

Utilidad de la biopsia hepática en el estudio del paciente pediátrico. Revisión de 145 casos

Norberto Sotelo Cruz* ♦ Guillermo López Cervantes** ♦ Andrés Cordero Olivares***

Resumen

Se revisaron 145 casos de pacientes en edad pediátrica a quienes se les practicó biopsia hepática en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, durante el periodo comprendido de 1978 a 1990.

Según la edad, los más numerosos fueron lactantes y preescolares (74.3 por ciento) con predominio de varones; los signos y síntomas más preponderantes indicaban relación con enfermedad hepática; los diagnósticos de admisión también.

La indicación de biopsia fue para corroborar daño hepático en más del 50 por ciento, el 37.1 por ciento se hizo con fines diagnósticos y en el 20.6 por ciento se realizó para evidenciar lesión del hígado por enfermedad sistémica. El procedimiento más utilizado fue la punción percutánea con aguja de Vim-Silverman en 111 casos (76.5 por ciento); en el 23 por ciento se tomó por laparotomía y sólo en el 9 por ciento hubo necesidad de practicar biopsia quirúrgica después de la percutánea.

El tiempo promedio entre admisión y toma de biopsia en pacientes con ictericia en estudio (hepatitis neonatal vs atresia de vías biliares) fue de catorce días; en otros tipos de enfermos hasta 25. La morbilidad fue del 1 por ciento. No hubo mortalidad.

Respecto al diagnóstico histopatológico en 96 niños biopsiados (66.2 por ciento), se encontraron evidencias de daño hepático, dando así fundamento al diagnóstico definitivo por este método.

En 31 niños (21.3 por ciento) con ictericia en estudio (hepatitis neonatal vs atresia de vías biliares) el riesgo de error para el diagnóstico en tejido obtenido por punción fue estadísticamente significativo: $p < 0.05$.

El tiempo de internamiento promedio fue menor que dos meses en el 70 por ciento de los casos.

Palabras clave: Biopsia hepática, Utilidad en pediatría.

Summary

There were reviewed 145 cases of children in which hepatic biopsy was done at the Hospital Infantil del Estado de Sonora, from 1978 to 1990.

The larger age group were infants and preschool children (74.3 percent) males being predominant; signs and symptoms were related with hepatic illness, as well as the admission diagnoses.

The indication of biopsy was for confirmation of liver disease in more than 50 percent, 37.1 percent for unknown diagnoses and 20.6 percent to look for liver disease by a systemic illness.

The most usual procedure was percutaneous biopsy with Vim-Silverman needle in 111 cases (76.5 percent), in 23 percent, the biopsy was done by major surgical method. Nine percent of the children needed open surgical method after percutaneous biopsy.

The time from the admission to biopsy performance in patients with neonatal hepatitis vs biliary atresia was 14 days. In other type of illness the time was 25 days.

The morbidity was 1 percent. There was no mortality. The histopathologic diagnosis of liver diseases was done in 96 cases (66.7 percent) by this method in 31 children (21.3 percent) with investigation of jaundice (neonatal hepatitis vs biliary atresia). The diagnostic mistake in tissues obtained by percutaneous needle, was statistically significant ($p < 0.05$). Average hospitalization stay was less than two months in 70 percent of the cases.

Key words: Hepatic biopsy, Utilization in children.

* Jefe de Medicina Interna. ** Jefe de Patología. *** Jefe de Cirugía. Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Norberto Sotelo Cruz, Servicio de Medicina Interna, Hospital Infantil del Estado de Sonora, Reforma Norte entre calles 8 y 11, Col. Ley 57, CP 83100, Hermosillo, Sonora, México.

Introducción

El examen histológico del tejido hepático obtenido por biopsia resulta en la mayoría de las veces determinante para el diagnóstico de los padecimientos de este órgano. El método data de más de cien años y aún cuenta con numerosos adeptos. Sin embargo, los avances en el conocimiento de la patogenia en las enfermedades hepáticas, y el uso de métodos no invasivos en hospitales altamente tecnificados, ha limitado el empleo del procedimiento.¹⁻⁷ Como toda técnica quirúrgica no está exento de riesgo, la morbi-mortalidad se ha reportado en 1 a 1000, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada con alteraciones de la coagulación.¹

De acuerdo con los criterios señalados por Triger, las indicaciones básicas son: confirmar el diagnóstico de daño hepático; establecer pronóstico, estudio al paciente con hepatosplenomegalia de origen desconocido; buscar evidencias de daño hepático por enfermedad sistémica; seguimiento y control de las enfermedades hepáticas crónicas.^{1,3-5} Se consideran contraindicaciones formales las siguientes condiciones: alteraciones graves de la coagulación; ictericia obstructiva; gran cantidad de líquido de ascitis; sospecha de anomalías vasculares en el hígado. Las complicaciones más frecuentes son sangrado masivo y peritonitis biliar por lesión de la vesícula biliar.^{1,8,9} Cuando la biopsia se obtiene por punción percutánea la cantidad de tejido depende del tipo de aguja y de la destreza de quien la practica. Se considera adecuado el fragmento que contenga cuando menos hasta tres espacios porta, aunque desde luego las muestras tomadas mediante laparotomía son más representativas. Sin embargo, la precisión del diagnóstico depende también de la experiencia del patólogo.²

Material y métodos

Con el objeto de valorar finalidades y utilidad del procedimiento se revisaron en retrospectiva 145 expedientes clínicos de pacientes a los que se les había practicado biopsia hepática.

El periodo de estudio abarcó de enero de 1978 a diciembre de 1990. Se incluyeron biopsias obtenidas por punción percutánea y las tomadas en cuña mediante laparotomía

Los elementos de juicio fueron: edad, sexo, tiempo de evolución previo a la hospitalización, antecedentes de importancia, signos y síntomas, diagnóstico de ingreso, tiempo transcurrido para toma de biopsia y exploración quirúrgica, propósitos de estudio de tejido hepático, tipo de biopsia, aguja empleada, número de biopsias obtenidas mediante laparotomía después de la percutánea, complicaciones y reporte histológico.

Resultados

De los 145 pacientes 88 eran de sexo masculino (60.9 por ciento) y 57 femenino (39.4 por ciento). El grupo de edad más numeroso tenía entre siete meses y dos años (23.4 por ciento) (Cuadro 1). En 60 casos (41.9 por ciento) el tiempo de

evolución antes de su admisión fue menos de un mes, entre dos a cuatro meses en 57 (39.3 por ciento), de cinco meses a un año en catorce (10 por ciento) y seis (8.5 por ciento) llevaban de uno a tres años. En cuanto a los antecedentes de importancia cuatro pacientes habían recibido medicamentos en combinaciones de valproato de magnesio, difenilhidantoina y carbamazepina; un niño había sido sometido a anestesia general con halotano; un caso tenía historia familiar de ictericia. Los signos y síntomas predominantes fueron: hepatosplenomegalia, ictericia, coluria y acolia (Cuadro 2).

Cuadro 1. Utilidad de la biopsia hepática en el estudio del paciente pediátrico

EADAES	n = 145 GRUPOS DE EDAD	
	No. DE CASOS	%
1 día a 1 mes	22	15.1
1 mes a 6 meses	28	19.3
7 meses a 2 años	34	23.4
2 años a 5 años	24	16.5
6 años a 11 años	20	13.7
12 años a 15 años	17	11.7
TOTAL	145	99.7

Cuadro 2. Utilidad de la biopsia hepática en el estudio del paciente pediátrico

SIGNOS Y SÍNTOMAS	n = 145 SIGNOS Y SÍNTOMAS	
	FRECUENCIA PRESENTACIÓN	%
HEPATOMEGALIA	80	55.1
ICTERICIA	72	49.6
HEPATOESPLENOMEGALIA	32	22.0
COLURIA	21	14.4
ACOLIA	20	13.9
FIEBRE	14	9.6
ASCITIS	13	8.9
RED VENOSA	9	6.2
DOLOR ABDOMINAL	5	3.4
ESPLENOMEGALIA	3	2.0
OTROS*	10	6.8

* Alteraciones musculoesqueléticas 3, opacidades corneales 2, vómito 3, sangrado tubo digestivo 2.

El mayor número de diagnóstico de admisión correspondió a ictericia en estudio (hepatitis neonatal vs atresia de vías biliares); hepatosplenomegalia y hepatitis crónica siendo el 68 por ciento del total. Otros diagnósticos fueron gangliosidosis, aplasia de serie roja, mucopolisacaridosis, enfermedad de Gilbert, tuberculosis, síndrome de Reye, hepatitis tóxica, hepatitis séptica (Cuadro 3). El tiempo de internación promedio para llegar al momento de la biopsia en la mayor parte de los casos fue 25 días; para los pacientes con presunción diagnóstica de hepatitis neonatal vs atresia de vías biliares catorce días y para exploración quirúrgica y biopsia en cuña diez y nueve.

Cuadro 3. Utilidad de la biopsia hepática en el estudio del paciente pediátrico

n = 145 DIAGNÓSTICOS DE ADMISIÓN		
DIAGNÓSTICO	No. DE CASOS	%
ICTERICIA EN ESTUDIO (HEPATITIS)		
NEONATAL VS ATRESIA VÍAS BILIARES)	36	24.8
HEPATOESPLENOMEGALIA EN ESTUDIO	25	16.8
HEPATITIS CRÓNICA	23	15.8
HEPATOMEGALIA EN ESTUDIO	16	11.0
ADENOMEGALIA	15	10.3
TUMOR ABDOMINAL EN ESTUDIO		
ADENOMEGALIA Y HEPATOMEGALIA EN ESTUDIO	5	3.4
ESTUDIO	5	3.4
QUISTE DE COLEDOCO	3	2.0
HEPATITIS FULMINANTE	2	1.3
OTROS	15	10.3
TOTAL	145	99.1

En la mayoría de los casos el propósito era obtener evidencia de daño hepático pero también para fundamentar el pronóstico en casos de enfermedad neoplásica o buscar alteración hepática por enfermedad sistémica (Cuadro 4). El procedimiento empleado para la obtención de la muestra de tejido en 111 pacientes (76.5 por ciento) fue la punción percutánea; el tipo de aguja más utilizada fue la Vim-Silverman. En el 23.4 por ciento de los casos la biopsia se tomó en cuña mediante laparatomía; en el 9 por ciento de los pacientes con biopsia percutánea inicial hubo necesidad de tomar otra muestra mediante intervención quirúrgica, especialmente en aquellos cuyo diagnóstico inicial era atresia de vías biliares. El tamaño de la muestra obtenida generalmente alcanzó de 1 a 2 x 0.2 cm. La fragmentación del tejido sucedió más comúnmente en los especímenes tomados por aspiración con aguja de Menghini (Figuras 1 y 2), (Cuadro 5). Se aplicó anestesia general en 133 niños utilizando una combinación de citrato de fentanyl al 0.5 por ciento y tiopental sódico por vía intravenosa, eventualmente clorhidrato de ketamina con dehidrobenzoperidol para la misma vía; en doce se infiltró lidocaina local.

Cuadro 4. Propósito de la biopsia hepática en 145 pacientes

PROPÓSITO	No. DE CASOS	%
POR EVIDENCIA DE DAÑO HEPÁTICO		
PRONÓSTICO	77	53.1
DIAGNÓSTICO DE HEPATOESPLENOMEGALIA	46	31.7
POR ENFERMEDAD SISTÉMICA Y DAÑO HEPÁTICO	30	20.6
SEGUIMIENTO POR ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA	45	31.0

En 22 niños (15.1 por ciento) el procedimiento se realizó aún cuando el tiempo de protombina estaba prolongado; la

AGUJAS PARA BIOPSIA DE HIGADO

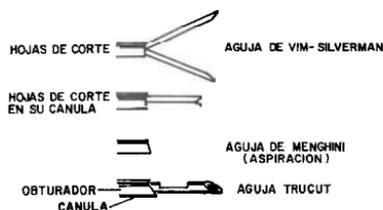


Fig. 1. Diferentes tipos de agujas más comúnmente utilizadas para biopsia hepática percutánea

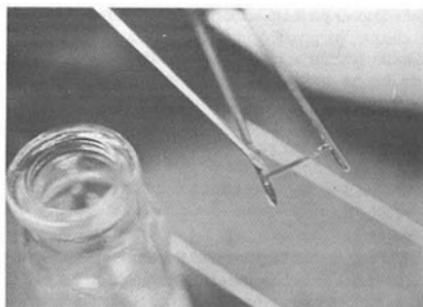


Fig. 2. Acercamiento de fragmento de tejido hepático tomado con aguja Vim-Silverman

Cuadro 5. Procedimiento utilizado para obtención de tejido hepático en 145 pacientes

TIPO DE BIOPSIA	No. DE CASOS	%
PERCUTÁNEA CON AGUJA		
VIM-SILVERMAN	92	76.5
MENGHINI	16	
TRU-CUT	3	
EN CUÑA POR LAPAROTOMÍA		
COMO PROCEDIMIENTO INICIAL	34	23.0
DESPUÉS DE BIOPSIA PERCUTÁNEA	14	9.0
BIOPSIA DE CONTROL CON AGUJA DE VIM-SILVERMAN		
	45	31.0

mayoría de ellos tenía disfunción hepática y sus cifras promedio eran de 16 seg. con 55 por ciento de actividad por lo que hubo necesidad de aplicar plasma fresco y vitamina K 10 mg IV, antes y después de la intervención.

En los que la prueba de protombina estaba alterada se practicó laparotomía; a ellos se les administraba plasma fresco cada 12 horas desde 24 horas antes, vitamina K 10 mg por lo menos durante un día antes y una hora previa a la intervención; no hubo incidentes en el transoperatorio ni después.

En dos pacientes a los que se les tomó biopsia percutánea se presentaban complicaciones; en uno se puncionó la vesícula biliar y, después del acto, manifestó dolor abdominal con resistencia muscular; se le trató conservadamente con ayuno y, bajo vigilancia, evolucionó, a la mejoría en las siguientes 48 horas.

El otro caso fue el de una niña de doce años con hepatoesplenomegalia y adenopatía en quien se diagnosticó síndrome hemofagocítico; la biopsia percutánea fue con aguja de Vim-Silverman; tenía un tiempo de protombina de 12 segundos y 160,000 plaquetas previas a la intervención; 12 horas después presentó hemorragia que le provocó un estado de choque; se practicó una laparotomía exploradora que permitió evacuar aproximadamente dos litros de sangre y coágulos, se transfundió sangre fresca total. Durante la intervención se observaron dos sitios donde a pesar de no apreciarse desgarro alguno en el hígado, sangraban persistentemente; se aplicaron parche de epiplón, empaquetamiento con gelfoam y puntos en ocho con lo que se controló dicho sangrado; sin embargo la paciente falleció cinco semanas después como consecuencia de la enfermedad base.

Los fragmentos biopsiados se fijaron con formaldeído al 10 por ciento en prácticamente todos los casos, excepto dos que se incluyeron en gliceraldeído con objeto de enviarlos a la ciudad de México para estudiarlos con microscopía electrónica.

En 23 pacientes (15.8 por ciento) el reporte del estudio fue normal; de estos, doce niños tenían diagnóstico de linfoma de Hodgkin, cuatro tumor de Wilms, dos hipertensión portal extrahepática y los cinco restantes enfermedades diversas (enfermedad de Gilbert, neumonitis intersticial, anemia hemolítica adquirida, síndrome de Pierre-Robin, hepatomegalia y uno sin diagnóstico).

Se reportaron 25 pacientes (17.2 por ciento); el mayor número correspondía a niños con hepatoesplenomegalia; no se estableció un diagnóstico definitivo, sólo hubo cambios mínimos en la muestra tomada (Cuadro 6).

En los estudios de ictericia (hepatitis neonatal vs atresia de vías biliares) la diferencia para el diagnóstico en tejido hepático obtenido por punción fue estadísticamente significativa con respecto al riesgo de error $p < 0.05$ en 31 niños (Cuadro 7).

Otros dos niños con ictericia como problema diagnóstico fueron biopsiados en cuña como primer procedimiento de estudio; en uno se realizó ultrasonido donde no se veía la vesícula, pero apareció normal en la exploración quirúrgica.

Cuadro 6. Biopsia hepática reportada con cambios mínimos inespecíficos en 145 pacientes

DIAGNÓSTICO DE EGRESO	No. DE CASOS
SIN DIAGNÓSTICO DEFINITIVO (ESTUDIADO POR HEPATOSPLENOMEGALIA)	9
QUISTE DE COLEDOCO	2
ENFERMEDAD DE GILBERT	2
NEUMONITIS INTERSTICIAL (NEUMOPATÍA CRÓNICA-HEPATOMEGALIA)	2
COCCIDIOIDOMICOSIS	2
HEPATITIS NEONATAL PROBABLEMENTE VIRAL	2
MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO IV (MAROTEAUX-LAMY)	1
TALASEMIA MENOR (ESTUDIADO ANEMIA-HEPATOESPLENOMEGALIA)	1
SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO PROBABLE ASOCIADO A VIRUS	1
HEPATITIS VIRAL DE CURSO PROLONGADO	1
HISTIOCIITOSIS X	1
INFECCIÓN NEONATAL POR CITOMEGALOVIRUS	1

Cuadro 7. Certeza en el diagnóstico mediante biopsia por punción en hepatitis neonatal y atresia de vías biliares en 145 pacientes

N = 31			
	ATRESIA VÍAS BILIARES*		HEPATITIS NEONATAL*
DIAGNÓSTICO DE CERTEZA	6 (50 %)	18 (94 %)	24
FALLA DIAGNÓSTICA	6 (50 %)	1 (6 %)	7
TOTAL	12 (100 %)	19 (100 %)	31

* Prueba χ^2 : $p < 0.05$

De enfermedad hepática crónica, se encontraron en total 27 casos (18.6 por ciento), de ellos diez y siete con hepatitis crónica activa, seis con hepatitis crónica persistente y cuatro presentaban cambios sugestivos de infección viral en fase resolutive. Tres casos con linfoma de Hodgkin, tres con hepatocarcinoma y uno con linfoma no Hodgkin; dos niños con síndrome de Reye eran portadores de esteatosis moderada a intensa; uno de glucogenosis tipo IV, otro de histiocitosis X y uno más de diabetes mellitus.

En nueve pacientes (6.2 por ciento) con alteraciones hepáticas debidas a padecimientos variados se encontraron diversos tipos de lesión histológica (Cuadro 8). De nueve niños (6.2 por ciento) con reporte de hepatitis reactiva inespecífica dos tenían el antecedente de haber recibido anticonvulsivos, uno anestesia con halotano y en uno más se estableció el diagnóstico clínico de hepatitis reactiva. Dos pacientes con sífilis neonatal presentaban hepatitis séptica con colangitis.

En tres niños, dos con enfermedad de Gaucher tipo I y uno con probable Nieman Pick (diagnóstico no comprobado por alta voluntaria del paciente). Los hallazgos fueron indicativos de enfermedad metabólica.

Cuadro 8. Cambios histológicos diversos en tejido hepático obtenido por biopsia

PADECIMIENTO	COLANGITIS ASCENDENTE	CIRROSIS	INFILTRACIÓN GRANULOMATOSA	PROLIFERACIÓN COLANGIOLAR	SIDEROFILIA	HEMOPOYESIS	INFILTRACIÓN EOSINOFILA	TOTAL
- ANEMIA HEMOLÍTICA CONGÉNITA					1			1
- HEPATOMEGALIA DE ORIGEN NO DETERMINADO				1				1
- QUISTE DE COLEDOCO	2	1						3
- PROB. LARVA MIGRANS VISCERAL							2	2
- HIPOTIROIDISMO			1			1		1
- TUBERCULOSIS								1
	2	1	1	1	1	1	2	9

*Biopsia hepática en cuña por laparotomía

En dos niños se diagnosticó fibrosis hepática congénita y en ambos hubo necesidad de biopsiar por intervención quirúrgica pues las tomas con aguja resultaron fragmentadas; otro caso correspondió a síndrome de Hurler.

La muestra consideró insuficiente fundamentar el diagnóstico en un solo caso; el de un niño con hepatoesplenomegalia en estudio. En lo relativo a los días de estancia de los pacientes en el hospital para estudio y tratamiento sesenta y nueve niños (47.5 por ciento) permanecieron menos de 30 días, cuarenta y dos (28.9 por ciento) estuvieron entre 30 y 60 días, veinticinco (17.2 por ciento) más de 60 días y nueve (6.2 por ciento) más de 120 días.

Discusión

Si bien es cierto que en la última década se registran avances notables en el conocimiento de las enfermedades hepáticas y se han desarrollado métodos de laboratorio y gabinete altamente eficaces para el diagnóstico, es también una realidad que no ha sido posible restarle importancia al examen microscópico de tejido hepático en especímenes obtenidos mediante biopsia y menos aún cuando se trabaja en nosocomios que no cuentan con los avances tecnológicos paraclínicos propios de los grandes centros hospitalarios.^{1,3,7}

En nuestro país la gran mayoría de las instituciones de salud dedicadas a la atención de los niños en provincia está catalogada en el segundo nivel del Sistema Nacional de Salud; es en estos centros donde la biopsia hepática adquiere un papel relevante como método para diagnóstico.⁸

A pesar de ser un acto operatorio que se realiza a ciegas y no exento de riesgos, las complicaciones graves son poco frecuentes. Por tal motivo se le considera un auxiliar valioso y las más de las veces determinante para conocer el grado de afectación del hígado, valorar el pronóstico o evidenciar daño por padecimientos extrahepáticos.^{1,8,11}

Encontramos predominio de sexo masculino en el 60 por ciento. Este hallazgo no es fácil de interpretar dada la diversidad de padecimientos, haciendo el 74.3 por ciento del total, del cual no difiere de otros reportes.^{12,15}

El tiempo de evolución previo a la admisión fue entre uno y cuatro meses en 81 por ciento de casos. Esto es fundamental sobre todo en pacientes con ictericia desde el nacimiento, ya que a mayor retraso mayor daño hepático si no se implantan medidas terapéuticas.^{1,2,13,15}

El tiempo promedio para realizar la biopsia en pacientes con ictericia en estudio fue aceptable, sobre todo si se toma en cuenta la importancia que tiene establecer el diagnóstico precoz cuando hay atresia de vías biliares por la posible corrección.

Desde hace siete años se realiza ultrasonido para visualizar vías biliares antes de la intervención, esto ha permitido evitar hasta cierto punto una decisión apresurada, sin embargo aquellos pacientes con estudio de ultrasonido que muestren vías biliares normales pero con datos progresivos de lesión hepática, son tributarios de procedimientos de biopsia con fines pronósticos y en determinado momento para decisiones terapéuticas.

En más de la mitad de los casos el propósito de analizar la histología del hígado fue para corroborar daño de este órgano, pero en buen número de pacientes (31.7 por ciento) se hizo con fines diagnósticos; el 20.6 por ciento se trataba de evidenciar afectación hepática por padecimiento sistémico. Para seguimiento y control en enfermedad hepática crónica se efectuó en 45 ocasiones a 22 pacientes, diez y siete de estos eran portadores de hepatitis crónica activa y en ellos se tomaron hasta tres biopsias con intervalos de tres a seis meses. No se encontraron diferencias con otros trabajos.^{2,3}

El método anestésico más recomendable en niños es la anestesia general, evitando utilizar fármacos por inhalación

potencialmente hepatotóxicos; esto da seguridad y menos frecuencia de accidentes operatorios.¹

La punción con aguja de Vim-Silverman permite tener especímenes de mayor tamaño y menos fragmentados, facilitando al patólogo apreciar mejor la morfología del hígado.^{2,9}

Respecto a la seguridad se pudo constatar que aun cuando en el 15.1 por ciento de los casos existía alteración de la coagulación no hubo ninguno de sangrado, desde luego se utilizó vitamina K y plasma fresco antes y después de la operación.¹

En dos pacientes ocurrieron complicaciones, lo cual significa una morbilidad de uno por ciento; actualmente las técnicas para la biopsia han mejorado, resultando especialmente apropiada cuando hay alteraciones de la coagulación.¹⁶

De los reportes histopatológicos con evidencia de lesión hepática fueron 96 (66.2 por ciento); de los restantes, 23 (15.8 por ciento) se consideraron normales y sin embargo sí fueron útiles para confirmar diagnóstico o valorar pronóstico ya que en su mayoría se trataba de niños portadores de procesos oncológicos. En otros casos el tipo de enfermedad hacía necesario el estudio para definir el padecimiento, específicamente en los casos de hipertensión portal extrahepática.^{18,19}

En lo relativo al diagnóstico de hepatitis neonatal y atresia de vías biliares en tejido obtenido con aguja, hubo diferencia estadísticamente significativa para el riesgo de error al aplicar la prueba X2 teniendo $p < 0.05$ aunque es conveniente aclarar que en tres de seis niños con hepatitis neonatal había colestasis intensa, lo cual se señala como factor importante en la distorsión de la imagen histológica y propicia confusión con atresia de vías biliares.^{2,3,19}

El tiempo de hospitalización para atención médica fue menor de dos meses en 70 por ciento de los casos. Si se toma en cuenta la tendencia a la cronicidad de la mayoría de los casos se le considera un tiempo aceptable.

Referencias

1. Triger RD. Liver biopsy. En: Triger RD, eds Practical management of liver diseases. Oxford Blackwell Scientific Publications, 1981: 39-53.
2. Silverman A, Roy C, Cozzeto FJ. Icteric obstructiva prolongada. En: Silverman A, Roy C, Cozzeto FJ, eds. Gastroenterología pediátrica, México, Salvat 1974: 280-313.
3. Wolpert E, Kerszenobich D. Hepatitis crónica. En: Wolpert E, Kerszenobich D, eds: Temas de hepatología. México Interamericana, 1982: 229-245.
4. Bortolotti F, Calzia R, Cadrobbi P, Glacchini R, Cirovegna B, Armigliato M, Paicopo R, Realdi G. Liver Cirrhosis Associated with chronic hepatitis B virus infection in childhood. J Pediatr 1986; 108: 224-227.
5. Fung KP, Lau SP. Alfa glutamil transpeptidase activity and its serial measurement in differentiation between extrahepatic biliary atresia and neonatal hepatitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1985; 4: 208-213.
6. Martínez MMA, Dooze MJ, López CG, Contreras SJ. Síndrome de Reye. Informe de un caso. Plana Médica Fed Med Son 1984; 21: 26-31.
7. Tolia V, Dubois SR, Kagawalla A, Fleming S, Dua V. Comparison of radionuclear scintigraphy neonatal cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1986; 5: 30-34.
8. Dixon AK, Bradley JR, Núñez JD, Seymour CA. Failure of percutaneous liver biopsy: anatomical variation. Lancet 1987; 1: 437-439.
9. Mahray B, Leary WP, Naron AD, Mahray FJ. Sampling variability and its influence on the diagnosis yields of percutaneous biopsy of the liver. Lancet 1986; 1: 523-525.
10. Hegarty KE, Williams R. Liver biopsy. Techniques clinical and complications. Br Med J 1984; 288: 1554-1556.
11. Naschitz JE, Bassan H, Barak C, Yeshurun D. Electrocardiographic changes during percutaneous liver needle biopsy. Lancet 1981; 2: 1051.
12. Loredo AA, Mata OLC, Carbajal RI, Villaseñor ZJ. Hepatosplenomegalia de etiología desconocida: abordaje clínico para su diagnóstico en 57 casos. Bol Med Hosp Infant Mex 1989; 46: 41-46.
13. Sunita MS, Uauy R, Kinnard DB, Waller DB, Benser RD, Andrews SA. Mental development and growth in children chronic liver disease of early and late onset. Pediatric 1988; 82: 167-172.
14. Report of the Comité on Infectious Diseases. Hepatitis B. American Academy of Pediatrics: Red Book 1988: 217-227.
15. Andrade AR, Sotelo CN. Hepatitis neonatal versus atresia de vías biliares. Experiencia del H.I.E.S. 1978-1989. Tesis UNAM, Hermosillo, Sonora, México 1990.
16. Riley SA, Irving HC, Axon ATR, Ellis WR, Lintott DJ, Lossowsky MS. Percutaneous liver biopsy with plugging of needle track: A safe method for use in patients with impaired coagulation. Lancet 1984; 1: 436-437.
17. Silverman A, Roy C, Cozzeto FJ. Hipertensión Porta. En: Silverman A, Roy C, Cozzeto FJ, eds: Gastroenterología pediátrica, México, Salvat 1974: 414-435.
18. Calva RR, Ridausa SC. Hipertensión porta en el niño. Correlación clínico-patológica. Bol Med Hosp Infant Mex 1986; 43: 622-629.
19. Karrer MF, Lilly FJ, Stewart AB, Hall JR: Biliary atresia registry 1976 to 1989. J Pediatr Surg 1990; 25: 1076-1081.