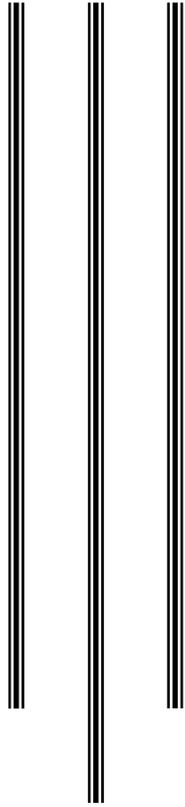




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



Infección por CMV en pacientes con atresia de vías biliares operados de KASAI, ¿es un predictor de mal pronóstico?

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
 ESPECIALISTA EN :

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dr. Mario Adrian Garza Cruz



Tutor:
Dr. José Alejandro Hernández Plata
 Jefe de servicio del departamento de trasplantes

Asesor Metodológico:
Dr. Juan Manuel Alarcon Almanza
 Medico adscrito de anestesiología

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Infección por CMV en pacientes con atresia de vías biliares operados de KASAI, ¿es un predictor de mal pronóstico?



HOJA DE FIRMAS

DR. SARBELIO MORENO ESPINOZA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

TUTORES

DR. JOSÉ ALEJANDRO HERNÁNDEZ PLATA
JEFE DE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE TRASPLANTES

DR. JUAN MANUEL ALARCON ALMANZA
MEDICO ADSCRITO DE ANESTESIOLOGÍA
ASESOR METODOLÓGICO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Dedicatoria

A mis padres, por apoyarme en todo momento y sembrar en mi el carácter para lograr siempre mis objetivos.

A mi familia, por ser mi inspiración constante y darme su apoyo de manera incondicional.

A mis amigos, por entenderme y acompañarme en los días buenos y malos.

A mi tutor, El Dr. José Alejandro Hernández Plata, por que con su ejemplo, enseñanza y guía constante logre concluir este trabajo.

Al Dr. Horacio Márquez González y al Dr. Juan Manuel Alarcón Almanza, por su apoyo para el entendimiento de este trabajo

A mis pacientes, que son mis mas grandes maestros.

A ti, Citlalli, por ser mi motor constante, mi cómplice y mi lugar de paz.

ÍNDICE

Antecedentes	5
Marco Teórico.....	8
Planteamiento del problema.....	19
Pregunta de investigación.....	20
Justificación.....	21
Hipótesis.....	21
Objetivos.....	22
Métodos.....	22
Plan de análisis estadístico.....	23
Variables.....	23
Resultados.....	28
Discusión.....	39
Conclusión.....	42
Cronograma.....	43
Referencias.....	44
Limitaciones del estudio.....	47

La atresia de vías biliares (AVB) es una enfermedad multifactorial que se presenta en la edad neonatal, no hereditaria, progresiva, ocasionada por una alteración fibro-esclerosante del árbol biliar intra y extrahepático, que de no tratarse ocasiona cirrosis, falla hepática, e invariablemente la muerte (1; 2).

No se conoce la causa etiológica de la enfermedad, pero se han planteado distintas teorías para la AVB: La dismorfogénesis del árbol biliar, el daño por toxinas y la exposición a infecciones virales, entre las cuales destacan los Citomegalovirus (CMV), Reovirus, Virus de hepatitis B (VHB) y Rotavirus (RV).

Se sugiere que los virus dañan al epitelio biliar, activan al sistema inmune ocasionando su desregulación, alterando el funcionamiento de las células T reguladoras que controlan la actividad autoinmune y provocando un aumento anormal en la respuesta proinflamatoria tipo uno, que genera un daño progresivo al epitelio ocasionando la obstrucción de los conductos biliares (3; 4).

El diagnóstico se sospecha bajo la presencia de ictericia neonatal que aparece habitualmente en los primeros días de vida, hipocolia, un patrón colestásico en las pruebas bioquímicas del hígado y estudios de imagen que sugieran alteración del flujo biliar. Finalmente se llega al diagnóstico definitivo bajo exploración quirúrgica (5).

Solo existe el tratamiento quirúrgico para estos pacientes, el cual debe ser secuencial: primero se debe ofrecer la portoenterostomia de Kasai; una alternativa costo-efectiva que ofrece buenos resultados en el desenlace del paciente con una tasa de sobrevivida a los 2 años de 65.5%, a 10 años de 53% y a 15 años 40.5% (4).

Sus ventajas son permitir al paciente vivir con su hígado nativo, no exponerse a terapia inmunosupresora y otros efectos no deseados de los fármacos utilizados de manera indefinida por la población trasplantada (6).

Cuando la portoenterostomia de Kasai no es exitosa o el paciente desarrolla complicaciones de la hipertensión portal, se debe ofrecer como tratamiento

definitivo el trasplante de hígado, que logra tasas de supervivencia de aproximadamente el 85% al año y 75% a los 5 años.

Existen factores de buen pronóstico identificados para el éxito del KASAI, entre los que destacan la edad del paciente al momento de la operación, se ha demostrado que entre más pronto se sometan a la portoenterostomía, más probabilidades de éxito se tendrán.

Los niños menores a 70 días de vida extrauterina (DVEU) tienen una tasa de éxito mayor. Otros factores como la ausencia de comorbilidades, el calibre de los conductos biliares a nivel del *porta hepatis* (mayor a 300 mcs), la experiencia del cirujano y el hospital donde se realiza (mayor a cinco procedimientos de Kasai al año) (7; 8; 9; 5; 10), son también predictores de buen pronóstico.

Dentro de los factores de mal pronóstico destacan la presencia de malformaciones asociadas (poliesplenía, asplenía, vena portal preduodenal, situs inversus y malformaciones cardíaca), que se presentan en un 20% siendo población de occidente o en un 2% siendo población de oriente (11). Un alto grado de fibrosis hepática, edad mayor a 120 días, las complicaciones posquirúrgicas y la infección viral concomitante.

Recientemente se ha asociado infección con Citomegalovirus (CMV), reovirus y rotavirus (RV) como factores que impactan en la supervivencia con el hígado nativo y prolonga la tasa de aclaramiento de bilirrubinas (12; 13; 14).

El CMV es un virus ADN de doble cadena, de la familia herpes virus tipo 5, el cual infecta comúnmente al ser humano y en la población inmunocompetente, provoca infecciones asintomáticas o un síndrome similar a la mononucleosis con fiebre prolongada y cuadros leve de hepatitis, en ausencia de anticuerpos heterofilos.

La seroprevalencia en general en países desarrollados es de 40 a 60% en estado socioeconómico medio y hasta 80% en bajo. Se estima que en países en vía de desarrollo el 80% de los niños a la edad de 3 años tiene seroconversión (15; 16).

En el feto la infección puede ocasionar enfermedad congénita caracterizada por calcificaciones periventriculares, petequias, retinitis, pérdida de audición, ictericia, hepato y esplenomegalia.

En la etapa peri y posnatal se adquiere el virus a través del contacto con secreciones cervicovaginales, salivales, urinarias y por leche materna (17). En paciente inmunocomprometidos se puede desarrollar enfermedad órgano terminal (16).

Se sospecha que, en pacientes con atresia de vías biliares, la infección se genera posterior al nacimiento, condicionando una peor evolución en el curso de esta enfermedad (7).

Evidencia reciente sugiere que la infección concomitante por CMV en los pacientes con atresia de vías biliares pos operados de KASAI, tienen un peor pronóstico en el resultado exitoso del mismo y en la sobrevida del paciente.

En el Hospital Infantil de México, instituto de salud que cuenta con amplia experiencia para este procedimiento, en donde se realizan entre 10 y 12 portoenterostomias de KASAI al año, se desconoce el impacto que tiene la infección concomitante por CMV en el éxito del KASAI y la sobrevida con hígado nativo.

El objetivo de este estudio es comparar dos grupos, pacientes con evidencia de infección por CMV (CMV+) y pacientes sin evidencia de infección por CMV (CMV-) para valorar la sobrevida del paciente y el éxito del KASAI.

Es un estudio Observacional retrospectivo de casos y controles del primero de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2020.

Marco teórico.

Origen y anatomía de las vías biliares. Las vías biliares se originan a partir del divertículo hepático del intestino anterior, en las primeras cuatro semanas de gestación a partir de la placa portal.

Se diferencia en un componente caudal de donde se origina el conducto cístico, la vesícula y el conducto biliar común. Del componente craneal derivan los conductos extrahepáticos proximales y la vía biliar intrahepática (figura 1) (5).

El daño en los ductos biliares ocasiona proliferación ductular biliar, inflamación periportal, fibrosis y esclerosis (3).

Definición. La Atresia de vías biliares es una de las causas más frecuentes de ictericia neonatal por obstrucción progresiva del flujo biliar, ocasionando cirrosis hepática temprana. Es la causa más común de colestasis crónica de lactante menor y la indicación más frecuente de trasplante hepático en niños (2; 13).

Epidemiología. A nivel mundial se estima que 1 de cada 10,000 a 20,000 recién nacidos vivos presentan esta enfermedad (18).

En México se estima una prevalencia de todas las causas de colestasis de 1 de cada 2,500 a 5,000 recién nacidos. Se calculan 400 a 800 casos al año de atresia de vías biliares (2).

Clasificación. La clasificación según la asociación de cirugía pediátrica japonesa, se basa en tres tipos, tipo I la atresia se encuentra a nivel del conducto biliar común, tipo II A nivel del conducto hepático y tipo III, la más frecuente, a nivel del porta hepatis.

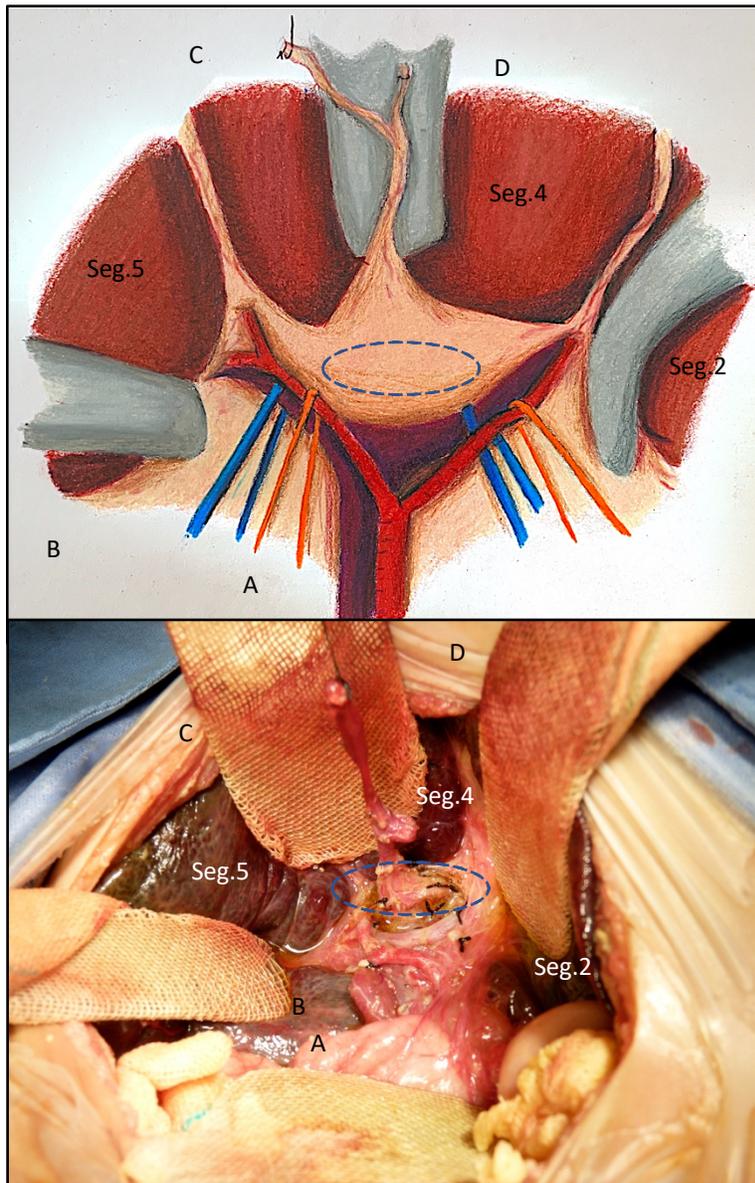


Figura 1. Exposición del conducto biliar, cístico y vesícula biliar atresicos y fibrosos, que corren por la base del lóbulo cuadrado (segmento 4) del hígado, cubierto por la placa hiliar compuesta del tejido conectivo, que se extiende del ligamento hepatoduodenal y la capsula de Glisson. La línea punteada muestra el sitio en que se dispone el *Porta Hepatis*, inferior a esta, los componentes vasculares que confluyen en el hígado, los cuales delimitan en sus extremos el *Porta Hepatis*. A. Arteria hepática, B. Vena hepática, C. Conducto cístico y vesícula biliar, D. Conducto biliar atresico y fibroso. Fotografía tomada en hospital tal, Por el Dr. Dibujo original.

Etiopatogenia. Se desconoce. si la causa es un desorden en la formación de los conductos biliares o si existe daño directo en la arquitectura del árbol biliar generada por diversas causas, una predisposición genética, la alteración en el sistema inmunológico que regula la respuesta inflamatoria, la exposición a toxinas y el papel que tiene infecciones virales, recientemente se ha encontrado asociación con Reovirus, RV y CMV. Aún no está clara la participación que tiene cada una o si es el conjunto de estos factores lo que perpetua el daño en la vía biliar (14; 7; 12; 13). Recientemente se han descrito los siguientes modelos:

- La dismorfogenesis durante la vida prenatal: Normalmente la placa se desarrolla en la semana cuatro de gestación, formando ductos biliares en el embrión en la semana 11 y 13, esta teoría fue propuesta tras observar persistencia de la placa ductal biliar en pacientes con atresia de vías biliares al momento del diagnóstico (3; 12).
- El daño al tejido por la circulación anormal fetal/prenatal: Se cree que la interrupción del flujo sanguíneo durante la embriogénesis de la arteria hepática, la cual nutre la vía intra y extrahepática, genera cambios fibroinflamatorios. Esta teoría está basada en los hallazgos histológicos donde se observan cambios anatómicos y engrosamiento de la arteria y vena hepática (3).
- La desregulación del ambiente inflamatorio: Este concepto deriva de los estudios en donde se ha demostrado la presencia del sistema inmunológico alterado en pacientes con AVB en comparación con otras colangiopatías, se ha demostrado la expresión anormal de moléculas de adhesión como ICAM 1 y VCAM 1, HLA-DR tipo II anormal expresado en las células de Kupffer, la presencia de estas moléculas de adhesión y citocinas proinflamatorias como interleucina 2 (IL2), interleucina 18 (IL18) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) circulantes en un corte 100 veces mayor a lo esperado en pacientes

con atresia de vías biliares operados de KASAI, también se demostró que existe una relación anormalmente aumentada en la expresión de linfocitos TH1 y TH17 los cuales tiene perfil proinflamatorio y disminuida en la expresión de linfocitos TH2 y T reguladores (Figura 2).

- La exposición a toxinas: Existe evidencia que demuestra daño en la vía biliar en modelos animales expuestos a fitotoxinas, micotoxinas e isoflavinoideas, que muestran cambios histopatológicos similares a los de los humanos (3; 12; 13).
- La evidencia de infección viral: Esta teoría deriva del aislamiento de DNA viral en tejido hepático de pacientes con atresia de vías biliares. Se encontraron cambios histológicos característicos de actividad contra agentes virales del sistema inmune innato, el hallazgo ADN viral obtenido por reacción de polimerasa en cadena (PCR), en tejido hepático de pacientes con atresia de vías biliares en un 55% y hasta 78% en pacientes con quiste de colédoco.

Estos hallazgos contrastan con los cambios histológicos del árbol biliar observados en murinos sometidos a inyecciones intraperitoneales con CMV y RV en quienes se desarrolló necrosis del epitelio de la vía biliar.

La infección de los colangiocitos y las células dendríticas hepáticas, estimulan la liberación de citocinas proinflamatorias CxCl2/Mip2, interleucina 15 (IL15) e interferón gamma (INF- γ), aumento de la expresión de interleucina 13 (IL13), IL2, IL18, linfocitos TH1 y TH17, lo cual sobre expresa inflamación obstruyendo finalmente el lumen del ducto biliar, generando inflamación y cambios fibróticos en el tejido (3; 8; 19; 18; 12; 13).

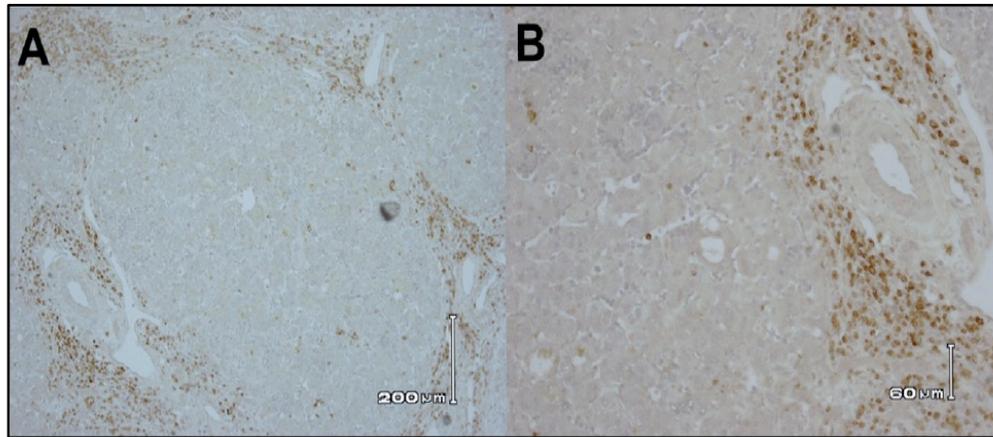


Fig. 2 Infiltración de linfocitos perfil TH17 en Atresia Biliar. Importante concentración de células TH17 en los tractos portales hepáticos, de un paciente con 54 días de vida, con atresia biliar aislada, tinción de inmunoperoxidasa Avidina Biotina usada para detectar IL-17. Imagen tomada de (12).

Normalmente el daño al tejido hepático orquesta la activación del sistema inmune el cual frena la inflamación, reparando el tejido y restableciendo la homeostasis. En los pacientes con predisposición genética, daño en el circuito biológico por alteración de la circulación local en la vida prenatal, o una predisposición de los linfocitos T proinflamatorios a sobre activarse, no logran montar esta respuesta de manera adecuada, culminando en la destrucción del epitelio ductal del árbol biliar, con cambios fibrosos que obliteran el lumen, cesando el drenaje de la vía biliar (3).

Diagnóstico y tratamiento. Se debe sospechar en los pacientes con presencia de ictericia neonatal con hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa mayor al 20% o cifras mayores 2 mg/dl, con o sin acolia y coluria.

Se debe descartar causas infecciosas, metabólicas, hematológicas y genéticas, apoyándose en un adecuado interrogatorio, exploración física acompañada de estudios bioquímicos y de imagen que sugieran alteración del flujo biliar (3; 2). Finalmente se llega al diagnóstico definitivo bajo exploración quirúrgica mediante colangiografía transoperatoria (5).

Actualmente el tratamiento para atresia de vías biliares es la portoenterostomía de KASAI, permite una supervivencia aproximada de 20 a 76% de 1 a 3 años y de 24 a 53% a 10 años, sin esta medida se estima una mortalidad a 3 años del 100 %, siendo necesario el trasplante hepático en casos de falla terapéutica (8; 2).

Curso clínico posterior a la cirugía

Desde que fue descrita por John Thompson en 1892 quien reporto 49 casos de obstrucción biliar congénita confirmados en autopsias, se describieron distintas técnicas quirúrgicas no eficaces a lo largo del tiempo, no es hasta 1950 en que Kasai Susuki y sus colaboradores, quienes observaron que se podía favorecer el drenaje del porta hepatis tras la escisión y anastomosis de una porción intestino delgado, generalmente al duodeno (5).

La portoenterostomía de Kasai consiste en la resección de los conductos extrahepáticos obliterados, con la de un asa intestinal al hilio hepático también llamado *porta hepatis* o placa ductal y realizando una Y de Roux.

El éxito depende del drenaje biliar de los remanentes fibrosos del conducto biliar anastomosados al intestino delgado (5; 9). Se considera un Kasai exitoso cuando se obtiene cambios en el color de las heces, de manera inmediata o dentro de los primeros 14 días posteriores a la corrección quirúrgica, lo que traduce adecuado flujo biliar del hígado al intestino (5).

Se espera la disminución de las bilirrubinas totales ≤ 2 mg/dl a los tres meses de la cirugía. El restablecimiento del flujo biliar se ha reportado por distintos autores desde un 35% hasta un 80%.

Algunos reportaron que el flujo biliar no se restablece en el 15% de los casos y los pacientes continúan con ictericia, en otro 14%, los niveles de bilirrubinas no llegan a valores normales sin embargo si existe una disminución importante (9; 20).

Se han estudiado factores pronósticos que juegan un papel importante en el éxito del procedimiento de KASAI, entre ellos destacan la edad del paciente, que en algunos centros es considerado de buen pronóstico antes de los 90 días de vida (en el Hospital Infantil de México se han obtenido resultados similares a los 120 días de

vida), la presencia de infección por virus hepatotropos como CMV, la experiencia del cirujano, el grado de daño hepático, el hospital donde se realiza, el aspecto tanto macro como microscopio del árbol biliar (drenaje en 86% con ductos mayores de 150 μ m) y la presencia de comorbilidades posquirúrgicas (5; 3).

En términos generales se ha reportado que los pacientes operados de Kasai el 57 % logran el drenaje biliar total, 28% logra drenaje parcial y el 25 % no logran el drenaje de la vía biliar. Aproximadamente un tercio de los pacientes terminan requiriendo trasplante hepático (20).

Los factores pronósticos descritos para el éxito del Kasai y la sobrevida de estos pacientes han sido objeto de estudio de múltiples autores. Recientemente se ha asociado la infección de CMV y Kasai con mal pronóstico.

El hospital infantil de México es un hospital de referencia para pacientes con AVB, en promedio se operan 12 pacientes por año, en los últimos cinco años se han operado 53 numero de pacientes, pero hasta este momento no se ha estudiado, el impacto que pueda tener la infección con CMV en el éxito del Kasai y la sobrevida de estos pacientes.

CMV y AVB

La presencia de cambios en el tejido hepático, característicos de la activación del sistema inmune innato por infecciones virales como RV y CMV en pacientes con atresia de vías biliares sugieren participación en la patogénesis de esta enfermedad,

Se realizaron estudios donde se propone que la inmadurez de las células T reguladoras en las primeras horas de vida y la exposición a infección puede explicar la falta de control y la sobre expresión inflamatoria que lleva al daño de la vía biliar (12).

La infección por CMV es una de las complicaciones más frecuentes que se han identificado en el paciente tratado con procedimiento de KASAI (tabla 1) (2; 7; 12; 13; 14).

El CMV humano (herpes virus tipo 5) es miembro de la familia herpes virus (*Herpesviridae*), y pertenece a la subfamilia beta-herpesvirus (*Betaherpesviridae*), caracterizada por ser de lento crecimiento. El género citomegalovirus (*Cytomegalovirus*) esta formado de genoma viral que contiene ADN de doble cadena, con 196,000 a 240,000 pares de bases (pb), que codifican para 166 proteínas (16; 15).

La transmisión horizontal se presenta por contacto con secreciones (salival, cervicovaginal y urinaria) que contengan el virus. En portadores asintomáticos se ha documentado hasta 70% de índice de excreción de este virus. La infección adquirida por CMV puede cursar asintomática o presentarse un síndrome similar a mononucleosis caracterizado por fiebre, ictericia y hepatitis leve (16).

Los recién nacidos pretérmino con o sin bajo peso pueden presentar daño a órgano blanco con: hepatitis, neumonía intersticial, sepsis por síndrome viral y anomalías hematológicas (trombocitopenia y leucopenia), así como enfermedades diseminadas en pacientes inmunosuprimidos y trasplantados (16; 15).

Los resultados reportados por Filippo Parolini *et al*, en una cohorte prospectiva a 14 años con una N=376 pacientes, demostraron que el subgrupo de pacientes clasificado como etiología mediada por afección viral, los cuales presentaban IGM para CMV, al grupo que fue tratado con ganciclovir y/o valganciclovir tuvieron mayor sobrevida con el hígado nativo P=0.04 (X^2 4.1) y el aclaramiento de bilirrubinas se logró en menor tiempo P=0.009 (OR 11, IC 1.7-69) (7).

Los resultados reportados por Augusto Zani *et al*, demostraron en una cohorte prospectiva con una N=210 pacientes con atresia de vías biliares un mayor porcentaje de aclaramiento en el grupo de pacientes operados de Kasai sin infección por CMV 52.2% contra 15% P=0.002 (OR 5.9, 95% IC 1.6–21), mostraron

en el modelo de regresión lineal que los pacientes sin infección por CMV tuvieron mayor aclaramiento de la ictericia con un $P=0.011$ (OR 1.671, CI 0.188–0.686), destacando el mismo análisis tomando como factor a la edad no mostro diferencia significativa, por último, se demostró diferencia significativa en la sobrevida de pacientes operados de KASAI con CMV+ $P=0.0001$ ($X^2=17.4$) y en la sobrevida real $P = 0.002$ ($X^2 = 9.5$) (14).

Los resultados Zabiegaj Zwick *et al*, mostraron en un estudio retrospectivo con una $N=27$ pacientes con atresia de vías biliares, la asociación con infección por CMV. El 78 % de los pacientes con AVB presento IgM/IgG + para CMV, comparado con el grupo control (pacientes lactantes con síndrome icterico de otra etiología) el 29% con serologías positivas $P<0.01$ (21).

Los resultados de Stephen Brindley *et al*, mostraron en un estudio donde se cultivó células epiteliales de la vía biliar y hepáticas, en el grupo de casos con atresia de vías biliares que tras la exposición a péptidos y proteínas virales, hubo una mayor sobre expresión de linfocitos T proinflamatorios e INF- γ (≥ 2.5), también destaco una menor actividad de células T reguladoras en el grupo de pacientes de atresia de vías biliares con infección por CMV (22).

Los resultados de Yi Xu *et al*, mostro en una cohorte prospectiva con una $N=85$ pacientes con atresia de vías biliares en quienes obtuvieron biopsia hepática durante el procedimiento de Kasai, en 51 de 85 (60%) pacientes se logró aislar DNA viral de los cuales 51 perteneció a CMV, incluso aislaron en dos pacientes DNA viral de dos agentes distintos, CMV y Adenovirus (ADV), y en otro CMV y VEB.

Adicionalmente realizaron la inoculación *in vitro* de las células epiteliales del árbol biliar, observándose apoptosis a los 6 días de la infección.

El CMV genera inmunosupresión ya que disminuye significativamente la expresión del factor T-bet y el INF- γ , aumenta de manera importante la expresión IL-4 y factor

de transcripcional GATA-3, indicando una alteración en la diferenciación de linfocitos Th1/Th2 y la producción de citocinas, llevando a un estado de inmunosupresión, lo cual ha demostrado en pacientes con condiciones similares como es el caso de pacientes con trasplante hepático, un marcado aumento en la morbimortalidad (18).

Los resultados de Adriana de Tommaso *et al*, mostraron en un estudio retrospectivo con una n=35 pacientes con colestasis neonatal extrahepática, que la sensibilidad y especificidad de serologías para CMV fue de 59% y 61% respectivamente, encontraron una alta frecuencia de pacientes con ADN de CMV en tejido hepático (34.3%) y destaca la poca correlación que hay en los hallazgos histopatológicos con estas pruebas (19).

Los resultados de Philip Tarr *et al*, demostraron en un estudio prospectivo con una n=23 pacientes con atresia de vías biliares, una prevalencia de infección por CMV en pacientes con AVB con serologías positivas de 24%, con cultivo positivo 4.8%, y ambos positivos en 15%

Tabla 1.					
Estudio(año)	N	Intervención	Prueba	P	IC
Filippo Parolini <i>et al</i> (2019)	376	Mayor sobrevida en grupo tratado con ganciclovir/valganciclovir VS placebo	X ² = 4.1	0.04	
		Aclaramiento de bilirrubinas en menor tiempo en grupo tratado con ganciclovir/valganciclovir VS placebo	OR = 12	0.009	1.7 - 69

		Mayor sobrevivida en grupo con infección por CMV VS grupo sin infección por CMV	X ² = 9.5	0.002	
Augusto Zani <i>et al</i> (2015)	210	Aclaramiento de bilirrubinas en menor tiempo Mayor sobrevivida en grupo con infección por CMV VS grupo sin infección por CMV	OR = 5.9	0.0001	0.188 – 0.686
Zabiegaj Zwick <i>et al</i> (2012)	27	Mayor prevalencia de infección por CMV en grupo con AVB VS síndrome icterico de otra etiología	78% vs 29%	< 0.01	
Yi Xu <i>et al</i> (2012)	85	Se logro aislar en biopsia hepática durante procedimiento de KASAI DNA viral para CMV	60%		
Adriana de Tommaso <i>et al</i> (2005)	35	Prevalencia de ADN de CMV en biopsia hepática de	34.3%		
Philip Tarr <i>et al</i> (1996)	23	Cultivo + para CMV en pacientes con AVB	4.8%		
		Infección por CMV en pacientes con AVB	24%		

Planteamiento del problema.

La atresia de las vías biliares es una enfermedad devastadora que de no ser tratada alcanza una mortalidad del 100% en los primeros años de vida y es la principal indicación de trasplante hepático en niños. El tratamiento inicial con una tasa de éxito cercana al 53% a 10 años es la cirugía de Kasai. La adecuada evolución de postquirúrgica se ve afectada por la morbilidad que presenten. Se sospecha que las infecciones concomitantes de las vías biliares tienen impacto en la evolución de estos pacientes, sin embargo, no existe evidencia clara sobre la participación de CMV en los pacientes con operados de portoenterostomía de KASAI en nuestra población del HIMFG. Es necesario conocer si la infección concomitante por CMV es un factor que impacte en la sobrevida para poder generar estrategias para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Pregunta de investigación

¿La infección concomitante de CMV en pacientes con AVB operados de KASAI, es un predictor de mal pronóstico para el aclaramiento de bilirrubinas y la mortalidad?

Justificación

El identificar de forma objetiva la evolución del paciente pediátrico operado de KASAI con infección por CMV en el HIMFG, será una pauta importante para establecer datos epidemiológicos concretos y con la información obtenida tener la posibilidad de implementar medidas que mejoren la evolución del niño con esta enfermedad ya que hay mínima información documentada y limitada experiencia a nivel mundial.

Hipotesis

H1: Los pacientes operados de KASAI con infección por CMV tienen peor pronóstico

H0: La infección por CMV en los pacientes operados de KASAI no influye en el pronóstico

Objetivos.

Principal

- a) Conocer si la infección concomitante por CMV es un factor de mal pronóstico para la supervivencia y el curso clínico en los pacientes pos operados de portoenteroanastomosis de KASAI.

Secundarios

- b) Identificar la incidencia y la prevalencia de la infección por CMV en pacientes con atresia de vías biliares en el HIMFG.
- c) Describir la morbilidad y mortalidad en pacientes OP de KASAI con y sin infección por CMV en el HIMFG
- d) Comparar la supervivencia de los pacientes OP de KASAI con evidencia de infección por CMV contra el grupo control sin evidencia de infección por CMV
- e) Comparar el aclaramiento de las bilirrubinas entre los pacientes con infección contra el grupo control sin evidencia de infección por CMV
- f) Valorar la correlación del diagnóstico serológico/PCR con cambios histopatológicos

Materiales y métodos.

- Diseño de estudio epidemiológico

Estudio observacional retrospectivo de casos y controles.

Casos: Pacientes pos operados de KASAI con evidencia de infección por CMV

Controles: Pacientes operados de KASAI sin evidencia de infección por CMV

- Procedimiento

Se revisará el expediente clínico de aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del estudio y que fueron tratados con cirugía de KASAI

operados dentro del HIMFG durante el periodo comprendido entre 01/01/2014 – 31/12/2020 Se llenará una sola cédula de evaluación por paciente que abarque los siguientes aspectos: variables dependientes e independientes para la evolución del paciente con atresia de vías biliares operado con portoenteroanastomosis de KASAI

Plan de análisis estadístico

Los procedimientos estadísticos se realizaron con el software SPSS, versión 2020.

Para el análisis univariado se calcularon desviaciones estandar y dispersión para las variables en escala continua. Para el análisis multivariado y el contraste de hipótesis se realizó χ^2 , para el análisis de medias se realizó T de student para muestras independientes. Para el análisis de supervivencia se realizó curvas de Kaplan-Meier. Prueba de significancia con Log-rank

Variables. tabla 3

Tabla 3. Variables independientes	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medida
Presencia de infección por CMV	Cualitativa dicotómica	Se refiere a la presencia de anticuerpo IgM específicos contra CMV	Se tomarán los resultados existentes del expediente	Positivo Negativo
Presencia de enfermedad por CMV	Cualitativa dicotómica	Se refiere a la presencia de ADN viral de CMV en sangre o plasma, secreciones o tejido de órgano diana.	Se tomarán los resultados existentes del expediente	Mas de 600 copias positivo Menos de 600 copias negativo

Variables dependientes	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medida
Edad al momento de KASAI	Cuantitativa continua	Se refiere a la edad que tiene el paciente en el momento en que se realiza la cirugía de KASAI	Se tomarán los datos existentes del expediente	Años Semanas días
Tiempo aclaramiento BT	Cuantitativa continua	Se refiere al tiempo en que se obtienen resultados de bilirrubinas directa en sangre menor a 2 mg/dl	Se tomarán los resultados existentes del expediente	Que a los 3 meses o menos se logren valores de bilirrubina directa \leq 2 mg/dl
Sobrevida del paciente	Cualitativa dicotómica	Se refiere a la mortalidad de cada paciente al momento del estudio	Se tomarán los datos existentes del expediente	Vivo finado
Incidencia de colangitis	Cuantitativa continua	Se refiere a la presencia o ausencia de eventos infecciosos asociados a la vía biliar posterior a la cirugía de KASAI	Se tomarán los datos existentes del expediente	Numero de eventos
Pruebas de función hepática	Cuantitativa continua	Se refiere a las enzimas que reflejan el funcionamiento de	Se tomarán los resultados existentes	U/l tomando en cuenta como normales los

		los hepatocitos: AST, ALT.	del expediente	valores dentro de las primeras dos desviaciones estandar
Evidencia de hipertensión portal	Cualitativa dicotómica	Se refiere a la evidencia de signos clínicos de hipertensión portal (varices esofágicas, hemorroides, hiperesplenismo, ascitis)	Se tomarán los datos existentes del expediente	Presencia de varices esofágicas o confirmación por USG abdominal
Pacientes que requirieron trasplante hepático	Cuantitativa dicotómica	Se refiere al numero de pacientes que requirió el tratamiento con trasplante de hígado por falla hepática posterior a tratamiento con KASAI	Se tomarán los datos existentes del expediente	Presencia ausencia
Sobrevida con hígado nativo	Cuantitativa continua	Se refiere al tiempo en que continua con vida el paciente con su propio hígado, posterior a la cirugía de KASAI	Se tomarán los datos existentes del expediente	Años Meses días

		en el momento de la captura.		
Sobrevida con hígado trasplantado	Cuantitativa continua	Se refiere al tiempo en que continua con vida el paciente con el hígado, trasplantado en el momento de la captura.	Se tomarán los datos existentes del expediente	Años Meses días
Pacientes con tratamiento antiviral para CMV	Cualitativa dicotómica	Se refiere al antecedente de tratamiento antiviral dirigido a infección por CMV	Se tomarán los datos existentes del expediente	Presencia ausencia
Edad	Cuantitativa continua	Se refiere al tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo hasta el momento de la entrevista.	Se tomarán los datos existentes del expediente	Años Semanas Días
Peso	Cuantitativa continua	Se refiere a la fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo y a la magnitud de dicha fuerza.	Se tomarán los datos existentes del expediente	Kilogramos
Talla	Cuantitativa continua	Se refiere a la longitud de la planta de los pies a la	Se tomarán los datos existentes	Metros Centímetros

			parte superior del cráneo.	del expediente		
Lugar de residencia	de	Cualitativa nominal	Se refiere a el lugar de Residencia en la Ciudad de México	Se tomarán los datos existentes del expediente	Estado,	delegación o Municipio

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Paciente pediátrico portadores de infección por CMV, OP de KASAI en el HIMFG en el periodo 01/01/2015 – 31/12/2020

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con y sin infección por CMV OP de KASAI en otra institución
- Paciente OP de KASAI con evidencia de infección por otro agente biológico
- Paciente OP de KASAI con daño hepático secundario a fármacos, nutrición parenteral, u otros hepatotóxicos

Selección de la muestra:

- *Por conveniencia*

Resultados.

Un total de 53 paciente fueron tratados en el periodo comprendido entre 1 de enero del 2014 y 31 de diciembre del 2020.

32 pacientes pertenecen al sexo femenino y 21 al sexo masculino (relación M:H de 1:0.65) en el grupo con evidencia de infección por CMV (expuesto) se incluyeron 12 mujeres y 9 hombres, en el grupo sin evidencia de infección por CMV (no expuesto) 20 mujeres y 12 hombres. Tabla 4.

Tabla 4. Variables demográficas	CMV				P
	no		sí		
	N	STD	N	STD	
Peso (kg)	4.3	(±0.91)	4.77	(±0.51)	0.5
Talla (cm)	56	(±4.4)	59.1	(±7.2)	0.3
Tiempo quirurgico (minutos)	320	(±95)	323	(±79)	0.7
Leucocitos (10 ³ /μl)	15	(±6.3)	13.2	(±3.5)	0.6
Linfocitos (%)	49.1	(±21.4)	57.8	(±19.93)	0.6
Neutrofilos (%)	36.4	(±19.8)	28.6	(±14.6)	0.07
Plaquetas (cel/mm ³)	437313	(±183859)	398900	(±107770)	0.05
Hb (g/dL)	10.9	(±2)	11.3	(±1.4)	0.2
Hto (%)	32.6	(±6.3)	33.1	(±5.4)	0.8
Glucosa (mg/dl)	88	(±32)	83	(±27)	0.9
Nitrogeno ureico (mg/dl)	8.47	(±5.17)	5.63	(±1.55)	0.02
Creatinina (mg/dl)	0.27	(±0.15)	0.23	(±0.08)	0.9
Ácido úrico (mg/dl)	3.4	(±3.9)	2.6	(±1.1)	0.9
Albumina (g/dl)	3.2	(±0.8)	3.2	(±0.4)	0.9

Na (mmol/l)	133.7	(±3.5)	135.8	(±3)	0.8
K (mmol/l)	4.9	(±0.5)	4.7	(±0.6)	0.6
Cl (mmol/l)	101.7	(±3.8)	104.2	(±4.2)	0.6
Ca (mg/dl)	9.4	(±0.9)	13.8	(±19)	0.05
P (mg/dl)	7	(±11.6)	5.1	(±0.9)	0.05
Mg (mg/dl)	2.2	(±0.3)	2.2	(±0.3)	0.8
Colesterol (mg/dl)	163	(±71)	236	(±71)	0.001
Trigliceridos (mg/dl)	178	(±51)	209	(±77)	0.001
GGT (U/l)	896	(±793)	725	(±312)	0.001
DHL (U/l)	427	(±355)	517	(±607)	0.05
FA (U/l)	709	(±349)	703	(±312)	0.1
ALT (U/l)	218	(±232)	291	(±371)	0.6
AST (U/l)	316	(±438)	646	(±1293)	0.001
BT (mg/dl)	10.97	(±4.54)	10.65	(±3.53)	0.2
BI (mg/dl)	4.54	(±9.93)	2.01	(±0.93)	0.001
BD (mg/dl)	8.36	(±4.09)	8.64	(±2.72)	0.8
TP (seg)	14	(±6.7)	13.9	(±5.4)	0.6
TTPa (seg)	28.43	(±9.85)	31.44	(±10.93)	0.5
INR (seg)	3.08	(±6.64)	2.84	(±5.36)	0.2
sangrado	35	15-35	30	(25-40)	0.6
Prueba de T de student					

El promedio de edad para ambos grupos al momento de la cirugía fue de 86 días (rango 36 - 128). No encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo expuesto 91 (rango 56 - 120) y el grupo no expuesto 81 (rango 36 - 120) $p = 0.7$.

El peso promedio al ingreso en el grupo expuesto fue de 4.76 kg (rango 4.1 - 5.9) y en el grupo no expuesto es de 4.6 kg (rango 2.4 - 6), sin encontrar diferencia estadísticamente significativa $P = 0.5$ al ingreso en el grupo expuesto 13 pacientes (68%) presentaron algún grado de desnutrición de los cuales 3 pacientes (16%) presentaron desnutrición aguda grave. En el grupo no expuesto 22 pacientes (75%),

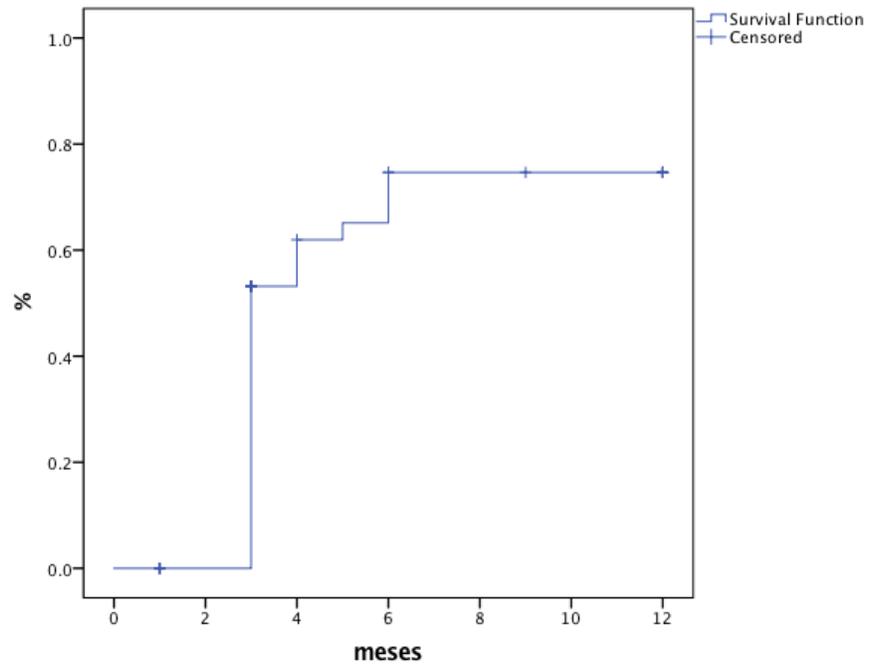
presentaron algún grado de desnutrición y 5 pacientes (17%), presentaron desnutrición aguda grave. De los pacientes expuestos n=21, 12 se encontraban eutróficos al momento del diagnóstico y 13 (61%) presentaron desnutrición, en comparación con el grupo no expuesto quienes 19 se encontraban eutróficos y 13 (40%) presentaron desnutrición al momento del diagnóstico.

En ambos grupos la determinación de bilirrubina sérica directa y total al ingreso fue similar. En el grupo expuesto la bilirrubina directa fue en promedio de 8.73 mg/dl (rango 5.62 – 17.02) la bilirrubina total de 10.71 mg/dl (rango 7.21 – 22.05), en el grupo no expuesto la bilirrubina directa fue en promedio de 8.37 mg/dl (rango 2.7 – 14.47) $p = 0.8$ y la total de 10.97 (rango 5.25 – 26.2) $p = 0.2$. Gráfico 2. Se mostro un aclaramiento mas rápido de bilirrubinas tanto total como directa en el seguimiento a dos años en el grupo no expuesto $p = 0.3$. Gráfico 4 y 5. Los niveles promedio de alanino aminotransferasa (ALT) en el grupo expuesto fueron de 218 U/L y aspartato aminotransferasa (AST) de 316 U/L, en el grupo no expuesto fueron de 291 U/L para ALT y 646 U/L paea AST, mostrando diferencia significativa para en esta ultima con $p = 0.001$. Gráfico 6 y 7.

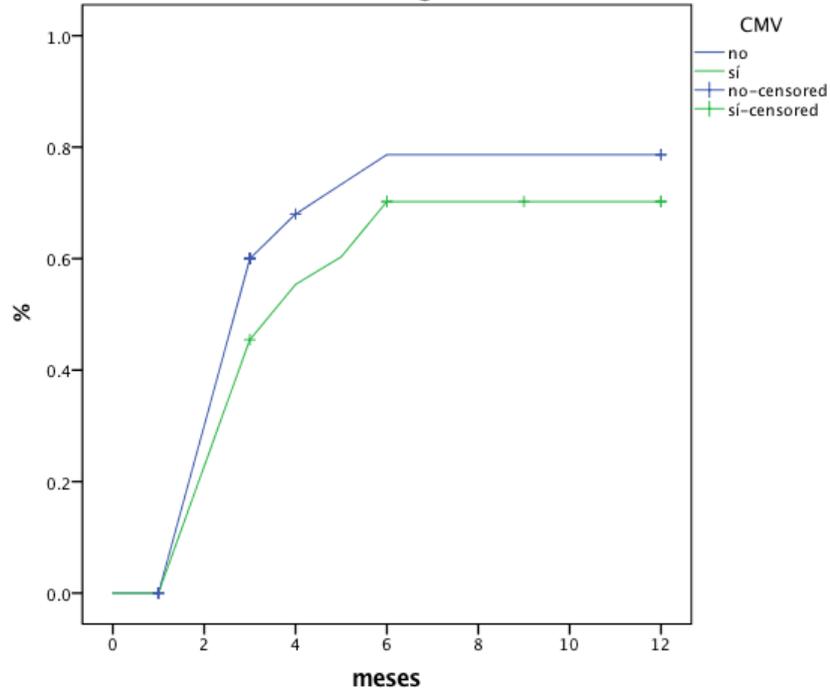
Realizando un análisis con curvas de Kplan- Meier, pudimos determinar que la probabilidad de aclaramiento de bilirrubinas en los pacientes operados de KASAI en el HIM a los 12 meses es del 78%, en la comparación entre los grupos sin evidencia y con evidencia de infección por CMV hay una diferencia del 10%, el grupo sin evidencia de infección por CMV aclaro bilirrubinas a los 12 meses en un 80% y el 60 % lo hicieron a los 3 meses, comparado con el grupo de CMV que aclaro 70% a los 12 meses, y a los tres meses menos del 50% lograron aclaramiento de bilirrubinas. Grafico 1.

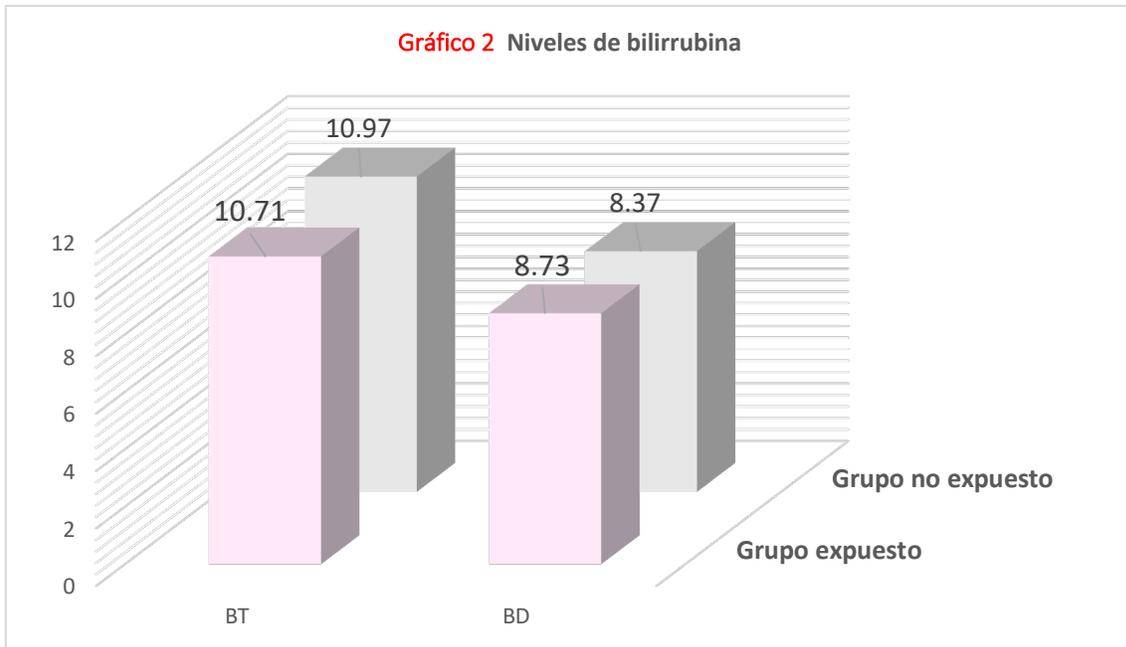
Gráfico 1 Curvas de Kaplan-Meier/aclaramiento de bilirrubinas

Probabilidad de aclaramiento de los pacientes con cirugía de Kasai a 12 meses



Probabilidad de aclaramiento según el antecedente de CMV a 12 meses





Como mal formaciones asociadas, el grupo expuesto un paciente presentó poliesplenía. Tres pacientes en el grupo no expuesto presentaron poliesplenía acompañado de mal rotación intestinal, de los cuales uno de ellos presentó foramen oval permeable y conducto arterioso persistente. Un paciente presentó páncreas ectópico, otro paciente hipoplasia de la aorta. Gráfico 3.

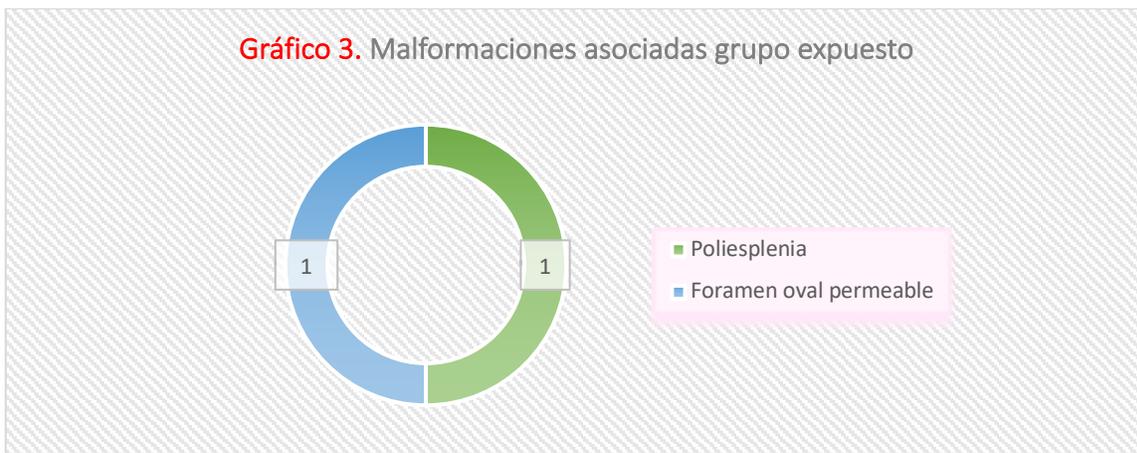
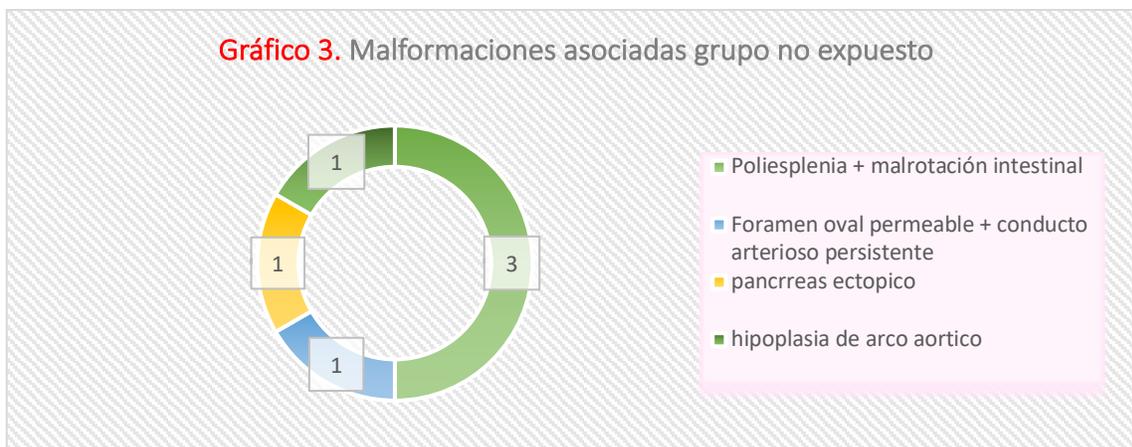


Gráfico 3. Malformaciones asociadas grupo no expuesto



A todos los pacientes se les realizó diagnóstico de atresia de vías biliares por colangiografía transoperatoria.

53 de los procedimientos fueron realizados por cirujanos adscritos al servicio, de estos, fueron realizados por el servicio de trasplantes y 4 por el servicio de cirugía pediátrica. 30 procedimientos fueron realizados por residente de último año de la especialidad bajo la supervisión de un adscrito.

Se reportaron como complicación, siete pacientes con dehiscencia de anastomosis de los cuales uno tuvo una segunda dehiscencia fueron reparadas sin otras complicaciones asociadas.

El tiempo de cirugía promedio fue de 320 min para el grupo expuesto y 323 el no expuesto (rango 1.8 – 8) $p = 0.7$. El sangrado en promedio para el grupo expuesto fue de 38 ml (rango 3 – 152) y para el grupo no expuesto de 44 ml $p = 0.6$. Todos los pacientes recibieron esteroides como terapia en el posquirúrgico inmediato.

En cuanto al reporte de patología en el grupo expuesto, cuatro pacientes presentaron fibrosis grado I, 8 pacientes fibrosis grado II y 6 pacientes grado III. En el grupo no expuesto dos pacientes presentaron fibrosis grado I, siete pacientes presentaron fibrosis grado II, 12 pacientes presentaron fibrosis grado III, no hubo diferencia significativa $p = 0.1$. 14 pacientes en ambos grupos no presentaron reporte del grado fibrosis.

En el grupo expuesto dos pacientes presentaron conductos biliares $\leq 50 \mu\text{m}$, seis pacientes con $100 \mu\text{m}$, tres pacientes con $200 \mu\text{m}$ y 5 pacientes con $\geq 300 \mu\text{m}$. En el grupo no expuesto 4 pacientes presentaron reporte de conductos biliares $\leq 50 \mu\text{m}$, ocho pacientes con $100 \mu\text{m}$, tres pacientes con $200 \mu\text{m}$ y seis pacientes con $\geq 300 \mu\text{m}$. No hubo diferencia estadísticamente significativa $p = 0.6$. Tabla 5.

Tabla 5.			
Histopatología	Grupo expuesto	Grupo no expuesto	P
Micras			
≤ 100	150 (100-300)	100 (100-300)	0.6
Fibrosis			
Sin fibrosis	0 (0%)	3 (13%)	
Fibrosis			
Grado 1	2 (12.5%)	2 (8.7%)	0.1
Fibrosis			
Grado 2	8 (50%)	7 (30.4%)	
Fibrosis			
Grado 3	6 (37.5%)	11 (47.8%)	
U de mann whitney y χ^2			

La causa más frecuente de hospitalización durante la evolución de los pacientes fue colangitis, en el grupo expuesto 16 pacientes (76%) requirieron manejo intrahospitalario, de los cuales seis presentaron más de tres eventos (29%). En el grupo no expuesto 16 (50%) presentaron al menos un evento que requirió manejo intrahospitalario, cuatro (13%) presentaron más de tres eventos.

La segunda causa más frecuente fue sangrado de tubo digestivo secundario a hipertensión portal, presentándose en cuatro pacientes del grupo expuesto (33%) y cinco pacientes del grupo no expuesto (16%). La tercera y cuarta causa más frecuente que requirió manejo intrahospitalario, fue infección de vías urinarias y

neumonía, presentándose en el grupo expuesto en cuatro y tres pacientes respectivamente.

A diferencia del grupo no expuesto donde se presentó neumonía en siete pacientes (26%) e Infección de vías urinaria en cuatro (13%). Se realizó un análisis para ajustar el número de eventos de colangitis, infección de herida, sangrado de tubo digestivo y neumonía, con el aclaramiento de bilirrubinas a 3 meses y de mortalidad. No se encontró que estuvieran asociadas con el desenlace.

La prevalencia de lagos biliares evidenciada y diagnosticada por médico especialista en radiología pediátrica adscrito del HIM fue, en el grupo expuesto 5 (24%) y en el grupo no expuesto de 1 (3%). Se documentó cuatro casos de hipertensión porta y seis de esplenomegalia en el grupo expuesto. En el grupo no expuesto se presentaron dos casos (6%) de esplenomegalia al igual que hipertensión porta.

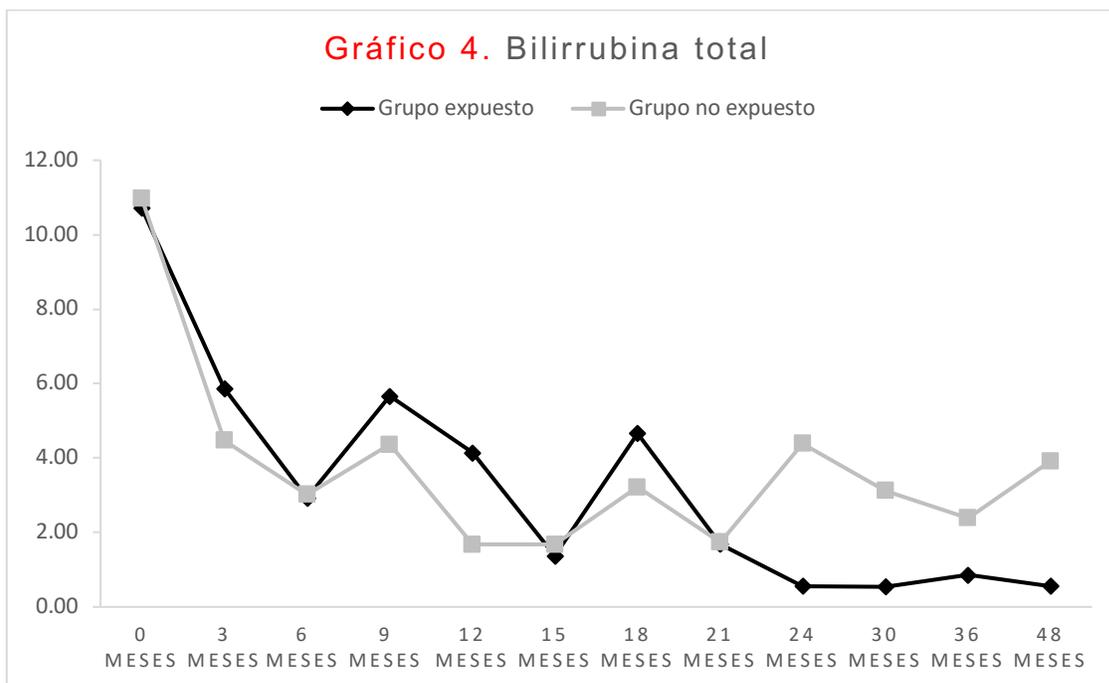


Gráfico 5. Bilirrubina directa

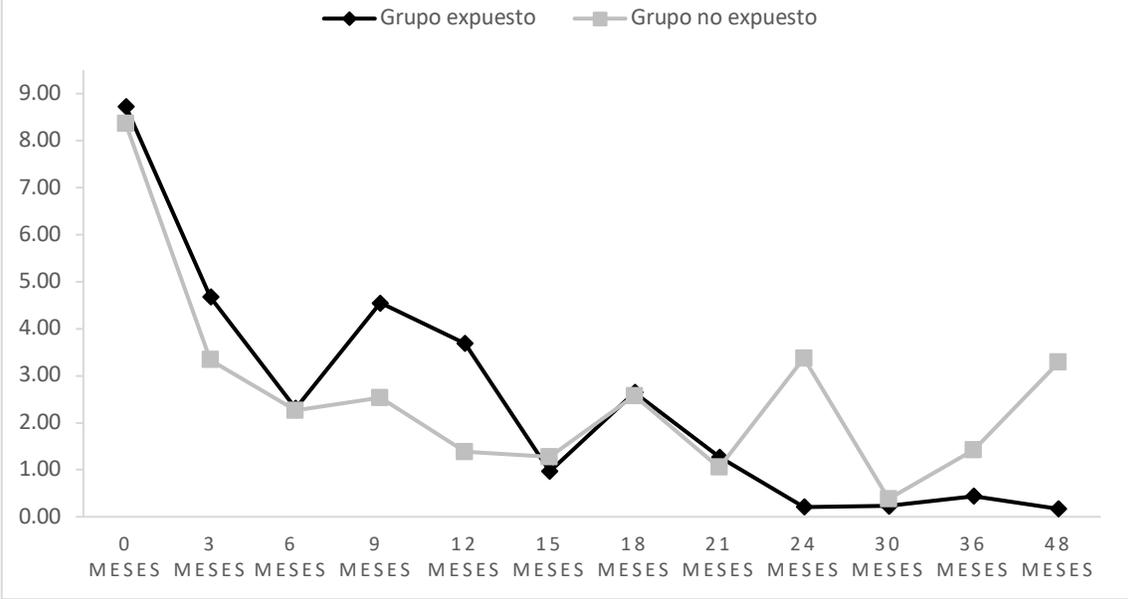
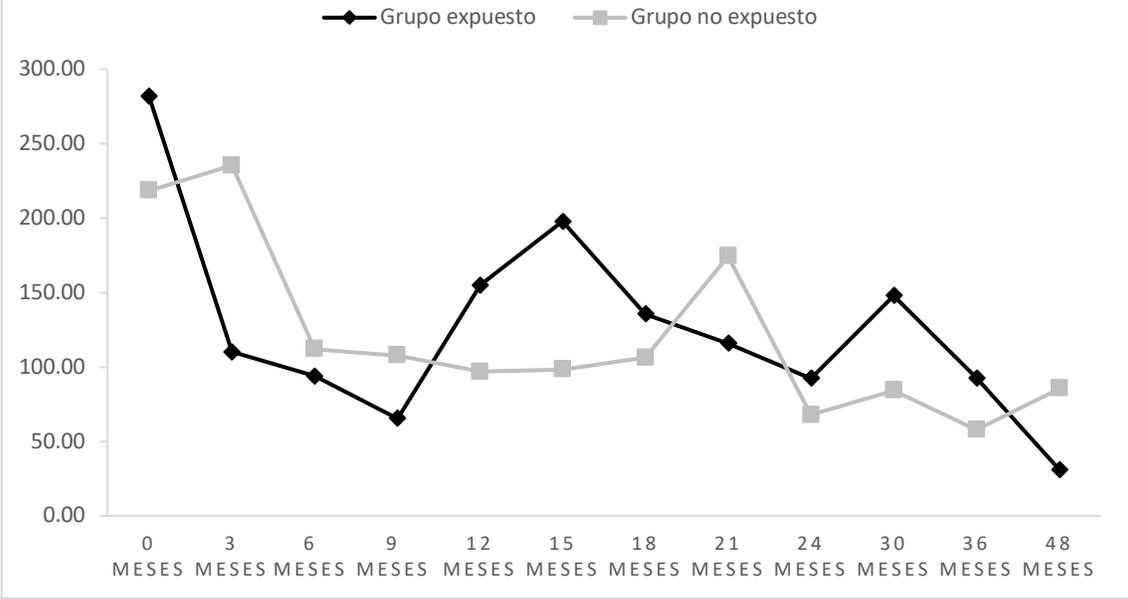
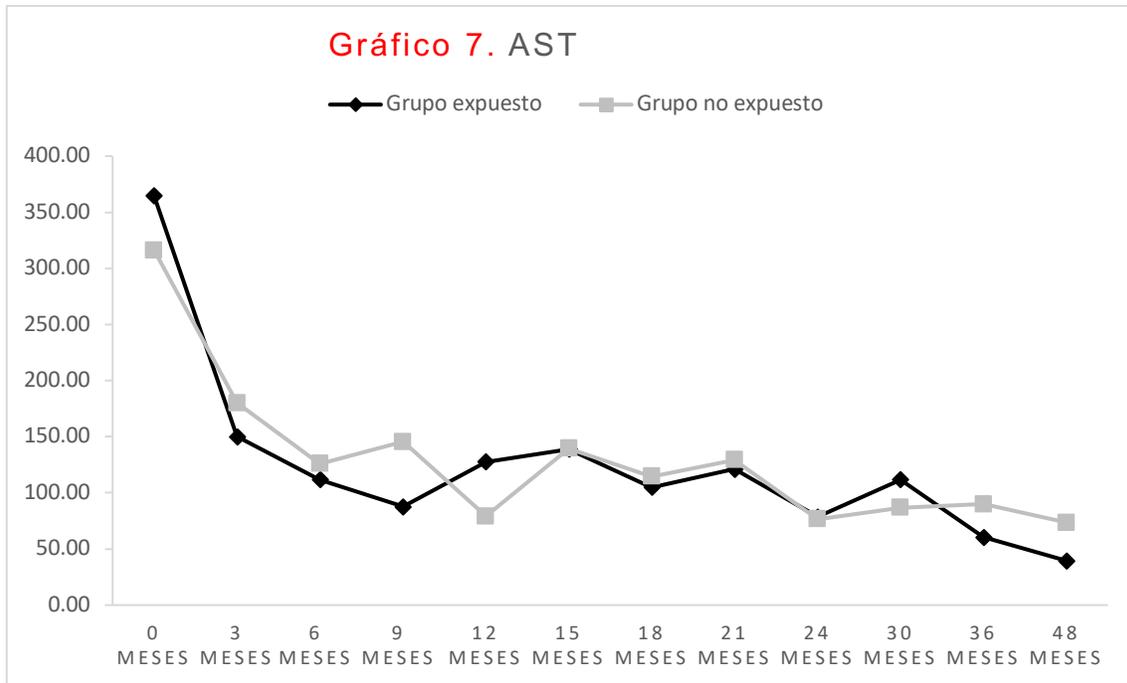


Gráfico 6. ALT

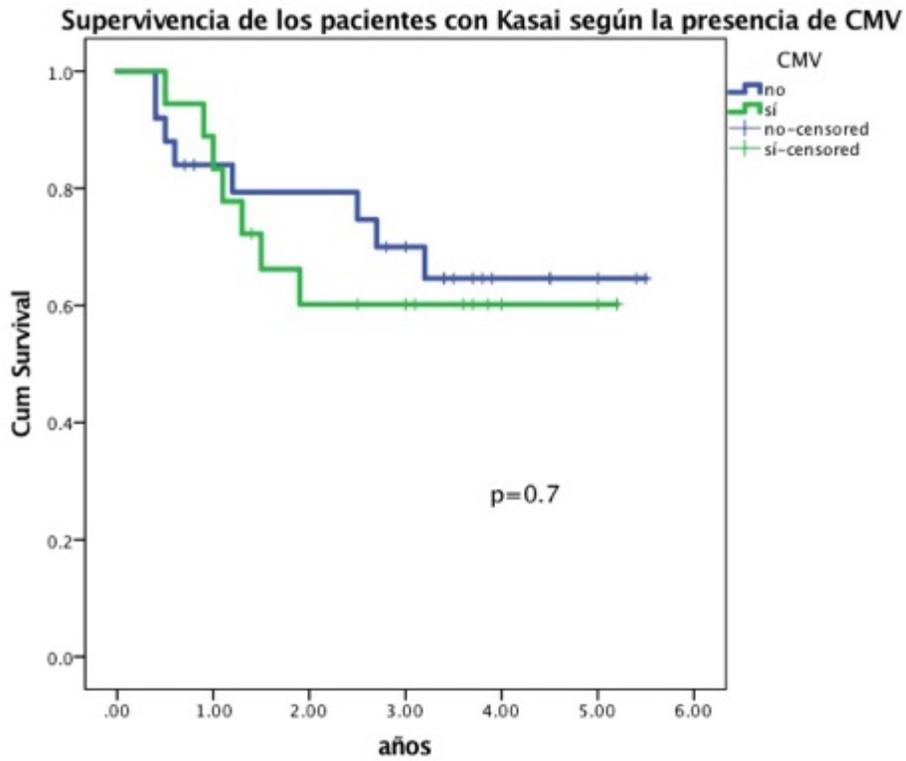




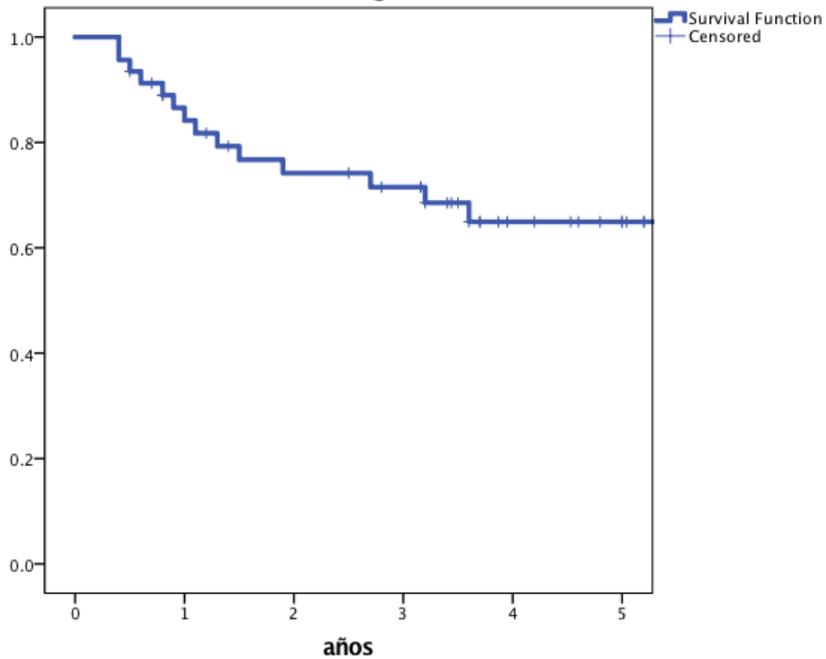
En cuanto a la mortalidad, se evidencio una mortalidad global a 5 años de 34%, el grupo sin evidencia de infección por CMV mostró una mortalidad de 37%, el grupo con evidencia de infección por CMV mostró una mortalidad de 42% a años, $p = 0.7$, Gráfico 8.

En pacientes que no aclararon bilirrubinas al tercer mes, por cada 30 días que transcurren a partir de esa fecha incrementa el riesgo HR 3.2 con IC 1.5 a 11 para mortalidad.

Gráfico 8 Curvas de Kaplan-Meier/mortalidad



Supervivencia global de los pacientes con atresia de vías biliares con cirugía de Kasai



Discusión.

La importancia de la portoenterostomía de Kasai ha quedado bien establecida en el tratamiento de la atresia de vías biliares ya que es una enfermedad que sin tratamiento lleva invariablemente a la muerte. Su objetivo es permitir al paciente vivir libre de colestasis y mejorar la sobrevida sin necesidad de requerir trasplante hepático.

Desde que se describió la técnica de portoenteroanastomosis por Morio Kasai en el año de 1956 para el tratamiento de la atresia de vías biliares, se han conducido estudios en busca de factores de buen y mal pronóstico para el éxito del Kasai y la mortalidad en estos pacientes (24).

Dentro de los factores de mal pronóstico mas estudiados se encuentra las malformaciones asociadas, el alto grado de fibrosis hepática y las complicaciones pos quirúrgicas e infecciones concomitantes entre otros. Es de notar que a pesar de ser un tema de estudio hace ya varios años, no se conoce con claridad el papel que tienen las infecciones concomitantes en estos pacientes.

Los estudios que evalúan la infección concomitante por CMV en estos pacientes no son nuevos, sin embargo, existen pocos reportes en la literatura. Algunos han encontrado que puede ser un factor que disminuye el aclaramiento de bilirrubinas y aumenta la mortalidad, otro estudio reportó el beneficio que tiene el tratamiento antiviral dirigido contra el CMV durante su evolución posquirúrgica. En nuestra población no se ha realizado un estudio observacional retrospectivo de casos y controles que pueda demostrarlo.

Se documento la ausencia de datos clínicos y bioquímicos que sugirieran la infección congénita por CMV (antecedentes de restricción de crecimiento intrauterino, sordera, microcefalia, exantema purpurico, petequias, corioretinitis, trombocitopenia $\leq 100 \times 10^9/L$) sin embargo esto no excluye por completo infección congénita por CMV, ya que para ello se requiere demostrar ausencia de ADN de

CMV en muestras tomadas al RN dentro de las primeras dos a tres semanas de vida (15).

La seroprevalencia en nuestra población fue de 74%, muy similar con lo reportado en la literatura 80% a los tres años (16). La frecuencia de infección aguda por CMV fue del 40% (21 pacientes), de este grupo se corroboró con detección de ADN de CMV mediante reacción de polimerasa en cadena en 17 pacientes, en comparación con los resultados de Zabiegaj Zwick y colaboradores (21), quien demostró una mayor prevalencia de infección por CMV en el grupo con atresia de vías biliares (78%) en contraste con el grupo con ictericia de otra etiología (29%) $p = 0.01$, En este estudio, se realizó el diagnóstico con serologías, sin corroborar con la detección de DNA viral.

En nuestro estudio, en el 5% de los pacientes se logró documentar malformaciones asociadas, de las cuales la más común fue poliesplenía, seguida de cardiopatías y páncreas ectópico. Estos hallazgos difieren de lo encontrado en la literatura, en donde se conoce que en occidente la prevalencia de malformaciones asociadas en pacientes con atresia de vías biliares, puede alcanzar hasta 20% a comparación de un 2% reportado en obliteración de oriente. Datos publicados por el registro japonés de atresia de vías biliares (11; 25).

La edad al momento de la portoenterostomía de Kasai fue de 86 días y el 80% de los pacientes tuvieron un grado de fibrosis moderado o severa. Resultados similares a los reportados por Khayat y colaboradores en Arabia Saudita (25), En contraste con lo reportado por estudios realizados en países desarrollados como el de Zani y colaboradores (14), llevado a cabo en Londres en el hospital King's college con promedio de edad 56 días al momento de la cirugía y mayor grado de fibrosis reportado en el grupo con evidencia de infección por CMV. Este hallazgo sugiere la probable falta de experiencia y conocimiento en nuestro país y los alcances de no diagnosticarla de manera oportuna, resaltando la importancia de la investigación y difusión de esta enfermedad en todos los niveles de atención.

Nuestros resultados en dos grupos de pacientes con evidencia de infección y sin evidencia de infección con el virus de CMV, demostraron que hay un mayor

aclaramiento de bilirrubina en los primeros 3 años de su evolución posquirúrgica. Sin embargo, en la comparación entre ambos grupos para el aclaramiento de bilirrubina directa a 3 meses (éxito del Kasai) no se encontró diferencia significativa ($p=0.8$). Esto es similar a lo reportado por Filippo Parolini (7), quien, a demás de demostrar un aclaramiento mas rápido, si encontró diferencia significativa al comparas a el grupo tratado con valganciclovir/ganciclovir.

En nuestra población estudiada el que no se encontró diferencia estadísticamente significativa puede ser el resultado del tratamiento recibido por el grupo con evidencia de infección por CMV. En cuanto a la comparación de enzimas de funcionamiento hepático, se mostro diferencia significativa ($p=0.001$) de la AST.

En cuanto a la mortalidad, no se encontró diferencia estadísticamente significativa sin embargo, llama la atención una reducción de 42% a 37% en el grupo sin evidencia de infección por CMV. Esto contrasta con el estudio realizado por Filippo Parolini y colaboradores (7), quienes demostraron mayor sobrevida en el grupo tratado con ganciclovir/valganciclovir comparado contra el grupo tratado con placebo con χ^2 , $p = 0.04$ y un menor tiempo en el aclaramiento de bilirrubinas OR 12, $p = 0.009$.

De manera similar se reportan los resultados de Augusto Zani y colaboradores (14) quienes evidenciaron mayor sobrevida en el grupo sin evidencia de infección por CMV en comparación con el grupo con evidencia de infección por CMV con una χ^2 9.5, $p = 0.002$ y aclaramiento de bilirrubinas en menor tiempo para el grupo sin evidencia de infección para CMV OR 5.9, $p = 0.0001$. Esto puede deberse a que en nuestra población estudiada el 74% del grupo con evidencia de infección por CMV cuenta con PCR positiva y fueron tratados con antiviral dirigido, sin embargo, se requiere de mas estudios para aclarar esta información.

Conclusiones.

Nuestros resultados demuestran que los pacientes operados de Kasai, con infección concomitante de CMV tienen un aclaramiento mas tardio y una mortalidad similar a 5 años que los pacientes sin evidencia de infección por CMV.

No existe diferencia estadísticamente significativa en la comparación del grupo con evidencia de infección para CMV y sin evidencia de infección por CMV en cuanto a éxito del Kasai y sobrevida de los pacientes.

Sin embargo, los resultados de nuestro estudio se deben de tomar con reservas ya que un porcentaje alto de la población con evidencia de infección por CMV fue tratado con terapia dirigida para dicha enfermedad.

Consideraciones éticas.

Ninguno de los colaboradores en este estudio recibió financiamiento y declara no presentar conflicto de interés.

Cronograma

ACTIVIDAD	MES	2020												2021				
		ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO
Elaboración del Planteamiento del problema, objetivos y justificación																		
Revisión de bibliografía y construcción de marco teórico																		
Diseño de metodología y elaboración de Protocolo de Investigación																		
Presentación de Protocolo de Investigación																		
Levantamiento de datos (Encuestas)																		
Análisis e interpretación de resultados																		
Conclusiones																		
Presentación de tesis																		

Referencias.

1. Sinha, Chandrase K. *Handbook of pediatric Surgery*. London : Springer Dordrecht Heidelberg, 2010. págs. 335-.
2. *Diagnóstico temprano y referencia oportuna de la atresia de vías biliares en niños menores de dos meses de edad*. 2012, México: Secretaría de Salud, págs. 1-46.
3. Ronald E. Kleinman, Olivier-Jean Goulet, Giorgina Mieli-Vergani, Ian R. Sanderson, Philip M. Sherman, Benjamin L. Shneider. *Walker's pediatric gastrointestinal disease*. Raleigh, North Carolina : People's Medical Publishing House-USA, 2018.
4. *BILIARY ATRESIA: Clinical and Research Challenges for the 21st Century*. Jorge A. Bezerra, Rebecca G. Wells, Cara L. Mack, Saul J. Karpen, Jay H. Hoofnagle, Edward Doo, Ronald J. Sokol. 3, 2018, *Hepatology*, Vol. 68, págs. 1163-1173.
5. Arnold G. Coran, MD. *Pediatric Surgery*. Philadelphia : Elsevier, 2012.
6. *Liver Transplantation in Children*. Yen H. Pham, Tamir Miloh. 2018, *Pediatric liver disease*, Vol. 22, págs. 807-821.
7. *Adjuvant therapy of cytomegalovirus IgM+ve associated biliary atresia: Prima facie evidence of effect*. Filippo Parolini, Nedim Hadzic, Mark Davenport. 2019, *Journal of Pediatric Surgery*, Vol. 54, págs. 1941-1945.
8. *Early and Peri-operative Prognostic Indicators in Infants Undergoing Hepatic Portoenterostomy for Biliary Atresia: a Review*. Robert N. Lopez¹ & Chee Y. Ooi, & Usha Krishnan. Sydney : s.n., 2017, *PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY*, Vol. 16, págs. 1-7.

9. *¿Es útil el uso de esteroides en el tratamiento postquirúrgico de la atresia de vías biliares?* Alejandro, Hernandez Plata Jose. 2002, UNAM, Facultad de Medicina, Vol. 1, pág. 35.
10. *Glucocorticosteroids for infants with biliary atresia following Kasai portoenterostomy.* Tyraskis A, Parsons C, Davenport M. CD008735, London : Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018, Vol. 5.
11. *Biliary atresia: East versus west.* Patrick Ho Yu Chung a, Shan Zheng b , Paul Kwong Hang Tam. 150950, Hong Kong : Seminars in Pediatric Surgery, Elsevier, 2020, Vol. 29.
12. *Biliary atresia: A comprehensive review.* Bhanumathi Lakshminarayanan, Mark Davenport. 2016, Journal of Autoimmunity, Vol. 73, págs. 1-9.
13. *BILIARY ATRESIA: Clinical and Research Challenges for the 21st Century.* Jorge A. Bezerra, Rebecca G. Wells, Cara L. Mack, Saul J. Karpen, Jay H Hoofnagle, Edward Doo, Ronald J. Sokol. 68, 2018, Hepatology, Vol. 3, págs. 1163-1173.
14. *Cytomegalovirus-associated biliary atresia: An aetiological and prognostic subgroup.* Augusto Zani a, Alberto Quaglia, Nedim Hadzić, Mark Zuckerman, Mark Davenport. 2015, Journal of Pediatric Surgery, págs. 1-7.
15. Ralph D. Feigin, JAMES D. CHERRY. *Pediatric Infectious Diseases.* Philadelphia : Elsevier, 2019.
16. Pediatrics, American Academy of. *Red Book: informe 2018-2021 del comité de enfermedades infecciosas.* Itasca : Medica Panamericana, 2019 ed. 31.
17. *Perinatal Outcomes of Non-Primary Maternal Cytomegalovirus Infection: A 15-Year Experience.* Giuliana Simonazzi, Alessandra Curti, Francesca Cervi, Liliana Gabrielli, Margherita Contoli, Maria Grazia Capretti, Nicola Rizzo, Brunella Guerra. 2017, Fetal Diagnosis Therapy, Vol. 18, págs. 1-5.

18. *The Perinatal Infection of Cytomegalovirus Is an Important Etiology for Biliary Atresia in China.* Yi Xu, Jiakang Yu, Ruizhong Zhang, Yingxian Yin, Jiawei Ye, Limei Tan and Huimin Xia. 2012, *Clinical Pediatrics*, Vol. 5, págs. 108-113.
19. *High frequency of Human Cytomegalovirus DNA in the Liver of Infants with Extrahepatic Neonatal Cholestasis.* Adriana MA De Tommaso, Paula D Andrade, Sandra CB Costa Cecília AF Escanhoela and Gabriel Hessel. 2005, *BMC Infectious Diseases*, págs. 1-8.
20. *The Therapy of Biliary Atresia Combining the Kasai Portoenterostomy With Liver Transplantation: A Single Center Experience.* By J.P. Vacanti, R.C. Shamberger, A. Eraklis, and C.W. Lillehei Boston, Massachusetts. 1, 1990, *Journal of Pediatric Surgery*, Vol. 25, págs. 149-152.
21. *Problems related to cytomegalovirus infection and biliary atresia.* C Zabiegaj-Zwick, E Nel, S W Moore. 2, 2012, *South African Medical Journal*, Vol. 102, págs. 890-892.
22. *Cytomegalovirus-specific T cell reactivity in biliary atresia at the time of diagnosis is associated with deficits in regulatory T cells.* Stephen M. Brindley, Allison M. Lanham, Frederick M. Karrer, Rebecca M. Tucker, Andrew P. Fontenot, and Cara L. Mack. 4, 2012, *Hepatology*, Vol. 55, págs. 1130-1138.
23. *Biliary Atresia, Cytomegalovirus, and Age at Referral.* Phillip I. Tarn, ifif, Joel E. Haas, MD y and Dennis L. Christie, MD. No. 6, June 1996, *PEDIATRICS*, Vol. Vol. 97 , pág. 1.6.
24. *A History of the Kasai Operation: Hepatic Portoenterostomy for Biliary Atresia .* Ryoji Ohi, M.D. 871-874, Sendai, Japan : *World J. Surg*, 1988, Vol. 12.
25. *Outcomes of late Kasai portoenterostomy in biliary atresia: a single-center experience.* Ammar Khayat, Aisha M. Alamri and Omar I. Saadah. 5, Makkah, Saudi Arabia : *Journal of International Medical Research*, SAGE, 2021, Vol. 49.

Limitaciones del estudio

- Mínima experiencia en el tema
- Poca evidencia científica
- Muestra limitada
- Ausencia de estudios FASE III