2019 Octubre; 69(4).
18. Lorent K, Gong W, Koo KA, Waisbourd-Zinman O, Karjoo S, Zhao X, et al. Identification of a plant isoflavonoid that causes biliary atresia. *Sci Transl Med*. 2015 Mayo; 7.
19. Landing BH. Considerations of the pathogenesis of neonatal hepatitis, biliary atresia and choledochal cyst-The concept of infantile obstructive cholangiopathy. *Prog Pediatr Surg*. 1974; 6: p. 113–139.
20. Xu Y, Yu J, Zhang R, Yin Y, Ye J, Tan L, et al. The Perinatal Infection of Cytomegalovirus Is an Important Etiology for Biliary Atresia in China. *Clinical Pediatrics*. 2011 Diciembre; 51(2): p. 109–113.
21. Zani A, Quaglia A, Hadzić N, Zuckerman M, Davenport M. Cytomegalovirus-associated biliary atresia: An aetiological and prognostic subgroup. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015 Marzo; 50(10): p. 1739-1745.
22. Asai A, Miethke A, Bezerra JA. Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2015 Mayo; 12(6): p. 342-352.
23. Harada K, Nakanuma Y. Cholangiopathy with Respect to Biliary Innate Immunity. *International Journal of Hepatology*. 2012 Junio; 2012(793569).
24. Saito T, Tomoro H, Terui K, Mitsunaga T, Terui E, Nakata M, et al. Toll-like Receptor mRNA Expression in Liver Tissue From Patients With Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Diciembre; 53(6): p. 620-6.
25. Ohya T, Fujimoto T, Shimomura H, Miyano T. Degeneration of Intrahepatic Bile Duct With Lymphocyte Infiltration Into Biliary Epithelial Cells in Biliary Atresia. *Journal of Pediatric Surgery*. 1995 Abril; 30(4): p. 515-518.
26. Lages CS, Simmons J, Maddox A, Jones K, Karns R, Sheridan R, et al. The Dendritic cell-T Helper 17-macrophage Axis Controls Cholangiocyte Injury and Disease Progression in Murine and Human Biliary Atresia. *Hepatology*. 2017 Enero; 65(1): p. 174-188.
27. Hill R, Quaglia A, Hussain M, Hadzić N, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Th-17 Cells Infiltrate the Liver in Human Biliary Atresia and are Related to Surgical Outcome. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015 Febrero; 50(8): p. 1297-1303.
28. Bednarek J, Traxinger B, Brigham D, Roach J, Orlicky D, Wang D, et al. Cytokine-Producing B Cells Promote Immune-Mediated Bile Duct Injury in Murine Biliary Atresia. *Hepatology*. 2018 Noviembre; 68(5): p. 1890-1904.
29. Mack CL. What Causes Biliary Atresia? Unique Aspects of the Neonatal Immune System Provide Clues to Disease Pathogenesis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2015 Mayo; 1(3): p. 267-274.
30. Wessel DBv, Boere T, Hulzebos CV, Kleine RHd, Verkade HJ, Hulscher JB. Preterm Infants with Biliary Atresia, a Nationwide Cohort Analysis from The Netherlands. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017; 65(4).
31. Gu YH, Yokoyama K, Mizuta K, Tsuchioka T, Kudo T, Sasaki H, et al. Stool Color Card Screening for Early Detection of Biliary Atresia and Long-Term Native Liver Survival: A 19-Year Cohort Study in Japan. *The Journal of Pediatrics*. 2015; 166(4): p. 897-902.
32. Harpavat , Lupo PJ, Liwanag L, Hollier , Brandt ML, Finegold MJ, et al. Factors Influencing Time-to-diagnosis of Biliary Atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018 Junio; 66(6): p. 850-856.
33. Lakshminarayanan B, Davenport M. Biliary atresia: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 2016 Junio; 73.

34. Varela-Fascinetto G, Castaldo P, Fox IJ, Sudan D, Heffron TG, Shaw BW, et al. Biliary Atresia-Polysplenia Syndrome Surgical and Clinical Relevance in Liver Transplantation. *Annals of Surgery*. 1998 Abril; 227(4): p. 583-589.
35. Reyes-Cerecedo A, Flores-Calderón J, Villasis-Keever MA, Chávez-Barrera JA, Delgado-González EE. Uso de la tarjeta colorimétrica visual para la detección oportuna de atresia de vías biliares. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2018 Febrero; 75: p. 160-165.
36. Choi SO, Park WH, Lee HJ, Woo SK. 'Triangular Cord': A Sonographic Finding Applicable in the Diagnosis of Biliary Atresia. *Journal of Pediatric Surgery*. 1996 Marzo; 31(3): p. 363-6.
37. Majd M, Reba RC, Altman RP. Hepatobiliary Scintigraphy with 99mTc-PIPIDA in the Evaluation of Neonatal Jaundice. *Pediatrics*. 1981 Enero; 67(1): p. 140-145.
38. Zagory JA, Nguyen MV, Wang KS. Recent advances in the pathogenesis and management of biliary atresia. *Current Opinion in Pediatrics*. 2015; 27: p. 389 – 394.
39. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *The Lancet*. 2009 Noviembre 14; 374: p. 1704–13.
40. Lee JY, Lim LTK, Quak SH, Prabhakaran K, Aw M. Cholangitis in children with biliary atresia: Health-care resource utilisation. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2014; 50: p. 196–201.
41. Shneider BL, Abel B, Haber B, Karpen SJ, Magee JC, Romero R, et al. Portal Hypertension in Children and Young Adults With Biliary Atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012 Noviembre; 55(5).
42. Soriano-López DP, Alcántar-Fierros JM, Hernández-Plata JA, González-Jorge AL, Velázquez-Ramos S, Flores-Hernández MA, et al. A Scheduled Program of Molecular Screening for Epstein-Barr Virus Decreases the Incidence of Post-transplantation Lymphoproliferative Disease in Pediatric Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2016; 48: p. 654-657.
43. Davenport M PCTSHN. Steroids in biliary atresia: single surgeon, single centre, prospective study.. *J Hepatol*. 2013; 59: p. 1054–1058.
44. Qiu JL, Shao MY, Xie WF, Li Y, Yang HD, Niu MM, et al. Effect of combined ursodeoxycholic acid and glucocorticoid on the outcome of Kasai procedure A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018 Julio; 97(35).