



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“EXPERIENCIA DE DIEZ AÑOS EN PACIENTES CON ATRESIA DE VIAS BILIARES
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

TESIS

**PARA OBTENER TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA:
DRA. MAURA PAULINA DURÁN COLOSIO**

**TUTOR:
DRA. FLORA ZÁRATE MONDRAGÓN**

**ASESORES METODOLÓGICOS:
DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**

CIUDAD DE MÉXICO, 2019



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.

**“EXPERIENCIA DE DIEZ AÑOS EN PACIENTES CON
ATRESIA DE VIAS BILIARES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”
TÍTULO DE TESIS**

DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

DR. JOSÉ REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DRA. FLORA ZÁRATE MONDRAGÓN
TUTOR DE TESIS

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESOR METODOLÓGICO

FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO
ASESOR METODOLÓGICO

ÍNDICE

I.	MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	4
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
III.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	20
IV.	JUSTIFICACIÓN	20
V.	OBJETIVOS	21
VI.	MATERIAL Y MÉTODOS	22
VII.	TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	28
VIII.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	29
IX.	RESULTADOS.....	29
X.	DISCUSIÓN	34
XI.	CONCLUSIONES.....	42
XII.	BIBLIOGRAFÍA	43
XIII.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	46

I. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN

La atresia de vías biliares es una enfermedad perinatal caracterizada por inflamación y obliteración de los conductos biliares intra y extrahepáticos que provoca fibrosis progresiva y destrucción del árbol biliar del lactante y posteriormente cirrosis hepática.⁽¹⁾ La incidencia en Estados Unidos es de 4.4 por cada 100 000 recién nacidos vivos y es mayor en el género femenino así como en la raza negra y asiáticos.⁽²⁾

Si no se diagnostica y trata a tiempo llevará al fallecimiento del paciente alrededor de los dos años, motivo por el cual es la primera causa de trasplante hepático en la edad pediátrica.⁽³⁾

Para que se lleve a cabo una adecuada digestión en el tracto gastrointestinal del cuerpo humano, es necesaria la producción de bilis en los hepatocitos y colangiocitos del hígado y la excreción de la misma a través del árbol biliar. Existen mecanismos complejos para el transporte biliar, desde el suero hacia los hepatocitos a través de la superficie basolateral de la célula y posteriormente su salida por la superficie apical de la célula hacia el canalículo biliar. Defectos aislados en los genes que codifican para el transporte de los componentes de la bilis pueden resultar en enfermedades con síndrome colestásico.⁽⁴⁾

Debido a la inmadurez en la capacidad excretora del hígado, el recién nacido es propenso al desarrollo de ictericia. El desafío del médico de primer contacto es reconocer e identificar a tiempo al niño con colestasis.⁽⁵⁾

La presencia de ictericia dentro de las primeras dos semanas de vida es un hallazgo frecuente, el cual ocurre del 2 al 15% de los recién nacidos. En la mayoría de los casos se trata de algo benigno que resuelve espontáneamente en los primeros 15 días. Sin embargo, toda ictericia más allá de las tres semanas de vida es considerada anormal y requiere de una evaluación bioquímica.⁽⁶⁾

Una de las primeras acciones es observar la coloración de las heces, ya que las deposiciones acólicas representan colestasis y deberá descartarse la posibilidad de atresia de vías biliares. Posteriormente, hepatomegalia con o sin esplenomegalia son datos que igualmente nos orientan al diagnóstico.⁽⁴⁾

La ictericia secundaria a colestasis en el periodo neonatal es una enfermedad potencialmente seria que puede llevar tanto a un trastorno tratable como uno intratable. Por lo tanto, la persistencia de ictericia posterior al décimo día de vida deberá levantar la sospecha de una causa patológica y se deberá descartar la posibilidad de anomalía anatómica, una lesión obstructiva extrahepática, alguna causa infecciosa, o un desorden metabólico. La bilirrubina desconjugada es el producto de la degradación de la hemoglobina, la cual es transportada en su mayoría por albúmina hacia los hepatocitos en donde se le añade una molécula de ácido glucurónico haciendo que la

bilirrubina ya conjugada sea soluble en agua. ⁽⁴⁾ Colestasis se define con un nivel de bilirrubina conjugada >1.0mg/dL o >17mmol/L, sin embargo, si la bilirrubina total es mayor a 5mg/dL, se definirá como síndrome colestásico si la bilirrubina directa es mayor del 20%. La colestasis puede ser la manifestación de daño hepatocelular, obstrucción del flujo biliar o resultado de algún problema en el transporte hacia el canalículo biliar. ⁽⁷⁾

Además de la elevación de bilirrubina, también existe aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT), sin embargo, no son específicas de colestasis. La gamma glutamiltransferasa (GGT) normalmente se encuentra elevada, si se encuentra normal o disminuida en un escenario de colestasis, se ha asociado a un defecto en la síntesis de ácidos biliares, hipopituitarismo y colestasis intrahepática familiar y será necesaria la referencia a un centro pediátrico de tercer nivel. ⁽⁸⁾

También es necesario una evaluación en orina ya que al encontrar sustancias reductoras en ésta, puede ser sugestivo de galactosemia. Las pruebas de cribado en recién nacidos deben ser enfocadas a descartar la presencia de fibrosis quística, hipopituitarismo, galactosemia y otros errores innatos del metabolismo ya que en todas puede estar presente un síndrome colestásico. ⁽⁸⁾

En pacientes con síndrome colestásico es necesario realizar ultrasonido de abdomen para descartar anomalías anatómicas del conducto biliar común, como quiste de colédoco e identificar anomalías asociadas con atresia de vías biliares. ⁽⁴⁾

El quiste de colédoco es uno de los principales diagnósticos diferenciales ya que se presentará con ictericia, deposiciones acólicas y una masa palpable, otra entidad rara a descartar es la perforación espontánea del conducto biliar que puede presentarse en el periodo neonatal e igualmente se presentará con ictericia, pobre ganancia ponderal, acolia, ascitis y vómito y el ultrasonido mostrará ascitis y líquido libre rodeando a la vesícula.

La infección neonatal por citomegalovirus adquirido de manera vertical desde la madre es la causa infecciosa más frecuente de síndrome colestásico, sin embargo, es necesario también descartar causas genéticas que cursan con colestasis como es el Síndrome de Alagille que cuenta con una mutación autosómica dominante del gen Jagged 1 en el cromosoma 20. Así mismo, niños con trisomía 21 también son propensos de desarrollar escasez de conductos biliares intrahepáticos, sin embargo, se resuelve durante la infancia. Fibrosis quística es otro diagnóstico diferencial que deberá descartarse como un desorden genético que se presentará con colestasis y puede asociarse a íleo meconial. ⁽⁸⁾

TABLA 1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN COLESTASIS NEONATAL

INFECCIOSAS	ENDOCRINOLÓGICAS	OBSTRUCTIVAS	GENÉTICAS/ METABÓLICAS	TÓXICAS	OTRAS
<ul style="list-style-type: none"> -Virales (adenovirus, CMV, coxsackie, Epstein-Barr, echovirus, enterovirus, hepatitis A/B/C, herpes simple, VIH, parvovirus, reovirus, rubeola) -Bacteriana (infecciones del tracto urinario, sepsis, listeriosis, tuberculosis) - Espiroquetas (sífilis, leptospirosis) -Parásitos (toxoplasmosis, malaria, toxocarías) - Histoplasmosis 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipotiroidismo - Hipopituitarismo (displasia septoóptica) - Síndrome de McCune Albright 	<ul style="list-style-type: none"> - Atresia de vías biliares - Enfermedad de Caroli - Quiste de colédoco - Fibrosis hepática congénita - Litiasis vesicular - Colangitis neonatal esclerosante - Tumores - Perforación espontánea del conducto biliar 	<ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia de alfa 1 antitripsina - Síndrome de Alagille - Artrogriposis - Defectos en la síntesis de colesterol - Deficiencia de citrulina - Fibrosis quística - Síndrome de Dubin-Johnson - Defectos en la oxidación de ácidos grasos - Galactosemia - Glucogenosis IV - Síndrome Gracile - Intolerancia hereditaria a fructosa - Defectos en la cadena respiratoria mitocondrial - Enfermedad neonatal depósito de hierro - Niemann-Pick tipo C - Alteraciones peroxisomales - Síndrome de Rotor - Enfermedades de depósito lipídico - Trisomía 13, 18, 21 - Tirosinemia - Defectos en el ciclo de la urea 	<ul style="list-style-type: none"> - Drogas - Nutrición parenteral - Productos de hierbas 	<ul style="list-style-type: none"> -Anomalías cardiovasculares -Lesión por isquemia reperusión -Asfixia perinatal - ECMO -Síndrome de Budd-Chiari -Enfermedad venooclusiva -Síndrome hemofagocítico -Hepatitis idiopática neonatal - Malignidad

DEFINICIÓN

La atresia de vías biliares es una enfermedad caracterizada por la malformación de los conductos que transportan la bilis, tanto intra como extrahepáticos. La causa exacta sigue siendo desconocida, sin embargo, existen muchas teorías, desde un defecto en el desarrollo temprano de los conductos biliares, que puede estar asociado a otras anomalías anatómicas como consecuencia de una infección perinatal por virus hepatotrópos, alguna anomalía en el suministro de la arteria hepática y destrucción de la mucosa secundaria a un canal pancreatobiliar común. ⁽⁹⁾

CLASIFICACIÓN

Existen dos tipos de atresia de vías biliares, por sus diferencias clínicas, se dividen en la forma embrionaria o sindromática (10 a 20%) que se asocia con otras anomalías anatómicas como son poliesplenia, situs inversus, malrotación intestinal, porta preduodenal, malformaciones cardíacas, entre otras en donde se sugiere una alteración en la morfogénesis de la vía biliar causada por anomalías genéticas y la forma perinatal o adquirida (80-90%) en la cual la lesión al epitelio biliar es secundaria a alguna agresión que posteriormente desencadena una respuesta inmune con desarrollo progresivo de inflamación y fibrosis de la vía biliar extrahepática, del parénquima hepático y de la vía intrahepática. ⁽¹⁰⁾

En la forma embrionaria el lumen del conducto extrahepático se encontrará obliterado en diferentes grados y dependiendo de esto se clasificará de la siguiente forma:

- Tipo 1 (5%): la obstrucción se encuentra en el conducto biliar común por lo que la vesícula biliar contiene bilis.

- Tipo 2 (3%): la obstrucción se encuentra en el conducto hepático común por lo que la vesícula no contiene bilis.
- Tipo 3 (>90%): no existe lumen conteniendo bilis y la obstrucción es en la porta hepatis. ⁽⁹⁾

ETIOPATOGENIA

La etiología de atresia de vías biliares continúa siendo desconocida y las teorías de su etiopatogenia incluyen infecciones virales, una respuesta autoinmune que destruye los conductos biliares y anomalías en el desarrollo del conducto biliar secundaria a mutaciones genéticas.

Estudios del genoma humano se han utilizado en diferentes enfermedades para identificar los loci susceptibles, por ejemplo, en 2010 un estudio identificó el 10q24 para atresia de vías biliares y por otra parte otro estudio diferente identificó el 2q37.3, encontrando que uno de los pacientes tenía delección de esta región la cual incluía 30 genes diferentes (3). Sin embargo, se ha demostrado que dos genes presentes en el cromosoma 10q24, XPNPEP1 y ADD3 ambos presentes en el epitelio biliar e involucrados en el metabolismo de mediadores inflamatorios y en el montaje proteico intercelular respectivamente; por lo que su mutación podría favorecer el depósito descontrolado de actina y miosina y favorecer fibrosis biliar. ⁽¹¹⁾

Por otra parte, los virus hepatotrópos se han relacionado con el desarrollo de atresia de vías biliares; en un estudio se demostró que un ARN/ADN viral estaba presente hasta en un 50% de los pacientes con atresia de vías biliares, sin embargo, no fue posible demostrar que ésto fuera la causa del desarrollo de esta enfermedad. Sin embargo, se sigue postulando la hipótesis de una infección viral responsable de una respuesta autoinmune que perpetúa el estado inflamatorio.⁽¹²⁾ En especial, se ha visto que el citomegalovirus es un virus de doble cadena de ADN capaz de infectar el epitelio del conducto biliar y hasta en un 30-40% de los pacientes con atresia de vías biliares cuenta con serología positiva para este virus.⁽¹³⁾

El infiltrado celular inflamatoria está compuesto por linfocitos T CD4+ y células natural killer (NK) CD56+ que exponen marcadores de proliferación (CD71+) y activación. Así mismo, los macrófagos juegan un papel importante en la presentación de material antigénico y en la iniciación de fibrosis, lo cual será el punto clave para desarrollar una enfermedad hepática crónica. Estos macrófagos pueden ser células de Kupffer o sistémicos y cuando se activan y proliferan son componentes clave en la prolongación de la respuesta inflamatoria. El infiltrado es menos marcado en el árbol biliar, a diferencia del hígado. Existen tres familias importantes de moléculas involucradas en la unión celular; las inmunoglobulinas, integrinas y selectinas; la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) y la molécula de adhesión endotelial (VCAM-1) pertenecen al grupo de las inmunoglobulinas, las cuales se expresarán en la superficie celular y ayudarán a la unión leucocitaria.⁽⁹⁾

Por lo tanto, la fisiopatología de la atresia de vías biliares adquirida es consecuencia de una respuesta inflamatoria que involucra conductos biliares tanto intra como extrahepáticos, los cuales son destruidos gradualmente y remplazados por tejido fibroso provocando así que la luz del conducto biliar se oblitere y el flujo biliar normal se dificulte, llevando a colestasis. ⁽³⁾

CLÍNICA

Lactantes con atresia de vías biliares presentarán ictericia al nacimiento a diferencia de los niños con la forma adquirida quienes se encuentran asintomáticos al nacimiento y desarrollarán ictericia dentro de las primeras semanas de vida.⁽⁶⁾ En el periodo neonatal temprano la ictericia fisiológica puede estar presente y será difícil distinguirla de ictericia secundaria a colestasis, sin embargo, la ictericia persistente posterior a 2 semanas del nacimiento, deberá alertar al médico de un probable síndrome colestásico y si persiste más allá de tres semanas será obligatorio una evaluación bioquímica. ⁽⁵⁾

La cirrosis biliar en aquellos pacientes con obstrucciones, progresan rápidamente. En las primeras 4 semanas de vida, el hígado es firme y engrandecido; para las 6 semanas de vida el bazo puede llegar a palparse en el cuadrante superior izquierdo del abdomen y las deposiciones serán hipocólicas, posteriormente acólicas y pueden presentar coluria. Sin embargo, los pacientes en la mayoría de los casos no parecen enfermos y su crecimiento es adecuado en un inicio. En los pacientes en los que la enfermedad progresa sin tratamiento, pueden presentar esplenomegalia, la cual es indicador de hipertensión portal y sugiere fibrosis portal avanzada. Así mismo, posterior

de 12 a 16 semanas de vida en pacientes sin tratamiento, pueden llegar a presentar ascitis y otras manifestaciones y complicaciones de hipertensión portal, por ésto la importancia de un diagnóstico temprano. ⁽⁵⁾

DIAGNÓSTICO

La atresia de vías biliares es la causa más común de colestasis neonatal, del 40 al 50% de los casos. La importancia del diagnóstico precoz para identificar la ictericia secundaria a colestasis por causas metabólicas y hepatocelulares y así ofrecer una diferenciación suficiente y a tiempo para permitir una intervención quirúrgica efectiva. ⁽⁶⁾

El diagnóstico de atresia de vías biliares antes de los 60 días de vida lleva a una intervención quirúrgica temprana y mejora el pronóstico a largo plazo. ⁽⁴⁾

Estudios de laboratorio que nos orientan al diagnóstico son pruebas de funcionamiento hepático, tanto de síntesis e inflamación pero sobre todo de excreción. Encontraremos hiperbilirrubinemia conjugada, elevación de transaminasas, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa, sin embargo, ninguna de las anteriores es específica y es necesario complementar el diagnóstico con otros estudios. ⁽³⁾

El ultrasonido de hígado y vías biliares es uno de los estudios de imagen más utilizados para diagnosticar atresia de vías biliares. Diferentes hallazgos se han descrito como indicadores útiles para el diagnóstico. Anormalidades en la forma y pared de la vesícula tiene una especificidad y sensibilidad de más del 90%, sin embargo, una vesícula biliar pequeña (<1.5cm) no es específica y también se puede observar en pacientes con

hepatitis; el cordón triangular, un área que demuestra el remanente biliar fibroso anterior a la bifurcación portal tiene una sensibilidad 73% y especificidad 100%; la ausencia de conducto biliar común con una sensibilidad de 93% y especificidad de 92%.⁽¹⁴⁾ Por lo tanto para realizar un diagnóstico preciso se sugiere combinar tanto las anomalías de la vesícula biliar como la presencia del cordón fibroso como hallazgos principales en la atresia de vías biliares,⁽¹⁵⁾ alcanzando una sensibilidad del 95% y especificidad del 99%.⁽¹⁶⁾ Acompañada de estas características ultrasonográficas, la atresia de vías biliares puede encontrarse junto con otras anomalías congénitas estructurales detectables con ultrasonido, como poliesplenia (10-12%), situs inversus, interrupción de la vena cava inferior y otras malformaciones cardiovasculares. Además de que presentarán fibrosis hepática y datos de hipertensión portal.⁽¹⁴⁾ La ecogenicidad del parénquima hepático puede estar aumentada con disminución de la visualización de la vasculatura venosa portal lo cual nos indicará fibrosis. Los conductos biliares intrahepáticos normalmente no están dilatados.⁽¹⁷⁾

Otro de los estudios que han demostrado utilidad en el diagnóstico de atresia de vías biliares es el gammagrama hepatobiliar con ácido diisopropil iminodiacético marcado con tecnecio 99 ya que confirma la presencia de conductos biliares y excluye la existencia de atresia. La ausencia de excreción no confirma el diagnóstico ya que puede ocurrir en otras patologías hepáticas. Este estudio cuenta con una sensibilidad del 82% y una especificidad del 91%.⁽¹⁸⁾

El papel de la colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE), resonancia magnética y la colangiografía laparoscópica también es debatible. La CPRE es técnicamente difícil en niños pequeños, sin embargo, puede ser muy útil. La resonancia magnética no muestra ventaja sobre un ultrasonido realizado por un operador experimentado, en donde se expondrá características ductales típicas de atresia de vías biliares antes mencionadas. El estándar de oro para hacer el diagnóstico es una colangiografía intraoperatoria que demostrará obstrucción del flujo ya sea en un segmento o todo el conducto biliar extrahepático. ⁽⁴⁾

Los hallazgos macroscópicos del árbol biliar extrahepático van desde un trayecto inflamado e hipertrofia con oclusión del mismo, hasta un remanente atrófico con partes faltantes. ⁽⁹⁾

Por lo tanto, el estudio histológico del hígado es esencial para evaluar a los pacientes con sospecha de atresia de vías biliares y determinar cuáles necesitan laparotomía y una colangiografía intraoperatoria. Los hallazgos histopatológicos que predicen formas obstructivas de colestasis son la proliferación ductal, tapones biliares en los conductos biliares, puentes portoportales, neutrófilos, inflamación de los hepatocitos y células gigantes multinucleadas. La sensibilidad de una biopsia hepática es mayor al 90% y la especificidad del 80%. Si se llegan a encontrar células gigantes, necrosis lobular o focal y colangitis previo a la cirugía, serán datos de pobre pronóstico, por otra parte, la presencia de bilis cerca de las arteriolas hepáticas (zona 1 del acino hepático) está relacionado con una mejor evolución clínica. ⁽¹⁹⁾

TRATAMIENTO

La hepatoportoenterostomía o procedimiento de Kasai deberá realizarse como intento para restablecer el flujo biliar, si se lleva a cabo antes de los 60 días de vida podrá restablecerse el flujo en aproximadamente 2/3 de los pacientes; si se realiza posterior a 90 días desde el nacimiento el drenaje biliar disminuirá notablemente. ⁽²⁰⁾ Sin embargo, aún a pesar de dicho procedimiento, la atresia de vías biliares continúa siendo una enfermedad progresiva en la mayoría de los pacientes con daño inflamatorio hacia los conductos biliares intrahepáticos; del 70 al 80% de los pacientes con atresia de vías biliares desarrollará fibrosis, hipertensión portal y cirrosis y el 50% de los mismos requerirá trasplante hepático en los primeros dos años de vida.

Un estudio demostró que más del 50% de los pacientes con atresia de vías biliares en Estados Unidos se sometía a cirugía de Kasai posterior a los 60 días de vida. Además, la edad de aproximadamente 63 días al momento de la cirugía no se ha modificado desde 1997 lo que sugiere que la identificación temprana de la atresia de vías biliares no ha mejorado. ⁽²⁾

Para dicho procedimiento es necesario preparar al paciente con la administración de vitamina K para disminuir la posibilidad de coagulopatía y antibióticos apropiados para cubrir la flora gastrointestinal, así como evitar el uso de medicamentos y anestésicos hepatotóxicos. ⁽⁵⁾

El éxito en el postquirúrgico temprano se evaluará con la presencia de deposiciones de color y la disminución de bilirrubina sérica y como parte del seguimiento en estos pacientes se deberá contar con un cuidado nutricional, suplementación con vitaminas y la referencia temprana a un centro de trasplante hepático. ⁽⁵⁾

Existen muchos factores que influirán en el resultado postquirúrgico en la atresia de vías biliares. Algunos no se pueden modificar como el grado de cirrosis al diagnóstico, la ausencia o escasez de conductos biliares microscópicos y algunos que pueden ser sujetos a cambio como la experiencia quirúrgica o el desarrollo de colangitis. En centros hospitalarios con cirujanos experimentados hasta en un 60% de los pacientes operados, desaparecerá la ictericia y desarrollarán niveles normales de bilirrubina. ⁽⁹⁾

Sin embargo, hay que tener en cuenta que una de las razones por las cuales existe una alta mortalidad en estos pacientes está relacionado con la asociación de malformaciones especialmente cardiopatías congénitas severas y muerte súbita asociada a un síndrome hepatopulmonar. ⁽⁹⁾

COMPLICACIONES

Existen muchas complicaciones que se tienen que tener en consideración en los pacientes con atresia de vías biliares, aún posterior al procedimiento de Kasai, dentro de los más frecuentes se encuentran: falla de medro, deficiencias vitamínicas, colangitis, hipertensión portal, hemorragia gastrointestinal, ascitis, síndrome hepatopulmonar. ⁽¹¹⁾

La colangitis se presenta hasta en un 50% de los pacientes en el primer año posterior al procedimiento de Kasai y sobre todo ocurre en los niños con cierto grado de flujo biliar no en aquellos con falla temprana. Clínicamente se presentarán con un empeoramiento de la ictericia, fiebre y deposiciones acólicas por lo tanto es importante el tratamiento oportuno con antibióticos contra microorganismos gramnegativos y en algunos centros se recomienda el uso de esteroides.

El aumento de la presión venosa portal ha sido identificado en todos los niños en el momento de la cirugía de Kasai, sin embargo, el desarrollo de hipertensión portal dependerá en el grado de fibrosis desarrollado y más importante aún en la respuesta al procedimiento quirúrgico. En aquellos pacientes con buena respuesta a la cirugía, pero con fibrosis ya establecida, la presentación de sangrado de tubo digestivo por várices esofágicas se podrá retrasar hasta 3 años.⁽⁹⁾

Un estudio prospectivo en Estados Unidos en 2012 demostró que el 43% de su población postoperada de Kasai desarrolló hipertensión portal caracterizada por hemorragias de várices esofágicas, ascitis y síndrome hepatopulmonar.⁽²¹⁾

Por otra parte optimizar la nutrición de un paciente con atresia de vías biliares es fundamental. Los lactantes debe ser alimentados con fórmulas con triglicéridos de cadena media ya que pueden ser absorbidos independientemente de las sales biliares; además la ingesta calórica deberá ser de un 125% de sus requerimientos y el aporte de vitaminas liposolubles deberá ser monitorizado ya que su deficiencia puede llevar a coagulopatías, raquitismo, ataxia cerebelosa y problemas en la visión.⁽¹¹⁾

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La atresia de vías biliares es la causa más frecuente de trasplante hepático en la edad pediátrica.

Se sabe que es una enfermedad que continúa siendo un problema de salud pública, en México ya que, de no realizarse un diagnóstico temprano, el 100% de los pacientes fallecerá antes de los 3 años y de realizarse un procedimiento oportuno como la hepatoportoenterostomía de Kasai antes de los 60 días de vida llevará a una sobrevivencia de 10 años hasta en un 70% de los pacientes.

El médico de primer contacto se considera punto clave en el reconocimiento de estos pacientes, ya que la ictericia presente en lactantes de más de dos semanas de vida no siempre es fisiológica y tendrá que realizar un abordaje oportuno para descartar otras patologías.

En México existe poca información y difusión de la misma acerca de la atresia de vías biliares, por lo que en múltiples ocasiones el médico no es capaz de reconocer las principales manifestaciones clínicas que lo harán sospechar y posteriormente iniciar un abordaje en busca de esta enfermedad y así poder llegar a un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno que le ofrecerá al paciente un mejor pronóstico.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las principales manifestaciones clínicas, alteraciones bioquímicas, ultrasonográficas, histológicas, así como el tratamiento ofrecido y complicaciones posteriores en pacientes con atresia de vías biliares diagnosticados en el instituto nacional de pediatría de enero de 2007 a diciembre de 2017.

IV. JUSTIFICACIÓN

La atresia de vías biliares es una enfermedad poco estudiada y difundida y, por lo tanto, poco diagnosticada en México. En el Instituto Nacional de Pediatría, al ser un hospital de tercer nivel y centro de referencia de todo el país contamos con un amplio número de pacientes con esta enfermedad por lo que ha sido posible identificar las primeras manifestaciones clínicas de los pacientes y los estudios que se requieren para que se llegue a un diagnóstico temprano.

Con este trabajo se busca describir el abordaje de un paciente con ictericia patológica; desde las primeras manifestaciones clínicas, los hallazgos ultrasonográficos, otras posibilidades diagnósticas y terapéuticas, previas al trasplante de hígado para así poder ofrecer a los médicos mexicanos las herramientas necesarias para sospechar y posteriormente diagnosticar esta enfermedad y poder ofrecer un mejor pronóstico a los pacientes mexicanos.

V. OBJETIVOS

- GENERAL

Describir la edad, género, manifestaciones clínicas, alteraciones bioquímicas, hallazgos en ultrasonido y otros métodos diagnósticos, así como cambios histológicos, opciones terapéuticas y complicaciones posteriores reportadas en pacientes con atresia de vías biliares en el instituto nacional de pediatría de enero de 2007 a diciembre de 2017.

- ESPECIFICOS

- Describir la edad y género más frecuente de los pacientes con atresia de vías biliares.
- Describir las manifestaciones clínicas más frecuentes al momento del diagnóstico.
- Describir las alteraciones bioquímicas reportadas en pacientes con atresia de vías biliares.
- Describir los estudios de gabinete necesarios para diagnosticar atresia de vías biliares.
- Describir los hallazgos ultrasonográficos presentes en los pacientes con este diagnóstico.
- Describir las características histopatológicas en biopsias de pacientes con esta enfermedad.
- Describir las opciones terapéuticas utilizadas en los pacientes con este diagnóstico.
- Describir las complicaciones postquirúrgicas que se presentaron en estos pacientes.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

A) Tipo de estudio: Observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

B) Universo de estudio:

La población blanco serán todos los pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares. La población específica son los pacientes con expediente en el Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de atresia de vías biliares durante el periodo enero 2007 a diciembre 2017.

- **Criterios de inclusión**

- Pacientes con expediente completo en el Instituto Nacional de Pediatría de enero de 2007 a diciembre 2017.
- Pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares
- Pacientes de cualquier sexo

- **Criterios de exclusión**

- Pacientes con expediente incompleto en el Instituto Nacional de Pediatría.

C) Variables:

Las variables que se incluirán en el presente estudio se enumeran a continuación:

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE		UNIDAD DE MEDICIÓN
EDAD	Tiempo desde el nacimiento hasta el diagnóstico	Cuantitativa	Intervalo	Días
SEXO	De acuerdo al fenotipo del paciente	Cualitativa	Nominal	1=Masculino 2=Femenino
ICTERICIA	Coloración amarilla de la piel y mucosas	Cualitativa	Nominal	1= Sí 2= No
COLURIA	Coloración oscura de la orina	Cualitativa	Nominal	1= Sí 2= No
HIPOCOLIA	Coloración clara de las heces	Cualitativa	Nominal	1= Sí 2= No
ACOLIA	Ausencia de color en las heces	Cualitativa	Nominal	1= Sí 2= No
HEPATOMEGALIA	Crecimiento anormal del hígado	Cuantitativa	Continua	cm
ESPLENOMEGALIA	Crecimiento anormal del bazo	Cuantitativa	Continua	cm
ASCITIS	Acumulación patológica de líquido seroso en cavidad peritoneal.	Cualitativa	Nominal	1= Sí 2= No
BILIRRUBINA TOTAL	Prueba de función excretora hepática.	Cuantitativa	Continua	Mg/dl

BILIRRUBINA DIRECTA	Bilirrubina unida a proteínas para facilitar su transporte. Se conjugará en bilirrubina directa a nivel hepático.	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (AST)	Prueba de función inflamatoria hepática. También producida en corazón y músculo cuando existe daño celular. Valor normal con respecto a la edad del paciente.	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
ALANINO AMINOTRANSFERASA (ALT)	Prueba de función inflamatoria hepática. Valor normal con respecto a la edad del paciente.	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (GGT)	Prueba de función excretora hepática. Valor normal con respecto a la edad del paciente.	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
FOSFATASA ALCALINA	Prueba de función excretora hepática	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
TRIGLICÉRIDOS	Tipo de glicerol que pertenece al grupo de lípidos.	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
COLESTEROL	Grasa que forma parte de membranas celulares, hormonas, lipoproteínas, entre	Cuantitativa	Continua	Mg/dl

	otros.			
ALBÚMINA	Proteínas en plasma sanguíneo, sintetizada en el hígado.	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
TIEMPO DE PROTROMBINA	Tiempo que tarda en formarse un coágulo. Proteína producida en hígado que interactúa para la formación de un coágulo.	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
ULTRASONIDO HEPÁTICO	Estudio de imagen que permite observar tejido hepático	Cualitativa	Nominal	1= Normal 2= Fibrosis 3= Cordón triangular 4= Vesícula biliar colapsada 5= Conductos colapsados 6= Ausencia conducto biliar común 0= Sin datos

GAMMAGRAMA	Estudio nuclear que ayuda a confirmar la ausencia de excreción de bilis a través del hígado	Cualitativa	Nominal	1= Positivo 2= Negativo 0= Sin datos
TAMIZ METABÓLICO	Estudio de cribado utilizado para identificar pacientes con posibles enfermedades metabólicas congénitas.	Cualitativa	Nominal	1= Normal 2= Patológico 0= Sin datos
INFECCIÓN POR TOXOPLASMA GONDII	Infección por parásito intracelular. Puede contagiarse vía transplacentaria.	Cualitativa	Nominal	1= Positiva 2= Negativa 0= Sin datos
INFECCIÓN POR VIRUS RUBEOLA	Infección causada por virus de RNA, transmitido por vía respiratoria.	Cualitativa	Nominal	1= Positiva 2= Negativa 0= Sin datos
INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS	Infección ocasionada por virus de familia de Herpesvirus. Puede existir contagio transplacentario o por líquidos corporales.	Cualitativa	Nominal	1= Positiva 2= Negativa 0= Sin datos
INFECCIÓN POR VIRUS HERPES SIMPLE	Infección causada por virus que pertenece a la familia de los herpesvirus que pueden causar infecciones de	Cualitativa	Nominal	1= Positiva 2= Negativa 0= Sin datos

		la boca, labios, cara, genitales y meningoencefalitis.			
INFECCIÓN POR VIRUS HEPATITIS B		Infección ocasionada por virus de hepatitis B de tipo DNA virus con transmisión vertical y horizontal.	Cualitativa	Nominal	1= Positiva 2= Negativa 0= Sin datos
INFECCIÓN POR VIRUS HEPATITIS C		Infección por virus hepatitis C, de tipo RNA virus.	Cualitativa	Nominal	1= Positiva 2= Negativa 0= Sin datos
INFECCIÓN POR VIRUS EPSTEIN BARR		Infección por virus de la familia de los herpesvirus. Causa de mononucleosis infecciosa.	Cualitativa	Nominal	1= Positiva 2= Negativa 0= Sin datos
BIOPSIA		Tejido hepático para estudio histopatológico	Cualitativa	Nominal	1= Normal 2= Fibrosis 3= Proliferación de conductillos biliares 4= Edema portal 5= Infiltrado

				inflamatorio 6= Tapones bilíares 7= Falta de conductos bilíares 8= Presencia de células gigantes 0= Sin datos
TRASPLANTE HEPÁTICO	Reemplazo de tejido hepático enfermo por tejido sano.	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No 0= Sin datos
MUERTE	Fin de la vida.	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No 0= Sin datos

VII. TAMAÑO DE LA MUESTRA

A conveniencia.

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Dentro del Archivo del Instituto Nacional de Pediatría se buscarán expedientes de pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares de enero del 2007 a diciembre de 2017 y con esa información se realizará un base de datos en Excel que abarque manifestaciones clínicas, hallazgos bioquímicos, estudios de gabinete y resultados, así como tratamiento realizado y complicaciones presentadas. Posteriormente, se exportará paquete estadístico a SPSS a través del cual el análisis descriptivo incluirá cuadros y gráficas para representar los resultados del estudio.

IX. RESULTADOS

Se estudiaron 173 expedientes clínicos tanto en formato electrónico como en físico obtenidos de la base de datos generada por el servicio de archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría con el término atresia de vías biliares (CIE-10 Q44.2). Se tomó un periodo de diez años, del primero de enero de 2007 al 31 de diciembre del 2017. Se encontraron 55 pacientes con el diagnóstico, sin embargo, 48 cumplieron los criterios de inclusión.

Se encontró que de los 48 pacientes, 16 eran hombres (33%) y 32 mujeres (66%) de los cuales el diagnóstico se realizó en un 39% a los 60 días de vida, teniendo como diagnóstico más temprano a un paciente con 21 días de vida y el más tardío de 7 meses, con un promedio de edad al diagnóstico de 88 días.

La características clínicas estudiadas fueron la presencia de ictericia, coluria, hipocolia, acolia, hepatomegalia y esplenomegalia, los cuales se reportan en la siguiente tabla.

(Tabla 2)

Tabla 2. Cuadro clínico en AVB

Signos y síntomas	Número de pacientes n= 48	Porcentaje
Ictericia	48	100%
Hepatomegalia	47	98%
Hipocolia	43	89%
Coluria	27	56%
Acolia	25	52%
Esplenomegalia	24	50%
Ascitis	4	8%

El promedio de hepatomegalia al diagnóstico por percusión total fue de 6.8cm y de 1.7cm de esplenomegalia.

A su llegada al Instituto se solicitaron pruebas de función hepática. Tabla 3.

Tabla 3. Pruebas de función hepática

	BT	BD	AST	ALT	GGT	FA	TGS	COL	ALB	TP
MEDIANA	11	7	250	147	377	660	161	197	3	13.5
MÍNIMO	4	3	100	31	43	104	52	79	2	9
MÁXIMO	30	18	677	726	1362	2761	362	738	4	282

Como parte del abordaje a 44 pacientes se les realizó ultrasonido hepático y de vías biliares, de los cuales 9 se encontraron sin alteraciones, en 9 se reportó la presencia de fibrosis, el cordón triangular se encontró en 7 casos, 19 pacientes se reportaron con vesícula biliar colapsada, 5 pacientes con conductos biliares colapsados y la ausencia de conducto biliar común se reportó en 18 pacientes.

Así mismo como parte de la búsqueda de causas infecciosas se realizó serología para perfil TORCH en 40 pacientes, de los cuales ninguno fue positivo para toxoplasma, rubéola, virus de hepatitis B y virus de hepatitis C, sin embargo se encontraron 11 pacientes con serología positiva para CMV, 1 caso positivo para virus herpes simple y 1 paciente positivo para virus de Epstein Barr.

A 43 pacientes se les realizó tamiz metabólico ampliado, de los cuales en ninguno se reportó patológico. Del total de 48 pacientes a 16 pacientes se les realizó gammagrama, de los cuales en 14 se reportó la ausencia de excreción del radiofármaco y en 2 el estudio fue incierto.

La biopsia hepática no se realizó en 4 pacientes ya que fallecieron previo a la toma de la misma, dos durante el transquirúrgico y dos por causas infecciosas; de los 44 pacientes restantes que cuentan con reporte histopatológico, ninguno se reportó sin alteraciones. (Tabla 4)

Tabla 4. Hallazgos histopatológicos

Hallazgos histopatológicos	Número de pacientes n= 44	Porcentaje
Fibrosis	43	89%
Proliferación de conductillos biliares	37	77%
Infiltrado inflamatorio	34	70%
Tapones biliares	31	64%
Presencia de células gigantes	18	37%
Ausencia de conductos biliares	13	37%
Edema portal	1	2%

De los 48 casos estudiados, de ninguno se tiene reporte de trasplante hepático, sin embargo contamos con 18 pacientes que perdieron seguimiento al referirse a otro instituto para dicho procedimiento. De los 30 pacientes restantes, contamos con 13 pacientes que continúan en seguimiento con tratamiento médico y vigilancia de parámetros bioquímicos, clínicos e histopatológicos por parte del servicio de Gastroenterología y Nutrición, así como del servicio de Cirugía pediátrica ya que a esos 13 pacientes se les realizó hepatoportoenterostomía de Kasai y los 17 pacientes restantes fallecieron. (Tabla 5)

Tabla 5. Causas de defunción

Diagnósticos	Número de pacientes n= 17	Porcentaje
Insuficiencia hepática	7	41%
Encefalopatía hepática	6	35%
Peritonitis bacteriana	6	35%
Cirrosis	5	29%
Sangrado tubo digestivo	2	11%
Insuficiencia cardíaca	2	11%
Colangitis	2	11%
Neumonía asociada a los cuidados de la salud	2	11%
Insuficiencia respiratoria	1	5%
Hemorragia pulmonar	1	5%

De los 13 pacientes que continúan en seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría, 5 han presentado por lo menos un evento de colangitis para el cual recibieron tratamiento médico intrahospitalario y se logró su egreso de manera satisfactoria.

X. DISCUSIÓN

La edad promedio al diagnóstico de atresia de vías biliares y posterior realización de hepatoportoenteroanastomosis fue de 88 días de vida, sin embargo Feldman reporta una edad ideal para la realización de esta cirugía de 30 a 45 días de vida para que mejore el pronóstico a largo plazo, aun así, la edad promedio al diagnóstico en Estados Unidos reportada por Hopkins fue de 63 días. Lo anterior demuestra que aún siendo un hospital de tercer nivel y centro de referencia nacional, seguimos diagnosticando y tratando a los pacientes con atresia de vías biliares de manera tardía lo que empobrece el pronóstico y nos confirma aún más la necesidad de una detección oportuna por parte del personal médico y así disminuir la morbimortalidad asociada a esta enfermedad.⁽²⁾⁽¹¹⁾

Se identificó una mayor afección en el género femenino, encontrando que 32 de 48 (66%) pacientes estudiados fueron mujeres, muy parecido al 60% reportado por Shneider en su estudio multicéntrico.⁽²²⁾

Con respecto al cuadro clínico se encontraron como signos más frecuentes la presencia de ictericia (100%), hepatomegalia (98%) e hipocolia (89%), datos que coinciden con revisiones realizadas por Sánchez-Valle y Zallen, quienes igualmente refieren como manifestaciones más frecuentes la presencia de ictericia e hipocolia. Sin embargo, la hepatomegalia la reportan como signo tardío, no inicial, un hallazgo que difiere en nuestros pacientes los cuales el 98% la presentaba al diagnóstico. La coluria,

un signo igual de importante que nos orienta al diagnóstico y muchas veces poco interrogado sólo se identificó en el 56% de nuestros pacientes.⁽³⁾⁽⁵⁾

Al sospechar en un paciente con síndrome colestásico el diagnóstico de atresia de vías biliares, es necesario determinar pruebas de función hepática como abordaje inicial, lo reportado en la literatura por Fawaz por ejemplo, es la presencia de hiperbilirrubinemia conjugada, elevación de las transaminasas, de fosfatasa alcalina y de la gamma glutamil transpeptidasa.⁽⁷⁾ Encontramos una bilirrubina total con mediana de 11mg/dL y máxima de 30mg/dL, a expensas de bilirrubina directa con mediana de 7mg/dL, máximo de 18mg/dL, las transaminasas elevadas con mediana de AST en 250mg/dL, 147mg/dL de ALT y 377mg/dL de GGT, lo cual concuerda con la literatura antes mencionada. Los niveles elevados de aminotransferasas indican daño hepatocelular, sin embargo un aumento de los niveles de fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa orientan hacia un patrón colestásico, por lo que una elevación de ambas nos habla de daño canalicular. Por lo tanto, en pacientes con síndrome colestásico que presentan aumento en las transaminasas y la GGT nos sugiere un daño hepatobiliar, apoyando el diagnóstico de atresia de vías biliares.

Así mismo los pacientes pueden presentar características clínicas de una coagulopatía dependiente de vitamina K por lo que estudiamos el tiempo de protrombina encontrando una mediana de 13.5 y máxima de 282, lo cual demuestra un alargamiento en el tiempo de coagulación y concuerda con lo reportado por Davenport, ya que menciona que sólo una pequeña proporción de pacientes tendrán coagulopatía

y coincide con nuestro 35% de pacientes con TP alargado al momento del diagnóstico.⁽⁹⁾ Encontramos que la edad promedio de estos pacientes con coagulopatía fue de 120 días lo que apoya que entre más tarde se haga el diagnóstico, más riesgo de desarrollar insuficiencia hepática y posteriormente como consecuencia, coagulopatía.

Como parte del abordaje en un paciente con síndrome colestásico y sospecha de atresia de vías biliares, es necesario realizar un ultrasonido abdominal. Existen diferentes hallazgos que nos orientarán al diagnóstico, sin embargo encontramos que 9 de 44 ultrasonidos se reportaron sin alteraciones, el mismo 20% reportado por Sánchez-Valle y Feldman, con lo que confirmamos que un ultrasonido sin alteraciones no descarta el diagnóstico.⁽³⁾⁽¹¹⁾ Los hallazgos que encontramos fueron fibrosis (20%), la presencia del cordón triangular (16%), vesícula biliar colapsada (43%) y la ausencia de conducto biliar común (41%), mismas características que reporta Humphrey en su estudio con una sensibilidad del 70 al 95% y una especificidad del 90 al 100%, según sea el hallazgo.⁽¹⁴⁾ Por lo que, para apoyar el diagnóstico de atresia de vías biliares se recomienda tener más de un hallazgo, ya que el encontrar el cordón triangular con anomalías de la vesícula biliar, ya sea el tamaño o la contractilidad eleva el valor predictivo positivo hasta un 98%.⁽¹⁵⁾⁽²³⁾

Con respecto a la asociación que se ha propuesto entre virus hepatotrópos y el desarrollo de atresia de vías biliares, se encontró serología positiva en 1% tanto para virus de Epstein Barr como para virus herpes simple, a diferencia de CMV que se

encontró positivo en un 27%, sin embargo en los estudios reportados por Zani y Bates se llega a reportar hasta un 60%, por lo que la asociación con este último virus sigue siendo la más fuerte como probable causa de daño canalicular.⁽¹³⁾⁽¹⁹⁾ Aunque la teoría de que el daño de la vía biliar en la atresia de vías biliares es iniciada por una infección viral y posteriormente una respuesta autoinmune secundaria es bastante fuerte, Ramonet ya había publicado la ausencia de evidencia para confirmar dicha relación. Igualmente nosotros no logramos identificar serología positiva para algún otro virus que nos permita establecerlo como causa de la patología, sin embargo, habría que seguir investigando otras causas infecciosas ya que Mack también describe la posibilidad de una infección por virus de hepatitis C, rotavirus y reovirus sin descartar la posibilidad de que podría ser un hallazgo incidental y no necesariamente la causa.⁽¹²⁾⁽²⁴⁾

Algunos errores innatos del metabolismo cursan con síndrome colestásico por lo que es necesario descartar esta posibilidad mediante la realización del tamiz metabólico ampliado en los pacientes que lo presenten, sin embargo a 43 de nuestros pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares se les realizó dicho estudio y ninguno se reportó patológico. Barba menciona la importancia de detectar a recién nacidos portadores de alguna patología endocrina, infecciosa o con algún error innato del metabolismo, sobre todo si presentan síndrome colestásico, sin embargo, una vez teniendo el diagnóstico de atresia de vías biliares no se ha confirmado la relación con alguna metabolopatía.⁽²⁵⁾

Como estudio complementario se les realizó gammagrama con tecnecio 99 a 16 pacientes con sospecha de atresia de vías biliares de los cuales en el 87% de los casos se reportó la ausencia de excreción del fármaco, lo cual nos ayuda al diagnóstico como igualmente lo refiere Frauca en su publicación. Sin embargo, es necesario recordar que la ausencia de excreción no confirma el diagnóstico y por otra parte, la presencia de la misma sí lo descarta. Una de las diferencias con este autor fue que en nuestro instituto no siempre se cumplen los 5 días de tratamiento con fenobarbital para favorecer el flujo biliar, previo a la realización del gammagrama, lo que habría que establecer como requerimiento antes de realizar el estudio.⁽¹⁰⁾

La biopsia hepática se realizó en 44 de los 48 pacientes estudiados, en donde el estudio histopatológico reportó fibrosis (89%), proliferación de conductillos biliares (77%), infiltrado inflamatorio (70%), tapones biliares (64%), ausencia de conductos biliares (27%) y edema portal (2%), los mismos hallazgos que Bates reporta con una sensibilidad del 90% y especificidad del 80%. Por otra parte, un hallazgo que el mismo autor asocia con un mal pronóstico, es la presencia de células gigantes, las cuales estuvieron presentes en el 37% de nuestros pacientes. ⁽¹⁹⁾

De los pacientes en los que se confirmó el diagnóstico de atresia de vías biliares y se sometieron a portoenterostomía de Kasai, el 38% presentó por lo menos una vez en su vida colangitis, una de las complicaciones postquirúrgicas más frecuentes ya reportadas por Davenport hasta en un 50%. Sin embargo Shneider comenta que a pesar de que más de la mitad de los pacientes en su estudio presentó esta infección de

vías biliares, ésta no se relaciona con un resultado negativo, al contrario, se ha visto que estos pacientes tienen mejor pronóstico a largo plazo, sin embargo se desconoce la causa. ⁽⁹⁾⁽²²⁾ Por otra parte Kimura menciona que la mortalidad reportada en pacientes con colangitis va desde un 2.5% a un 65%, sin embargo en los últimos años ha sido menor al 10% lo que probablemente se deba a un diagnóstico más temprano y tratamiento antibiótico oportuno, lo cual coincide con lo reportado por Chan que reporta una mortalidad del 3 al 10%. ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾ Por estas diferencias, en un futuro habría que investigar si la presencia de colangitis empeora el pronóstico en los pacientes postoperados de Kasai o en realidad podría tratarse de un factor protector ya que en nuestro instituto el 11% de nuestros pacientes falleció por infección de la vía biliar.

Otras de las complicaciones más frecuentes mencionadas por Feldman son: ascitis, várices esofágicas, esplenomegalia, trombocitopenia y síndrome hepatopulmonar secundario a hipertensión portal la cual se encuentra presente hasta en un 50% de los pacientes al momento del diagnóstico, sin embargo, nosotros encontramos que al diagnóstico sólo se reportó el 8% de los pacientes con ascitis y 50% con esplenomegalia, lo cual nos traduce que en nuestros pacientes a su ingreso aún no presentaban datos de hepatopatía crónica ni sus complicaciones, sin embargo, como causas más frecuentes de defunción encontramos que el 29% presentó cirrosis y el 11% sangrado de tubo digestivo por várices esofágicas, lo que confirma que a pesar del procedimiento de Kasai, nuestros pacientes continúan presentando las complicaciones antes mencionadas.⁽¹¹⁾

De los 48 pacientes estudiados, se tiene conocimiento del fallecimiento de 17 de ellos, de los cuales a todos se les había realizado hepatoportoenteroanastomosis. En los expedientes revisados se mencionan diferentes causas de defunción, sin embargo dentro de las más frecuentes fueron insuficiencia hepática (41%), encefalopatía hepática (35%) y peritonitis bacteriana (35%), lo que lleva a pensar que aún en pacientes sometidos al procedimiento de Kasai, la morbimortalidad es alta y se presentarán complicaciones secundarias a la progresión de la enfermedad y requerirán trasplante hepático hasta en un 80% de los pacientes como lo reporta Shneider en el 2013.⁽²¹⁾ En nuestro instituto la edad promedio de defunción fue de 94 días lo que apoya lo antes mencionado que el hecho de haber realizado el diagnóstico y cirugía paliativa de manera tardía (88 días) no mejora el pronóstico del paciente.

Esta enfermedad se considera la indicación más frecuente de trasplante hepático en la edad pediátrica, sin embargo al no contar aún con dicha posibilidad, en nuestro instituto se refieren los pacientes candidatos al Hospital Infantil de México Federico Gómez, por lo que una vez atendidos, pierden seguimiento por nuestra parte.

En México se han realizado diferentes campañas para la detección temprana de esta enfermedad, como lo es la carta colorimétrica visual presente en la cartilla de vacunación de salud en donde se encuentran los diferentes colores que pueden llegar a tener las deposiciones y en caso de ser hipocólicas o acólicas, correspondientes a los números 1,2 y 3, los padres deberán acudir con algún médico quien se deberá iniciar un abordaje diagnóstico y así descartar o tratar de manera precoz la atresia de vías

biliares. Sin embargo, a pesar de esta medida que ha implementado el gobierno federal, continua siendo un problema de salud pública ya que, aunque se identifiquen pacientes con ictericia o alteraciones en las evacuaciones, muchas veces los mismos médicos no descartan esta patología retrasando aún más el diagnóstico y empobreciendo el pronóstico del paciente ya que como se ha mencionado antes, entre más temprano se haga el trasplante hepático o la cirugía paliativa, el lactante tendrá mayor probabilidad de sobrevivir. Por lo anterior, es responsabilidad del personal de salud por una parte difundir la información y orientar a los padres acerca de esta patología y los datos necesarios para sospechar de la misma, y por otra parte la importancia de continuar informando y capacitando tanto a los médicos como al personal de enfermería para que en un futuro se logre identificar a estos pacientes lo antes posible ya que a pesar del tratamiento, es una enfermedad con muy alta morbimortalidad que podría disminuir si se diagnostica de manera temprana.

XI. CONCLUSIONES

La atresia de vías biliares es una enfermedad que su evolución dependerá del diagnóstico oportuno y el inicio de tratamiento de manera temprana. En nuestro país continua siendo una patología que no se diagnostica a tiempo y a pesar de iniciar tratamiento y realizar una cirugía paliativa al momento de identificarla, no hemos logrado disminuir el desarrollo de complicaciones ni mejorar la sobrevida de los pacientes.

Es de gran importancia la difusión de información para que tanto los padres de familia como el personal de salud de primer contacto logren identificar las características clínicas que levanten la sospecha diagnóstica y se pueda iniciar un abordaje temprano y el paciente pueda ser referido a tiempo para recibir tratamiento oportuno. Es preocupante que en muchas ocasiones no se sospecha de esta patología de manera inicial, retrasando aun más el manejo.

La atresia de vías biliares continua siendo la primera causa de trasplante hepático en la edad pediátrica, por lo que el diagnóstico temprano de esta enfermedad, permitirá un manejo oportuno y así, un mejor pronóstico en la sobrevida del paciente.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Serinet M-O, Wildhaber BE, Broue P, Lachaux A, Sarles J, Jacquemin E, et al. Impact of Age at Kasai Operation on Its Results in Late Childhood and Adolescence: A Rational Basis for Biliary Atresia Screening. *Pediatrics* [Internet]. 2009;123(5):1280–6.
2. Hopkins PC, Yazigi N, Nylund CM. Incidence of Biliary Atresia and Timing of Hepatoportoenterostomy in the United States. *J Pediatr* [Internet]. 2017;187:253–7.
3. Sanchez-Valle A, Kassira N, Varela VC, Radu SC, Paidas C, Kirby RS. Biliary Atresia: Epidemiology, Genetics, Clinical Update, and Public Health Perspective. *Adv Pediatr* [Internet]. 2017;64(1):285–305.
4. Brumbaugh D, Mack C. Conjugated Hyperbilirubinemia in Children. *Pediatr Rev* [Internet]. 2012;33(7):291–302.
5. Zallen GS, Bliss DW. [Biliary atresia]. *Duodecim*. 2013;129(14).
6. Andrianov MG, Azzam RK. Cholestasis in Infancy. *Pediatr Ann*. 2016;45(12).
7. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2017;64(1):154–68.
8. Suchy FJ. Neonatal cholestasis. *Semin Neonatol* [Internet]. 2002;7(2):153–65.
9. Davenport M. Biliary atresia. *Semin Pediatr Surg*. 2005;14(1):42–8.
10. Frauca Remacha E, Muñoz Bartolo G. Colestasis en el lactante. *Asoc Española Pediatr Soc Española Gastroenterol Hepatol y Nutr Pedriátrica* [Internet]. 2010;2a

edició:187.

11. Feldman AG, Mack CL. Biliary atresia: Clinical lessons learned. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(2):167–75.
12. Latinoamericana de Pediatría Hepatología Trasplante Hepático Pediátrico A, Margarita Ramonet D, Mirta Ciocca Fernando Álvarez D. Atresia biliar: una enfermedad grave Biliary atresia: a severe illness. *Arch Argent Pediatr [Internet].* 2014;112(6):542–7.
13. Zani A, Quaglia A, Hadzić N, Zuckerman M, Davenport M. Cytomegalovirus-associated biliary atresia: An aetiological and prognostic subgroup. *J Pediatr Surg.* 2015;50(10):1739–45.
14. Humphrey TM, Stringer MD. Biliary Atresia: US Diagnosis. *Radiology.* 2007;244(3):845–51.
15. Takamizawa S, Zaima A, Muraji T, Kanegawa K, Akasaka Y, Satoh S, et al. Can biliary atresia be diagnosed by ultrasonography alone? *J Pediatr Surg.* 2007;42(12):2093–6.
16. Zhou L, Shan Q, Tian W, Wang Z, Liang J, Xie X. Ultrasound for the diagnosis of biliary atresia: A meta-analysis. *Am J Roentgenol.* 2016;206(5):W73–82.
17. Kippes IO. La ecografía clínica permite visualizar la causa de la ictericia patológica en lactantes y niños. 2015;(3):1–10.
18. Manuel C, Pérez M, Graciela N, Auld M, Del R, Castro SCJS. Atresia de vías biliares. 2016;(2):114–6.
19. Bates MD, Bucuvalas JC, Alonso MH RF. Biliary atresia: pathogenesis and treatment. *Semin liver Dis.* 1998;18(3):281–93.

20. Petersen C. Biliary atresia : unity in diversity. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2017;33(12):1255–61.
21. Shneider BL, Abel B, Haber B, Karpen SJ, Magee JC, Schwarz K, et al. Cross-sectional Multi-center Analysis of Portal Hypertension in 163 Children and Young Adults with Biliary Atresia. 2013;55(5):567–73.
22. Shneider BL, Brown MB, Haber B, Whittington PF, Schwarz K, Squires R, et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr*. 2006;148(4):467–74.
23. Matsui A, Ishikawa T. Identification of Infants with biliary atresia In Japan. *Lancet*. 1994;343(8902):925.
24. Mack C. The pathogenesis of Biliary Atresia: Evidence for a Virus Induced- Autoimmune Disease. *Semin Liver Dis*. 2007;27(3):233–42.
25. Barba JR. Tamiz neonatal : Una estrategia en la medicina preventiva. *Rev Mex Patol*. 2004;51(3):130–44.
26. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(1):15–26.
27. Chan Nuñez C, Bandin Musa A. Guía de práctica clínica. Colangitis. *Asoc Mex Cirugía Gen AC*. 2014;1–30.

XIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Oct	Nov	Dic	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Búsqueda bibliográfica	X								
Marco teórico - Antecedentes		X							
Marco teórico - Planteamiento del Problema		X	X						
Marco teórico - Justificación y Objetivos			X						
Material y métodos Análisis estadístico			X	X					
Entrega de protocolo					X				
Procesamiento de la información					X	X	X		
Análisis de la información								X	
Presentación de la tesis									X