



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO
DE HIDALGO**

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

AREA ACADEMICA DE MEDICINA



HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

PROYECTO TERMINAL

“ASOCIACIÓN DE ATRESIA DE VIAS BILIARES Y PANEL VIRAL POSITIVO”

QUE PRESENTA LA MEDICO CIRUJANO

PAULINA TEJERA BAÑOS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

**M.C. ESP. ISMAEL MEDECIGO COSTEIRA
PROFESOR DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MÉDICA**

**M.C. ESP. MARLENE RUIZ CASTILLO
MEDICO ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA PEDIATRICA
ASESOR DEL PROYECTO TERMINAL**

**M.A.S.S. ALBERTO VIZUETH MARTÍNEZ
ASESOR METODOLÓGICO DEL HISPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO**

**DR. EN C. MARIO ISIDORO ORTIZ RAMÍREZ
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO**

**DR. EN C. TOMÁS EDUARDO FERNÁNDEZ MARTÍNEZ
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, DICIEMBRE DEL 2018

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión el Proyecto Terminal titulado:

“ASOCIACIÓN DE ATRESIA DE VIAS BILIARES Y PANEL VIRAL POSITIVO”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA, QUE SUSTENTA LA MEDICO CIRUJANO:

PAULINA TEJERA BAÑOS

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, DICIEMBRE DEL 2018

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DR. EN C. MARIO ISIDORO ORTIZ RAMÍREZ
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

DR. EN C. TOMÁS EDUARDO FERNÁNDEZ MARTÍNEZ
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. GEORGINA ROMO HERNÁNDEZ
DIRECTORA DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. ARTURO OROZCO FABRE
COORDINADOR DE ENSEÑAZA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. ISMAEL MEDECIGO COSTEIRA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE PEDIATRIA MÉDICA

M.C. ESP. MARLENE RUIZ CASTILLO
MEDICO ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA
PEDIATRICA

M.A.S.S. ALBERTO VIZUETH MARTÍNEZ
ASESOR METODOLÓGICO DEL HOSPITAL
DEL NIÑO DIF HIDALGO



[Handwritten signature in blue ink]

[Handwritten signature in black ink]



[Handwritten signature in black ink]

[Handwritten signature in black ink]

Agradecimientos

Agradezco principalmente a Dios por permitirme terminar esta etapa de mi vida profesional, por ponerme en el camino las herramientas de lucha y perseverancia, y la fuerza para levantarme en las caídas y no dejar que abandone mi sueño.

Agradezco a mis abuelitos y a mi mamá, quienes siempre han visto por mi superación personal y profesional por ser pilar y motor de vida, por alentarme siempre a seguir adelante, por levantarme y animarme a no soltar mi sueño el que ahora estoy cumpliendo.

Agradezco a mi hermana Luz Anette y a mi cuñado Rodrigo por acompañarme en este camino, por estar a mi lado en cada caída y en cada logro, por ser mis ojos en el cansancio y mis ánimos en las derrotas.

Agradezco a mis Tíos Liliana y Omar, por siempre estar al pendiente de mí, por preocuparse y ser parte de este camino de lucha y satisfacción

Agradezco a mi sobrino Nicolás por haber sido parte de la toma de decisión de tomar este camino llamado Pediatría y a mi sobrino León por continuar con esta motivación.

Agradezco a mi Tío Francisco Baños por ser no solo familia, si no mentor y profesor en estos tres años de aprendizaje, por enseñarme, por procurarme, por hacerme participe siempre viendo por mi superación profesional.

Agradezco a mis directivos, jefe de enseñanza, así como asesores de tesis universitarios y del hospital por apoyarme y guiarme a la realización de este proyecto

Índice General

Contenido

Índice de Graficas.....	5
Índice de Figuras	6
Abreviaturas	7
Resumen	8
Abstract	10
1. Introducción	11
1.1 Generalidades	15
2. Antecedentes del problema	17
3. Justificación	18
4. Hipótesis	19
5. Objetivos	19
5.1 Objetivo general	19
5.2 Objetivo específico	19
6. Métodos	20
6.1 Contexto de la investigación	20
6.2 Diseño de estudio	20
6.3 Selección de la población	20
6.3.1 Criterios de inclusión	20
6.3.2 Criterios de exclusión	20
6.4 Marco muestral	21
6.4.1 Tamaño de la muestra	21
6.4.2 Muestreo	21
6.5 Definición operacional de las varibales	21
6.5.1 Instrumentos de recolección	24
6.6 Criterios éticos	24
6.7 Análisis estadístico	25
7. Resultados	26
8. Discusión	28
9. Conclusiones	29
10. Bibliografía	31

Índice de Gráficas

Asociación entre atresia de vías biliares y panel viral positivo	17
Defunción en el 48% de los pacientes con diagnóstico tardío	17
Edad diagnóstica comprendida menor de 3 meses.....	26
Gráfica 4	27
Gráfica 5	27
Gráfica 6	27

Índice de Figuras

Tarjeta colorimétrica de heces	8
Protocolo diagnóstico	8
Identificación de los pacientes con atresia de vías biliares ...	26

Abreviaturas

1. ABV Atresia de Vías Biliares
2. SVEU Semanas de vida extrauterina
3. EBV Eibstein Barr Virus
4. CMV Citomegalovirus
5. USG Ultrasonido

Resumen

Introducción

La atresia de vías biliares es una patología inflamatoria y progresiva de la vía biliar a causa de una fibrosis secundaria a una colangiopatía que generalmente afecta los conductos, tanto intra como extrahepáticos, resultando en la destrucción y obstrucción de la vía biliar, siendo necesaria su pronta intervención ya que es progresiva hacia daño hepático irreversible, llegando a la cirrosis y la hipertensión portal con una sobrevida no mayor a los 3 años de edad (11). Su etiología aún es desconocida; por ello, en literatura diversa se refiere, principalmente estudios en Estados Unidos, Egipto y Taiwán(3) la relación que existe entre esta patología con la presencia de una infección viral, siendo de suma importancia su abordaje diagnóstico la realización de un panel viral. En México, y sobre todo en Hidalgo, no se cuenta con una casuística de esta patología, sin embargo en el “Hospital del Niño DIF, Hidalgo” se han revisado varios casos, los cuales tienen un abordaje variado, sin una metodología establecida (figura 1) y sin los estudios diagnósticos complementarios necesarios para su abordaje temprano; así mismo, no se cuenta con la educación de las padres y familiares de estos pacientes, así como la falta de apego por parte del personal médico en hacer énfasis en la utilización de la tarjeta colorimétrica de las heces (figura 2) (3), la cual es un material diagnóstico estándar para la detección temprana de esta patología.

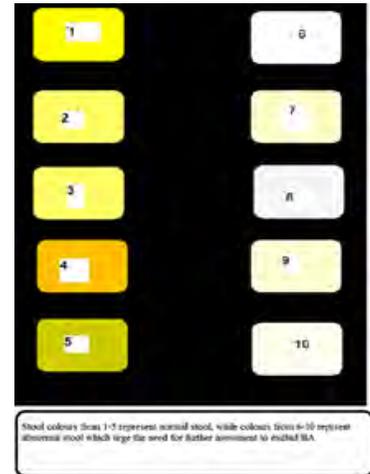
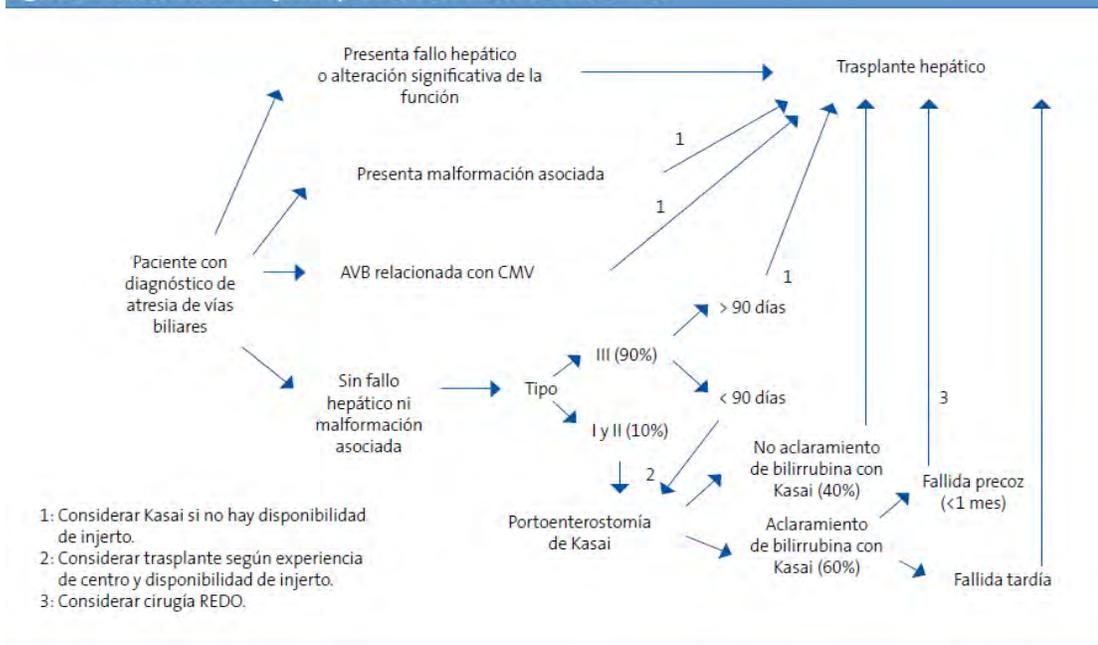


FIGURA 2. TARJETA COLORIMETRICA DE HECES

Figura 1. Protocolo de manejo terapéutico de la atresia de vías biliares



Metodología

Su incidencia a nivel mundial se describe como una patología rara, reportándose en series americanas 1 de cada 14 mil nacimientos, presentándose mayormente en países orientales como lo es Taiwán, donde se implementa el cribado para la utilización de la tarjeta de colorimetría en el año 2002⁽⁵⁾, así mismo, se ha estudiado su etiología por ser una patología adquirida, donde se ha observado la presencia de infección viral neonatal, siendo el Reovirus, el Citomegalovirus y el Epstein Barr virus⁽¹⁰⁾ los asociados a esta entidad.

Objetivo

Con la siguiente investigación, se pretende establecer una casuística en la unidad médica mencionada, así como la evaluación y el análisis de cada uno de los expedientes de los pacientes con atresia de vías biliares, para lograr identificar los sesgos, el abordaje diagnóstico, y conocer la relación en medio clínico, que existe entre la presencia de atresia de vías biliares con un panel viral positivo y lograr establecer la importancia de la utilización de la tarjeta de colorimetría para asegurar un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno, sin desplazar la realización de la gammagrafía de hígado y vías biliares como el estudio de imagen de elección para el diagnóstico certero de esta patología.

Palabras clave: Atresia de vías biliares, Síndrome colestásico, Panel viral, Tarjeta colorimétrica, Gammagrafía de hígado y vía biliar.

Abstract

Introduction

Biliary tract atresia is an inflammatory and progressive pathology of the biliary tract due to a fibrosis secondary to a cholangiopathy that usually affects the ducts, both intra and extrahepatic, resulting in the destruction and obstruction of the bile duct, and its prompt intervention since it is progressive towards irreversible liver damage, reaching cirrhosis and portal hypertension with a survival not greater than 3 years of age (11). Its etiology is still unknown; for this reason, in diverse literature it is referred, mainly studies in the United States, Egypt and Taiwan (3) the relationship that exists between this pathology with the presence of a viral infection, being of great importance its diagnostic approach the realization of a viral panel. In Mexico, and especially in Hidalgo, there is no case history of this pathology, however in the "Hospital del Niño DIF, Hidalgo" have been reviewed several cases, which have a varied approach, without an established methodology (figure 1) and without the complementary diagnostic studies necessary for its early approach; likewise, there is no education of the parents and relatives of these patients, as well as the lack of attachment on the part of the medical staff in emphasizing the use of the colorimetric card of the feces (3), which is a standard diagnostic material for the early detection of this pathology.

Methodology

Its incidence worldwide is described as a rare pathology, reporting in American series 1 in 14 thousand births, occurring mostly in eastern countries such as Taiwan, where screening is implemented for the use of colorimetry card in 2002 (5), likewise, its etiology has been studied because it is an acquired pathology, where the presence of neonatal viral infection has been observed, being the Reovirus, the Cytomegalovirus and the Epstein Barr virus (10) those associated with this entity.

Objective

With the following research, it is intended to establish a casuistry in the aforementioned medical unit, as well as the evaluation and analysis of each of the records of patients with bile duct atresia, in order to identify the biases, the diagnostic approach, and to know the relationship in the clinical environment, which exists between the presence of bile duct atresia with a positive viral panel and to establish the importance of the use of the colorimetry card to ensure an early diagnosis and timely treatment, without displacing the performance of the liver and bile duct scintigraphy as the study of choice image for the accurate diagnosis of this pathology.

Key words: Biliary tract atresia, Cholestatic syndrome, Viral panel, Colorimetric card, liver and bile duct scan

1 Introducción

1.1 Generalidades

El hígado es un órgano descrito en 1988 por Rojkind and Greenwel como un ecosistema mediado por funciones e interacciones, se trata de un órgano triangular que se extiende a través de la cavidad abdominal y por debajo del diafragma compuesto de tejido blando, encapsulado por tejido conectivo, siendo la glándula más grande del cuerpo representando el 2.5% del peso total del cuerpo, alcanzando un peso de 1500 g en la edad adulta.

Se divide en 4 lóbulos, el ligamento falciforme divide lo que es el lóbulo derecho del izquierdo, se nutre principalmente de sangre venosa por medio de la vena porta y sangre oxigenada a través de la arteria hepática eliminando sus productos de deshecho a través de la vena hepática y a través del sistema biliar. (1)

Vía Biliar

El sistema que transporta la bilis a través del hígado y de la vesícula se conoce como vía biliar siendo una estructura ramificada. La bilis se produce por los hepatocitos la cual drena hacia los canalículos biliares y a los ductos hepáticos izquierdo y derecho, los cuales transportan bilis a través de los dos lóbulos hepáticos, posteriormente, se unen en el ducto común encargado de drenar la bilis a través del cístico hacia el duodeno. La bilis que se produce a través del hígado retorna al cístico por peristaltismo hasta llegar a la vesícula biliar y ejercer su función digestiva. (1)

Embriología de la vía biliar

El sistema biliar y el hígado se originan del intestino embrionario anterior en la cuarta semana de gestación, surgiendo de un divertículo en la cara ventral, craneal a la pared del saco vitelino y caudal a la dilatación que formará posteriormente el estómago. El desarrollo del hígado depende de una interacción entre la evaginación endodérmica del intestino anterior y de células mesenquimatosas del tabique transversal, el divertículo hepático se separa inicialmente en una porción craneal y una caudal, la caudal da origen al conducto cístico y la vesícula biliar, la craneal a los conductos hepáticos y conductos biliares hiliares. A medida que el divertículo craneal se extiende hasta el mesénquima del tabique transversal, se forma el endotelio de las células sanguíneas a partir de las células mesenquimatosas. Las células endodérmicas se diferencian en cordones de células hepáticas y también forman el revestimiento epitelial de los conductos biliares intrahepáticos. (1)

Anatomía de la vía biliar

Los hepatocitos secretan bilis hacia los canalículos biliares, los cuales están formados por las paredes de los hepatocitos, la bilis secretada fluye por los canalículos revestidos por células epiteliales, estos conductillos se fusionan y drenan en conductos cada vez mayores, los segmentos hepáticos se basan en el drenaje biliar. (1)

Los lóbulos hepáticos derecho e izquierdo están definidos por la línea de Cantlie, que corresponde a una línea oblicua que pasa por la fosa cística y por la fosa de la vena cava inferior. El lóbulo derecho está dividido en las secciones anterior segmentos V y VIII y el posterior por los segmentos VI y VIII, cada sección se subdivide en segmentos superiores que son el VII y VIII y en inferiores como el V y el VI

Las vías biliares extrahepáticas están dispuestas en tres niveles, mas o menos imbricados topográficamente en posición anatómica, desplegadas en sentido craneocaudal en posición operatoria lo que facilita singularmente la exploración y el abordaje quirúrgico con lo cual se distingue:

- a) Nivel superior en los límites de la placa hiliar
- b) Nivel medio, peritoneal, pedicular
- c) Nivel inferior en la celda duodenopancreáticas (1)

La constitución de la reunión de los conductos biliares es muy variable, siendo el 57% de los casos una disposición modal, existiendo una unión eficaz de los conductos derecho e izquierdo, en el 40% de los casos, el conducto derecho está ausente. Los dos conductos sectoriales derechos se reúnen directamente en el conducto izquierdo.

La vesícula biliar es un reservorio musculo membranoso, adosada a la cara inferior o visceral del hígado, en una fosita de la que está separada por un espacio celular más o menos laxo, atravesado por venas que constituye un plano de separación, la cual tiene una longitud de 8 a 10 cm y 3 a 4 cm de ancho, la vesícula biliar tiene una morfología muy variable, el conducto cístico, prolonga el cuello de la vesícula y forma con el infundíbulo un ángulo abierto hacia dentro, obteniendo una longitud variable entre 20 y 50 mm, el cual se dirige inferior y por dentro para reunirse con el conducto hepático común, el diámetro aproximadamente de 4 mm con una mucosa que forma un pliegue espiral y una musculatura que forma un esfínter, el colédoco se encuentra en contacto con la cara posterior de la cabeza del páncreas, en un canal más o menos cerrado por una lámina glandular. Su trayecto está cruzado por detrás por las arcadas arteriales y venosas duodenopancreáticas posteriores, así como por los conductos linfáticos y los ganglios pancreaticoduodenales posteriores. (1)

Los dos conductos, colédoco y pancreático, así como el conducto común, poseen cada uno un aparato esfinteriano, circular en espiral, situado en su porción distal y formado por fibras musculares lisas, que constituye un complejo esfinteriano embriológica y funcionalmente diferente de la musculatura intestinal, formando así el esfínter de Oddi o músculo esfinteriano de la ampolla hepatopancreática, a partir de la reunión de los dos conductos, la mucosa, hasta ahora unida, toma un aspecto fruncido debido a las criptas glandulares que disocian las fibras musculares de los dos esfínteres propios. El esfínter del conducto común contribuye a formar la salida de la papila duodenal mayor. (1)

Metabolismo biliar

La bilis se forma en los lobulillos hepáticos y es isotónica en el plasma, luego se secreta hacia pequeños conductillos biliares y conductos biliares de mayor calibre, los cuales discurren entre los lobulillos hepáticos macroscópicos. Los ácidos biliares fluyen desde el hígado hasta la vesícula biliar a través de estos conductos y se almacenan en la vesícula. La concentración total de solutos en la bilis hepática es de 3-4 gramos sobre decilitro y la secreción diaria basal total oscila entre 500 y 600 mL. (1)

La composición biliar de la vesícula se diferencia de la hepática porque en el epitelio de la vesícula se reabsorben el agua y los aniones inorgánicos como lo es el cloro y el bicarbonato, por lo que la concentración total de solutos de la bilis de la vesícula aumenta de 10 a 15 g sobre decilitro, la composición de solutos de la bilis de la vesícula consiste aproximadamente en un 80% de ácidos biliares y un 16% de fosfolípidos en su mayoría lecitina, en un 4% de colesterol no esterificado y otros compuestos como la bilirrubina conjugada, proteínas, electrolitos, moco, fármacos y sus metabolitos. Los ácidos biliares que se sintetizan en el hígado son los productos finales del metabolismo del colesterol, la síntesis de ácidos biliares es el mecanismo principal para la excreción corporal del exceso de colesterol, la síntesis hepática solo puede aumentar hasta cuatro a cinco veces la tasa habitual, por lo que este mecanismo no basta para excretar el exceso de colesterol dietético siendo que el hígado procesa más de 18 a 24 gramos de ácidos biliares. (2)

Los ácidos biliares primarios se sintetizan en el hígado a partir de moléculas de colesterol, los más abundantes en la bilis humano son el ácido quenodesoxicólico en un 45% y el ácido cólico en un 31%. El paso inicial que limita la síntesis de los ácidos biliares, esta catalizado por la enzima 7- α -hidroxilasa, el grupo carboxilo de los ácidos biliares primarios se conjuga después con el aminoácido glicina o taurina para formar glucoconjugados y tauroconjugados respectivamente. Estos ácidos biliares primarios conjugados se secretan después a la bilis, se almacenan en la vesícula biliar y acaban secretándose en el duodeno, la conjugación aumenta la solubilidad de los ácidos biliares, lo que evita su reabsorción pasiva una vez que se secreta la bilis al intestino delgado, a pasar de que se produce cierta reabsorción pasiva de las sales biliares. Del 85 al 90% de la cantidad total secretada a ácidos biliares conjugados que no se reabsorbe de inmediato en el intestino delgado pasa al íleon distal y al colón donde las bacterias anaerobias ileocólicas desconjugan por vía enzimática y deshidroxilan los ácidos biliares primarios, produciendo ácidos biliares secundarios como el desoxicolato y litocolato finalmente reabsorbidos por el colón. (2)

Los ácidos biliares son moléculas detergentes que forman micelas en soluciones acuosas cuando su concentración excede de 2 mmol/l, en consecuencia, pueden solubilizar las moléculas hidrófobas, como el colesterol o emulsionar las grasas digeridas en el intestino, siendo los ácidos biliares los que cumplen con las funciones fisiológicas como:

- A) Hacer soluble el colesterol en el hígado y facilitan su excreción al intestino a través de la bilis, la síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol y su excreción posterior en las heces es el mecanismo más importante para eliminar el exceso de colesterol. De esta manera, los ácidos biliares también evitan la precipitación de colesterol en la vesícula durante el almacenamiento de la bilis.
- B) Emulsionar las grasas dietéticas intestinales como los triglicéridos haciéndolos más accesibles a las lipasas pancreáticas
- C) Facilitar la absorción de las vitaminas liposolubles

La regulación de la síntesis de las sales biliares depende de varios factores, como la viabilidad de los hepatocitos, la disponibilidad del colesterol y la cantidad de sales biliares que regresan al hígado por la circulación enterohepática.

El destino final de los ácidos biliares en su secreción al intestino delgado, contribuyen a la emulsión de los lípidos fomentando la absorción de las vitaminas liposolubles y facilitando la excreción fecal del exceso de colesterol. Siendo que una pequeña cantidad de ácidos

biliares se eliminan por las heces y la mayor parte se absorbe al intestino grueso para regresar al hígado a través del sistema venoso portal. (2)

La atresia de vías biliares es una colangiopatía obstructiva idiopática neonatal, consecuencia de un proceso inflamatorio, destructivo idiopático que afecta los conductos biliares intra y extrahepáticos, lo que conlleva a una fibrosis y obliteración del tracto biliar con obstrucción del flujo y posterior desarrollo de una cirrosis biliar secundaria por:

- 1) Obstrucción completa de los conductos biliares extrahepáticos documentada por colangiografía o histología de los conductos biliares
- 2) La proliferación de los conductos biliares intrahepáticos en la biopsia hepática
- 3) Marcada fibrosis intrahepática a una edad temprana

La incidencia reportada por literatura americana de atresia de vías biliares oscila entre 5 por 100,000 en países bajos, a 32 por 100,000 nacidos vivos en Estados Unidos de América y 1 de cada 12,000 nacidos vivos en el ámbito mundial.

Se han identificado dos fenotipos clínicos:

- Aislado: Supone del 70-80% de los casos, la ictericia y la acolia aparecen en la segunda semana de vida sin otras alteraciones asociadas
- Asociadas a otras alteraciones extrahepáticas: 15-30% de los casos, Poliesplenia, anomalías de la vena porta, malrotación, situs inversus, cardiopatía congénita.

ETIOLOGIA Y PATOGÉNESIS

La atresia de vías biliares se clasifica en 90% de los casos en adquirida, perinatal y no sindrómica, el 10% en sindrómica o embrionaria, con un predominio leve en mujeres con una relación de 1.4-1.7:1, en Estados Unidos, es la hepatopatía crónica más frecuente en niños con una incidencia calculada de 1:8 a 12 mil nacidos vivos.

La etiología y patogénesis se desconoce, aunque se menciona en un artículo realizado en Hospital infantil de Madrid, año 2003, se ha relacionado con varios mecanismos que actuarán en el periodo perinatal como:

1. Virosis prenatal: Virus como el Reovirus tipo 3 y Rotavirus del grupo C o el Citomegalovirus, actuarán produciendo una agresión al tracto biliar, desencadenando el proceso inflamatorio y secundariamente la obstrucción biliar. No se observan diferencias significativas en cuanto la obstrucción de los pacientes según los meses de nacimiento, observando una mayor incidencia y relación en los neonatos pretérmino y con bajo peso al nacer.
2. Factores genéticos: No se ha visto como una enfermedad hereditaria, si no como una asociación entre la presencia de determinados antígenos del sistema de histocompatibilidad HLA B12 y otros haplotipos como A)-B5 y A28-A35
3. Factores inmunológicos: Diferentes estudios apuntan a una vulnerabilidad inmunogénica en la patogénesis de la atresia de vías biliares ante factores predisponentes como los virus. (1)

MANIFESTACIONES CLINICAS

1. Peso al nacimiento adecuado sin antecedentes gestacionales de interés
2. Ictericia a partir de las 2 semanas de vida, NO SE CONSIDERA FISIOLÓGICA
3. Hipocolia o acolia en algunos casos, llega a ser acolicas desde el nacimiento, pero por lo general se observará en las siguientes semanas
4. Coluria
5. Hepatomesplenomegalia en algunas ocasiones

En aquellos niños en los que el diagnóstico se ha retrasado o en los que la cirugía no se ha conseguido, se observa una rápida progresión de la disfunción hepática con el desarrollo de una cirrosis biliar secundaria; clínicamente, los pacientes presentan un estancamiento ponderoestatural derivado de la malabsorción y una coloración ictericia verdosa, ocasionalmente puede aparecer prurito, en ocasiones refractario a tratamiento médico convencional, en la exploración física se puede presentar hepatomegalia, hígado de consistencia dura y esplenomegalia ya como signo de hipertensión portal.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Los hallazgos de laboratorio incluyen el incremento de la bilirrubina total a expensas de la bilirrubina directa, elevación moderada de transaminasas, gamma-glutamyl transpeptidasa y fosfatasa alcalina usualmente elevadas, sin alteración de la albúmina ni de la glicemia, con triglicéridos y colesterol normales, así como función hepática conservada.

El USG de vía biliar es una prueba diagnóstica que permite diferenciar la atresia de vía biliar de otra causa de Colestasis, el estudio evalúa la ausencia o hipoplasia de la vesícula biliar, con el signo de la cuerda triangular, dando una sensibilidad del 85% y una especificidad del 96%.

La biopsia hepática confirma el diagnóstico de un 97-98% de los casos en ella, los hallazgos más típicos son proliferación de los conductos biliares, fibrosis portal y estasis biliar canalicular.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección es quirúrgico, se realiza mediante la técnica de Kasai una hepatopuertoenterostomía con objetivo de reestablecer el flujo biliar y prevenir el desarrollo de cirrosis y disfunción hepática. Se realiza mediante la disección de la porta hepática, hasta lograr un drenaje biliar por medio de una anastomosis en Y de Roux a una asa en yeyuno, la eficacia y resultado de esta cirugía, dependerá directamente del tiempo en que tarde el diagnóstico y la realización de la misma, los mejores resultados se obtienen antes de los 2 meses de vida siendo óptimo antes de los 45 días de vida, otros predictores de éxito son la realización de una técnica correcta, así como el grado de fibrosis y daño hepático previo a la cirugía. (7)

Se considera la indicación de administrar corticoides de 8 a 10 días con la finalidad de disminuir la inflamación y facilitar el flujo biliar, asociado al ácido ursodesoxicólico y resinas captadoras de ácidos biliares como coleréticos, sin ser significativamente eficaces.

En caso de fracaso a la portohepatoenectomía, dado en aproximadamente 60% de los casos, el trasplante hepático es el siguiente tratamiento de elección, o igual requeridos en aquellos con éxito quirúrgico inicial en la segunda o tercera década de la vida (7)

COMPLICACIONES

La principal complicación asociada a la corrección quirúrgica es la colangitis, ya sea como cuadro aislado o recurrente, lo cual amerita de un diagnóstico y tratamiento precoz, sospechándolo en casos de fiebre asociado a colestasis, así como datos ecográficos como dilatación de la vía biliar. El manejo inicial consiste en antibioticoterapia con cobertura para Gram negativos. En casos refractarios se deberá sospechar en abscesos el drenaje quirúrgico de elección, otra complicación menos frecuente es el desarrollo del carcinoma hepatocelular, para el diagnóstico precoz se debe realizar una resonancia magnética seriada en pacientes que presenten nódulos hepáticos sospechosos en estudios de imagen (8)

2 Antecedentes del Problema

Se han realizado múltiples investigaciones a nivel mundial para el estudio de la atresia de vías biliares, tanto en búsqueda de su etiología como una patología adquirida, así como su pronóstico asociado a la edad de diagnóstico para tratamiento oportuno, dentro de las teorías más aceptadas, está el asociado a la infección viral neonatal, siendo el Reovirus, el Citomegalovirus y el Virus de Epstein Barr los asociados a esta entidad (grafica 1) así mismo se han implementado estrategias diagnósticas y terapéuticas a través de la detección temprana y oportuna para su manejo previo a un daño hepático irreversible, ya que su evolución ha sido independiente a la causa. . (4)



Gráfica 1: Asociación entre atresia de vías biliares y panel viral positivo.

A nivel mundial, incluso en nuestro medio, se describe a la atresia de vías biliares como una patología rara reportando en series americanas 1 de cada 14 mil nacimientos, su mayor incidencia se presenta en países orientales en donde se describen la mayoría de los estudios, se trata de una colangiopatía obliterante y progresiva que evoluciona en una obstrucción biliar e ictericia, la clínica es crucial y es identificable desde etapas tempranas del nacimiento, un estudio realizado en el St. Louis Children Hospital . (8) desde 1990 logro determinar a la edad como un factor determinante en el pronóstico de esta patología, mientras más tardía sea la edad de diagnóstico, es más probable la progresión a daño hepático y cirrosis; en el anterior estudio se encuentra que la edad media al diagnóstico son los 60 días de vida. (4) extrauterina variando entre el día 21 y el día 152,



Gráfica 2: Defunción en el 48% de los pacientes con diagnóstico tardío

demostrando que a los 52 días de vida el pronóstico es mejor comparados con aquellos diagnosticados a los 72 días de vida, sin ser un factor pronostico el género la raza o la etnia, las series americanas reportan un 40% de sobrevida a los 2 años, 56% con antecédete de trasplante hepático y 4% muerte. Las series americanas y orientales coinciden en que, todos aquellos diagnósticos posteriores a los 100 días tienen un mal pronóstico, a diferencia de este estudio, el estudio Biliary Atresia Research Consortuim (BARC) (8) realizado en 9 centros de referencia entre el año 1999 al 2003 reporta una edad media diagnostica a los 61 días de vida con un rango entre el día 11 al 153, muy similar al estudio de St Louis, sin embargo, el estudio BARC demuestra que la edad de diagnóstico es dependiente de la etnia, encontrando una edad de retraso en gente de color a los 72 días de vida, y en gente hispano americana a los 76 días de vida, concordando en que mientras más se retrase el diagnóstico el pronóstico empeora.(5). (grafica 2)

3 Justificación

El siguiente estudio retrospectivo, se realiza para lograr implementar un protocolo de estudio efectivo a través de la identificación temprana de los pacientes con sospecha de atresia de vías biliares, así como el abordaje diagnóstico eficaz para la identificación de la etiología y su pronto tratamiento lo cual logre disminuir la morbi mortalidad de estos pacientes.

4 Hipótesis

La atresia de vías biliares es una patología adquirida en la cual se ha observado como principal agente etiológico la presencia de una infección viral neonatal, no identificada a tiempo, siendo la terapéutica tardía para la mayoría de nuestros pacientes identificados con esta patología

5 Objetivos

5.1. Objetivo general

1. Analizar la relación de atresia de vías biliares y serología viral positiva en pacientes del Hospital del Niño DIF Hidalgo en el periodo del 2006 al año 2017

5.2. Objetivos específicos

1. Conocer a todos los pacientes con atresia de vías biliares en el periodo de 2006 al 2017 en base a un abordaje de estudio estandarizado bajo la realización de un panel viral

2. Identificar pacientes con atresia de vías biliares para un diagnóstico oportuno para mejorar la morbi mortalidad de futuros casos

3. Evaluar la morbimortalidad en aquellos pacientes con atresia de vías biliares y panel viral positivo en el Hospital del Niño DIF

4. Reconocer el pronóstico de vida en aquellos pacientes con atresia de vías biliares y que cuenten con un panel viral positivo

5. Comparar el pronóstico de vida dependiente del agente viral casual identificado en cada uno de los pacientes con atresia de vías biliares

6 Métodos

6.1. Contexto de la investigación

Se solicitaron los expedientes del año 2006 al año 2017 que comprendan pacientes con edades de los 0 a los 90 días de vida que cuenten con datos de hiperbilirrubinemia, ictericia, síndrome colestásico y hepatomegalia en estudio, como signos y síntomas principales localizados en la patología de atresia de vías biliares, se seleccionaron aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión y se desecharon aquellos que de entrada cumplieran con algún criterio de eliminación o exclusión, así como aquellos expedientes que no se lograron rastrear por el sistema electrónico del Hospital, al no contar con un registro electrónico, mismos que no se encontraron físicamente, por lo cual se provoca un sesgo en la recolección de información y los años reales de estudio.

6.2. Diseño de estudio

Retrospectivo descriptivo transversal y analítico

6.3. Selección de la población

Población Blanco. Pacientes de 0 a 90 días de vida con síndrome colestásico

6.3.1. Criterios de inclusión

- Edad entre los 0 y los 190 días de vida
- Hiperbilirrubinemia directa
- Atresia de vías biliares confirmada
- Síndrome colestásico
- Gammagrama hepático y vía biliar
- Ultrasonido hepático y de vía biliar

6.3.2. Criterios de exclusión

- Edad mayor a los 120 días de vida
- Hiperbilirrubinemia indirecta
- Ictericia no especificada
- Atresia de vías biliares no confirmada
- Fallecimiento previo al diagnóstico

6.3.3. Criterios de eliminación

- Pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta
- Pacientes con diagnóstico de ictericia multifactorial

6.4. Marco muestral

Se estudiaron 289 expedientes de los cuales únicamente el 9% cumplían con los criterios de inclusión, el resto no contaban con diagnóstico establecido, fueron pacientes estudiados y finados previo al diagnóstico y 30 expedientes comprendidos del año 2006 al 2007 no se encuentran en el sistema por no contar con un expediente electrónico.

Tamaño de la muestra

Se utilizaron un total de 25 pacientes los cuales cumplían con los criterios de inclusión y exclusión

6.4.1. Muestreo

Por conveniencia

6.5. Definición operacional de variables

VARIABLE	TIPO Dependiente o independiente	DEF. CONCEPTUAL	DEF. OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA
Atresia de vías biliares	Independiente	Patología inflamatoria y progresiva de la vía biliar a causa de una fibrosis secundaria a una colangiopatía que provoca la destrucción y obstrucción de la vía biliar.	La ausencia de la vía biliar comprobado por estudio de imagen con gamagrama	Con presencia o ausencia de la vía biliar
Complicaciones	Dependientes	Presencia de un estado no deseado o inesperado a la evolución prevista.	Alteración asociada a la corrección quirúrgica presente como un cuadro aislado o recurrente.	Con presencia o ausencia de las complicaciones

Sobrevida	Dependientes	Vida más allá de lo esperado	Se determina por los valores séricos de bilirrubina total como predictor de éxito de la cirugía, determinada de un 90-100% a 10 años tras niveles séricos dentro de parámetros de referencia.	Si existe sobrevida o no hay sobrevida en relación a la edad diagnóstica
Edad	Dependiente	Tiempo cronológico de vida cumplido	Tiempo transcurrido entre los 0 y 150 días de vida	Días
Sexo	Independiente	Conjunto de peculiaridades que caracterizan a los individuos de una especie dividiéndose en masculinos y femeninos	Indistinto	Masculino o femenino
Infección	Dependiente	Invasión de un anfitrión por un microorganismo patógeno, así como su multiplicación en los tejidos y la reacción del anfitrión.	Etiología estudiada como principal factor de riesgo para el desarrollo de atresia de vías biliares	Presente o ausente
Virus	Dependiente	Microorganismo compuesto de material genético protegido por un envoltorio proteico que causa diversas enfermedades introduciéndose como parásito en una célula para reproducirse en ella	Asociado a la aparición y desarrollo de atresia de vías biliares, principalmente el citomegalovirus y el Eibstein Barr virus, incluyendo Reovirus y rotavirus	Presente o ausente

Síndrome	Dependiente	Conjunto de signos y síntomas característicos de una enfermedad o cuadro patológico.	Presencia de ictericia generalizada con acolia, coluria y falla hepática	Presente o ausente
Colestasis	Dependiente	Disminución o ausencia del flujo normal de la bilis desde el hígado hasta el duodeno.	Incremento de la bilirrubina directa	Presente o ausente

6.5.1. Instrumentos de recolección

6.6. Aspectos éticos

Investigación sin riesgo en base a reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud de acuerdo al artículo 17 se considera como riesgo de la investigación sin riesgo, ya que son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental, retrospectivo sin modificaciones intencionadas en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos participantes, y basado en la declaración de Helsinki promulgada por la Asociación Médica Mundial en 1964 como un cuerpo de principios éticos que deben guiar la comunidad médica y otras personas dedicadas a la experimentación con seres humanos a través de los principios básicos basados en el respeto por el individuo así como su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas a partir de un consentimiento informado incluyendo la participación en la investigación, siendo el deber del investigador hacia el paciente o el voluntario y mientras exista la necesidad de llevar a cabo una investigación, el bienestar del sujeto debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad y las consideraciones éticas deben venir siempre del análisis precedente de las leyes y regulaciones.

6.7. Análisis estadístico

Se estudiaron 289 expedientes con los diagnósticos de atresia de vías biliares, hiperbilirrubinemia multifactorial, síndrome colestásico prolongado del recién nacido, sepsis neonatal, incompatibilidad a grupo, isoimmunización, deshidratación hipernatremica y hepatitis aguda o reactiva, encontrando que todas las anteriores tienen en común la presencia de ictericia como motivo de ingreso hospitalario, se identifican 25 expedientes con diagnóstico de probable atresia de vías biliares de los cuales se identifican 17 casos confirmados del año 2008 al 2018 solicitándose panel viral a 13 pacientes, encontrando reporte con identificación del virus en 8 pacientes, 5 con presencia para CMV, 3 pacientes con positividad para EBV, lo anterior demuestra la asociación que existe entre la presencia de atresia de vías biliares, así como la falta de estudio en la mayoría de los pacientes al no contar con un protocolo diagnóstico (img 1) que nos permita la identificación precoz de esta patología tras la identificación de la infección neonatal por Citomegalovirus o Epstein Barr virus para asociar clínica de síndrome colestásico con una probable atresia de vías biliares con el antecedente y diagnóstico previo de la infección viral, para lograr un manejo oportuno y así mismo mejorar el pronóstico de vida.

6 Resultados

De 289 expedientes estudiados en el periodo comprendido del 2006 al 2017, se identificaron 25 casos de atresia de vías biliares lo cual corresponde el 8.6% de los expedientes estudiados.

Se logró realizar el diagnóstico tras estudios de gabinete con un total de 34.6%

diagnosticado por ultrasonido de hígado y vía biliar, 15.3% por gammagrafía y 3.8% por colangiografía transoperatoria y el 42% no cuenta con estudio de gabinete, basándose únicamente en la sospecha clínica y sometidos a procedimiento quirúrgico.

El tratamiento principal tras el diagnóstico fue la cirugía de derivación portoenteroanastomosis, Kassai siendo el 46 % sometidos a este procedimiento quirúrgico, de los cuales el 41% fallecieron en el posoperatorio inmediato principalmente en aquellos mayores de 3 meses de edad.

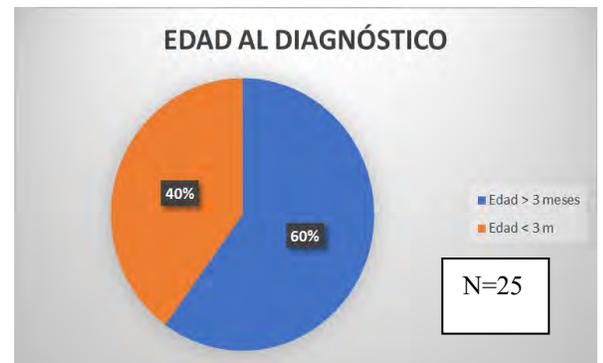
Se reporta defunción en 12 pacientes, siendo el 6% de 3 meses de edad y el 81% en aquellos diagnosticados mas de 3 meses con una media de edad de 5 meses. (Gráfica 6)

La edad al diagnóstico entre los 0 a los 3 meses de edad se encontró en el 40% de los pacientes con una media de 2 meses de edad, y 60% en aquellos comprendidos de los 4 a los 12 meses de edad con una media de 5 meses. (grafica 3)

Se observa un predominio en el sexo femenino, con un total de 17 pacientes, lo cual corresponde al 68% y 8 pacientes del género masculino lo cual corresponde 32% de los pacientes diagnosticados.

	Atresia Vía Biliar	Pancreal Vial	Germen Aislado	CMV	EBV	DEFUNCIÓN	Edad < 3 m.
292	1	2	2	2		2	1
294	1	1	1	1		2	1
295	1	1	1	2		1	2
296	1	1	1	2		1	2
297	1	2	2	1		2	1
298	1	1	1	2		2	1
299	1	2	2	1		2	1
300	1	2	2	2		2	1
301	1	1	2	2		2	1
302	1	2	2	2		2	1
303	1	2	2	1		2	1
304	1	1	1	1		2	2
305	1	1	1	2		2	1
306	1	1	2	1		2	1
307	1	2	2	2		2	1
308	1	1	2	2		2	1
309	1	2	2	2		1	2
310	1	2	2	1		2	2
311	1	1	1	2		1	2
312	1	1	1	2		2	1
313	1	1	2	1		2	1
314	1	2	2	2		1	2
315	1	1	1	1		2	1
316	1	1	1	2		2	1
317	1	1	1	2		2	1
318		25	15	11	9	5	12

Figura 3. Identificación de los pacientes con atresia de vías biliares en 25 casos de 289 expedientes estudiados



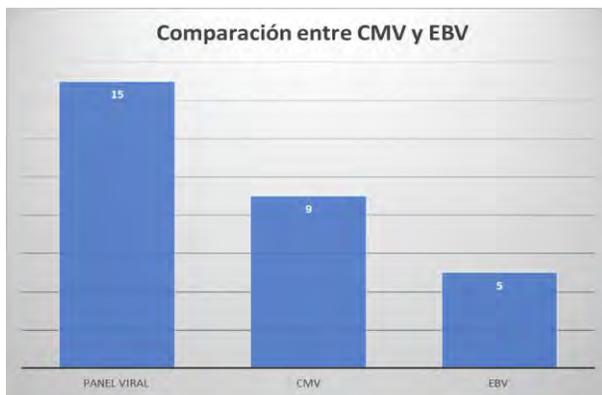
Gráfica 3: Edad diagnóstica comprendida menor de 3 meses vs mayor de 3 meses, representa retraso en el diagnóstico.

Se realizo panel viral a 16 de 26 pacientes lo cual corresponde al 58%, de los cuales se aisló germen en los anteriores 56% con positividad para CMV y el 44% con positividad para EBV. (grafica 4,5)



N=25

Gráfica 4: Se realiza panel viral en 15 de 25 pacientes con Atresia de Vías Biliares, logrando identificar germen responsable en solo 11 de 15 pacientes.



N=25

Gráfica 5: La Atresia de vías biliares se relaciona más a la presencia de infección viral neonatal por Citomegalovirus, siendo el germen más identificado en aquellos pacientes con panel viral positivo



N=12

Gráfica 6: Se observa defunción en el 13% de los pacientes, siendo el 6% menores de 3 meses de edad, con un 81% en aquellos diagnosticados posterior a los 3 meses de edad.

7 Discusión

La atresia de vías biliares es una patología a nivel mundial poco frecuente, como se menciona en las estadísticas anteriores, sin embargo, hemos observado que la presencia de esta patología en nuestro medio no es tan desconocida, observándose presente en 8.9% de 289 recién nacidos vivos con ictericia, reportándose una incidencia en series americanas de 1 en cada 14 mil recién nacidos vivos.

En nuestro marco teórico se menciona a la gamagrafía de hígado y vías biliares como el estudio de gabinete de elección para el diagnóstico de atresia de vías biliares, en nuestro medio, el estudio mayormente realizado fue el ultrasonido de hígado y vías biliares en un 34.6% contra un 15.3% por gamagrafía, y resto identificado y diagnosticado por clínica y sometidos a procedimiento quirúrgico, con un diagnóstico transoperatorio en 42 %, siendo que no nos apegamos al protocolo diagnóstico establecido por guías americanas y orientales (figura 1).

En nuestro estudio se observa una alta tasa de mortalidad en aquellos pacientes diagnosticados posterior a los 150 días de vida, con una edad media a los 5 meses de edad al momento de la defunción lo cual coincide con los estudios de series americanas y orientales con una edad media posterior a los 100 días de vida, así mismo, encontramos que la edad al momento del diagnóstico sobrepasa los 61 días de vida reportados por literatura, siendo en nuestro medio, una edad media de 90 días de vida, es decir, a los 3 meses de edad, lo cual nos hace ver la falta de un diagnóstico oportuno y falta de apego al protocolo de estudio.

Las series internacionales reportan que el Reovirus, el Citomegalovirus y el Virus del Epstein Barr son los más identificados asociados a esta patología sin dar un porcentaje específico a cada uno, en nuestro estudio, observamos que 8 de 16 pacientes contaban con la realización de un panel viral, siendo el Citomegalovirus el agente causal mayor identificado, seguido por el Virus de Epstein Barr, el resto sin identificación de germen y sin realización de un panel viral que pueda orientar a la etiología de la atresia de vías biliares en nuestros pacientes estudiados.

8 Conclusiones

La ABV es un problema hepático crónico y progresivo que se manifiesta poco después del nacimiento, es una enfermedad rara de los conductos biliares que afecta únicamente a la edad de los lactantes, con un pronóstico desfavorable para todos aquellos diagnósticos realizados posterior a los 90 días de vida.

En las etapas tempranas de la enfermedad, los conductos biliares que están fuera del hígado, es decir, los extrahepáticos, son los primeros afectados, pero en etapas más avanzadas, se ha observado que se afectan los conductos intrahepáticos, siendo que los síntomas de la enfermedad aparecen o se desarrollan alrededor de las 2 a 8 SVEU, siendo una afección congénita, lo que quiere decir que ya está presente al nacimiento.

A través de las múltiples investigaciones y estudios previos mencionados, se sugiere que la AVB afecta a 1 de cada 10,00-10,000 RNV, con un predominio en el sexo femenino, lo cual concuerda con la estadística del Hospital del Niño DIF Hidalgo.

La causa de la ABV se desconoce, este padecimiento muy raramente se observa en recién nacidos muertos, de los cuales no contamos con ninguna estadística, o en prematuros, que no se observa sea un antecedente de importancia en nuestro medio, por lo que se apoya la hipótesis de que debe existir algún evento ocurrido durante la vida fetal o cerca del momento del nacimiento.

Basados en múltiples estudios, marco referencial a nivel mundial, se ha observado que una causa puede ser posterior al nacimiento con lo que se cree que los ductos biliares pueden dañarse por respuesta del sistema inmunológico ante una infección viral adquirida después del nacimiento o por exposición a alguna sustancia tóxica, siendo observados en nuestro medio el Citomegalovirus y el Eibstein Barr Virus los principales relacionados en la realización del panel viral, su positividad y su asociación con la atresia de vías biliares.

Se considera de suma importancia la pronta identificación y diagnóstico de esta patología por parte del personal médico y de salud, ya que se observa tras el presente estudio, que la edad diagnóstica es pronóstica para la sobrevida

En México todavía no hay avances satisfactorios en la detección oportuna de la AVB, y su tratamiento quirúrgico dista de ser oportuno en el universo de casos, la factibilidad del trasplante es tan necesario, sin embargo aún no llega a satisfacer la necesidad en nuestro país. ⁽¹²⁾

9 Bibliografía

- 1 Pablo Muriel, Liver Pathophysiology therapies and antioxidants, Department of Pharmacology CINVESTAV-IPN, Mexico city, Academic Press, 2017
- 2 Kliegman, Stanton, St. Geme, Schor, Nelson Tratado de Pediatría, 20ª edición, Elsevier, 2017
- 3 Tien-Hau Lien, Mei-Hwei Chang, Jia-Feng Wu, Effects of the Infant Stool Color Card Screening Program on 5 year Outcome of Biliary Atresia in Taiwan, HEPATOLOGY, vol 53, No 1, 2011; 202-07
- 4 Carol Wing Yan Wong, Patrick Ho Yu Chung, Paul Kwong Hang Tam, Kenneth Kak Yuen Wong, Long-term Results and Quality of Life Assessment in Biliary Atresia Patients: A 35-year Experience in a Tertiary Hospital, ESPGHAN and NASPGHAN, volumen 66, Number 4, April 2018; 570-73
- 5 Ramy Mohamed Ghazy, Nermin M. Adawey, Mohamed Ahmed Kherdr, Mohamed Mostafa Tahoun, Biliary atresia insight, Egyptian Pediatric Association Gazette, volumen 66, 2018; 1-8
- 6 Crehuet Gramatyka, David Navarro Rubio, Gemma, Manejo terapéutico de la atresia de vías biliares, volumen XVIII, numero 71, Julio-Septiembre 2016; 141-47
- 7 Jim C. H. Wilde, Ana M Calinescu, Barbara E Wildhaber, Perioperative Complications in Neonatal Surgery: Biliary Atresia and Choledochal Malformations; European Journal of Pediatric Surgery, New York, January 29, 2018
- 8 Sharad I Wadhvani, Yumirle P Turmelle, Rosemary Nagy, Jeffry Lowell, Patrick Dillon, Ross W. Shepherd; Prolonged Neonatal Jaundice and the Diagnosis of Biliary Atresia: A single-Center Analysis of Trends in Age at Diagnosis and Outcomes: Pediatrics Official Journal of the American Academy of Pediatrics, June 4, 2008; 1-5
- 9 Kyong Ihn, In Geol Ho, Eun Young Chang, Seok Joo Han, Correlation between gamma-glutamyl transpeptidase activity and outcomes after Kasai portoenterostomy for Biliary atresia; Elsevier Inc. January 31, 2017, 461-67
- 10 C. Turowski, J Leonhardt, B Teichmann, A Heim, U Baumann, J.F Kuebler, C. Petersen, Preconceptional Oral Vaccination Prevents Experimental Biliary Atresia in Newborn Mice, European Journal of Pediatric Surgery 2010; volumen 20, 158-163
- 11 Jue Tang, Dan Zhang, Wei Liu, Ji-Xiao Zeng, Jia Kang Yu, Yi Gao; Differentiation between cystic Biliary atresia and choledochal cyst: A retrospective analysis; Journal of Paediatrics and Child Health, vol 54, 2017; 383-89
- 12 Madrazo de la Garza, J. A., Flores Calderon, J., & Monroy Teniza, Z. A. (2013). Nutrición y gastroenterología pediátrica. México: McGraw Hill education.