



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO
GONZÁLEZ GARZA CMN LA RAZA**

**DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LOS PACIENTES CON ATRESIA DE VÍAS
BILIARES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ
GARZA, CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
GRADO DE ESPECIALISTA

EN:
PEDIATRÍA

PRESENTA:
MIRIAM MARTÍNEZ PICHARDO

Facultad de Medicina



ASESOR DE TESIS
DR. JOSÉ ANTONIO CHÁVEZ BARRERA

LUGAR, Y AÑO DE PRESENTACIÓN:
CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2023



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.

TÍTULO

Distribución Geográfica De Los Pacientes Con Atresia De Vías Biliares Atendidos En El Hospital General Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza

ALUMNO:

Nombre: **Miriam Martínez Pichardo**

Matrícula: **97163014**

Adscripción: **Hospital General CMN La Raza**

Cargo: **Médico residente de pediatría**

Servicio: **Pediatría**

Correo: **mm.pichardo@gmail.com**

Teléfono: **4423639636**

ASESOR DE TESIS

Nombre: **José Antonio Chávez Barrera**

Matrícula: **10028935**

Adscripción: **Hospital General, CMN La Raza**

Cargo: **Jefe de servicio**

Servicio: **Gastroenterología y nutrición pediátrica**

Correo: **jach27169@hotmail.com**

Teléfono: **5724 5900 extensión: 23520**

SERVICIOS PARTICIPANTES:

Gastroenterología Y Nutrición Pediátrica

Hospital General, Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	4
RESUMEN.....	5
ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO	7
INTRODUCCIÓN.....	7
EPIDEMIOLOGÍA	8
FACTORES DE RIESGO	9
CUADRO CLÍNICO	10
PATOGENESIS.....	11
DIAGNÓSTICO	15
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES.....	16
TRATAMIENTO.....	16
PRONOSTICO	17
JUSTIFICACIÓN	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
HIPÓTESIS	22
OBJETIVOS	23
OBJETIVO GENERAL	23
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
METODOLOGÍA.....	24
TIPO DE ESTUDIO.....	24
UBICACIÓN TEMPORO ESPACIAL	24
POBLACIÓN DE ESTUDIO:.....	24
CRITERIOS DE SELECCIÓN	24
TAMAÑO DE MUESTRA.....	25
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:	26
ESTRATEGIA DE ESTUDIO	28
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
ASPECTOS ÉTICOS.....	30
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:.....	31
DIFUSIÓN DE RESULTADOS.....	32
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:	33
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN.....	36
CONCLUSIONES.....	37
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	38
ANEXOS	42
CONSENTIMIENTO INFORMADO	43

ABREVIATURAS

AVB: atresia de vías biliares

BT: Bilirrubina total

BD: Bilirrubina directa

BI: Bilirrubina indirecta

ALT: Alanina Aminotransferasa

AST: Aspartato Aminotransferasa

LDH: Lactato Deshidrogenasa

FA: Fosfatasa Alcalina

GGT: γ -glutamilttransferasa

TP: Tiempo de protrombina

TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado

PFH: Pruebas de función hepática

CMV: Citomegalovirus

RV: Rotavirus

VHA: Virus de la hepatitis A

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

IgM: Inmunoglobulina M

IgG: Inmunoglobulina G

CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

RESUMEN

Título: “Distribución Geográfica De Los Pacientes Con Atresia De Vías Biliares Atendidos En El Hospital General Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza”

Antecedentes: La atresia de vías biliares (AVB) es una colangiopatía inflamatoria progresiva de los conductos biliares intra y extrahepáticos, que conducen a fibrosis hepática y con frecuencia a enfermedad hepática terminal.

Los síntomas de AVB ocurren poco después del nacimiento con ictericia, acolia y coluria. La etiología es desconocida; sin embargo, múltiples factores se han relacionado con su patogénesis, incluyendo factores inmunológicos, predisposición genética, eventos isquémicos, infecciones y otros factores ambientales. Los datos sobre variaciones estacionales y geográficas respaldan la dos últimas hipótesis.

Los reportes epidemiológicos sobre AVB son variados, sin embargo, algunas revisiones han demostrado que la frecuencia tiende a ser mayor en algunos países; así como dentro de un mismo país pueden variar drásticamente por regiones. Informes sobre agrupación estacional y distribución geográfica de los casos han reforzado la posibilidad de los contribuyentes ambientales en la patogenia.

OBJETIVO GENERAL: Registrar la distribución geográfica de los pacientes con atresia de vías biliares atendidos en el Hospital General Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza.

MATERIAL Y METODOS

Lugar donde se desarrollará el estudio: Servicio de Gastroenterología Pediátrica, del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, del Centro Médico Nacional La Raza.

Diseño del estudio: Se llevará a cabo un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

Población de estudio: Se incluirán los expedientes de pacientes en edad pediátrica de ambos sexos, de los últimos 5 años, atendidos del Hospital General del Centro Médico Nacional la Raza, con el diagnóstico de atresia de vías biliares.

Aspectos estadísticos: Una vez identificados los datos, se realizará una distribución de estos según el tipo de variable que se trate. Las variables categóricas se resumirán en frecuencia y porcentaje, las variables cuantitativas se expresarán con medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y las de dispersión como desviación estándar y varianza. Se evaluará la distribución de variables cuantitativas con prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se realizará un análisis bi variado entre los pacientes con atresia de vías biliares y el lugar de nacimiento con la prueba de χ^2 (Chi-cuadrada) o la prueba exacta de Fisher. Para las variables cuantitativas o categóricas se utilizará la T de student o la U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas, según sea el caso. Todos los análisis se realizarán en el programa estadístico SPSS versión 23.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA

Asesor de tesis Dr. José Antonio Chávez Barrera, jefe de servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica.

Tesista Dra. Miriam Martínez Pichardo, residente de pediatría.

Este estudio no requiere financiamiento, los recursos a manejar son el expediente clínico, físico y electrónico, disponibles para el libre acceso del personal participante en el estudio.

EXPERIENCIA DEL GRUPO

El personal del servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza”, son en su totalidad médicos subespecialistas expertos en el diagnóstico y manejo de pacientes con atresia de vías biliares, por lo que el registro de pacientes con dicho diagnóstico son 100 por ciento confiables.

TIEMPO A DESARROLLARSE: El presente estudio se realizará en un tiempo aproximado de 12 meses, considerando desde la planeación hasta la presentación final del trabajo.

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La atresia de vías biliares (AVB) es una colangiopatía que se caracteriza por un cuadro obstructivo progresivo tanto de la vía intrahepática como extrahepática. Es una enfermedad poco frecuente y se presenta en recién nacidos entre la segunda y cuarta semana de vida, aunque su diagnóstico no siempre se hace de forma temprana. Genera interrupción del flujo biliar y conduce a fibrosis hepática, obliteración de la vía biliar y cirrosis (1), lo que lleva a hipertensión portal y enfermedad hepática terminal, llevando a la muerte dentro de los primeros 2 años (2). Es la indicación número uno de trasplante de hígado en niños en todo el mundo (3).

La atresia biliar se puede clasificar en 3 categorías, las cuales dependen del nivel de obstrucción más proximal de la vía biliar (Fig. 1). El tipo I implica la obstrucción del conducto colédoco, causa aproximadamente el 5% de los casos. Tipo II, caracterizado por permeabilidad a nivel del conducto hepático común, representa aproximadamente el 2% de los casos. En ambos tipos, existe cierta preservación de los conductos intrahepáticos, aunque morfológicamente puede ser anormal e irregular. Dada esta anormalidad en estructura, por lo general no se dilatan, a pesar de la presencia de una obstrucción.

Por último, el tipo III implica una obstrucción a nivel del *porta hepatis*, representa más del 90% de los casos y se caracteriza por ser completamente sólida la mayor parte del tracto biliar proximal extrahepático (4).

La causa no está bien entendida; sin embargo, múltiples factores se han relacionado con su patogénesis, incluyendo factores inmunológicos, predisposición genética, eventos isquémicos, infecciones y otros factores ambientales (5).

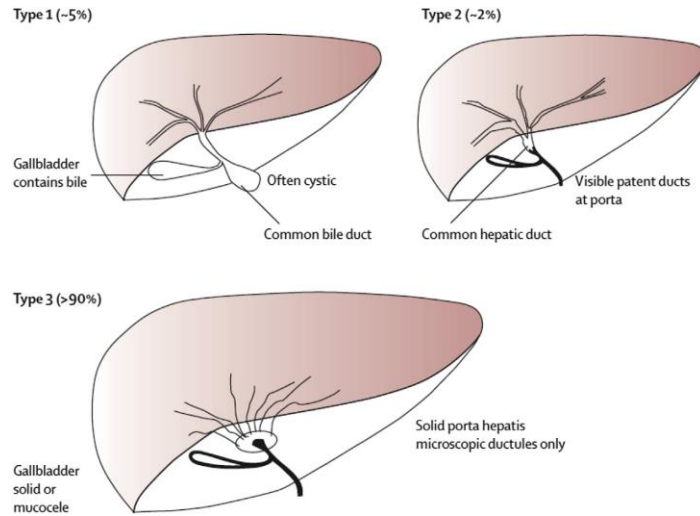


Fig.1. Schematic illustration of classification of biliary atresia. (From Hartley LJ, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. Lancet 2009; 374(9702):1705.)

Hasta el 20% de todos los casos están asociados con otras anomalías anatómicas congénitas. El más común es el síndrome de malformación esplénica reportado en aproximadamente el 10% de las series europeas y estadounidenses, incluyendo poliesplenía (90%), situs inversus (50%) y anomalías vasculares inusuales como la ausencia de una vena cava inferior y una vena porta pre duodenal (6).

EPIDEMIOLOGÍA

Existe una marcada variación en la incidencia de AVB que van desde 1 de cada 5.000 a 10.000 nacidos vivos en Taiwán y Japón, a aproximadamente 1 en 20.000 en Europa continental, Inglaterra, Gales y América del Norte. Además, hay una evidente diversidad geográfica entre las variantes específicas mencionadas anteriormente (7, 8, 9, 10).

Estimaciones recientes de la prevalencia de atresia biliar en los países occidentales se encuentran en el rango de 0,5 a 0,8 por 10.000 nacidos vivos (4).

Un estudio informó mayor incidencia en áreas urbanas en comparación con áreas rurales y otro mostró una mayor incidencia en el sureste en comparación con las regiones del noroeste de Inglaterra y Gales (5).

Una revisión sistemática reveló que la incidencia de AVB tiende a ser mayor en los países del este de Asia y la Polinesia francesa en comparación con Europa y América del Norte. Además, los informes de incidencia dentro del mismo país pueden variar drásticamente, como en el caso de estudios de Taiwán. Las diferencias raciales en la incidencia pueden estar relacionadas con predisposición genética.

Informes sobre agrupación estacional y distribución geográfica de los casos, han planteado la posibilidad de los contribuyentes ambientales en la patogenia de AVB, aumentando la posibilidad de los desencadenantes virales, principalmente durante el invierno, como el reovirus y el rotavirus (5, 8, 11).

Un análisis reveló que la incidencia de AVB en una población determinada puede verse influida por el grado de homogeneidad de HLA, en el acervo genético de sus etnias en la población, lo que podría reflejar la variación geográfica global (12). Por otro lado, se informó la tendencia a lo largo del tiempo entre la asociación de la incidencia de AVB y la etnia materna, vacunación contra rotavirus y el producto interno bruto, postulando el estatus socioeconómico también como un posible contribuyente (5).

FACTORES DE RIESGO

La variación étnica en la prevalencia de atresia biliar se ha identificado en varios estudios que examinan lactantes de origen hispano y asiático, sin embargo, no se ha comparado con otras razas.

Las observaciones de mayor prevalencia de atresia biliar en Taiwán, Japón y Micronesia, puede deberse a factores genéticos, la dieta, nutrición, y otras prácticas culturales, o como resultado del uso de otros métodos diagnósticos (4, 8, 9)

La evidencia sobre las diferencias en la prevalencia por género no es concluyente, pero varios estudios sugieren que las tasas de atresia biliar son más altas en niñas (4, 9)

Una mayor prevalencia de atresia biliar puede estar asociada a edad materna avanzada, así como también a prematurez y bajo peso al nacer (4).

Por otro lado, algunos estudios muestran evidencia que propone una agresión prenatal, ya sea tóxica o infecciosa, que causa lesiones en un feto genéticamente susceptible, lo que lleva a daño fibroso e inflamatorio progresivo del conducto biliar extrahepático, con

disfunción inmunitaria y autoinmune asociada. Por lo que se plantea la posibilidad de que la enfermedad puede atenuarse antes de que ocurra un daño significativo y podría ser potencialmente curado (13).

CUADRO CLÍNICO

En recién nacidos es común que la ictericia se presente de manera transitoria, ya sea de tipo fisiológica o por incompatibilidad de grupo ABO/Rh; sin embargo, si la ictericia está acompañada de coluria o hipocolia, se deben sospechar las causas más frecuentes de colestasis, tales como atresia de vías biliares (AVB) y hepatitis neonatal idiopática. En las primeras semanas de vida, los niños con AVB, además de la ictericia, presentan aspecto normal sin afección en su crecimiento y desarrollo, lo cual lleva a los padres a subestimar la condición del niño (14).

La causa más frecuente de ictericia es fisiológica, (especialmente en neonatos amamantados, pero después de 2 semanas de vida es anormal), pero deben excluirse una serie de procesos patológicos, incluyendo hemólisis, sepsis, hipotiroidismo, fibrosis quística, enfermedades metabólicas y enfermedad hepática (principalmente, hepatitis B, C o atresia biliar).

Los bebés con atresia biliar suelen ser normales al nacer y comienzan a desarrollar signos aproximadamente entre las 3 a 6 semanas de edad (4, 15).

La anomalía del árbol biliar provoca una ictericia obstructiva con hiperbilirrubinemia conjugada (directa), mientras que la ictericia fisiológica y casi todas las demás causas patológicas inducen hiperbilirrubinemia predominantemente no conjugada o indirecta (15).

Clínicamente, la enfermedad se manifiesta por la tríada de ictericia (patológica, con hiperbilirrubinemia directa o conjugada), heces acólicas y hepatoesplenomegalia en los primeros meses de vida. La progresión a cirrosis terminal cuando la enfermedad no se trata es constante (3, 10). Los signos reales de enfermedad hepática crónica, como

hipertensión portal, ascitis y esplenomegalia, tardan en desarrollarse más de 3 meses (5).

PATOGÉNESIS

La causa de AVB no está bien entendida; sin embargo, múltiples factores se han relacionado con su patogénesis, incluyendo factores inmunológicos, predisposición genética, eventos isquémicos, infecciones y otros factores ambientales.

Los informes reportados de variaciones estacionales y geográficas respaldan las dos últimas hipótesis. La agrupación estacional aumenta la posibilidad de los desencadenantes virales, y los informes anteriores tratan sobre el reovirus y el rotavirus como los virus más probables asociados con AVB (5).

La investigación sobre la variación temporal y espacial en la prevalencia de atresia biliar es limitada. Sin embargo, se reportó una tendencia a la baja en Taiwán durante los años 2004 a 2009, por lo que se especuló que esto podría deberse a mejoras en el estado socioeconómico o al uso de la vacuna contra el rotavirus; sin embargo, se necesita mayor investigación con este enfoque (4)

Un estudio en los países bajos encontró una asociación entre la incidencia de AVB y el número de infecciones virales o bacterianas confirmadas, como *C. trachomatis* y el virus del dengue. Además, la incidencia de AVB fue mayor en las zonas rurales en comparación con áreas urbanas. No se observó agrupamiento temporal, pero sí con el mes de concepción. Dichos hallazgos apoyan la hipótesis de que uno o más factores ambientales pueden estar involucrados en la patogenia (16).

- Embriogénesis defectuosa

Los estudios embriológicos humanos han encontrado que el conducto biliar extrahepático surge de una salida del endodermo del intestino anterior, comenzando alrededor de los 20 días de gestación, mientras que la red biliar intrahepática se

desarrolla más tarde, aproximadamente a los 49 días, y se espera una unión exitosa de ambos lados alrededor de las 11-12 semanas.

El desarrollo y remodelación de las vías biliares están regulados por factores genéticos, inmunes y microambientales. El mal desarrollo de los conductos biliares intrahepáticos se considera que ocurre por falla del proceso de remodelación de la placa ductal entre las 11 y 13 semanas de gestación y se vuelve clínicamente evidente después del nacimiento (11).

- Circulación fetal o prenatal anormal

El sistema de conductos biliares recibe suministro de sangre exclusivamente de la arteria hepática, por lo que la reducción del flujo sanguíneo puede conducir a necrosis isquémica y obliteración fibrosa de los conductos biliares. Teniendo esto en cuenta, se ha planteado la hipótesis de que las anomalías vasculares primarias participan en la etiopatogenia de AVB. Existen investigaciones en las que se informó la presencia de ramas tortuosas, con hiperplasia e hipertrofia de la arteria hepática, en las ubicaciones extrahepática e intrahepática en todos los pacientes estudiados con AVB, lo que refuerza dicha teoría (2, 10)

- Factores genéticos

La reciente identificación de genes responsables de enfermedades humanas y el análisis fenotípico de ratones transgénicos, han demostrado la participación de la transcripción, factores y vías de señalización en el desarrollo biliar. También se ha subrayado el desarrollo de los conductos biliares, vasculatura portal y el mesénquima portal está regulado de forma cruzada (17).

Factores epigenéticos como la metilación del ADN o nuevos factores reguladores como los ARN mensajeros, pueden estar involucrados en la patogénesis. Se sugiere que una mutación en los genes que regulan el desarrollo de las vías biliares podría actuar como un factor de susceptibilidad o un gen modificador.

Un análisis comparativo de genes expresados en hígados con AVB congénita y pos natal, reveló un patrón único de expresión génica. Varios genes modificadores de la cromatina y genes impresos estaban regulados positivamente, además la expresión de

los genes de lateralidad SPROUTY4, LEFTYA y ZIC3 difirieron entre la forma congénita y posnatal de AVB (18).

Otro gen que puede participar en la patogenia es Jag-1, ya que sus mutaciones causan el síndrome de Alagille, causa importante de colestasis intrahepática en niños, el cual también se ha encontrado con alta frecuencia con polimorfismos de un solo nucleótido en pacientes con atresia de vías biliares (10).

Genes asociados con diferentes partes de la vía inflamatoria tienen frecuencias variables de polimorfismo en pacientes con atresia de vía biliar. Dichos genes incluyen CFC1, ICAM1, gen del factor inhibidor de migración de macrófagos, gen del receptor de endotoxina CD14, y gen del péptido antimicrobiano de hepcidina. Así mismo se ha descrito con otros factores genéticos anormales, como trisomía 18 y 21 (6).

- Toxinas ambientales

La posible contribución de las toxinas ambientales a la patogenia de la enfermedad fue sugerida por la aparición de dos eventos endémicos similares de atresia biliar en corderos y terneros en Nueva Gales del Sur, Australia, en 1964 y 1988 (3), relacionados con la ingestión de plantas por animales preñadas durante condiciones de sequía, habiéndose aislado de los pastizales un isoflavonoide no descrito previamente, la biliatresona (2, 13).

- Infecciones

Se ha implicado agentes microbianos, especialmente virus, en la etiología de la atresia biliar. Se han detectado varios virus directamente en hígados lesionados y restos biliares o indirectamente por la presencia de marcadores serológicos de infección en pacientes con atresia biliar. Los virus incluyen citomegalovirus, virus del papiloma humano, virus del herpes humano 6, virus de Epstein-Barr, reovirus (3, 13, 19, 20).

Los virus de ADN como el reovirus inducen la expresión del inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TNF) en las células del epitelio biliar humano. Esta respuesta inmune innata es activada por los virus de doble cadena y conduce a la apoptosis celular y muerte.

Clínicamente, la infección por citomegalovirus en lactantes con atresia biliar parece tener un cuadro clínico severo, con ictericia y aumento en la tasa de colangitis y fibrosis hepática. Aunque esto podría implicar al CMV en la patogenia primaria, lo más probable es que la infección causa lesión secundaria en un hígado que ya es susceptible a daño por desregulación genética o inmunológica (6).

- Inflamación anormal y autoinmunidad

La evidencia histológica de células inflamatorias que infiltran el tejido interlobulillar lesionado de los conductos biliares en AVB, sugiere que mecanismos inmunológicos juegan un papel importante en el daño de los conductos biliares. Se propone que una agresión viral o tóxica en el epitelio biliar conduce a una nueva expresión o alteración antigénica en la superficie del conducto biliar que son presentados por macrófagos a linfocitos T. Los linfocitos Th1 liberan citocinas pro inflamatorias y reclutan células T citotóxicas, que causan lesión epitelial, lo que finalmente da como resultado la cicatrización y la obliteración del conducto biliar (2, 14, 15). También es posible que el mimetismo molecular con los antígenos del virus reaccionen de forma cruzada con antígenos epiteliales de los conductos biliares propios, provocando respuestas inmunitarias contra los antígenos virales y del huésped (21).

Vasiliauskas et al, informaron sobre anticuerpos séricos citoplasmáticos anti-neutrófilos IgG e IgM (ANCA), encontrados en el noventa y uno por ciento de los pacientes con atresia de vías biliares, que expresaron ambos anticuerpos. Los autores sugirieron que la fuerte respuesta de IgM indica que el inicio de la inflamación es perinatal, perpetuado por el niño con desregulación inmunológica.

Otro estudio mostró que la presencia de títulos bajos de anticuerpos anti-Rho fue más común en las madres de lactantes con AVB que en los controles. Este hallazgo propuso que el pasaje transplacentario de anticuerpos que causan el lupus neonatal podría potencialmente ser un factor sensibilizador de atresia biliar (22).

Los hígados de lactantes con atresia biliar tienen firmas de genes pro inflamatorios, con una predominante expresión del gen INFF. Al realizarse la inactivación completa del gen INFF se encontró que previene la obstrucción inflamatoria de los conductos biliares

extrahepáticos en un modelo experimental con ratones a los que se había inducido atresia biliar, lo que puede dar indicios de la etiología y su tratamiento (23).

DIAGNÓSTICO

A fin de disminuir la edad de diagnóstico de niños con AVB, en diversos países con alta incidencia, como Taiwán y Japón, se cuenta con una tarjeta colorimétrica visual para la detección de pacientes con sospecha de la enfermedad por medio de la coloración de las heces. En México, a partir de enero de 2013, se incorporó a la Cartilla Nacional de Salud a fin de llevar a cabo una detección oportuna, sin embargo, no se ha logrado acortar el tiempo de diagnóstico en nuestro país (14).

Las pruebas diagnósticas clave incluyen pruebas de función hepática (PFH), ecografía de hígado y vías biliares, serología viral y, al menos, una biopsia hepática percutánea (5, 20).

En la AVB, los hallazgos de laboratorio revelan una hiperbilirrubinemia conjugada y elevación de transaminasas, de fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), y de g-glutamil transpeptidasa (GGTP) > 200 UI / L, el colesterol sérico puede aumentar, pero los triglicéridos están dentro del rango normal. Típicamente, se identifica por laboratorio con hígado colestásico, pero ninguno de estos es específico; por lo tanto, se deben realizar más estudios como una ecografía abdominal, que muestra un hígado agrandado, ausencia de dilatación biliar, y típicamente una vesícula biliar ausente o contraída después de 4 horas de ayuno (aunque el 20% de los casos puede tener vesícula biliar). Se puede identificar un hilio hepático hiperecogénico, conocido como el signo del cordón triangular, pero es operador dependiente, por lo que no siempre se identifica (4, 6, 20, 24).

La histología hepática (obtenida por biopsia percutánea) es el método de diagnóstico habitual de elección en el Reino Unido y típicamente proporciona evidencia de obstrucción de conductos biliares extrahepáticos por diversos grados de fibrosis del tracto portal, edema, proliferación ductular y colestasis, con la aparición de tapones biliares. La Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) para Visualizar el

tracto biliar es ocasionalmente necesario cuando el diagnóstico no está claro, y es considerado como el estándar de oro en el diagnóstico de AVB (6)

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

La hiperbilirrubinemia conjugada puede tener múltiples causas, incluidas infecciones como toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y virus del herpes simple (TORCH); enfermedades genéticas (síndrome de Alagille, deficiencia de alfa 1-antitripsina, y fibrosis quística); trastornos metabólicos (tirosinemia, galactosemia, hipotiroidismo, y error innato del metabolismo de los ácidos biliares); nutrición parenteral, colestasis asociada a hepatitis neonatal; quiste de colédoco; bilis espesa y perforación espontánea de la vía biliar (4).

TRATAMIENTO

El curso rápido de la atresia de vías biliares se puede ralentizar con la porto enterostomía de Kasai, que es una operación que intenta establecer el flujo de bilis al eliminar los conductos biliares atrésicos y crear una anastomosis hígado-intestino. El tratamiento a los 30 días de vida tiene la mejor probabilidad de retrasar o prevenir la necesidad de un trasplante. Esta asociación implica que un paciente más joven tendrá una fase más temprana de la enfermedad y quizás un grado menor de lesión hepática. Sin embargo, el tratamiento suele ocurrir más tarde debido a que es difícil de detectar durante sus primeras etapas (3, 25).

La porto enterostomía de Kasai es un procedimiento paliativo y no cura la atresia biliar, ya que la enfermedad progresa en 70% de los niños aun cuando se restablece el drenaje biliar, desarrollando fibrosis, hipertensión portal y cirrosis (6).

Todos los bebés deben recibir suplemento de nutrientes y vitaminas liposolubles para prevenir la desnutrición, superar la malabsorción de grasas y reducir los efectos del exceso de catabolismo. La suplementación se logra mejor con alimentos de alta energía y proteína que proporcionen entre el 110% y el 160% del requerimiento energético

diario. La esteatorrea por mal absorción de grasas puede ser tratada aportando entre el 40% y el 60% de grasa en el alimento como triglicéridos de cadena media. Las vitaminas liposolubles pueden no absorberse adecuadamente, por lo que deben suplementarse con vitaminas A, D, E y K (6).

PRONOSTICO

Los pacientes que son diagnosticados antes del día 30 de vida a menudo tienen enfermedad agresiva y alrededor del 60% de estos requieren trasplante en el primer año de vida. Niños operados antes del día 60 logran el drenaje biliar y estabilización hasta en un 80% de casos, en pacientes operados después del día 90 la tasa de éxito disminuye al 20% (24).

Los investigadores de todo el mundo están de acuerdo en que es poco probable que se obtengan buenos resultados clínicos en AVB sin una mejor comprensión de la etiología y fisiopatología subyacentes de esta enfermedad. Estudios futuros de toxinas ambientales y virus pueden identificar vías específicas de lesión del epitelio del conducto y la fibrogénesis. La fenotipificación inmunológica y secuenciación de células inflamatorias en sangre periférica, hígado y conductos biliares extrahepáticos pueden identificar dianas moleculares para bloquear los mecanismos de la enfermedad (2).

Los reportes epidemiológicos sobre AVB son variados, sin embargo, algunas revisiones han demostrado que la frecuencia tiende a ser mayor en algunos países; así como dentro de un mismo país pueden variar drásticamente por regiones. Informes sobre agrupación estacional y distribución geográfica de los casos han reforzado la posibilidad de los contribuyentes ambientales en la patogenia (2).

La variación étnica en la prevalencia de atresia biliar se ha identificado en varios estudios que examinan lactantes de origen hispano y asiático, sin embargo, no se ha comparado con otras razas.

Un estudio informó mayor incidencia en áreas urbanas en comparación con áreas rurales y otro mostró una mayor incidencia en el sureste en comparación con las regiones del noroeste de Inglaterra y Gales (5).

Las observaciones de mayor prevalencia de atresia biliar en Taiwán, Japón y Micronesia, puede deberse a factores genéticos, la dieta, nutrición, y otras prácticas culturales, o como resultado del uso de otros métodos diagnósticos (4, 8, 9)

La evidencia sobre las diferencias en la prevalencia por género no es concluyente, pero varios estudios sugieren que las tasas de atresia biliar son más altas en niñas (4, 9).

Actualmente, no se cuenta con datos epidemiológicos en nuestro país sobre la atresia de vías biliares, por lo que se desea con este protocolo describir las características demográficas y la distribución geográfica de los pacientes con dicha enfermedad que se reciben en este centro de referencia.

JUSTIFICACIÓN

La atresia de vías biliares (AVB) es una colangiopatía que se caracteriza por un cuadro obstructivo progresivo tanto de la vía intrahepática como extrahepática, que genera interrupción del flujo biliar y conduce a fibrosis hepática, obliteración de la vía biliar y cirrosis (1), lo que lleva a hipertensión portal y enfermedad hepática terminal, llevando a la muerte dentro de los primeros 2 años (2). Es la indicación número uno de trasplante de hígado en niños en todo el mundo (3).

Existe una marcada variación en la incidencia de AVB que van desde 1 de cada 5.000 a 10.000 nacidos vivos en Taiwán y Japón, a aproximadamente 1 en 20.000 en Europa continental, Inglaterra, Gales y América del Norte. Además, hay una evidente diversidad geográfica entre las variantes específicas mencionadas anteriormente (7, 8, 9, 10).

Informes sobre agrupación estacional y distribución geográfica de los casos han planteado la posibilidad de los contribuyentes ambientales en la patogenia de AVB, aumentando la posibilidad de los desencadenantes virales, principalmente durante el invierno, como el reovirus y el rotavirus (5, 8, 22).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza, del Centro Médico Nacional La Raza”, del Instituto Mexicano del Seguro Social, es un centro de referencia que recibe pacientes con atresia de vía biliares, de una amplia región del México; sin embargo, hasta el momento desconocemos si existe un mayor número de casos de alguno de los estados de procedencia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la distribución geográfica de los pacientes con atresia de vías biliares atendidos en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza?

HIPÓTESIS

Se plantea la hipótesis de que existe un mayor número de casos de atresia de vías biliares provenientes de la zona metropolitana del valle de México y del sureste del país, del total de los pacientes recibidos en el servicio de gastroenterología pediátrica, del Hospital General, Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la distribución geográfica de los pacientes con atresia de vías biliares atendidos en el Hospital General Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características demográficas de los pacientes con atresia de vías biliares atendidos en el Hospital General Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza
2. Determinar el número de pacientes con atresia de vías biliares referidos al Hospital General “Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional, “La Raza”, conforme a la entidad federativa de procedencia.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Tipo de intervención: **Descriptiva**

Temporalidad: **Retrospectivo**

Tipo de observación: **Transversal**

Tipo de diseño: **Encuesta transversal**

UBICACIÓN TEMPORO ESPACIAL

Servicio de Gastroenterología y nutrición pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional La Raza.

POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Los expedientes clínicos de los pacientes recibidos en el servicio de gastroenterología pediátrica en los últimos 5 años, con diagnóstico atresia de vías biliares.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares
- Expedientes de pacientes menores de 16 años.
- Ambos géneros

Criterios de exclusión:

- Expedientes de pacientes no derechohabientes del IMSS

Criterios de eliminación:

- Expedientes incompletos para fines del estudio.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se incluirán todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares recibidos de enero del 2017 a diciembre del 2021, en el Hospital General, Dr. Gaudencio González Garza, del Centro Médico Nacional La Raza, que cumplan con los criterios de inclusión.

Método de muestreo: No probabilístico, a conveniencia.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Variable dependiente:					
LUGAR DE PROCEDENCIA O DE ENVÍO	Cualitativa	Se emplea para designar el origen que ostenta algo, un objeto, una persona y del cual entonces procede (29).	Se obtendrán los datos del expediente clínico y se asignará un número a cada estado o delegación de envío.	Nominal	1 = CDMX 2 = Edo. Mex 3 = Yucatán ...Etc.
Co-variables independientes:					
EDAD	Cuantitativa	Tiempo que ha vivido una persona. (26)	Tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha de ingreso. Se obtendrán los datos del expediente clínico.	Razón	Meses y años
GÉNERO	Cualitativa	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido este desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico (26).	Se obtendrán los datos del expediente clínico.	Nominal	0=Masculino 1=Femenino
ATRESIA DE VÍAS BILIARES	Cualitativa	Atresia de alguno de los conductos biliares extrahepáticos entre el hilio hepático y el duodeno. Es una malformación congénita (27).	Se obtendrán los datos del expediente clínico. Se registrará la presencia o no de la enfermedad.	Nominal dicotómica	0=No 1=Sí
EDAD DE DIAGNOSTICO	Cuantitativa	Tiempo que ha vivido una persona. (26)	Tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha de diagnóstico registrada en el expediente clínico.	Razón	Meses y años
EDAD AL MOMENTO DEL ENVÍO AL CMN LA RAZA	Cuantitativa	Tiempo que ha vivido una persona. (26)	Tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha de llegada al CMN La Raza registrado en el expediente clínico.	Razón	Meses y años
PORTO ENTEROSTOMÍA DE KASAI	Cualitativa	Operación quirúrgica que se utiliza en el tratamiento de la atresia biliar y que consiste en una anastomosis entre la superficie de sección de la masa fibrosa de la placa hiliar, en la que existen	Se obtendrán los datos del expediente clínico. Se registrará la presencia o no de la cirugía.	Nominal dicotómica	0=No 1=Sí

		pequeños y rudimentarios canalículos biliares que comunican con las vías biliares intrahepáticas, con un asa intestinal desfuncionalizada de yeyuno, es decir, montada en Y de Roux o similar, pues existen diversas variantes técnicas de la operación original (27).			
ESTADO NUTRICIONAL AL INGRESO	Cualitativa	Estado de salud de una persona en relación con los nutrientes de su régimen de alimentación (28).	Se obtendrán los datos del expediente clínico, registrado al momento de su ingreso.	Nominal	1 = Eutrófico 2= Desnutrido 3= sobrepeso / obesidad

ESTRATEGIA DE ESTUDIO

- Se obtendrá el listado de pacientes del archivo de notas de alta hospitalaria de gastroenterología pediátrica.
- Se revisarán los expedientes en archivo clínico y electrónico de niños menores a 16 años con AVB.
- Los datos recolectados se concentrarán en hoja diseñada por investigador, en la cual se asignará un número de folio a cada paciente, para mantener confidencialidad de los datos personales.
- El concentrado de información se realizará y resguardará por el investigador principal.
- Se capturarán los datos en hoja electrónica diseñada por el investigador en Excel y el análisis estadístico se efectuará en el programa SPSS 23.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez identificados los datos, se realizará una distribución de estos según el tipo de variable que se trate. Las variables categóricas se resumirán en frecuencia y porcentaje, las variables cuantitativas se expresarán con medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y las de dispersión como desviación estándar y varianza. Se evaluará la distribución de variables cuantitativas con prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se realizará un análisis bi variado entre los pacientes con atresia de vías biliares y el lugar de nacimiento con la prueba de χ^2 (Chi-cuadrada) o la prueba exacta de Fisher. Para las variables cuantitativas o categóricas se utilizará la T de student o la U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas, según sea el caso. Todos los análisis se realizarán en el programa estadístico SPSS versión 23.

ASPECTOS ÉTICOS

Se llevará a cabo el estudio de acuerdo con los principios éticos y científicos que tienen su origen en la declaración de Helsinki en 1964, con sus últimas modificaciones en 2013, la ley General de Salud de la República Mexicana y la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social y que tienen consistencia con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables.

El presente trabajo corresponde a una investigación en población vulnerable, al ser pacientes pediátricos, sin embargo, no les representa ningún riesgo de acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en nuestro país.

Los datos obtenidos en la investigación solo podrán ser visualizados por los investigadores principales y únicamente se otorgará información a instancias legales en caso de así requerirlo. Debido a que se trata de una investigación descriptiva y retrospectiva en la que únicamente se trabajará con expedientes clínicos, no implica peligro para el paciente, por lo que no se incluirá carta de consentimiento informado por escrito, ya que el comité local de ética en investigación lo ha autorizado de esa manera. Se trata de una investigación sin riesgo, en la cual se mantendrá confidencialidad de la información y de los pacientes de acuerdo al Artículo 10 y 11, Capítulo II, de la Ley Federal De Protección De Datos Personales En Posesión De Los Particulares. Para el presente trabajo no se tomarán datos personales y se asignará un folio a cada participante para el registro de las variables.

El estudio fue valorado por el Comité de Ética en Investigación 35028, del Hospital General, Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza, siendo dictaminado como aprobado el 09 de marzo de 2022.

Beneficios: el presente estudio no otorgará ningún beneficio directo a los participantes, pero contribuirá a la generación de conocimiento médico al dar un panorama epidemiológico sobre una patología de alto impacto en el servicio de Gastroenterología pediátrica por su frecuencia y uso de recursos.

Conflicto de intereses: Sin conflicto de interés.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:

RECURSOS HUMANOS

a) Asesor de Tesis: Dr. José Antonio Chávez Barrera, médico adscrito al servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS,

b) Tesista: Dra. Miriam Martínez Pichardo, residente de tercer año de pediatría, del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

RECURSOS MATERIALES

La información requerida para esta investigación se obtendrá a través de los expedientes clínicos físicos y electrónicos, generados durante la hospitalización de los pacientes con AVB atendidos por el servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica, por lo que no se generó ningún gasto para el hospital.

Los insumos como papelería y equipo de cómputo utilizado, serán proporcionados por los propios investigadores.

FINANCIAMIENTO

Este estudio no requiere financiamiento, el expediente clínico es un documento legal que se genera durante la hospitalización u atención médica en consulta externa, los cuales se encontraron disponibles para el acceso de los investigadores.

FACTIBILIDAD

El estudio es factible porque se cuenta con registros en el Servicio de Gastroenterología Pediátrica y expedientes en el archivo clínico. Además de no generar ningún tipo de riesgo para los pacientes.

DIFUSIÓN DE RESULTADOS

El protocolo se presenta como tesis de posgrado, para obtener el grado de especialista en pediatría.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Distribución Geográfica De Los Pacientes Con Atresia De Vías Biliares Atendidos En El Hospital General Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional “La Raza”.

ACTIVIDAD	Ago 2021	Sept 2021	Oct 2021	Nov 2021	Dic 2021	Ene 2022	Feb 2022	Mar 2022	Abril 2022	Mayo 2022	Junio 2022	Julio 2022	Ago 2022	Nov 2022
Planteamiento del problema	✓	✓												
Revisión bibliográfica		✓	✓											
Elaboración de protocolo			✓	✓	✓	✓								
Presentación de protocolo ante el comité de Ética e Investigación							✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Recolección de datos													✓	
Análisis estadístico													✓	
Elaboración de informe final													✓	
Presentación														✓

- Actividades realizadas = ✓

RESULTADOS

Para este estudio se revisaron un total de 56 expedientes, correspondientes a todos los pacientes atendidos en los últimos 5 años en el servicio de gastroenterología pediátrica, del Hospital General del CMN La Raza, con el diagnóstico de atresia de vías biliares, que cumplieron con los criterios de inclusión previamente establecidos.

Como resultados encontramos una mayor frecuencia del sexo femenino, siendo del 67.9%, mientras que el masculino fue del 32.1% (tabla 1); de los cuales se identificó como media, una edad al momento del diagnóstico de 3 meses de edad, con un rango desde 1 mes de vida hasta los 10 meses, con una pérdida de datos de 3 pacientes. Sin embargo, fueron referidos a nuestro servicio a la edad de 10 meses de edad como media (con una pérdida de datos de 8 pacientes).

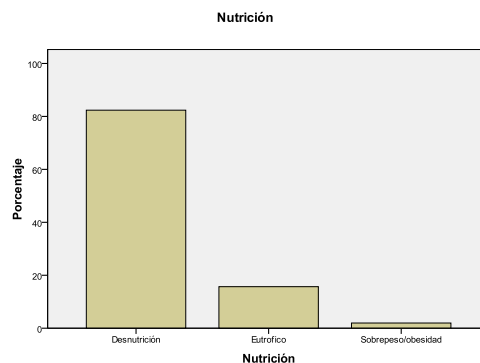
Tabla 1.

Genero

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Femenino	38	67.9	67.9	67.9
Masculino	18	32.1	32.1	100.0
Total	56	100.0	100.0	

Durante su hospitalización se encontró un registro del estado nutricional de los pacientes con atresia de vías biliares, en su mayoría con desnutrición, en un porcentaje de 82.4%, grafica 1, (con un total de 5 datos perdidos).

Grafico 1.



La portoenterostomía de Kasai, es una cirugía que se reportó como realizada en 39 pacientes, correspondiente a un 72% (con una pérdida de datos de 2 pacientes). En cuanto a los lugares de procedencia, obtuvimos como resultado una frecuencia del 58.8% del Estado de México, 17.6% Ciudad de México, 9.8% Yucatán, 5.9% Quintana roo, 3.9% Campeche, 2.0% Hidalgo, 2.0 % Michoacán (con un total de 5 datos perdidos, ver tabla 2).

Tabla 2.

Origen

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Edo México	30	53.6	58.8	58.8
	CDMX	9	16.1	17.6	76.5
	Michoacán	1	1.8	2.0	78.4
	Hidalgo	1	1.8	2.0	80.4
	Quintana roo	3	5.4	5.9	86.3
	Yucatán	5	8.9	9.8	96.1
	Campeche	2	3.6	3.9	100.0
	Total	51	91.1	100.0	
Perdidos Sistema		5	8.9		
Total		56	100.0		

DISCUSIÓN

Las diferencias en la prevalencia de género no son claras, pero en diversos estudios internacionales se ha sugerido una mayor frecuencia en el sexo femenino, con lo cual coincide el hallazgo de este estudio. En cuanto a la edad de diagnóstico que encontramos, fue en una forma más tardía a la reportada en la literatura, probablemente por el desconocimiento de la enfermedad entre los médicos de primer nivel en nuestro país, o la falta de insumos para diagnóstico, con lo cual se retrasa su referencia, reduciendo aún más el tiempo de vida de los pacientes.

El alto porcentaje de desnutrición encontrado en estos pacientes es esperado como parte de la misma evolución y complicaciones de la enfermedad, por lo que es importante dar suplementos de nutrientes y vitaminas.

La cirugía de Kasai es un tratamiento paliativo, que pretende retrasar la evolución de la enfermedad, dando tiempo a la realización de un trasplante hepático, la recomendación es realizarla antes de los 30 días de vida, ya que posteriormente se ha visto que el daño hepático puede estar avanzado sin tener un beneficio. Es posible que debido a la dificultad para realizar un diagnóstico antes del primer mes de vida, más aún si no se considera como sospecha diagnóstica la AVB, puede ser la causa de que un porcentaje importante de nuestros pacientes no hayan recibido tratamiento quirúrgico, empeorando su pronóstico a corto plazo.

Conocer la distribución geográfica que presenta la AVB en nuestro país, nos permitió identificar un mayor número de casos en determinadas regiones, lo cual puede sugerir la existencia de factores de riesgo en común, con lo que se pueden generar nuevos protocolos de estudio, así como mejorar la prevención secundaria y lograr una referencia oportuna de los pacientes con AVB para su manejo. En este estudio encontramos una mayor frecuencia de casos que entre el Estado de México y la Ciudad México conforman un total de 76.5%, sin embargo, el resto de los estados con mayor número de casos se encuentran Campeche, Yucatán y Quintana roo, por lo que al considerarlos en conjunto como región del sureste mexicano, obtenemos un porcentaje del 19.6%, que también ameritaría estudio de la zona.

CONCLUSIONES

El Hospital General del CMN La Raza, es una unidad médica de referencia de tercer nivel, que recibe pacientes de gran parte del territorio mexicano, por lo que el número de pacientes recibidos en el servicio de gastroenterología pediátrica, representa una muestra significativa de nuestro país. Por tal motivo, es un hallazgo importante el haber logrado identificar que existe un mayor número de casos de atresia de vías biliares provenientes de dos regiones principales de nuestro país, siendo en su mayoría del Estado y Ciudad de México, así como otro porcentaje importante, de la región del sureste mexicano. De acuerdo a este resultado podemos considerar la necesidad de búsqueda de factores de riesgo en estas áreas geográficas, así como priorizar la detección y referencia oportuna de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Silverio García CE, Pérez Valencia DC, Villamil Martínez R, Sosa Palacios O, Cobas Torres Y. Patrón clínico y epidemiológico de la atresia de vías biliares en Cuba. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 27];90(4). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312018000400004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
2. Vij M, Rela M. Biliary atresia: pathology, etiology and pathogenesis. *Future Sci OA*. 2020;6(5):FSO466.
3. Asai A, Miethke A, Bezerra JA. Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(6):342–52.
4. 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*. 2017;64(1):285–305.
5. Jimenez-Rivera C, Jolin-Dahel KS, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Benchimol EI. International incidence and outcomes of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(4):344–54.
6. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet*. 2009; 374(9702):1704–13.
7. Lakshminarayanan B, Davenport M. Biliary atresia: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2016; 73:1–9.

8. Tiao M-M, Tsai S-S, Kuo H-W, Chen C-L, Yang C-Y. Epidemiological features of biliary atresia in Taiwan, a national study 1996-2003. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23(1):62–6.
9. Lee KJ, Kim JW, Moon JS, Ko JS. Epidemiology of biliary atresia in Korea. *J Korean Med Sci*. 2017; 32(4):656–60.
10. Bezerra JA. Potential etiologies of biliary atresia. *Pediatr Transplant*. 2005; 9(5):646–51.
11. Shen W-J, Chen G, Wang M, Zheng S. Liver fibrosis in biliary atresia. *World J Pediatr*. 2019; 15(2):117–23.
12. Muraji T, Tanaka H, Ieiri S. Ethnic variation in the incidence of biliary atresia correlates with the frequency of the most prevalent haplotype in its population. *Hum Immunol* [Internet]. 2018; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2018.07.001>
13. Wehrman A, Waisbourd-Zinman O, Wells RG. Recent advances in understanding biliary atresia. *F1000Res*. 2019; 8:218.
14. Reyes-Cerecedo A, Flores-Calderón J, Villasis-Keever MÁ, Chávez-Barrera JA, Delgado-González EE. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2018; 75(3):160–5.
15. Hodgson JM, van Someren VH, Smith C, Goyale A. Direct bilirubin levels observed in prolonged neonatal jaundice: a retrospective cohort study. *BMJ Paediatr Open*. 2018; 2(1):e000202.
16. Nomden M, van Wessel DBE, Ioannou S, Verkade HJ, de Kleine RH, Alizadeh BZ, et al. A higher incidence of isolated biliary atresia in rural areas: Results from an

epidemiological study in the Netherlands: Results from an epidemiological study in the Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021; 72(2): 202–9.

17. P. Lemaigre F. Development of the biliary tract. *Mech Dev.* 2003; 120(1):81-87.

18. Nakamura K, Tanoue A. Etiology of biliary atresia as a developmental anomaly: recent advances. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013; 20(5):459–64.

19. Mack C, Feldman A, Sokol R. Clues to the etiology of bile duct injury in biliary atresia. *Semin Liver Dis.* 2013; 32(04):307–16.

20. Feldman AG, Mack CL. Biliary atresia: Clinical lessons learned. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 61(2):167–75.

21. Mack CL, Sokol RJ. Unraveling the Pathogenesis and Etiology of Biliary Atresia. *Pediatr Res.* 2005; 57(5 Part 2):87R-94R.

22. Sokol RJ, Mack C. Etiopathogenesis of Biliary Atresia. *Semin Liver Dis.* 2001; 21(04):517–24.

23. Bezerra JA. The next challenge in pediatric cholestasis: deciphering the pathogenesis of biliary atresia: Deciphering the pathogenesis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 43 Suppl 1(1):S23-9.

24. Baumann U, Ure B. Biliary atresia. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012; 36(3):257–9.

25. Harpavat S, Garcia-Prats JA, Anaya C, Brandt ML, Lupo PJ, Finegold MJ, et al. Diagnostic yield of newborn screening for biliary atresia using direct or conjugated bilirubin measurements. *JAMA.* 2020; 323(12):1141–50.

26. Real Academia Española: Diccionario de la lengua española, 23.ª ed., [versión 23.5 en línea]. <<https://dle.rae.es>>

27. Real Academia Nacional De Medicina De España: Diccionario de términos médicos, año 2012, [versión en línea].

28. Diccionario de cáncer del NCI. (2011, February 2). Instituto Nacional del Cáncer. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/estado-nutricional>

29. Definición de Procedencia. (n.d.). Definición ABC. from <https://www.definicionabc.com/general/procedencia.php>

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se mantendrá confidencialidad de la información y de los pacientes de acuerdo al Artículo 10 y 11, Capítulo II, de la Ley Federal De Protección De Datos Personales En Posesión De Los Particulares.

Número de paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Edad										
Edad de diagnóstico										
Edad de envío a CMN La Raza										
Diagnóstico de AVB										
Estado nutricional										
Operación de Kasai										
Lugar de procedencia										

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por ser un protocolo descriptivo y retrospectivo, en el cual únicamente se revisarán expedientes, no implica riesgo para el paciente, por lo que no se requiere carta de consentimiento informado por escrito, lo cual ya ha sido autorizado por el Comité de Ética en Investigación 35028, del Hospital General, Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza.