

112405



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI HOSPITAL DE PEDIATRIA

“FACTORES PRONOSTICOS EN PACIENTES CON ATRESIA DE VIAS BILIARES Y ENFERMEDAD CONCOMITANTE POR CITOMEGALOVIRUS”

TESIS DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL TITULO DE GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION PEDIATRICA

PRESENTA:

DRA. PERLA RODRIGUEZ GONZALEZ



Handwritten signature



0348096



Universidad Nacional  
Autónoma de México



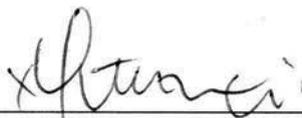
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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).

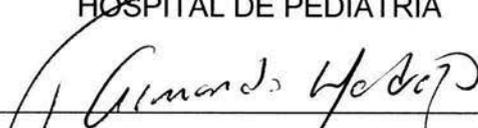
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

## SINODALES



---

DRA. GEORGINA LOPEZ FUENTES  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
HOSPITAL DE PEDIATRIA



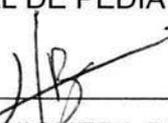
---

DR. ARMANDO MADRAZO DE LA GARZA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN  
GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION PEDIATRICA  
HOSPITAL DE PEDIATRIA



---

DRA. NORMA ROJAS PINEDA  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA  
HOSPITAL DE PEDIATRIA



---

DR. JORGE HIGUERA BENITEZ  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NUTRICION PARENTERAL  
Y ENTERAL ESPECIALIZADA  
HOSPITAL DE PEDIATRIA



---

DRA. LUCIA ALVAREZ HERNANDEZ  
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA  
HOSPITAL DE PEDIATRIA

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## **AGRADECIMIENTOS**

A MIS PADRES CON INFINITO CARIÑO, AGRADECIMIENTO Y ADMIRACION.

A JORGE POR TODO SU APOYO, CARIÑO Y COMPRENSION DURANTE TODA MI VIDA PROFESIONAL.

A MIS HERMANAS Y SOBRINOS QUIENES ILUMINAN MIS DIAS.

A MIS MAESTROS CON TODO ARADECIMIENTO.

## **1. TITULO DEL PROYECTO**

**“ FACTORES PRONOSTICOS EN PACIENTES CON ATRESIA DE VIAS BILIARES Y ENFERMEDAD CONCOMITANTE POR CITOMEGALOVIRUS”**

## **2. AUTORES**

TESISTA:

DRA. PERLA RODRIGUEZ GONZALEZ

RESIDENTE DE GASTROENTEROLOGIA PEDIATRICA

ASESOR:

DRA. JUDITH FLORES CALDERON

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

### 3. RESUMEN

**Título:** Factores pronósticos en pacientes con atresia de vías biliares y enfermedad concomitante por citomegalovirus.

Flores-Calderón Judith, Rodríguez-González Perla. Departamento de Gastroenterología, Hospital de Pediatría CMN, Siglo XXI, IMSS.

**Objetivo:** Evaluar los factores pronósticos en la población con AVB e identificar si la enfermedad por citomegalovirus, en pacientes con derivación de Kasai es factor de mal pronóstico para muerte antes del año de edad.

**Introducción:** La AVB es la causa más frecuente de trasplante hepático, y la primera causa de síndrome colestásico obstructivo en la etapa neonatal, y el éxito en su tratamiento depende de la prontitud del diagnóstico y de la realización de la cirugía de Kasai de forma oportuna, idealmente antes de los 90 días de vida, lo que les permite mejor supervivencia a 5 y 10 años, llegando a ser del 60% con el hígado nativo, hasta contar con un trasplante hepático. Son múltiples los factores asociados con el pronóstico de la enfermedad que se han estudiado, el mejor demostrado es la edad de la cirugía, otros han sido el tiempo de persistencia de la ictericia posterior a la cirugía de Kasai, los eventos de colangitis, las características de la biopsia hepática. Hasta el momento se ha estudiado la presencia de CMV como factor causal, pero no hay estudios en los que se analice como factor de mal pronóstico.

**Justificación:** Al ser este un centro hospitalario en donde se realiza trasplante hepático y ser la principal causa de trasplante la AVB, consideramos de interés analizar los factores pronósticos en esta población, en especial el observado durante la práctica clínica, que es la enfermedad concomitante por CMV.

**Material y métodos:** fue un estudio de cohorte histórica. Se revisaron las notas de alta de los últimos 5 años, y posteriormente los expedientes de todos los pacientes diagnosticados con AVB en ese periodo, se incluyeron aquellos en los que la cirugía de Kasai fue realizada antes de los 90 días de vida para evitar esta variable confusora, y se analizaron la diferencia entre la mortalidad a 1 año en los pacientes con y sin enfermedad por CMV, y como variables confusoras analizamos la presencia de ictericia prolongada, presencia de colangitis, cirrosis en la biopsia hepática. Se utilizó estadística descriptiva para las variables generales, y se calculó el RR para los factores pronósticos. Finalmente se elaboraron curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global de la cohorte de pacientes con AVB de este hospital en los últimos 5 años, y para cada variable estudiada.

**Resultados:** La supervivencia de la cohorte de pacientes con AVB a 5 años fue de 42.6%. El 20% de los pacientes tuvieron infección concomitante por CMV. Sólo 22 de 30 pacientes cumplieron con los criterios de selección e ingresaron al estudio. Se observó un RR para muerte a 1 año de edad en la infección por CMV en niños con AVB operados oportunamente de 10.67 (IC 95% 1.47-77.28) p 0.009. Sin embargo al estudiar el RR de infección por CMV para supervivencia de hígado nativo a 5 años fue de 2.67 (IC95% 0.96-7.40) p 0.136. Otro factor que se encontró significativo fue la presencia de cirrosis en la biopsia tomada al momento de la cirugía de Kasai con RR de 10.22 (IC95% 1.49-69.69) p 0.001.

**Conclusiones:** La supervivencia a 5 años de los pacientes con AVB de nuestro hospital es similar a la reportada en otros centros. La infección concomitante por CMV en pacientes con AVB, así como la presencia de cirrosis en la biopsia tomada en el momento de la cirugía son factores de mal pronóstico para supervivencia a 1 y 5 años respectivamente. Este es el primer estudio que analiza la asociación entre la infección por CMV como factor pronóstico en la supervivencia de pacientes con AVB. Deben realizarse estudios con mayor número de pacientes para establecer mejor esta asociación.

## 4. MARCO TEORICO

### 4.1 Definición.

Es una colangiopatía fibroinflamatoria progresiva de la infancia que se caracteriza por la presencia de obliteración fibrótica completa de la luz de la vía biliar extrahepática que puede afectar todo el sistema biliar extrahepático o cualquier parte del mismo. Ocurre dentro de los primeros 3 meses de vida, la obliteración fibrosa provoca de forma secundaria obstrucción del flujo biliar, lo que ocasiona proliferación de los conductos intrahepáticos, colestásis crónica, y por lo tanto daño hepatocelular.

### 4.2 Epidemiología.

La atresia de vías biliares (AVB) es la causa más común de colestásis obstructiva en el periodo neonatal, con una prevalencia aproximada de 1 de cada 8,000 a 18,000 nacidos vivos, se observa una mayor prevalencia en los niños africanos y americanos que en los niños blancos, con un predominio claro en el género femenino. Se ha observado un carácter estacional, ya que es más frecuente en niños que nacen en los meses de diciembre a marzo.<sup>2</sup> También es la causa más frecuente de transplante hepático en la población pediátrica, aproximadamente 40 a 50% de todos los casos<sup>3</sup>.

### 4.3 Etiología y patogénesis.

Hasta el momento aún no se conoce la etiología y patogénesis de la AVB, se considera una respuesta fenotípica común del hígado neonatal y conductos biliares a una gran variedad de factores prenatales y perinatales que incluyen alteraciones genéticas y ambientales, lo que altera el desarrollo o maduración de la vía biliar antes de los tres meses de edad. Sólo 10 a 20% de los casos de AVB se considera puede ser hereditario, esto por la presencia de HLA en gemelos idénticos.<sup>4</sup> Las 6 teorías sobre la etiología y patogénesis son las siguientes: 1) Infecciones virales: en donde se ha observado involucro de citomegalovirus (CMV)<sup>5,6</sup>, reovirus<sup>7</sup>, rotavirus<sup>8</sup>, VPH<sup>9</sup>, 2) Afección inmune<sup>10</sup>, 3) Enfermedad autoinmune<sup>11</sup>, 4) Etiología vascular<sup>12</sup>, 5) Defectos en la morfogénesis<sup>13</sup>, 6) Exposición a toxinas.<sup>4</sup>

#### 4.4 Clasificación.

La clasificación macroscópica de la AVB, propuesta por The Japanese Society of Pediatric Surgeons se describe de la siguiente forma: tipo 1, afecta al conducto biliar común; tipo 2, afecta al conducto hepático común, y tipo 3 con oclusión a nivel de la porta hepatis.<sup>14</sup>

También existe una clasificación en cuanto al tiempo en que se sospecha se produce la atresia de las vías biliares. Se considera enfermedad fetal o embrionaria cuando se asocia a otras alteraciones de la morfogénesis como poliesplenia/asplenia, hígado medial, interrupción de vena cava inferior, situs inversus, vena porta preduodenal, malrotación intestinal. Estas malformaciones se asocian en el 8 al 12% de los casos de AVB, se desarrolla in útero, y al nacimiento hay presencia de ictericia por obstrucción de la vía biliar. Este tipo de AVB ocurre en el 20% de todos los casos. Se considera que la causa de este tipo de presentación de AVB es una expresión anormal de genes que regulan el desarrollo de la vía biliar.

El tipo más común de AVB es el llamado perinatal o adquirido, no se asocia a otro tipo de malformaciones congénitas, y se cree la etiología es por múltiples factores agresores ambientales durante los primeros 3 meses de vida.<sup>4</sup>

#### 4.5 Manifestaciones clínicas.

La edad de presentación de las manifestaciones clínicas puede ser muy variable, depende en parte de la forma clínica: embrionaria o perinatal. Sin embargo, independientemente de la edad de presentación, el síntoma cardinal es la ictericia que aparece en la 2ª a 4ª semanas de vida a expensas de bilirrubina directa, en el caso de la perinatal, y al nacimiento en caso de ser embrionaria, que se acompaña de acolia, coluria (síndrome colestásico), y hepatomegalia. El incremento ponderal inicialmente es adecuado, pero se vuelve deficiente con la progresión de la enfermedad. Otros síntomas que dependen del tiempo de evolución son esplenomegalia, sangrado de tubo digestivo por varices esofágicas y gastropatía secundario a hipertensión portal, ascitis, alteraciones del estado de conciencia por encefalopatía, coagulopatía, vómitos, pobre ingesta de alimentos, alteraciones hemodinámicas. Puede haber malformaciones congénitas asociadas en el caso de AVB embrionaria.<sup>4,15</sup>

#### 4.6 Diagnóstico.

La identificación rápida y oportuna de la AVB en neonatos con colestásis es prioritaria, porque el éxito de la portoenterostomía para restaurar el flujo biliar declina con la edad. En el neonato puede resultar difícil hacer el diagnóstico de ictericia secundaria a causa obstructiva, ya que la ictericia fisiológica y la secundaria a alimentación con seno materno pueden encubirla. La presencia de bilirrubina directa mayor de 2 mg/dl, o la presencia de más del 20% de bilirrubina directa de las bilirrubinas totales deben hacer sospechar el diagnóstico. La presentación clínica también puede confundirse con otras causas de colestásis como las infecciosas y las metabólicas.<sup>16</sup>

Las pruebas de laboratorio para evaluar la función hepática son de ayuda, pero no son diagnósticas. Puede haber alteraciones en las pruebas de síntesis hepática (tiempos de coagulación y albúmina). Los marcadores de daño hepatocelular AST y ALT se encuentran ligeros o moderadamente elevados, mientras que los niveles de  $\gamma$ -glutamil transpeptidasa y de fosfatasa alcalina incrementan de forma progresiva así como las bilirrubinas.<sup>16, 17</sup>

La ultrasonografía es útil para investigar causas potenciales de obstrucción anatómica en la vía biliar, y descartar la presencia de otras malformaciones como hígado medial, poliesplenía/asplenía y malformaciones vasculares. La ausencia de vesícula sugiere atresia de vías biliares, pero su presencia no descarta la enfermedad. La presencia en ultrasonido del signo de la "cuerda triangular", es sugestivo de AVB con un valor predictivo negativo y positivo de 97 y 95% respectivamente, este resultado depende de la experiencia de la persona que la aplicará.<sup>18</sup>

La gammagrafía hepatobiliar, mide la captación hepática y la excreción de análogos del ácido iminodiacético hacia el intestino, para mejorar el valor de la prueba se premedica al lactante con fenobarbital 5 días antes del estudio, para mejorar la captación y excreción a través del sistema biliar, la sensibilidad y especificidad se han descrito hasta del 75 y 80%.<sup>19</sup>

La aspiración de líquido duodenal es otra forma indirecta de medir el drenaje extrahepático de bilis. Se coloca una sonda plástica a nivel de duodeno durante 24 hrs., tiempo en el cual se colecta el drenaje duodenal, si no hay presencia de bilis en éste, se considera AVB, su sensibilidad es del 97% y especificidad del 99%.<sup>20</sup>

El examen histopatológico es un componente importante en la evaluación del lactante con colestásis. La biopsia inicial se obtiene de forma percutánea, la presencia de tapones de bilis y proliferación de conductos biliares sugieren altamente la presencia de AVB. En

niños muy pequeños la biopsia hepática puede ser normal, lo que obliga a una segunda biopsia 2 a 3 semanas posteriores.<sup>16</sup>

Cuando los cambios histopatológicos son sugestivos de AVB o cuando no se tiene un diagnóstico de certeza, se debe realizar laparotomía exploradora lo antes posible; esto permite la inspección directa de la vesícula biliar y de todo el sistema extrahepático, lo que ayuda a determinar si hay obstrucción del sistema biliar, el sitio exacto de la obstrucción y de ser necesario restablecer el drenaje biliar en el mismo evento quirúrgico. Para realizar la colangiografía es necesario insertar un catéter dentro de la vesícula biliar con inyección de medio de contraste para documentar la extensión de la obstrucción y las variantes anatómicas de la enfermedad extrahepática.<sup>21</sup>

#### 4.7 Tratamiento

La única opción terapéutica es restablecer el flujo biliar, lo que se logra a través de la realización de una portoenterostomía. Antes del desarrollo de este procedimiento quirúrgico la mortalidad de la AVB era del 100% a 3 años. En los años de 1950 Kasai y Suzuki notaron que un remanente del conducto biliar se encontraba en el tejido fibroso de la porta hepatis lo que les permitió desarrollar la portoenterostomía de Kasai, en la cual el conducto biliar extrahepático fibroso es completamente disecado y una asa intestinal es anastomosada a la superficie disecada en la porta hepatis en forma de Y de Roux.<sup>22</sup> Aunque el procedimiento ha sufrido modificaciones el concepto es el mismo. El hígado y el intestino son movilizados y expuestos, la vesícula biliar y los conductos extrahepáticos son examinados. A pesar de que la portoenterostomía ha sido el tratamiento estándar inicial para la AVB, algunos estudios han reportado que la supervivencia en niños con este procedimiento es de 29% con el hígado nativo a la edad de 10 años, por lo que en la mayoría de los niños se considera un tratamiento paliativo, mientras se espera un trasplante hepático. La falla hepática después del procedimiento de Kasai aparece en promedio a los 4 años de edad.<sup>3,23,24,25.</sup>

El tratamiento médico después del procedimiento de Kasai tiene tres objetivos fundamentales: prevención de colangitis, estimular la excreción biliar y soporte nutricional. Habitualmente se da tratamiento con antibióticos de amplio espectro como TMP/SMZ a base de 5mg/kg/d de TMP por un periodo de 3-12 meses; esta acción disminuye los eventos de colangitis.<sup>26</sup> El ácido ursodesoxicólico a dosis de 10-20 mg/kg/día ha sido utilizado por múltiples centros para mejorar la colestásis, reportándose también mejoría en

los niveles de transaminasas y disminución del prurito, sin embargo existen pocos estudios que documenten la eficacia de esta acción.<sup>27,28</sup> Los corticosteroides también se han utilizado en el periodo postoperatorio sobre todo en hospitales de Japón, en donde se ha observado mejoran la excreción biliar, disminuyendo los niveles séricos de bilirrubinas hasta en un 50%, sin embargo, no hay hasta el momento ensayos clínicos controlados sobre su uso, ni un esquema de tratamiento establecido.<sup>28,29,30</sup> En cuanto al soporte nutricional este debe de iniciar al momento del diagnóstico y consiste en incrementar la ingesta calórica (125% de requerimientos diarios), favorecer el crecimiento y suplementación con vitaminas liposolubles.

#### 4.8 Complicaciones y secuelas.

La complicación temprana más importante es la colangitis bacteriana ascendente. El rompimiento de la barrera a nivel de la porta hepatis permite la penetración de bacterias intestinales dentro del sistema biliar. El tratamiento oportuno de esta complicación es esencial para prevenir esclerosis y pérdida de la función de los conductos biliares intrahepáticos. Se debe de sospechar en colangitis con los siguientes síntomas: fiebre, ictericia, elevación de las bilirrubinas, dolor generalizado o en el cuadrante superior derecho del abdomen, incremento súbito del prurito. Tiene una incidencia del 40 al 60% posterior a la cirugía de Kasai y se recomienda su tratamiento con cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos, o bien imipenem o meropenem combinada con cilastatina. Si la fiebre persiste por más de 48hrs. y las pruebas de función hepática no mejoran se debe iniciar tratamiento con corticoesteroide intravenoso por 5 días.<sup>4,31,32</sup> La complicación tardía que desarrolla la mayoría de los sobrevivientes de AVB es la hipertensión portal en un 34 a 76% de los pacientes. Las manifestaciones clínicas pueden ser hepatomegalia, hígado pequeño, hipersplenismo, varices esofágicas, gastropatía hipertensiva y sangrado de tubo digestivo en un 20 a 60%;<sup>33</sup> síndrome hepatopulmonar descrito hasta en 40%<sup>34</sup> y raramente carcinoma hepatocelular.<sup>4, 16</sup>

#### 4.9 Factores pronósticos.

Si la operación de Kasai no se realiza en los pacientes con AVB, la mortalidad a 1 año será del 50 a 80% y a 3 años del 90 a 100%.<sup>35</sup> El éxito de la operación de Kasai depende de la edad de realización de la cirugía, con 30 a 40% de supervivencia a 10 años si se realiza antes de los 90 días de vida; en Japón se han dado reportes hasta de 60% de supervivencia a

10 años si la cirugía se realiza antes de los 60 días de vida. Por lo tanto la edad de realización de la cirugía de Kasai es el factor pronóstico más importante en la evolución de los pacientes con AVB, a menor edad de realización de la cirugía incrementa la sobrevida de la siguiente forma: antes de los 60 días del 57%, de los 61 a 70 días 41%, de 71 a 90 días 30% y más de 90 días 13% a 10 años.<sup>14, 36, 37</sup>

El grado de fibrosis encontrado al momento de la cirugía de Kasai es un factor pronóstico, algunos estudios se han limitado a relacionar el grado de fibrosis con la edad del paciente, sin embargo, hay estudios que reportan que independientemente de la edad el grado de afección hepática es importante, así los lactantes con fibrosis severa y cirrosis tienen peor sobrevida, a 2 años sólo del 18% y a 10 años del 0% con hígado nativo.<sup>36,38</sup>

La experiencia del equipo quirúrgico también es importante para el pronóstico de este enfermedad, se demostró que en los centros hospitalarios que reciben más de 5 casos por año de AVB, el porcentaje de éxito en el drenaje de la cirugía de Kasai fue de 55% contra 27% de los centros con menor número de pacientes, lo que influye en la sobrevida, reportándose de 62% contra 14% a 5 años con hígado nativo.<sup>4, 39</sup>

El tiempo en que se logra disminuir las cifras séricas de bilirrubinas totales por debajo de 2mg/dl es otro factor pronóstico, aproximadamente el 55 a 60% de los pacientes sometidos al procedimiento de Kasai logran mantener estos niveles en 3 a 6 meses después de la cirugía, a diferencia de los pacientes que no logran estas cifras, la sobrevida se ha estimado del 89% contra 51% a 5 años y a 12 años con hígado nativo de 53% contra 9%.<sup>37, 40, 41</sup>

Se sabe que los episodios de colangitis deterioran la reserve hepática, y se ha estudiado como factor pronóstico, observándose que 59 a 77% de los pacientes con operación de Kasai desarrollan esta complicación, y que los pacientes con sobrevida menor a 5 años tienen hasta 45% más eventos de colangitis que aquellos con mayor sobrevida, con un OR de 1.16 para mala evolución en caso de presentar eventos de colangitis temprana (antes de los 6 meses de realizada la cirugía de Kasai).<sup>32,36</sup>

Otros factores pronósticos se han tratado de demostrar en la AVB sin embargo por ser poco clínicos no han sido difundidos como las concentraciones séricas de ácido hialurónico, de procolágena III y colágena IV, el índice de resistencia de la arteria hepática, la excreción urinaria de ácido D-glucórico. El tamaño de los conductos hepáticos a nivel de la porta hepatis también se ha considerado sin embargo, en estudios recientes se ha dejado en duda su importancia.<sup>4</sup>

#### 4.10 Asociación de AVB y CMV.

Se sabe que la infección congénita del CMV ocurre en 0.5 a 22% de todos los nacidos vivos. La infección intrauterina por CMV puede ocurrir hasta en 50% de los casos en que la madre sufre una infección primaria durante el embarazo y 15% de estos niños presentarán enfermedad evidente al nacimiento. El espectro de la enfermedad clínica es muy amplio y en 90% de los casos es asintomático. El cuadro clínico clásico es microcefalia, coriorretinitis, calcificaciones cerebrales y periventriculares, hepatoesplenomegalia, ictericia, neumonía, plaquetopenia y puede causar la muerte en las primeras semanas de vida, lo cual es poco frecuente; se ha observado sordera en 15% de los pacientes asintomáticos. La infección perinatal en su mayoría es asintomática y la frecuencia de adquisición varía con el origen de la infección viral en donde se observa infección en 10% de los niños con madres que excretan el virus por orina, 40% con afección de cuello uterino, y 60% en los alimentados al seno materno de madres que excretan CMV, otra forma de adquirir la enfermedad es por medio de transfusiones sanguíneas. La enfermedad sintomática es muy rara y ocurre principalmente en recién nacidos de bajo peso, las principales manifestaciones son neumonía intersticial, hepatitis, y exantema.<sup>42</sup>

El diagnóstico de enfermedad por CMV se puede realizar a través de diversos estudios como la serología con medición de IgG e IgM con sensibilidades y especificidades variables y utilizadas principalmente para infección antigua; ensayo shell vial con sensibilidad del 8-63% y especificidad del 86-88% que denota enfermedad activa; PCR con sensibilidad del 50-100% y especificidad del 35-91%, sin embargo esta prueba no tiene la capacidad de discernir entre infección activa o anterior; Antigenemia con sensibilidad de 50-83% y especificidad del 71-80% que puede diferenciar entre infección activa y antigua, y la histopatología con inmunohistoquímica con sensibilidad del 84% y especificidad del 97% que demuestra enfermedad activa.<sup>43</sup>

Dentro de las probables causas de síndrome colestásico en el periodo neonatal se incluye a la AVB y la infección por CMV, siendo éste el virus mayormente implicado. Por muchos años la infección por CMV se ha propuesto como causa probable en la fisiopatogenia de la AVB, ya que una proporción de lactantes con esta enfermedad y pacientes con hepatitis neonatal son infectados con este virus. Hay estudios recientes que muestran un alta prevalencia de anticuerpos contra CMV en madres de pacientes con AVB, y DNA de CMV

se ha encontrado en los hígados de pacientes con AVB hasta en un 50%. Sin embargo otros estudios no han podido confirmar estos resultados.<sup>4</sup>

La asociación entre AVB y CMV puede interpretarse de varias formas: puede ser el agente causal, puede ser un factor que no inicia pero agrava la colestásis, o puede ser simplemente un agente presente pero sin causar enfermedad. Hasta el momento no se conoce la relación exacta entre ambos, por lo que se ha considerado importante, pensando en la primera y segunda interpretación el dar tratamiento antiviral en los pacientes con AVB e infección concomitante por CMV. En estudios que no son ensayos clínicos se ha observado mejoría en cuanto a las pruebas de función hepática y disminución de la replicación viral con el tratamiento con ganciclovir en niños con hepatitis por CMV en más del 60%, en incluso se reporta mejoría en niños con AVB.<sup>44,45,46</sup>

El citomegalovirus tiene afinidad principalmente por las células del epitelio de los conductos biliares en donde provoca cuerpos de inclusión citomegálica, también puede producir estos cambios en los hepatocitos y células de Kupfer, otros cambios histopatológicos son éstasis biliar, inflamación, fibrosis, proliferación de conductos y transformación gigantocelular.<sup>47</sup>

Durante el estudio de síndrome colestásico en este Hospital se investiga la presencia de infección por CMV, y hemos observado casos de AVB en asociación con esta infección, la evolución de estos niños no es favorable a pesar de dar a los pacientes tratamiento antiviral, presentando complicaciones e incluso la muerte antes del año de edad, comportándose como los pacientes no derivados, por lo que consideramos necesario analizar si la infección por CMV en la AVB más que un factor causal, puede ser considerado como un factor de mal pronóstico y menor sobrevida.

## **5. JUSTIFICACION.**

La AVB es la principal causa de trasplante hepático en niños y de colestásis obstructiva en la etapa de lactante. En nuestro Hospital tenemos 4 a 6 casos por año, de los cuales se logran derivar oportunamente con el procedimiento de Kasai el 80% de los pacientes. Además, el Hospital de Pediatría, es uno de los pocos Centros Hospitalarios en México en donde se realiza trasplante hepático en la edad pediátrica, por lo que consideramos importante describir la evolución de los niños con esta enfermedad.

De forma observacional hemos identificado que los pacientes con diagnóstico de AVB portadores de enfermedad concomitante por citomegalovirus presentan peor evolución a pesar de recibir tratamiento antiviral (ganciclovir), y ser derivados tempranamente con la cirugía de Kasai. Pocos reportes en la literatura hablan de la relación de la enfermedad concomitante por CMV y AVB en la evolución de la enfermedad, limitándose a tratar de establecer una relación causal.

Por lo anterior consideramos es de relevancia tratar de identificar si la infección por CMV en pacientes con AVB influye en el pronóstico y evolución de ésta enfermedad, y de ser así, tratar de implementar medidas que lleven a su mejor tratamiento.

## 6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que hemos observado que los pacientes con AVB y enfermedad concomitante por CMV tienen una mala evolución, es nuestro interés estudiar si esta infección es un factor de mal pronóstico en la evolución de pacientes con diagnóstico de AVB. Para que el principal factor pronóstico que es la edad no influya en nuestro estudio, se incluirán exclusivamente pacientes a quienes se haya realizado la derivación de Kasai antes de los 90 días de vida.

Consideramos importante analizar los factores pronósticos en nuestra población con AVB ya que es nuestro Hospital un Centro de realización de trasplante hepático, y es precisamente la AVB la principal causa de trasplante hepático en niños.

### Pregunta de Investigación

¿ Será la enfermedad concomitante por citomegalovirus un factor de mal pronóstico para muerte antes del año de edad en pacientes con atresia de vías biliares a quienes se ha realizado de forma oportuna derivación de Kasai?.

## **7. HIPOTESIS**

La enfermedad concomitante por citomegalovirus en pacientes con atresia de vías biliares será un factor de mal pronóstico para muerte antes del año de edad a pesar de la derivación de Kasai antes de los 90 días de vida.

## 8. OBJETIVOS.

### 8.1 Objetivo general:

Identificar si la enfermedad concomitante por citomegalovirus disminuye la sobrevida a un año de edad en los pacientes con AVB derivados con procedimiento de Kasai .

### 8.2 Objetivos específicos.

Describir la incidencia de la infección por CMV en nuestra población de pacientes con AVB.

Identificar la sobrevida global de los pacientes con AVB diagnosticados en esta unidad en los últimos 5 años.

Comparar la sobrevida a un año en los pacientes con diagnóstico de AVB derivados de forma oportuna con cirugía de Kasai con y sin enfermedad concomitante por citomegalovirus.

Analizar otros factores pronósticos ya descritos en nuestra población: prolongación de la ictericia, hallazgo histopatológico al momento de la derivación de Kasai, tipo de atresia de vías biliares, presencia de colangitis.

## **9. MATERIAL Y METODOS.**

9.1 Tipo de estudio: cohorte histórica

9.2 Lugar de estudio: Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, Departamento de Gastroenterología.

9.3. Periodo de estudio: de enero del 2000 a diciembre del 2004

9.4. Población de estudio: lactantes con diagnóstico de atresia de vías biliares atendidos en este Hospital.

9.5 Criterios de selección

9.5.1 Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares

Pacientes con derivación de Kasai antes de los 90 días de vida extrauterina

9.5.2 Criterios de exclusión:

Pacientes no operados en este hospital

Pacientes en quienes no se haya estudiado infección por CMV.

9.5.3 Criterios de eliminación:

Pacientes que no se encuentre su expediente en el archivo del hospital.

9.6 Tipo de muestreo: no probabilístico por conveniencia

9.7 Tamaño de la muestra: la cohorte completa de niños con diagnóstico de AVB de los últimos 5, se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

9.8 Descripción del estudio:

Se realizó un estudio de cohorte histórica de los pacientes con diagnóstico de AVB de los últimos 5 años de este Hospital. Se llevó a cabo la revisión de las hojas de alta hospitalaria del Hospital de los últimos 5 años y se registraron todos los pacientes con diagnóstico de AVB, posteriormente se buscarán los expedientes de los pacientes, y se registrarán las variables de estudio en la hoja de captación de datos (apéndice 1), para proceder a realizar el análisis estadístico. Se excluirán a los pacientes operados después de 90 días de vida y a los operados en otros centros hospitalarios para evitar estas variables de confusión en el estudio. El estudio se realizó sólo de los últimos 5 años ya que por depuración de los expedientes no contamos con los expedientes de fechas previas. Se analizó como punto final la presencia de muerte o transplante hepático.

9.9 Análisis de resultados.

Se utilizó estadística descriptiva para las variables universales, porcentajes para el número de pacientes con afección por CMV y sin ella; para la edad al momento de la cirugía, tiempo que persistió la ictericia posterior a la cirugía de Kasai, hallazgos histopatológicos en la biopsia, eventos con colangitis posterior a la cirugía de Kasai se utilizaron medidas de tendencia central. Se calcularon riesgos relativos para cada una de las variables de estudio. Finalmente se realizaron curvas de Kaplan-Meier para reportar la supervivencia global de la cohorte de pacientes con AVB en los últimos 5 años en este hospital, y log rank para comparar los grupos.

#### 9.10 Recursos humanos y técnicos.

Se necesitó del tesista, tutor y asesor metodológico para análisis de resultados. Además del apoyo del personal del archivo clínico. Como recursos materiales equipo de cómputo, el paquete estadístico SPSS, y papelería. Se presentaron los resultados en el Congreso Nacional de Gastroenterología del 2006 para la difusión de los resultados. Los recursos financieros se cubrieron por los investigadores.

#### 9.11 Implicaciones éticas.

Por ser un estudio observacional analítico, en donde no se realizó ninguna maniobra, y sólo se recolectaron los datos de los expedientes no fue necesario solicitar consentimiento de los padres. El estudio se rigió por el Reglamento de Investigación en Salud.

## 10. DEFINICION DE VARIABLES.

### 10.1 Variables generales:

- Género: Es una variable cualitativa, nominal, dicotómica. Se evaluará en femenino, masculino o indiferenciado. Se determinará género al fenotipo de acuerdo a los genitales externos del paciente.
- Peso al nacer: variable cuantitativa numérica continua. Se medirá en gramos. Se define como el peso en gramos medido al nacimiento y se obtendrá de la historia clínica.

### 10.2 Variables principales:

#### 10.2.1 Variables Independientes:

- Enfermedad por citomegalovirus: variable cualitativa, nominal, dicotómica. Se evaluará en si esta o no presente. Se definirá como diagnóstico de certeza de enfermedad por citomegalovirus a la presencia de cuerpos de inclusión citomegálica en la biopsia hepática, o presencia de antigenemia positiva. Como diagnóstico de probabilidad a la presencia de IgM elevada en su valor de corte normal, o IgG elevada más de 4 veces su valor de referencia inicial, más la presencia de datos clínicos de enfermedad como son: fiebre, adenopatias, exantema, hepatitis y neumonitis
- Atresia de vías biliares: Variable cualitativa nominal dicotómica. Se evaluará en si esta o no presente. Se considerará AVB a la presencia de síndrome colestásico de inicio en los primeros 3 meses de vida extrauterina, en el que por laparotomía exploradora y colangiografía transquirúrgica se corroboró ausencia parcial o total de las vías biliares extrahepáticas, con datos por biopsia hepática compatibles.

#### 10.2.2 Variables dependientes

- Muerte: variable cualitativa, nominal, dicotómica. Se medirá en si ocurrió o no ocurrió durante el estudio. Se definirá como el cese de las funciones vitales.
- Transplante hepático: variable cualitativa, nominal, dicotómica. Se medirá si se realizó o no se realizó durante el periodo de estudio. Se define como la sustitución del hígado nativo por un hígado parcial o total de otro individuo, para suplir el funcionamiento del órgano.

### 10.2.3 Variables confusoras

- Derivación de Kasai: variable cualitativa, nominal dicotómica. Se evaluará en si se realizó o no se realizó. Se define como el procedimiento quirúrgico en el cual el conducto biliar extrahepático fibroso es completamente disecado y una asa intestinal es anastomosada a la superficie disecada en la porta hepatis en forma de Y de Roux.
- Drenaje biliar: variable inicialmente cuantitativa numérica continua, que se medirá en días que tardó el paciente en alcanzar niveles séricos de bilirrubinas totales menores de 2mg/dl después del procedimiento de Kasai, y que posteriormente se dicotomizará en si drenó o no drenó, es decir si alcanzo niveles séricos de bilirrubinas totales menores a 2mg/dl antes de los 3 meses postquirúrgicos.
- Eventos de colangitis: variable cuantitativa numérica discreta, se medirá en número de eventos de colangitis. Se definirá colangitis a la presencia de fiebre, incremento en los niveles basales de cada paciente de bilirrubinas totales, que puede acompañarse o no de dolor abdominal, aumento del perímetro abdominal y otros datos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: alteraciones en la cuenta de leucocitos, alteraciones en la frecuencia cardiaca, en la frecuencia respiratoria.
- Presencia de cirrosis en la biopsia hepática tomada al momento de la derivación de Kasai: Variable cualitativa, nominal, dicotómica. Se evaluará en si esta o no presente. Se considerará cirrosis a la presencia o no de formación de puentes de fibrosis entre los espacios porta con formación de nódulos de regeneración reportado en la biopsia hepática.
- Presencia de otras malformaciones congénitas. Variable cualitativa, nominal. Se evaluarán en si están o no presentes. Se considerará malformación congénita a la alteración en la morfogénesis de cualquier otro órgano.
- Tratamiento para la enfermedad por citomegalovirus: Variable cualitativa, nominal, dicotómica. Se evaluará en si se dio o no se dio. Se considerará que si se dio tratamiento cuando este haya sido adecuado, 21 días de ganciclovir parenteral, se considerará que no se dio tratamiento si este no se prescribió, o no fue el adecuado.

## 11. RESULTADOS.

Se presentaron 31 casos de AVB en el periodo de estudio, y se encontraron los datos de 30 pacientes. A 3 pacientes no se realizó derivación de Kasai por ser mayores de 120 días al momento del diagnóstico, el 85% de los pacientes fueron derivados con cirugía de Kasai antes de los 90 días de vida. La sobrevivida a 5 años en esta cohorte fue de 46.26%, tomando en cuenta la vida con hígado nativo, 3 pacientes recibieron transplante hepático de donador cadavérico y 7 fallecieron. Gráfica 1. En 2 pacientes se presentaron malformaciones congénitas asociadas: malformación anorrectal alta y otro atresia intestinal tipo III, ambos corregidos quirúrgicamente sin complicaciones, y por el escaso número de pacientes con esta variable no se analizó como factor pronóstico. Todos los pacientes después de la cirugía de Kasai recibieron profilaxis antibiótica con TMP/SMZ. En todos los pacientes se investigó enfermedad concomitante por CMV. Las características de la cohorte se muestran en la tabla I.

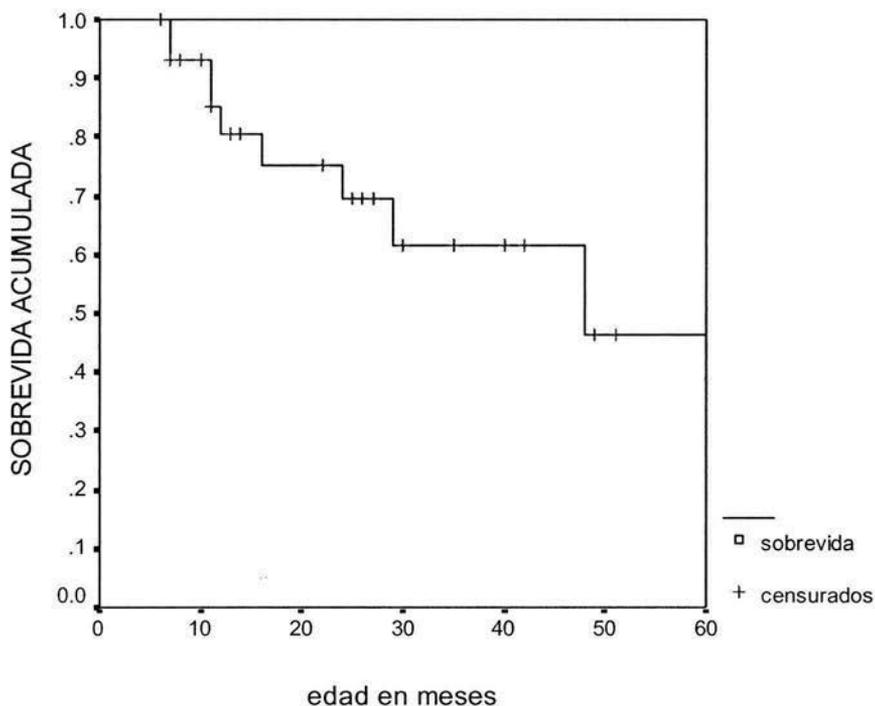
TABLA I.

Características clínicas de 30 pacientes con diagnóstico de AVB en el periodo de enero del 2000 a noviembre del 2004.

<b>N</b>	<b>30</b>
Sexo femenino	86.7%
Peso al nacer*	3234±316 (grs.)
Malformaciones congénitas asociadas	6.7%
Enfermedad por CMV	20%
Muerte o transplante hepático	33.3%
Cirugía de Kasai antes de 90 días de vida	85.2%
Edad de Cirugía de Kasai*	83±21 (días)
Peso al momento de la cirugía*	4563±628 (grs.)

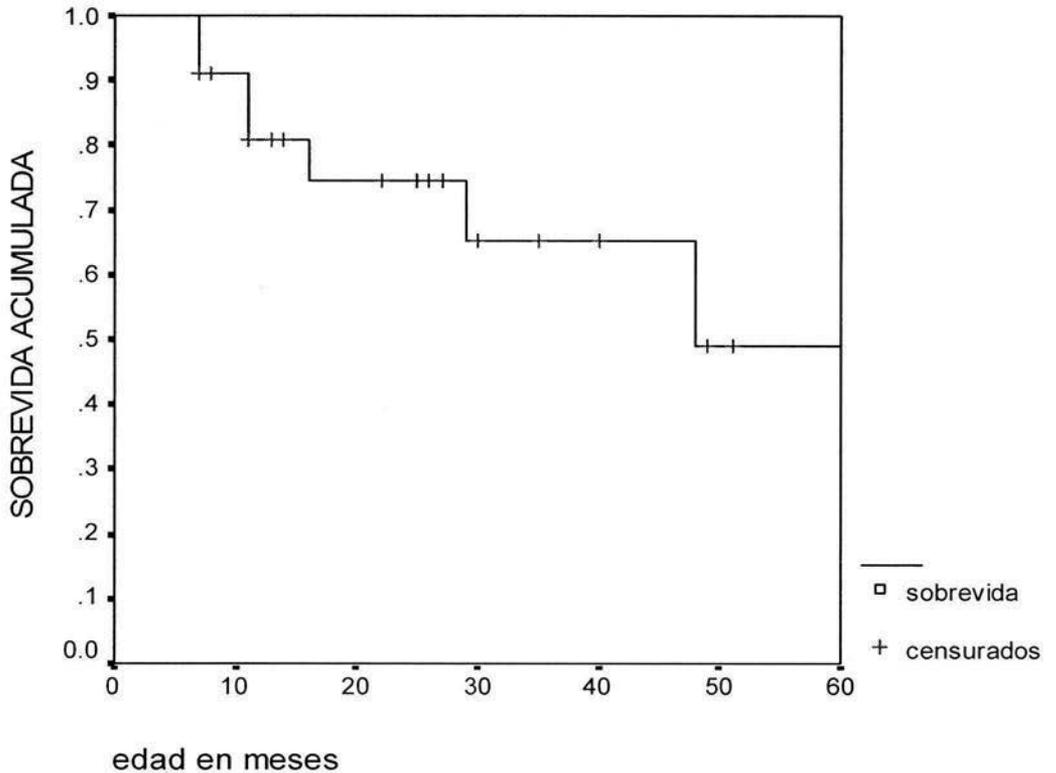
\*Resultados expresados en media y desviación estándar.

GRAFICA I. CURVA DE SOBREVIDA A 5 AÑOS EN PACIENTES CON AVB EN EL PERIODO DE ENERO DEL 2000 A NOVIEMBRE DEL 2004.



De esta cohorte de pacientes se seleccionaron para el estudio aquellos a quienes se realizó la derivación de Kasai antes de los 90 días de vida y operados en este Hospital para evitar que estas 2 variables intervinieran en nuestro análisis, quedando en el grupo de estudio 22 pacientes. Se encontró 81% de pacientes del sexo femenino, con edad media al momento de la cirugía de Kasai 76 días (intervalo 43-90), 6 pacientes el 27.3% con enfermedad concomitante por CMV corroborada por IgM y antigenemia en algunos casos. Ameritaron transplante hepático 3 pacientes y fallecieron sin transplante 5 pacientes, es decir el 34.4% de los pacientes en el periodo de estudio no sobrevivieron con hígado nativo. La sobrevivida de este grupo de pacientes fue a 5 años de 48.95%. Gráfica 2.

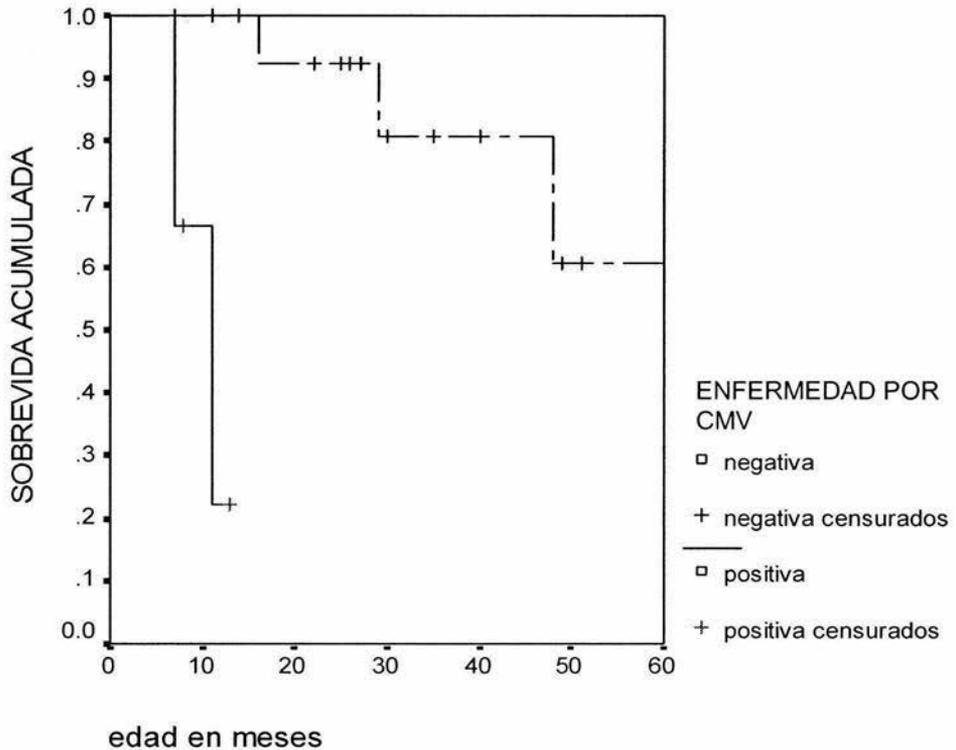
GRAFICA 2. SOBREVIDA A 5 AÑOS EN PACIENTES CON AVB OPERADOS ANTES DE LOS 90 DIAS DE VIDA.



Se analizó la enfermedad por CMV como factor de mal pronóstico para muerte antes del año de edad, todos los pacientes recibieron tratamiento con ganciclovir, 4 de ellos con 21 días parenteral, y 2 con 14 días parenteral y 7 oral, sin observaron efectos adversos, ni diferencias en cuanto a la evolución por el manejo. Observamos que de 5 pacientes que fallecieron antes del año de edad, 4 tenían infección por CMV. Actualmente de los 6 pacientes con infección por CMV del grupo de estudio un paciente vive a los 15 meses de edad, y otro tiene 8 meses de edad, ambos con datos de falla hepática. El RR para la infección de CMV y muerte antes del año de edad fue de 10.67 (IC 95% 1.47-77.28) y

valor de p 0.009. La sobrevida a 1 año de edad e infección por CMV fue de 22% contra 95.4% de los pacientes no infectados. Gráfica 3.

GRAFICA 3. SOBREVIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR CMV Y AVB.



También se analizó la enfermedad concomitante por CMV como factor de mal pronóstico en la sobrevida a 5 años del hígado nativo, en donde encontramos un RR para muerte o trasplante hepático de 2.67 (IC 95% 0.96-7.40) p 0.136. Con sobrevida a 5 años de los pacientes sin enfermedad por CMV del 61%, no fue posible comparar la sobrevida a 5 años de los pacientes con infección por CMV ya que hasta el momento ningún paciente ha sobrevivido más de 15 meses. Gráfica 3.

Otras variables estudiadas para sobrevida a 5 años del hígado nativo, tomando en cuenta como punto final el trasplante hepático o la muerte del paciente fue el periodo de ictericia prolongada en donde encontramos un RR de 2.5 (IC 95% 0.64-9.77) y p 0.204. La sobrevida a 5 años fue de 35% en los pacientes con ictericia prolongada contra 66% en los pacientes con disminución de bilirrubinas antes de los 3 meses de edad. Gráfica 4.

También se analizó el reporte de la biopsia tomada durante la derivación de Kasai, ninguna fue reportada como normal, en 9 se reportó cirrosis de leve a moderada (22.2%), el RR calculado es de 10.11 (IC95% 1.49-68.64) y p 0.001. La sobrevida a 5 años fue de 19% de los pacientes con reporte de cirrosis contra 67% con reporte de fibrosis. Gráfica 5.

Finalmente analizamos la presencia de cuadros de colangitis después de la cirugía de Kasai con RR de 0.58 (IC 95% 0.15-2.24), p 0.65. Sin embargo en la sobrevida a 5 años si observamos diferencias, en los pacientes con cuadros de colangitis fue de 28% contra 85% en aquellos que no presentaron ningún cuadro. Gráfica 6.

Los datos de las variables de estudio se resumen en la Tabla 2.

Se intentó analizar el tipo de atresia de vías biliares, el tamaño de los conductos hepáticos a nivel de la porta hepatis, y el tratamiento con ganciclovir, pero por no contar con los datos completos en más 20% de la población de estudio, u obtener casillas con cero pacientes para el cálculo de RR no se llevó a cabo. Cabe mencionar que no se pudo tampoco analizar la presencia de hipoacusia ya que sólo 3 pacientes contaban con potenciales auditivos evocados.

**TABLA 2. VARIABLES ESTUDIADAS COMO FACTOR PRONOSTICO EN LA SOBREVIDA DE PACIENTES CON AVB OPERADOS ANTES DE LOS 90 DIAS DE VIDA.**

<b>Variable de estudio</b>	<b>RR</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>p*</b>
Enfermedad por CMV <sup>+</sup>	10.67	1.47-77.28	0.009
Enfermedad por CMV <sup>£</sup>	2.67	0.96-7.40	0.136
Biopsia con cirrosis al momento de la cirugía <sup>£</sup>	10.11	1.49-68.64	0.001
Ictericia prolongada <sup>£</sup>	2.50	0.64-9.77	0.20
Colangitis postquirúrgica <sup>£</sup>	0.58	0.15-2.24	0.65

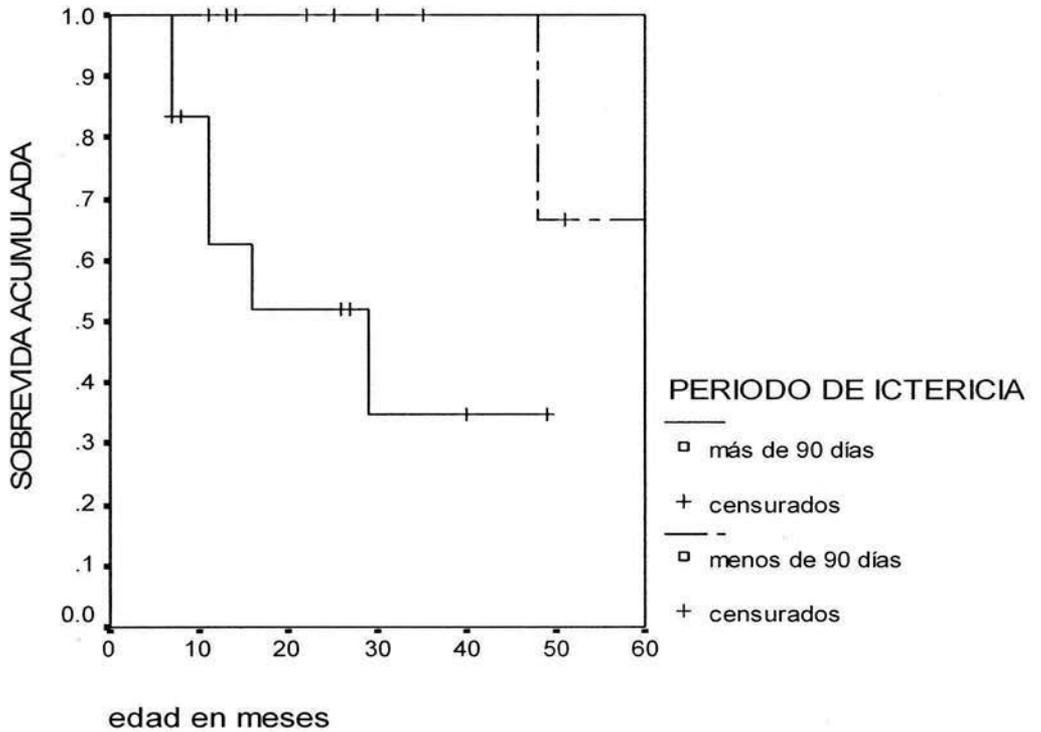
\*Se utilizó prueba exacta de Fisher

+ Variable estudiada para sobrevida a 1 año de edad

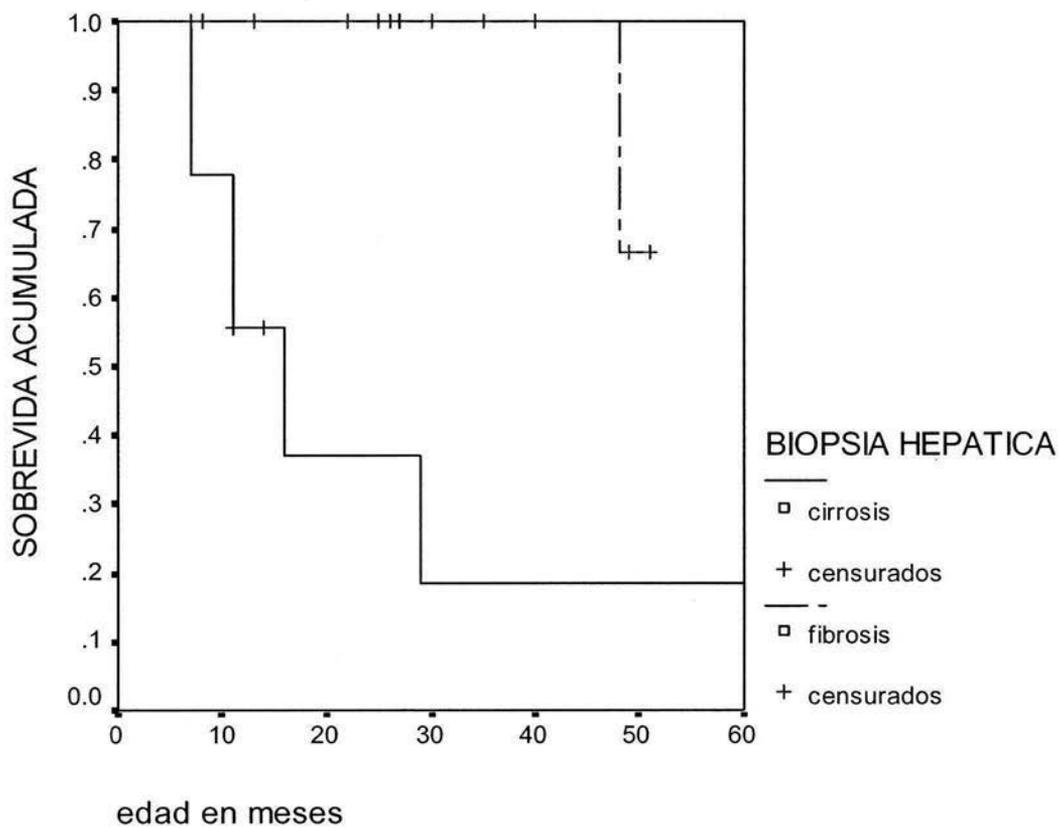
£ Variables estudiadas para sobrevida a 5 años de edad.

GRAFICAS DE SOBREVIDA.

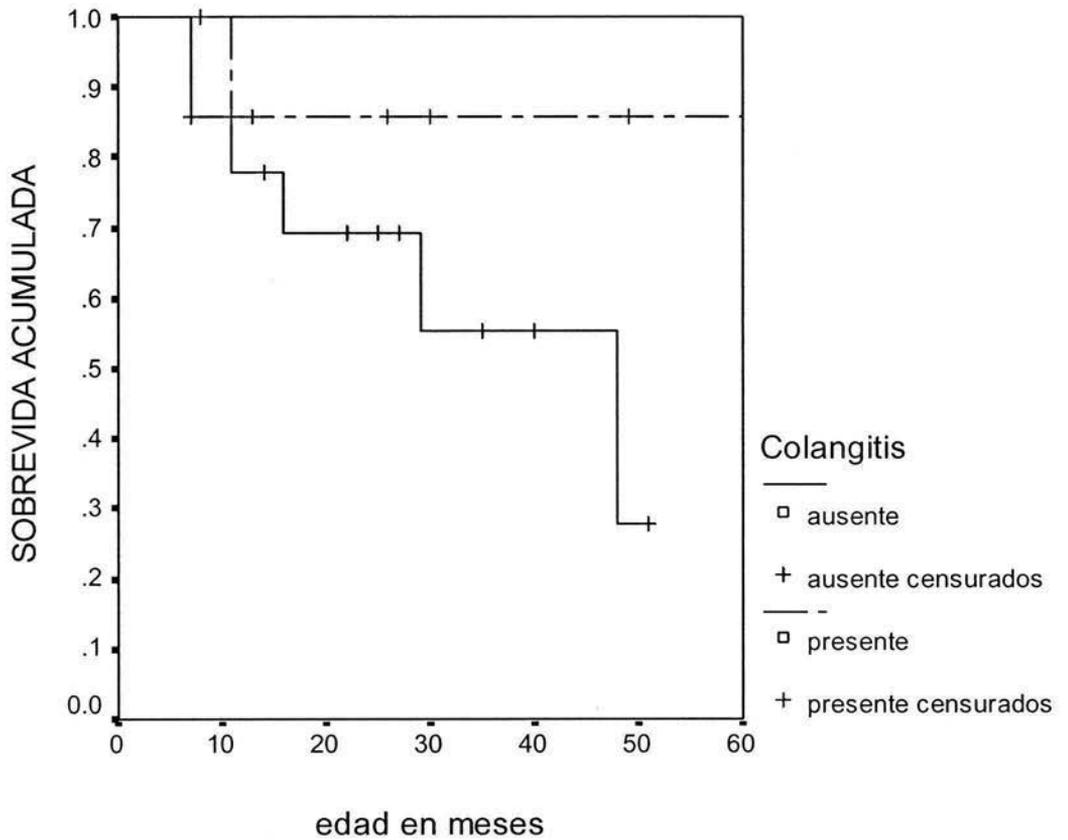
GRAFICA 4. SOBREVIDA A 5 AÑOS DE NIÑOS CON Y SIN ICTERIA POR MAS DE 3 MESES DE LA CIRUGIA DE KASAI.



GRAFICA 5. SOBREVIVENCIA A 5 AÑOS DE NIÑOS CON CIRROSIS Y FIBROSIS EN LA BIOPSIA TOMADA DURANTE LA CIRUGIA DE KASAI.



GRAFICA 5. SOBREVIDA A 5 AÑOS DE NIÑOS CON Y SIN EVENTOS DE COLANGITIS POSTERIOR A LA CIRUGIA DE KASAI.



## 12. DISCUSION.

La sobrevida de nuestros pacientes es similar a la reportada en algunos centros hospitalarios Europeos y Norteamericanos, sin embargo, la reportada en centros Japoneses es superior a otras series, hasta de 60% con hígado nativo a 10 años, esto es por lo temprano que se realiza el diagnóstico de AVB en aquél país, y por lo tanto la pronta realización de la cirugía de Kasai.

En este estudio observamos, que aún hay pacientes que se refieren a este Centro Hospitalario muy tardíamente, en quienes incluso ya no se intenta la cirugía derivativa. Por lo anterior consideramos de gran importancia la implementación de las medidas para la identificación y derivación oportuna de los pacientes con síndrome colestásico en la etapa de lactante, sobre todo en las unidades de primer contacto, que es a donde inicialmente acuden las madres para la revisión de sus hijos.

Sólo se encontraron 2 casos con malformaciones congénitas asociadas, es decir, sólo el 6% de los pacientes de la cohorte completa, lo que nos hace considerar que probablemente se trató en estos 2 casos de AVB congénita. Esta cifra es menor a la reportada en otros centros, en donde llega a ser hasta del 15%.

También observamos que no todos los pacientes cuentan con biopsia a nivel de la porta hepatis, lo que impide que analicemos otros factores pronósticos como el tamaño de los conductos biliares.

El abordaje de los pacientes con colestásis en nuestro Hospital incluyó en el 100% de los casos búsqueda intencionada de enfermedad concomitante por CMV, lo que facilitó el estudio. En ninguno de los casos, el reporte de histopatología reportó lesiones por inclusión citomegálica en hígado. El diagnóstico de certeza a través de antigenemia se logró en 3 pacientes, en el resto fue de probabilidad ante la presencia de IgM elevada y datos clínicos de enfermedad por CMV.

Este es el primer estudio que analiza la enfermedad concomitante por CMV como un factor de mal pronóstico en la evolución de los niños con AVB, en donde observamos una clara relación de este factor con mortalidad a un año de edad por los valores de RR con IC y p significativas a pesar del tamaño de muestra. También se observa una relación, con RR significativo, aunque con valor de p mayor de 0.05 (probablemente por el pequeño tamaño de la muestra) entre la enfermedad por CMV y la sobrevida del hígado nativo a 5 años en este grupo de pacientes.

La presencia de cirrosis en este estudio también mostró una relación significativa tanto del RR como los IC y valores de p, con mal pronóstico a 5 años en los niños operados de Kasai y AVB, independientemente de la edad oportuna de la derivación, lo que concuerda con algunos reportes de la literatura internacional.

La presencia de ictericia prolongada, también mostró una relación con el RR, pero nuevamente con p no significativa, también lo consideramos por el pequeño tamaño de muestra, sin embargo en otros estudios se ha demostrado su relevancia. Esta variable podría no ser del todo independiente de otras analizadas como lo es la misma enfermedad por CMV, los cuadros de colangitis, y la presencia de cirrosis al momento de la biopsia hepática, por lo que los resultados deben ser tomados con cautela.

La presencia de colangitis posterior a la cirugía de Kasai en nuestro estudio no fue significativa, pero hay estudios que demuestran su importancia en la evolución de los pacientes. Consideramos estas variables deben ser analizadas con mayor número de pacientes.

No todos los pacientes contaban con estudios de gabinete para descartar daño auditivo ni daño neurológico, y sólo 5 pacientes con enfermedad por CMV contaban con valoración oftalmológica en la revisión del expediente clínico. Actualmente, ya que 4 pacientes han fallecido no es posible retomar estos estudios, pero consideramos importante realizarlos en los pacientes que sobreviven.

## 12. CONCLUSIONES.

En este estudio observamos que la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de AVB a 5 años independientemente de los factores pronósticos y edad de la cirugía de Kasai fue de 46.26%. El 10% de los pacientes recibieron transplante hepático de donador cadavérico.

De los factores de riesgo estudiados, encontramos que la infección por CMV influye en la sobrevida a 1 año de edad, con RR de 10.67, con IC y p significativos. También influye en la sobrevida a 5 años del hígado nativo con RR de 2.67, aunque la p y los IC no fueron significativos, probablemente por el tamaño de la muestra. Otra variable que resulto significativa en la sobrevida a 5 años fue la presencia de cirrosis al momento de la biopsia hepática tomada durante la cirugía de Kasai, con RR de 10.11 e IC y p significativas. La presencia de ictericia prolongada tiene relación con RR de 2.5, sin embargo los IC y la p tampoco fueron significativos, consideramos también por el tamaño de muestra. La presencia de colangitis posterior a la cirugía de Kasai no tuvo relación en este estudio con la sobrevida a 5 años.

Concluimos que la infección por CMV debe ser considerada como un factor de mal pronóstico para muerte antes del año de edad, en los pacientes con diagnóstico de AVB, y que los pacientes con esta infección, a pesar de ser derivados oportunamente tienen una evolución parecida a la reportada en la literatura de los pacientes no derivados antes de los 90 días de vida. La presencia de cirrosis en la biopsia hepática, independientemente de la edad de la cirugía, también debe ser considerada como un factor de mal pronóstico para la sobrevida a 5 años de los niños con AVB y cirugía de Kasai.

Deben realizarse estudios con mayor número de pacientes para tratar de demostrar con mayor fortaleza estas asociaciones.

El diagnóstico y tratamiento de los niños con AVB debe ser multidisciplinario, y se debe dar mayor capacitación en cuanto a la importancia del diagnóstico y derivación oportuna de estos pacientes en los médicos de primer contacto. También se debe dar énfasis en la educación y recapitación de los médicos de hospitales de 2º y 3er nivel de atención en el seguimiento de los niños con AVB y en los niños con infección por CMV, para mejorar su pronóstico y calidad de vida.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

# ANEXOS

## Hoja de recolección de datos

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

No. de filiación: \_\_\_\_\_ Edad actual o de defunción: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_ Sexo: Fem ( ) Masc ( )

Diagnósticos: \_\_\_\_\_

Fecha de realización cirugía de Kasai: \_\_\_\_\_

Infección por CMV: No ( ) Si ( )

A través de que método se realizó el diagnóstico de infección por CMV

- Certeza: Antigenemia positiva ( ) Hallazgo histopatológico positivo ( )
- Probabilidad: IgM elevada ( ) Fiebre mayor de 38°C no explicada por otra causa ( )  
Linfadenopatías ( ) Hepatitis ( ) Neumonitis ( )

Recibió tratamiento: \_\_\_\_\_

Por cuanto tiempo: \_\_\_\_\_

Presentó efectos adversos por el tratamiento: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Otras malformaciones congénitas asociadas: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

¿Cuánto tiempo después de la cirugía de Kasai se presentaron niveles séricos de bilirrubina menores de 2mg/dl? \_\_\_\_\_

¿Cuántos episodios de colangitis ha presentado? \_\_\_\_\_

¿Cuál fue el reporte de la biopsia hepática? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Fecha de última evaluación: \_\_\_\_\_

Resultados de los siguientes estudios en la última evaluación:

Albúmina (g/dl): \_\_\_\_ TP y TTP: \_\_\_\_\_ BT: \_\_\_\_ BD: \_\_\_\_ INR \_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Peso en percentilas o DS por debajo de lo esperado para su edad: \_\_\_\_\_

**15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:**

ACTIVIDAD	MAY 2004	JUN 2004	JUL 2004	AGOS 2004	SEPT 2004	OCT 2004	NOV 2004	DIC 2004	ENE 2005	FEB 2005	MAR 2005	ABRIL 2005	MAY 2005	JUN 2005	JUL 2005
BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA	X	X	X												
REALIZACION DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION				X	X	X									
REVISION Y MODIFICACIONES AL PROTOCOLO							X	X							
RECOLECCION DE DATOS									X	X	X	X			
ANALISIS ESTADISTICO													X	X	
REPORTE FINAL															X

## 16. BIBLIOGRAFIA

1. Balisteri W, Grand R, Hoofnagle J. Biliary atresia: current concepts and research directions. *Hepatology* 1996;23:1682-92.
2. Yoon P, Bresee J, Olney R. Epidemiology of biliary atresia: a population based study. *Pediatrics* 1997; 99: 376-82.
3. Vo thi diem H, Evrard V, Tran Vinh H, Sokol E, Janssen M, Otte J, Reding R. Pediatric liver transplantation for biliary atresia: results of primary grafts in 328 recipients. *Transplantation* 2003; 75: 1692-1697.
4. Sokol R, Mack C, Narkewics M, Karrer F. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:4-21.
5. Fischler B, Woxenius S, Nemeth A, Papadogiannakis N. Immunoglobulin deposits in liver tissue from infants with biliary atresia and the correlation to cytomegalovirus infection. *J Pediatr Surg* 2005; 40:541-546.
6. Fischler B, Ehrnst A, Forsgren M. The viral association of neonatal cholestasis in Sweden: a possible link between cytomegalovirus infection and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27:57-64.
7. Tyler K, Sokol R, Oberhaus S. Detection of reovirus RNA in hepatobiliary tissues from patients with extrahepatic biliary atresia and choledochal cyst. *Hepatology* 1998; 27:1475-1482.
8. Riepenhoff-Talty M, Gouvea V, Evans M. Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Infect Dis* 1996; 174:8-15.
9. Drut R, Drut RM, Gomez M. Presence of human papillomavirus in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27:530-533.
10. Schreiber R, Kleiman E. Genetics, immunology and biliary atresia:and opening or a diversion?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16:111-113.
11. Davenport M, Gonde C, Redkar R. Immunohistochemistry of the liver and biliary tree in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2001; 36:1017-1025.
12. Ho C, Shioda k, Shirasaki K. The pathogenesis of biliary atresia: a morphological study of the hepatobiliary system and the hepatic artery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16:53-60.
13. Jacquemin E, Cresteil D, Raynaud N. CFCl gene mutation and biliary atresia with polysplenia syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:326-327.
14. Ohi R. Biliary atresia: a surgical perspective. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 779-804.

15. Schreiber R, Kleinman R. Biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 suppl1:S11-16.
16. Walker Allan. *Pediatric gastrointestinal diseases*. 4a ed. USA. Ed. BC Decker. 2004. pp 2151. Vol 2.
17. Sinatra F. The role of gamma-glutamyl transpeptidase in the preoperative diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4: 167-168.
18. Park W, Choi S, Lee H. The ultrasonographic 'triangular cord' coupled with gallbladder images in the diagnostic prediction of biliary atresia from infantile intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 1999; 34:1706-1710.
19. Park W, Choi S, Lee H, Kim S, Zeon S, Lee S. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: Comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. *J Pediatr Surg* 1997; 32:1555-1559.
20. Larrosa A, Caro A, Coello P, Zavala J, Vázquez G. Duodenal Tube Test in the Diagnosis of Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32:311–315.
21. Senyüz O, Yesildas E, Emir H, Tekant G, Bozkurt P, Sarimurat N, Söylet Y. Diagnostic laparoscopy in prolonged jaundice. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 463-465.
22. Kasai M, Susuki S. A new operation for non correctable biliary atresia, hepatic portoenterostomy (in Japanese). *Shujutsu* 1959; 13: 733-779.
23. Ohhama Y, Shinkai M, Fujita S, et al. Early prediction of long-term survival and the timing of liver transplantation after the Kasai operation. *J Pediatr Surg* 2000; 35(7): 1031–1034.
24. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, et al. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology* 1999; 30(3): 606–611.
25. Otte JB, de Ville de Goyet J, Reding R, et al. Sequential treatment of biliary atresia with Kasai portoenterostomy and liver transplantation: A review. *Hepatology* 1994; 20 (suppl 2): 41S–48S.
26. Bu L, Chen H, Chang C. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai Portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 2003; 48: 590-593.
27. Ullrich D, Rattin D, Schroter W. Treatment with ursodeoxycholic acid renders children with biliary atresia suitable for liver transplantation. *Lancet* 1987; 11: 1324.

28. Meyers R, Book L, O’Gorman M, Jackson W, Black R, Johnson D, Matlak M. High-Dose Steroids, Ursodeoxycholic Acid, and Chronic Intravenous Antibiotics Improve Bile Flow After Kasai Procedure in Infants With Biliary Atresia. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 406-411.
29. Kobayashi H, Yamataka A, Koga H, Okazaki T, Tamura T, Urao M, Yanai T, Lane G, Miyano T. Optimum prednisolone usage in patients with biliary atresia postportoenterostomy. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 327-330.
30. Muraji R, Nio M, Ohhama Y, Hashimoto T, Iwanaka T, Takamatsu H, Ohnuma N, TKato T, Ohi R. Postoperative corticosteroid therapy for bile drainage in biliary atresia—A nationwide survey. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 1803-1805.
31. Wong K, Fan A, Lan L, Lin S, Tam P. Effective antibiotic regime for postoperative acute cholangitis in biliary atresia—an evolving scene. *J Pediatr Surg* 2004; 39:1800-1802.
32. Van Heurn L, Saing H, Tam P. Cholangitis after hepatic portoenterostomy for biliary atresia: a multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr* 2003;142:566-571.
33. Pappas J. Variceal Bleeding in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 2003;37:538-545.
34. Budjiraha R, Hassoun P. Portopulmonary hypertension. A tale of two circulations. *Chest* 2003; 123:562-566.
35. Okazaki T, Kobayashi F, Yamataka A, Lane G, Miyano T. Long-term postsurgical outcome of biliary atresia. *J Pediatr.Surg* 1999;34:312-315.
36. Wildhaber B, Coran A, Drongowski R, Hirschl R, Geiger J, Lelli J, Teitelbaum D. The Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A review of a 27-year experience with 81 patients. *J Pediatr Surg* 2003; 38, :1480-1485.
37. Davenport M, Puricelli V, Farrant P, Hadzic N, Mieli-Vergani G, Portmann B, Howard E. The outcome of the older (>100 days) infant with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 575-581.
38. Weerasooriya V, White F, Shepherd R. Hepatic fibrosis and survival in biliary atresia. *J Pediatr* 2004;144:123-5.
39. McKiernan P, Baker A, Kelly D. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000; 355: 25-29.
40. Hadzic N, Davenport M, Tizzard S, Singer J, Howard E, Mieli-Vergani G. Long-term survival following Kasai portoenterostomy: Is chronic liver disease inevitable?. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 2003; 37: 430-433.

41. Ohhama Y, Shinkai M, Fujita S, Nishi T, Yamamoto H. Early prediction of long-term survival and the timing of liver transplantation after the Kasai operation. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1031-1034.
42. Schleiss M. Cytomegalovirus infection. 2005. <http://emedicine.com.ped/topic544.htm>
43. Razonable R, Paya C, Smith T. Tole of the laboratoy in diagnosis and magement of cytomegalovirus infection in hematopoietic ítem cell and solk-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 746-752
44. Nigro G. Schoix H, BarmannU. Ganciclovir therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants: a two regimen experience. *J Pediatr* 1994; 124:318-322.
45. Fischler B, Casswall T, MalmborgP, Nemeth A. Ganciclovir treatment in infants with cytomegalovirus infection and cholestasis. *J Pediatc Gastroenterol Nut* 2002; 34: 154-157.
46. WhitleY r, Cloud G, Gruber W, Storch G, Demmier G, Jacobs R, Kankner W, Spector S. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a phase II study. *JID* 1997; 175: 1080-1086.
47. McCracken G, Shinefield H, Cobb R. Congenital cytomegalic inclusion disease: a longitudinal study of 20 patients. *Am J Dis Child* 1969; 117:522-539.

**TESIS COPILCO**  
TESIS  
ENCUADERNACIÓN

---

Medicina No 24 Interior P.B. Copilco Universidad  
Coyoacan, 04360, México, D.F.  
Tels. 5659 3435, 5658 1553