



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

TEMA:

“Relación entre los factores hereditarios y la estenosis hipertrófica del píloro”
Hospital de Niños Francisco Ycaza Bustamante.
Período Noviembre 2010 – diciembre 2015.

AUTOR:

Méd. Shirley Catalina Franco Moncayo

DIRECTOR:

Dr. Félix Eduardo Carrera Cedeño

GUAYAQUIL – ECUADOR

2016



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por *la Dra Shirley Catalina Franco Moncayo*, como requerimiento parcial para la obtención del Título de Especialista en *Pediatría*.

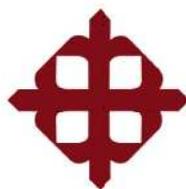
Guayaquil, a los 18 días del mes de Enero de 2016

DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:

Félix Eduardo Carrera Cedeño

DIRECTOR DEL PROGRAMA:

Félix Eduardo Carrera Cedeño



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD:

YO, Shirley Catalina Franco Moncayo

DECLARO QUE:

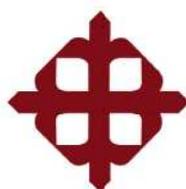
El Trabajo de investigación “*Relación entre los factores hereditarios y la estenosis hipertrófica del píloro*”. Hospital de Niños Francisco Ycaza Bustamante. Período Noviembre 2010 – diciembre 2015.” previo a la obtención del Título de Especialista, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el texto del trabajo, y cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Tesis mencionado.

Guayaquil, a los 18 días del mes de Enero año del 2016

EL AUTOR:

Shirley Catalina Franco Moncayo



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

AUTORIZACIÓN:

YO, Shirley Catalina Franco Moncayo

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la publicación en la biblioteca de la institución del trabajo de investigación de Especialización titulado: *“Relación entre los factores hereditarios y la estenosis hipertrófica del píloro. Hospital de Niños Francisco Ycaza Bustamante. Período Noviembre 2010 – diciembre 2015.”*, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 18 días del mes de enero del 2016

EL AUTOR:

Shirley Catalina Franco Moncayo

1 Agradecimiento

A Dios por haberme concedido el don de sabiduría para elegir esta admirable especialidad como lo es Pediatría, al servicio de los niños que son el futuro de la patria.

Mi especial y sincero agradecimiento al Doctor Félix Carrera Cedeño por aceptarme para realizar este trabajo de investigación bajo su dirección, su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable, no solamente en la ejecución del presente trabajo de investigación, sino también en mi formación como pediatra e investigadora.

Agradezco a mis compañeros del post grado, en especial mis amigas que me brindaron el tesoro hermoso como lo es la amistad, que me han brindado su sincera confianza, apoyo y compartieron conmigo mis alegrías, triunfos y dificultades, Andrea Lárraga, Carmen Vera.

A mis docentes, al personal del Hospital de Niños Francisco Ycaza Bustamante y a los pacientes gratifico la confianza y colaboración brindada quienes concedieron la realización del presente estudio.

Mil Gracias.

2 Dedicatoria

A mis padres, mis ángeles terrenales, mi razón de ser, sostén importante en mi vida, por su gesto de amor y bondad que me han exteriorizado, apoyándome siempre, para vencer todos los obstáculos que se me han presentado, heredando de ellos, su amor, confianza, enseñanza de principios religiosos, morales y la educación brindada toda mi formación integral a ellos se la debo, a mi ángel celestial mi querida mami titi, sé que estas desde el cielo celebrando este logro y feliz por mi.

A mi Hermano por su apoyo y cariño incondicional y motivación para enfrentar las adversidades que se me han presentado a lo largo de mi vida.

3 Resumen

Antecedentes: La Estenosis Hipertrófica del píloro, se presenta en lactantes menores entre la segunda y octava semana de vida, su cuadro clínico es caracterizado por vómitos no biliosos en proyectil, post prandiales, y la palpación de oliva pilórica, es una entidad autosómica dominante con fondo multifactorial. **Objetivo General:** Determinar la asociación entre los factores hereditarios y la aparición de estenosis hipertrófica pilórica. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio observacional, analítico, casos y controles, incluye pacientes de un día de vida y 4 meses de edad con vómitos no biliosos en proyectil, post prandiales ingresados en el Hospital Francisco Ycaza Bustamante en neonatología y gastroenterología en enero del 2010 y diciembre del 2015 que cumplieron los criterios de selección: Grupo Caso (N=107) diagnóstico de Estenosis Hipertrófica del Píloro confirmado por ecografía, y con piloromiotomía. Grupo Control (N=102) diagnóstico descartado de Estenosis Hipertrófica del Píloro, los datos se colocaron tabla de doble contingencia, la prueba estadística empleada fue Chi cuadrado con una p para determinar significancia, índice de Odd ratio, e intervalo de confianza. **Resultados:** 107 casos el 34(32%) presento antecedentes familiar de EHP, $p=0.0022387$, OR es 3,85, IC (1.826 -8.127) primogénitos, $p<0.0001$, OR de 4,91 IC (2,17 – 8.84) sexo masculino 85 casos $p<0.0001$, OR 3.43, IC 1,862 – 6,314 **Conclusiones:** se demostró que tanto los antecedentes familiares de EHP, primogénito y sexo masculino aumentan la probabilidad de presentación de la enfermedad.

Palabras Clave: Estenosis hipertrófica del píloro, herencia, primogénito.

4 Abstract

Background: (EHP), occurs in infants between the second and eighth week of life, is characterized by non-bilious projectile vomiting, post prandial, and palpation of pyloric olive it is an autosomal dominant entity has a multifactorial factors. **General Objective:** To determine the association between hereditary factors and the occurrence of hypertrophic pyloric stenosis. **Materials and Methods:** An observational, analytical, case-control study, including patients a day old and four months old with no projectile bilious vomiting, after feeding, admitted to Francisco Icaza Bustamante Hospital in neonatology and gastroenterology in January 2010 and December 2015, with selection criteria: Group Case (n=107) confirmed by ultrasound diagnosis, and pyloromyotomy. Control Group (n=102) diagnosis discarded hypertrophic pyloric stenosis, with weight gain, data double contingency table were placed, the statistical test used was chi square with a p to determine significance, Odd ratio, and confidence interval. **Results:** 107 cases, 34 (32%) had family history of EHP, $p = 0.0022387$, OR 3.85, CI (1.826 - 8.127) primogénitos, $p < 0.0001$, OR 4.91 CI (2.17 - 8.84) male 85 cases $p < 0.0001$, OR 3.43, CI 1.862 to 6.314 **Conclusions:** It demonstrated that both EHP family history, male firstborn and increase the likelihood of disease presentation.

Keywords: hypertrophic pyloric stenosis, firstborn.

5 ÍNDICE DE CONTENIDOS

1 AGRADECIMIENTO	V
2 DEDICATORIA	VI
3 RESUMEN	VII
4 ABSTRACT	VIII
5 ÍNDICE DE CONTENIDOS	IX
6 ÍNDICE DE TABLAS	XI
7 ÍNDICE DE GRÁFICOS	XII
8 INTRODUCCIÓN.....	13
9 EL PROBLEMA.....	15
9.1 IDENTIFICACIÓN, VALORACIÓN Y PLANTEAMIENTO.....	15
9.2 FORMULACIÓN	15
10 OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS	16
10.1 GENERAL.....	16
10.2 ESPECÍFICOS.....	16
10.3 CALCULAR LOS CASOS PRESENTADOS DE ESTENOSIS HIPERTRÓFICA DEL PÍLORO EN EL HOSPITAL DE NIÑOS FRANCISCO YCAZA BUSTAMANTE PERÍODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DEL 2010 Y DICIEMBRE DEL 2015.....	16
10.4 ASOCIAR EL ANTECEDENTE FAMILIAR DE ESTENOSIS HIPERTRÓFICA PILÓRICA CON EL GRADO DE CONSANGUINIDAD.	16
10.5 RELACIONAR A LOS PRIMOGÉNITOS CON LAS PRESENCIA DE ESTENOSIS HIPERTRÓFICA PILÓRICA.....	16
10.6 CORRELACIONAR LA PRESENCIA DE ESTENOSIS HIPERTRÓFICA DEL PÍLORO CON EL PREDOMINIO DE SEXO MASCULINO EN LACTANTES MENORES.....	16
11 MARCO TEÓRICO.....	17
11.1 ANTECEDENTES.....	17
11.2 ETIOPATOGENIA.....	18
11.2.1 Patología Muscular	18
11.2.2 Patología Neuronal	18
11.2.3 Patología Hormonal.....	19
11.3 GENÉTICA EN LA ESTENOSIS HIPERTRÓFICA DEL PÍLORO	19
11.3.1 Enfermedades complejas.....	19
11.4 AGREGACIÓN FAMILIAR Y TRANSMISIÓN DE LA ESTENOSIS HIPERTRÓFICA DEL PÍLORO.....	19
11.4.1 Loci de susceptibilidad de Estenosis Hipertrófica	20
11.4.2 Gen NOS1	20
11.4.3 Otros genes implicados	20
12 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS	21
13 MÉTODOS	22
13.1 JUSTIFICACIÓN DE LA ELECCIÓN DEL MÉTODO	22
13.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	22
13.2.1 CRITERIOS Y PROCEDIMIENTOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA O PARTICIPANTES DEL ESTUDIO.....	22
13.2.1.1GRUPO CASO (ESTENOSIS HIPERTRÓFICA DEL PÍLORO) (N=105)	22
13.2.1.2GRUPO CONTROL (LIBRE DE LA ENFERMEDAD) (N=102)	22
13.3 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	23
13.3.1 Técnicas de recolección de información	24
13.3.2 Técnicas de análisis estadístico.....	24
13.4 VARIABLES.....	25
13.4.1 Operacionalización de variables	25

14 PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	26
GRÁFICO # 1 DISTRIBUCIÓN DE CASOS DE ESTENOSIS HIPERTROFICA DEL PILORO POR SEXO Y AÑO PERIODO 2010-2015.....	26
GRÁFICO # 2 DISTRIBUCIÓN POR GRADO DE CONSANGUINIDAD DE PACIENTES CON ESTENOSIS HIPERTRÓFICA DEL PÍLORO	28
GRÁFICO # 3 DISTRIBUCIÓN DE PRIMOGÉNITO Y SEXO MASCULINO EN EL GRUPO DE CASOS Y CONTROLES.....	28
GRÁFICO # 4 FACTORES PREDISONENTES PARA LA PRESENTACIÓN DE ESTENOSIS HIPERTRÓFICA DEL PÍLORO.....	29
15 DISCUSIÓN	30
16 CONCLUSIONES	32
17 VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN.....	33
18 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34

6 ÍNDICE DE TABLAS

TABLA#1ANÁLISIS DE LOS FACTORES HEREDITARIOS QUE AUMENTAN LA PROBABILIDAD PARA LA PRESENTACIÓN DE ESTENOSIS HIPERTRÓFICA DEL PÍLORO.....	27
--	----

7 ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico # 1 Distribución de casos de estenosis hipertrofica del piloro por sexo y año periodo 2010-2015.....	26
Gráfico # 2 Distribución por grado de consanguinidad de pacientes con Estenosis Hipertrófica del Píloro.....	28
Gráfico # 3 Distribución de Primogénito y sexo masculino en el grupo de casos y controles.....	28
Gráfico # 4 Factores predisponentes para la presentación de Estenosis Hipertrófica del píloro.....	29

8 INTRODUCCIÓN

La Estenosis Hipertrófica del Píloro (EHP), es una condición pediátrica, presentada en lactantes menores aparentemente sanos, entre la segunda y octava semana de vida, con un pico entre la tercera y quinta semana (1). Tam (1.985) y Abel et al. (1998) describen en sus estudios histológicos la hipertrofia de la circular lisa de la capa muscular del píloro, con escasa o ninguna hiperplasia, produce una obstrucción causando la incapacidad del paso de los alimentos desde el estómago hasta el duodeno (2).

Los pacientes con EHP presentan un cuadro clínico caracterizado por vómitos (3) no biliosos en proyectil, 15 a 30 minutos después de la ingesta, y la palpación de tumor pilórico (oliva pilórica) los vómitos puede llevar a complicaciones como deshidratación, alteración de equilibrio ácido – base, no hay aumento de peso su diagnóstico se confirma mediante ecografía abdominal, en la que el píloro aparece como un donut brillante.

La estenosis hipertrófica del píloro es una de las causas más comunes que requieren intervención quirúrgica durante los primeros meses de vida (4). Conocido como piloromiotomía de Ramstedt. Desde 1912, conjuntamente con una buena técnica anestésica y el cuidado perioperatorio, se mejoró el pronóstico de la supervivencia y se redujo su mortalidad.

Su incidencia varía entre las poblaciones, presentando una frecuencia del 1.5 - 3 por 1.000 nacimientos (5) hay un predominio notable en el sexo masculino con relación al femenino de 4-5. Carter y colaboradores, sugirieron que la diferencia se produce al requerir las mujeres de una mayor carga genética para desarrollar la enfermedad. (6)

Fernando et al. Apuntaron que las altas concentraciones de testosterona en la sangre de los varones podrían inducir los cambios hipertróficos del músculo pilórico. (7) Ocurre frecuentemente en el primer nacimiento de una familia en un 50 – 60%.

El mecanismo subyacente de etiología de la EHP es aún desconocida, es una entidad autosómica dominante presenta un fondo multifactorial (genética y factores ambientales) (8) contribuyen a la enfermedad (Mitchell y Risch 1993, Chakraborty 1,986, Carter). Investigaciones han sugerido la existencia de dos o tres loci, asociado cada uno con un riesgo relativo de hasta 5,2 de susceptibilidad además es estudiado la relación con el cromosoma 16p12-p13 y 16q24. En la EHP óxido nítrico sintasa neuronal (NOS1) es el único gen reportado hasta la actualidad con pruebas como la susceptibilidad a EHP y es vinculado con un marcador intragénico y asociación a un promotor de polimorfismo.

Estudiando tanto el fondo molecular y los factores ambientales involucrados, puede dar una mejor comprensión de la fisiopatología y posiblemente también conducir a la identificación de factores de riesgo ambientales que ambos pueden ser el objetivo de medidas de prevención. (9)

En el presente estudio con diseño de casos y controles se recopilaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de Estenosis Hipertrofica del Píloro, se analizó la relación de los factores hereditarios: los antecedentes familiares hasta el tercer grado de consanguinidad, además se analizó el sexo de los pacientes que presentaron EHP y el orden de nacimiento, siendo el objetivo principal del estudio: determinar asociación entre los factores hereditarios y la aparición de estenosis hipertrófica pilórica.

La importancia de este estudio radica en establecer la relación de la Estenosis Hipertrofica del Píloro con los factores hereditarios, al haber un aumento de la probabilidad de presentación de EHP en pacientes con historia familiar positiva, sexo masculino o primogénito, esto nos permite tener un diagnóstico certero y mas precoz diferenciandolo de otras enfermedades que presenten vómitos en la segunda y cuarta semana de nacimiento, diferenciando de otras patologías que se presentes en este grupo étareo evitando el retraso en el desarrollo del lactante y sus complicaciones subsecuentes.

9 EL PROBLEMA

9.1 Identificación, Valoración y Planteamiento

El Hospital de Niños “Francisco Ycaza Bustamante” trabaja bajo los lineamientos del Modelo de Atención Integral de Salud de forma integrada y en red con el resto de las Unidades Operativas de Salud del Ministerio de Salud Pública y otros actores de la red pública y privada complementaria que conforman el sistema nacional de salud del Ecuador, como hospital de tercer nivel, la norma del subsistema de referencia, derivación, contrareferencia, referencia inversa y transferencia de pacientes contribuyendo así a garantizar la continuidad de la atención de salud, desde el establecimiento de salud de menor a mayor nivel de atención y complejidad.

A pesar que la línea de estudio de la presente investigación (Estenosis Hipertrófica del Píloro) es de resolución quirúrgica, la sospecha clínica es responsabilidad del pediatra, médico general, o médico de atención primaria debido a su morbilidad significativa y la existencia de una susceptibilidad hereditaria de la misma, lo que sugiere un patrón hereditario multifactorial en la literatura bibliográfica, esto genera la incógnita: la presencia de factores hereditarios (antecedentes familiares de la patología, sexo masculino, primogénito) aumentan la probabilidad de la aparición de Estenosis Hipertrófica del Píloro.

Al existir un aumento de la probabilidad para aquellos recién nacidos y lactantes con clínica de vómitos y antecedentes familiares de estenosis hipertrófica del píloro, ser primogénito, sexo masculino, nos ayuda en la práctica clínica a descartar otras patologías de este grupo de edad y se llegaría a un diagnóstico más precoz y certero evitando complicaciones como deshidratación, desequilibrio ácido base, no ganancia oportuna de peso.

9.2 Formulación

¿Los factores hereditarios aumentan la probabilidad de la aparición de Estenosis Hipertrófica del Píloro?

10 OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

10.1 General

Determinar asociación entre los factores hereditarios y la aparición de estenosis hipertrófica pilórica.

10.2 Específicos

- 10.3 Calcular los casos presentados de estenosis hipertrófica del píloro en el Hospital de Niños Francisco Ycaza Bustamante período comprendido entre enero del 2010 y diciembre del 2015.
- 10.4 Asociar el antecedente familiar de estenosis hipertrófica pilórica con el grado de consanguinidad.
- 10.5 Relacionar a los primogénitos con la presencia de estenosis hipertrófica pilórica.
- 10.6 Correlacionar la presencia de estenosis hipertrófica del píloro con el predominio de sexo masculino en lactantes menores.

11 MARCO TEÓRICO

11.1 Antecedentes

En cuanto a sus antecedentes históricos, Hildanus (1627), describe el primer caso probable de EHP. Blair (1717) informó de la historia clínica y el registro de la autopsia de un caso de estenosis del píloro. (Hirschsprung 1888, Hernanz-Schulman 2.003) realiza un informe de dos pacientes con características clínicas y patológicas convincentes de la enfermedad.

La primera yeyunostomía es realizada por Meyer en 1892 según (Cleon y Nafe 1947). Se convirtió en una estrategia muy exitosa y El procedimiento utilizado más frecuente, hasta el año 1900, a pesar de que se asoció con más del 50% de mortalidad (Taylor 1959).

La era de gastrostomía fue seguido por la piloroplastia que se introdujo en 1903 por Dent. En 1907 Fredet realizó la primera piloroplastia extramucosa, el procedimiento de Fredet de Weber fue modificada por Conrad Ramstedt en 1911. En 1912 su método "piloromiotomía Ramstedt", fue publicado (Ramstedt 1912), y es todavía hoy en día usa como el procedimiento gold estándar y el tratamiento de elección.

Los primeros registros acerca de la Estenosis Hipertrófica del Píloro se presentaron a comienzos del siglo XVIII, siendo a finales del siglo XIX e inicios del XX período donde se aclara los conocimientos acerca de esta patología.

La Estenosis Hipertrófica del píloro es una entidad pediátrica causada por la hipertrofia del músculo pilórico (estrechamiento de la luz pilórica) que se manifiesta entre la segunda y cuarta semana de nacido, en raros casos se presenta en los primeros días de vida, siendo su síntoma característico el vómito, de presentación no bilioso, post prandial con un inicio leve, que durante el transcurso del tiempo se torna explosivo.

Trae como consecuencia la no ganancia de peso, por falta de aporte de calorías; deshidratación, alteraciones del equilibrio ácido base. (10) Según (O'Neill et al 2004) un mínimo porcentaje de lactantes menores desarrolla ictericia que se resuelve después de la cirugía. La masa u oliva pilórica, está presente en el examen físico en el 70-90% de los niños afectados (11).

Su diagnóstico se confirma mediante ecografía abdominal, en la que el píloro aparece como una (rosquilla) donut brillante, siendo las medidas del píloro: longitud de 15 mm, ancho de 3.5 mm, y diámetro muscular mayor de 10 mm. Entidad tratada exitosamente con cirugía (piloromiotomía).

11.2 Etiopatogenia

La etiología de la EHP es compleja e implica que la asociación de factores genéticos y ambientales influyen en el desarrollo de estenosis hipertrófica pilórica, aún no es conocida su patogénesis subyacente, el espasmo pilórico forma parte del mecanismo para desarrollarla, estudios moleculares han puesto énfasis en la inervación anormal del músculo pilórico y la alteración de los neurotransmisores mediadores de la relajación del píloro.

11.2.1 Patología Muscular

Espasmo pilórico, mecanismo infrecuente, se presenta desde la primera alimentación enteral, demostrado por los estudios radiológicos repetidos en un par de días, aun no está establecido la preexistencia de espasmo pilórico a la EHP, en este mecanismo se basa la utilidad de la tratamiento médico con anticolinérgicos. (12)

Estudios posteriores describen a células del músculo liso normales, más comúnmente en un estado proliferativo con sólo un aumento retículo endoplásmico en el píloro (13) que implican su mecanismo de hipertrofia. Estudios recientes describen que los niveles reducidos de proteínas del citoesqueleto podría conducir a problemas en la interacción de célula-matriz y la membrana-citoesqueleto, respectivamente, resultando en pérdida de la integridad estructural del píloro y el tono miogénico en apoyo de las interacciones entre las células musculares alterados y la matriz extracelular. (14)

11.2.2 Patología Neuronal

Inervación Pilórica, los cambios en cuanto a la morfología, cantidad y tamaño de las células ganglionares del plexo mientérico, en cuerpos y axones de células nerviosas (15) además se atribuye a alteraciones en la inervación o en las sinapsis entre el nervio y el músculo. El estudio más convincente para un rol causal de EHP es el neurotransmisor el óxido nítrico (generado a partir de la L-Arginina), molécula importante que dentro de sus funciones está regular el tono muscular. (16)

Óxido nítrico.- importante mediador de la relajación del músculo liso entérico según investigaciones de (Desai et al 1.991, Bult et al 1990). En su síntesis de óxido nítrico es catalizado por la sintasa de óxido nítrico neuronal que requiere unos co-factores, incluyendo la tetrahidrobiopterina (BH₄). Los estudios de inmunohistoquímica han demostrado la ausencia o disminución de la densidad de sintasa de óxido nítrico neuronal que contiene las fibras nerviosas en el músculo hipertrófico del píloro, lo que sugiere una inervación anormal (Hernanz-Schulman 2003).

Pérdida o mal funcionamiento de las células intersticiales de Cajal. Estas células constituyen los marcapasos eléctricos, redes neuronales y musculares con el control coordinado de las contracciones peristálticas a lo largo del tubo

intestinal. Su disminución o ausencia han sido visualizadas a nivel de microscopio electrónico. (17)

11.2.3 Patología Hormonal

Las hormonas que podrían influir en la función del músculo pilórico incluyen gastrina, somatostatina, secretina, colecistoquinina, prostaglandinas y vasoactivo péptido intestinal (18), lo cual no ha sido evidenciado como agente causal (revisado en Panteli).

11.3 GENÉTICA EN LA ESTENOSIS HIPERTRÓFICA DEL PÍLORO

(Haines y Pericak-Vance, 1998) describen observaciones de agregación familiar, la estimación del riesgo relativo y la heredabilidad, en estudios de gemelos (Haines y Pericak-Vance, 1998). La mayoría de los casos son esporádicos según (Krogh et al 2011, Carter 1961). Además, el patrón de herencia en los casos familiares más a menudo no sigue las leyes de la herencia mendeliana (Chakraborty 1986). Los estudios de gemelos de Estenosis Hipertrófica del píloro apoyan el fondo genético de la enfermedad, además de la implicación de factores ambientales para la expresión de la enfermedad (Krogh et al 2011, MacMahon 2006).

11.3.1 Enfermedades complejas

Los trastornos complejos son la interacción de múltiples genes con factores ambientales y sin transmisión mendeliana. Las características de múltiples genes de susceptibilidad e interacción con los factores no genéticos explican su referencia como enfermedades multifactoriales o poligénicas, los genes de susceptibilidad interactúan a través de un efecto aditivo o por medio de interacciones gen-gen para alcanzar el umbral para la manifestación de la enfermedad. Genes de susceptibilidad también interactúan, en mayor o menor grado, con los factores ambientales. Según (Strachan y Lee 2004) la predisposición genética para la enfermedad determina la respuesta y el efecto de la exposición a factores ambientales que podrían desencadenar la enfermedad. En el caso de nuestra línea de investigación la Estenosis Hipertrófica del píloro es más común en los niños, el valor umbral para las niñas es más alto lo que resulta en un menor número de niñas afectadas. El número de genes de susceptibilidad implicados pueden ir desde unos pocos a un gran número. El mayor número de genes de susceptibilidad implicó la menor contribución de cada gen con el riesgo total de enfermedad. Los gemelos comparten factores ambientales a un grado muy grande, y tienen antecedentes genéticos (gemelos monocigóticos) o igualar un par de hermanos que, en promedio de la mitad de sus genes (los gemelos dicigóticos). (19)

11.4 Agregación familiar y transmisión de la Estenosis Hipertrófica del píloro.

Agregación familiar de IHPS se informa a ocurrir en 13-14% de los casos de EHP (Persson et al 2001) En sus observaciones informa que la agregación familiar puede ocurrir entre el 13-14% de los casos con estenosis hipertrófica

del pílora. (Fried et al 1981, Finsen 1979, Capon et al) en sus estudios informan la transmisión dominante de la enfermedad.

De acuerdo con el modelo de umbral poligénico los hijos de madres afectadas tienen un mayor riesgo de ser afectados en comparación con los hijos de los padres afectados. Tienen un mayor riesgo, y esto fue también confirmado por Carter (1961) y Fuhrmann (1.976) que muestra 21-23% de los hijos de Madres afectadas de EHP fueron afectados en comparación con el 1.3% de las hijas de los afectados padres. (Krogh et al 2011) mostró una fuerte agregación familiar de EHP con la herencia estimada en un 87% de riesgo.

11.4.1 Loci de susceptibilidad de Estenosis Hipertrófica

Algunos estudios de (Capon et al 2006, Everett et al 2008) reportan que la vinculación se encuentra en el cromosoma 16p12-p13 y 16q24 en dos diferentes con transmisión dominante, sin embargo, el análisis de estas regiones en otras familias no fue confirmado. La EHP es una enfermedad con la heterogeneidad locus. El único genoma vinculación hasta ahora vinculación con el cromosoma 11q14- q22 y Xq23 en un material de 81 genealogías (Everett et al 2008b).

11.4.2 Gen NOS1

En la actualidad, el único gen reportado como gen de susceptibilidad de EHP es el gen de óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) (NOS1). Otro estudio reciente confirmó dos de los nuevos loci para IHPS en cromosomas 3 y 5 (20). Estos datos sugieren que la mayoría de los genes MBNL1 y son NKX2-5.

11.4.3 Otros genes implicados

Los otros genes cerca de los loci implicados en el estudio GWAS tienen una variedad de funciones no estrechamente asociado con el desarrollo muscular. C3ORF79 es una transcripción de función desconocida por lo tanto, si bien puede estar relacionada con EHP. Un locus en el cromosoma 19 segrega con IHPS, en particular con los hombres (21). El gen más cercano a este locus es un miembro de la familia YIP1, YIPF2. Los cromosomas en la que se encontraron los loci más altamente asociada eran cromosomas 3 y 5. (22)

12 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

Tanto los antecedentes familiares de Estenosis Hipertrófica del Píloro, el sexo masculino, y el ser primogénito son factores que aumentan la probabilidad de presentar Estenosis Hipertrófica del Píloro.

13 MÉTODOS

13.1 Justificación de la elección del método

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, transversal, de nivel de investigación relacional, con diseño del estudio de casos y controles, basándonos en la hipótesis formulada “los antecedentes familiares de Estenosis Hipertrófica del Píloro, el sexo masculino, y el ser primogénito son factores que aumentan la probabilidad de presentar Estenosis Hipertrófica del Píloro” y cumpliendo los criterios para el procedimiento estadístico, ya que se trata de un estudio de nivel relacional, donde se estudia las variables de asociación (antecedentes patológicos familiares, sexo, primogénitos).

La prueba estadística empleada fue Chi cuadrado para el contraste de hipótesis, de variables bivariadas categóricas, para ver si hay o no asociación con una $p < 0,05$ para determinar significancia, índice de Odd ratio, e intervalo de confianza.

13.2 Diseño de la investigación

Estudios de casos y controles.

13.2.1 Criterios y procedimientos de selección de la muestra o participantes del estudio

13.2.1.1 Grupo Caso (estenosis hipertrófica del piloro) (n=105)

Criterios de inclusión:

- Neonato de 1 día de vida hasta lactante menor de 4 meses de edad que presenta vómito, no bilioso en proyectil post prandial
- Diagnóstico confirmado por ecografía.
- Sin ganancia de peso
- Paciente que se ha realizado piloromiotomía.

Criterios de exclusión:

- Producto de embarazo gemelar
- Presencia de otras malformaciones congénitas.
- Historia clínica incompleta

13.2.1.2 Grupo Control (libre de la enfermedad) (n=102)

Criterios de inclusión:

- Neonato de 1 día de vida hasta lactante menor de 4 meses de edad que presenta vómito, no bilioso en proyectil post prandial
- Diagnóstico descartado de estenosis hipertrófica del piloro.

- Con ganancia de peso acorde a la edad.

Criterios de exclusión:

- Producto de embarazo gemelar
- Presencia de otras malformaciones congénitas.
- Historia clínica incompleta

13.3 Procedimiento de recolección de la información

Se accedió a los registros informáticos en el sistema Hosvital, y revisión de historias clínicas manuales del Hospital de Niños Francisco Ycaza Bustamente, usando para el grupo casos sus criterios de inclusión, con diagnóstico de Estenosis Hipertrófica del píloro Código Internacional de Enfermedades CIE-10 (Q40.0) confirmado por ecografía, con diagnóstico post quirúrgico de piloromiotomía con Código Internacional de Enfermedades CIE-10 (43.3X), mediante estos sujetos (casos) se investiga la exposición (antecedentes) dentro de las variables de asociación que tomamos en cuenta para este estudio se incluyeron las características epidemiológicas tales como sexo, la presencia de antecedentes familiares hasta el tercer grado de consanguinidad de estenosis hipertrófica del píloro (EHP), específicamente Primer Grado (padres, hijos, hermano) Segundo Grado (tíos, sobrinos, abuelos) Tercer Grado (primos).

De igual manera, se consideraron para el estudio características como si el lactante que presenta la enfermedad es primogénito o no. De los cuales 8 pacientes se excluyeron por datos incompletos en sus historias clínicas. Para el grupo control se tomaron los que cumplían con los criterios de inclusión con cuadro clínico de vómitos post prandiales, con diagnóstico de ingreso de Vómito del recién nacido con CIE-10 P92.1 en los que se descartó diagnóstico de estenosis hipertrófica del píloro por cuadro clínico y mediciones normales del píloro en la ecografía y tuvieron diagnóstico de egreso Reflujo Gastroesofágico fisiológico por mala técnica alimentaria.

Para analizar los datos obtenidos, éstos se tabularon en una plantilla de Microsoft Excel 2013, donde se realizaron las tablas de doble contingencia y realizándose el análisis estadístico en el programa.

La prueba estadística empleada fue Chi cuadrado con una $p < 0,05$ para determinar significancia, índice de Odd ratio, e intervalo de confianza. Técnica documentación, y la estrategia es revisión de historia clínica, los datos se agruparon en la hoja de recolección de datos creada para el efecto.

13.3.1 Técnicas de recolección de información

Variable	Tipo de técnica
Antecedente de estenosis hipertrófica del píloro	Documentación
Sexo	Documentación
Primogénito	Documentación

13.3.2 Técnicas de análisis estadístico

Entrada y gestión informática de datos se realizará a través de material informática, lapto, la base de datos ingresada en el programa Excel, los resultados se colocaran en una tabla de contingencia de 2 x 2, en el casillero a se colocaran los casos que resultaran positivos al factor de exposición y en la casilla b los del grupo control que tuvieron un contacto con el factor de exposición, en el casillero c los casos que resultaron negativos a la exposición del factor, en el casillero d se colocará el grupo control que no tuvieron contacto con el factor de exposición, de esta manera se realizara la asociación bivariada de cada factor de riesgo antecedentes de familiar que presente EHP, sexo, primogénito (variables asociadas) con la variable de supervisión (estenosis hipertrófica del píloro).

Estadísticamente para la comparación de variables categóricas se utilizará prueba de chi cuadrado. La medida de asociación que se utilizara para detectar la relación de causalidad es la prueba de odds ratio cuyos resultados fueron analizada con el paquete estadístico de VassarStats: Website for Statistical Computation.

13.4 Variables

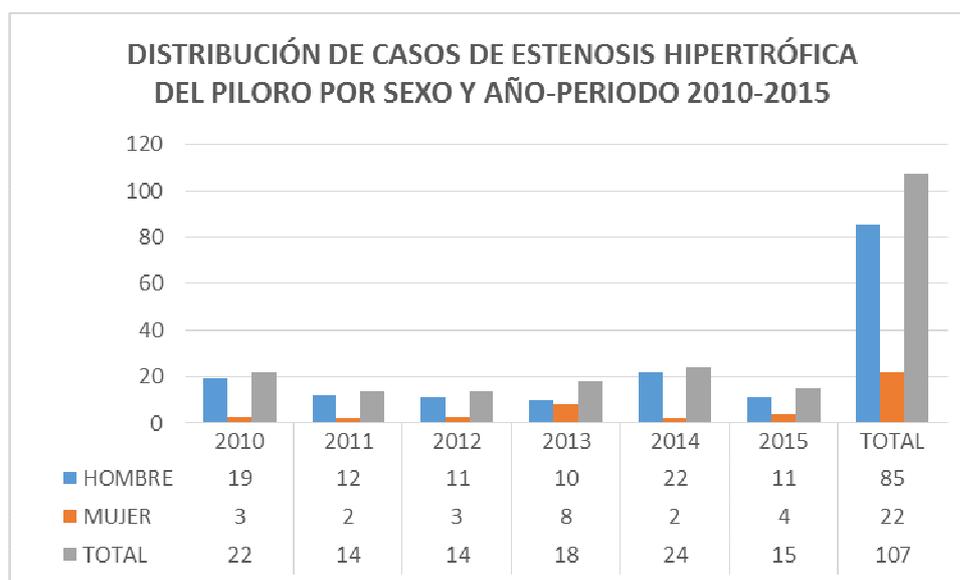
13.4.1 Operacionalización de variables

VARIABLES ASOCIADAS	VALOR FINAL-CATEGORÍAS	INDICADOR	TIPO DE ESCALA
Antecedentes familiares (consanguinidad)	Primer grado Segundo grado Tercer grado	Primer Grado (padres, hijos, hermano, 50% genes) Segundo Grado (tíos, sobrinos, abuelos, 25% genes) Tercer Grado (primos, 12.5%)	Categórica Ordinal
Sexo	Masculino Femenino	Hombre Mujer	Categórica Nominal
Primogénito	Si No	Presente Ausente	Categórica Nominal
VARIABLES DE SUPERVISIÓN	VALOR FINAL – CATEGORÍAS	INDICADOR	TIPO DE ESCALA
Estenosis Hipertrófica del Píloro	Con Estenosis Hipertrófica del Píloro. Sin Estenosis Hipertrófica del Píloro.	Presente Ausente	Categórica nominal dicotómica

14 PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Para la realización del presente estudio se tomó como muestra 107 pacientes para el grupo de casos y 102 para el grupo control que cumplían con los criterios de inclusión establecidos para cada uno de las cuales se obtuvo los siguientes resultados detallados en los gráficos y tablas respectivas:

Gráfico # 1 DISTRIBUCIÓN DE CASOS DE ESTENOSIS HIPERTROFICA DEL PILORO POR SEXO Y AÑO PERIODO 2010-2015.



Fuente: Departamento de Estadística del Hospital Francisco Icaza Bustamante

En el **gráfico # 1** se ilustra la distribución de los pacientes con diagnóstico de Estenosis Hipertrofica del Píloro por sexo y año durante el período de estudio, cuyo resultado fue 107 pacientes, detallando cada año: 2010 se registraron: 22 casos, de los cuales 19 son hombres y 3 mujeres, en el año 2011: 14 casos, de los cuales 12 son hombres y 2 son mujeres, en el año 2012: 14 casos, de los cuales 11 son hombres y 3 son mujeres, 2014: 24 casos, de los cuales, 22 son de sexo masculino y 2 de sexo femenino; 2015: 15 casos de los cuales 11 son sexo masculino y 4 son sexo femenino.

Tabla #1 Análisis de la relación de factores hereditarios con la presentación de Estenosis Hipertrófica del píloro.

CARACTERÍSTICAS	CASOS N=107 (%)	CONTROLES N=102 (%)	*OR	†IC 95%	‡P
ANTECEDENTE FAMILIAR DE EHP	34(32%)	11(11%)	3,85	1,82-8,12	0,0002
PRIMOGENITO	77(61%)	35(37%)	4,91	2,7-8,8	0,0001
SEXO MASCULINO	85(79%)	54(53%)	3,43	1,8-6,3	0,0001

Fuente: Datos obtenidos del departamento de estadística del Hospital Francisco Icaza Bustamante.

*OR: Odd Ratio

† IC 95%: Intervalo de confianza

‡ p: significación estadística

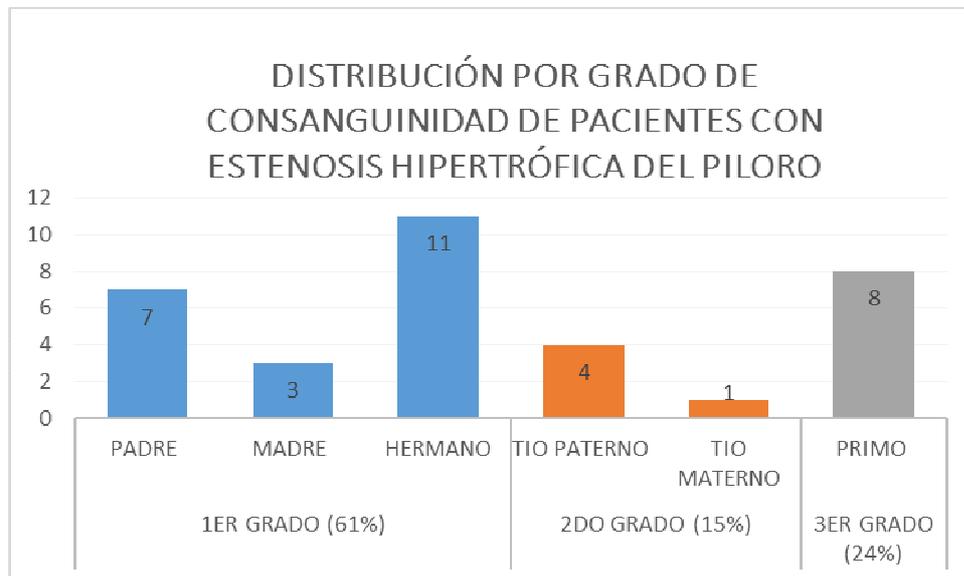
En la **tabla # 1**, se detallan los resultados obtenidos a través de la prueba de chi cuadrado, entre las variables de antecedentes familiares de EHP donde se observa su OR, mayor a la unidad lo cual nos indica que las personas que estuvieron expuestas al factor de asociación: antecedentes familiares tienen 3,85 veces más de desencadenar estenosis hipertrófica del píloro, su intervalo de confianza: 1.826 – 8,127 nos indica el número de veces que puede ser de riesgo con una p estadísticamente significativa, es concluyente se puede hacer la afirmación que la Estenosis Hipertrófica del Píloro está asociado con los antecedentes familiares, y se rechaza la hipótesis nula.

Se describen los resultados obtenidos, en cuanto a la relación de estenosis hipertrófica del píloro y los primogénitos, en el presente estudio se obtuvo: Odd Ratio fue 4,91 lo cual nos indica que es un factor de riesgo asociado a la presencia de Estenosis Hipertrófica del Píloro, con un Intervalo de confianza de 2,73 – 8,849, por no incluir la unidad nos indica que es factor asociado y una $p < 0.0001$, con significancia estadística, en favor de la variable de asociación (primogénito).

Los resultados obtenidos, indican que el sexo masculino es predominante 85(79%) en los pacientes que presentan EHP, con una p estadísticamente significativa.

Se evidencia que los tres factores asociados (antecedentes familiares de estenosis hipertrófica, primogénito, sexo masculino) de acuerdo al análisis evidenciaron con Odd Ratio e intervalo de confianza con significancia de riesgo, con una P significativa.

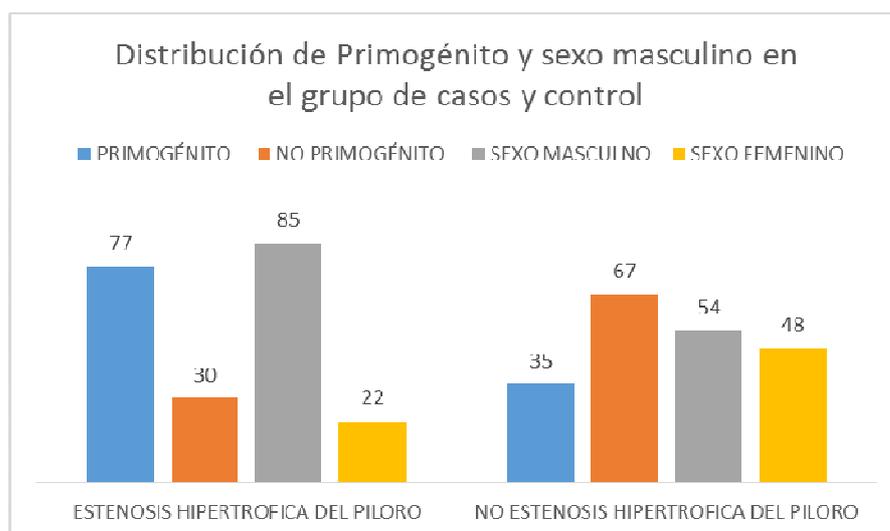
Gráfico # 2 Distribución por grado de consanguinidad de pacientes con Estenosis Hipertrofica del Píloro



Fuente: Departamento de estadística del Hospital Francisco Icaza Bustamante

Gráfico # 2 se demuestra la distribución porcentual de acuerdo a los grados de consanguinidad, en los resultados se obtuvo mayor porcentaje en el primer grado de consanguinidad (61%), seguido por el tercer grado de consanguinidad (24%), y luego segundo grado de consanguinidad (15%).

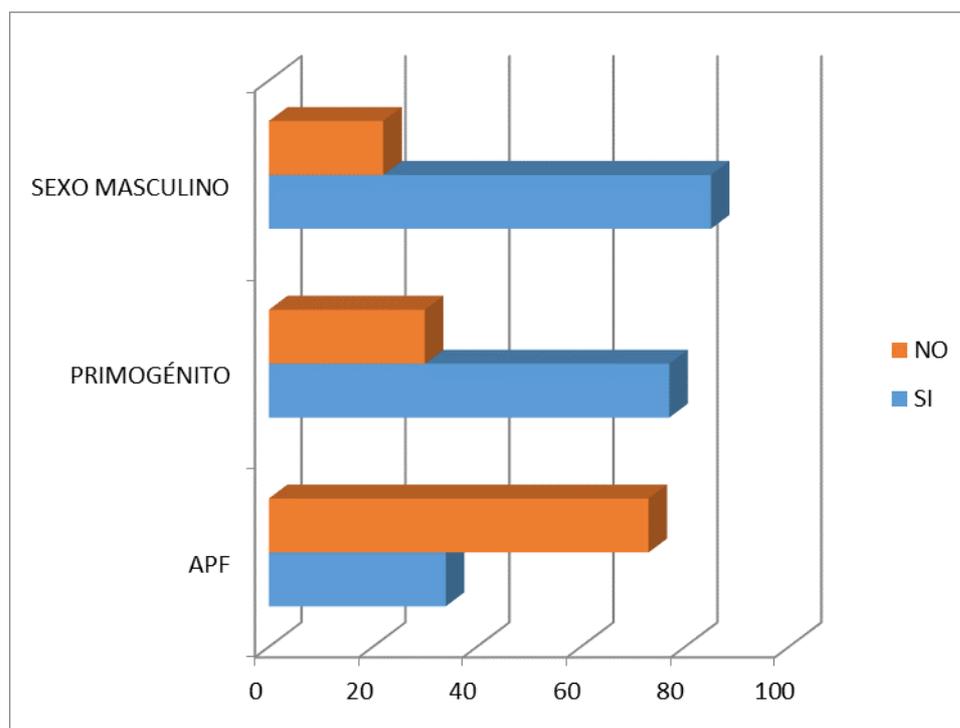
Gráfico # 3 Distribución de Primogénito y sexo masculino en el grupo de casos y controles



Fuente: Datos obtenidos del departamento de estadística del Hospital Francisco Icaza Bustamante.

En la **gráfico # 3** se observa la distribución de primogénitos y sexo masculino para el grupo de casos y controles, donde se evidencia el predominio para el sexo masculino y primogénitos para el grupo de casos (con estenosis hipertrófica del píloro), mientras que para el grupo control (sin EHP) no hay mayor diferencia entre el sexo masculino y femenino, no hay mayor predisposición por el sexo masculino.

Gráfico # 4 Factores predisponentes para la presentación de Estenosis Hipertrófica del píloro.



Fuente: Datos obtenidos del departamento de estadística del Hospital Francisco Icaza Bustamante.

APF: Antecedentes Patológicos Familiares
 HP: Hipertrofia Pilórica
 NO HP: No Hipertrofia pilórica

Gráfico # 4 La barra azul corresponde a los pacientes que presentan estenosis hipertrófica del píloro: sexo masculino 85(79%), primogénito 77(61%), antecedentes familiares 34(32%) mientras que las barras naranjas corresponden a los pacientes que no presentan EHP, sexo femenino 22(21%), no primogénito 30(39%), no antecedentes patológicos familiares de EHP 73 (68%).

15 DISCUSIÓN

Debido a la morbilidad significativa y la existencia de una susceptibilidad hereditaria de la Estenosis Hipertrófica del Píloro, lo que sugiere un patrón hereditario multifactorial. Se planteó la hipótesis “Tanto los antecedentes familiares de Estenosis Hipertrófica del Píloro, el sexo masculino, y el ser primogénito son factores que aumentan la probabilidad de presentar Estenosis Hipertrófica del Píloro”. El objetivo principal del presente estudio es determinar la asociación entre los factores hereditarios y la presencia de estenosis hipertrófica del píloro; durante el período de 5 años en los que se ejecutó la investigación, se obtuvo una muestra de 107 pacientes correspondieron al grupo casos (pacientes con estenosis hipertrófica del píloro) y 102 correspondientes al grupo control (sin EHP), se realizó el test de chi cuadrado efectuado entre las variables de antecedentes familiares de EHP y la presencia o ausencia de EHP, el 34(32%) del grupo de casos presentaron antecedentes familiar de estenosis hipertrófica del píloro, y en el grupo de controles 11 (11%) presentando una p con significancia estadística ($p=0.0022387$) lo que nos indica como concluyente la hipótesis, su OR es 3,85 nos indica que aumenta la probabilidad de presentar EHP, esto es corroborado por la literatura cuando hay antecedentes familiares de EHP de pacientes de mayor edad hay una fuerte agregación y herencia de EHP (23).

En los resultados al relacionar con el grado de consanguinidad el mayor porcentaje se obtuvo para el primer grado de consanguinidad con lo que se corrobora con la literatura: Fuerte agregación familiar y su herencia para estenosis hipertrófica del píloro correspondía al en la población de Denmark, en los cuales el mayor porcentaje se presentó en los familiares del primer grado de consanguinidad, seguido por los de tercer grado de consanguinidad. (24).

La asociación con el orden de nacimiento, probablemente, refleja la importancia de otros factores en el entorno neonatal (entorno hormonal o nutricional entre primogénito y no primogénito (25) lo que es acertado en el estudio, se obtuvo de los 107 pacientes estudiados en el grupo de casos (EHP) 77 (61%) fueron primogénitos, mientras que para el grupo control fue 35(37%) dando una p significativa (<0.0001), con un OR de 4,91 lo que nos indica un factor de riesgo altamente significativo, es decir el primogénito se asocia a un mayor riesgo de presentar EHP, y su IC (2,17 – 8.84), nos indica que si hay relación entre los primogénitos y EHP, con estos resultados se rechaza la hipótesis nula que no estaba asociado, en favor a la hipótesis que si se encuentra asociados el orden del nacimiento con la presencia de EHP.

Los resultados obtenidos en el estudio acerca del predominio de sexo masculino para el grupo de casos: 85 casos (79%) de sexo masculino, y para el grupo control 54(53%) con una p significativa <0.0001 , con un OR 3,43 y un IC 1,862 – 6,314 lo que se confirma en los estudios realizados por el predominio del sexo masculino en la EHP es bien conocido de la enfermedad, la relación 2.5 – 5,5 :1 a favor del sexo masculino, (26) actualmente el modelo multifactorial con un pronunciado dimorfismo sexual explica la condición genética predisponente de un neonato. (27 -28).

Siendo importante este estudio por que al existir un aumento de la probabilidad de presentación de Estenosis Hipertrófica del Píloro al tener historia familiar positiva, sexo masculino o primogénito, hay un diagnóstico certero y mas precoz diferenciandolo de otras enfermedades que presenten vómitos en la segunda y cuarta semana de nacimiento, diferenciando de otras patologías que se presentes en este grupo de edad evitando el retraso en el desarrollo del lactante y sus complicaciones subsecuentes.

A partir de los resultados obtenidos en el presente estudio se demostró un aumento del riesgo en los niños afectados que tanto los antecedentes familiares de EHP, primogénito y sexo masculino aumentan la probabilidad de presentación de la enfermedad por lo que se recomienda en que investigaciones futuras deberían centrarse en estudios explicativos acerca de estudios genéticos en familias con Estenosis Hipertrófica del Píloro con la identificación de regiones cromosómicas entre las limitaciones encontradas al ejecutar el presente estudio están las que se obtiene los datos de fuente secundarias, por lo que se tuvieron que excluir pacientes del estudio por información incompleta.

16 CONCLUSIONES

Como resultado de la investigación científica los resultados demuestran que existe una mayor probabilidad que los antecedentes patológicos familiares de Estenosis Hipertrófica del Píloro, el sexo masculino, y el ser primogénito se asocian a una mayor probabilidad de presentar Estenosis Hipertrófica del Píloro, el primer grado de consanguinidad en familiar que presentaba Estenosis Hipertrófica del Píloro fue el riesgo mas prevalente en los pacientes que conformaron el estudio seguido por el tercer grado de consanguinidad.

El estudio demuestra que el ser primogénito se correlaciona, con la aparición de Estenosis Hipertrófica del Píloro, al igual que el predominio del sexo masculino. Entre las tres variables asociadas el ser primogénito, tiene mayor probabilidad de presentar estenosis hipertrófica de acuerdo a los resultados con una significancia estadística mayor.

Se recomienda realizar un estudio del siguiente nivel investigativo (explicativo) ya que la hipótesis del estudio fue concluyente.

17 VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio de diseño del estudio de casos y controles, fue basado en la hipótesis “Tanto los antecedentes familiares de Estenosis Hipertrófica del Píloro, el sexo masculino, y el ser primogénito son factores que aumentan la probabilidad de presentar Estenosis Hipertrófica del Píloro” se trató de un estudio de nivel relacional, donde se analizó la asociación que existe entre los antecedentes patológicos familiares de Estenosis Hipertrófica del Píloro, sexo masculino y el ser primogénito aumentan la probabilidad de presentar Estenosis Hipertrófica del Píloro, la prueba estadística empleada fue Chi cuadrado para el contraste de hipótesis, de variables bivariadas categóricas, en el que se observó la asociación con una $p < 0,05$ estadísticamente significativa, IC, Odd Ratio.

El presente estudio sirve de base para otro estudio se sugiere uno prospectivo por las limitaciones de la pérdida de información no registrada en los estudios retrospectivos.

18 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baeza-Herrera, Villalobos-Castillejos, Arcos-Aponte, López-Castellanos, García-Cabello. Acta Pediátrica de México .Volumen 31, Núm. 2, marzo-abril, 2010
2. Mitchell, L. E. & Risch, N. The genetics of infantile hypertrophic pyloric stenosis. Areanalysis. Am. J. Dis. Child. 147, 1203–1211 (1993).
3. Robert Wyllie: Hypertrophic pyloric stenosis in pyloric stenosis and congenital anomalies of the stomach, In Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson: The Nelson Textbook of Pediatrics: 17th Ed. 2004; P 122
4. Hulka F Campbell TJ Campbell JR and Harrison MW: Evolution in the Recognition of Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis. Pediatrics; Vol. 100 No. 2 August 1997, P.9.
- 5.- Chung, E. Infantile hypertrophic pyloric stenosis: genes and environment. Arch. Dis.Child. 93, 1003–1004 (2008)disponible en: <http://adc.bmj.com/content/93/12/1003.long>
6. Carter CO. Genetic factors in pyloric stenosis. Proc R Soc Med 1961;54:453.
7. Fernando J, Arena P, Smith DW. Sex liability to single structural defects. A J Dis Child 1978;132:970-2.
8. Person S Ekbon A Granath Nordenskjold A:Parallel incidences of sudden infant death syndrome and infantile hypertrophic pyloric stenosis; a common cause? *Pediatrics*2001; 108:379-81
9. Panteli, C. 2009. New insights into the pathogenesis of infantile pyloric stenosis. *Pediatr Surg Int* 25:2;1043–1052
- 10.Baeza-Herrera, Villalobos-Castillejos, Arcos-Aponte, López-Castellanos, García-Cabello. Acta Pediátrica de México .Volumen 31, Núm. 2, marzo-abril, 2010
11. Hallam, D., et al., Pyloric size in normal infants and in infants suspected of having hypertrophic pyloric stenosis. *Acta Radiol*, 1995. 36(3): p. 261-4.
12. Guarino, N., H. Shima, and P. Puri, Structural immaturity of the pylorus muscle in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Surg Int*, 2000. 16(4): p. 282-4.
13. Chung, E., Curtis, D., Chen, G., Marsden, P. A., Twells, R., Xu, W. et al. Genetic evidence for the neuronal nitric oxide synthase gene (NOS1) as a

susceptibility locus for infantile pyloric stenosis. *Am. J. Hum. Genet.* 58, 363–370 (1996).

14. Gentile, C., et al., A possible role of the plasmalemmal cytoskeleton, nitric oxide synthase, and innervation in infantile hypertrophic pyloric stenosis. A confocal laser scanning microscopic study. *Pediatr Surg Int*, 1998. 14(1-2): p. 45-50.

15. Romeo, C., et al., Sarcoglycan immunoreactivity is lacking in infantile hypertrophic pyloric stenosis. A confocal laser scanning microscopic study. *Pediatr Med Chir*, 2007. 29(1): p. 32-7.

16. Burleigh, D.E., Ng-nitro-L-arginine reduces nonadrenergic, noncholinergic relaxations of human gut. *Gastroenterology*, 1992. 102(2): p. 679-83.

17. Malmfors, G. and F. Sundler, Peptidergic innervation in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg*, 1986. 21(4): p. 303-6.

18. Sivarao, D.V., H. Mashimo, and R.K. Goyal, Pyloric sphincter dysfunction in nNOS-/-and W/Wv mutant mice: animal models of gastroparesis and duodenogastric reflux. *Gastroenterology*, 2008. 135(4): p. 1258-66.

19. Lefebvre, R.A. and G.J. Smits, Investigation of the influence of pregnancy on the role of nitric oxide in gastric emptying and non-adrenergic non cholinergic relaxation in the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1998. 357(6): p. 671-6.

20. Peeters B, Benninga MA, Hennekam RCM. Infantile hypertrophic pyloric stenosis—genetics and syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:646–60 disponible en : http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2014/05000/Infantile_Hypertrophic_Pyloric_Stenosis___Closing.5.aspx#

21. Krogh, C., et al., Familial aggregation and heritability of pyloric stenosis. *JAMA*, citado(2010). 303(23): p. 2393-9. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1914525/>

22. Burn, S.F., et al., The dynamics of spleen morphogenesis. *Dev Biol*, 2008. 318(2): p. 303-11

23. Mitchell LE, Risch N. The genetics of infantile hypertrophic pyloric stenosis: a reanalysis. *Am J Dis Child*. 1993;147(11):1203-1211.

24. Carter CO. The inheritance of congenital pyloric stenosis. *Br Med Bull*. 1961;17:251-254. Disponible en: <http://www.researchgate.net/publication/44676413>

25. Rasmussen L, Green A, Hansen LP. The epidemiology of infantile hypertrophic pyloric stenosis in a Danish population 1950–84. *Int J Epidemiol*. 1989;18(2):413–417.

26. 4. To T, Wajja A, Wales PW, Langer JC (2005) Population demographic indicators associated with incidence of pyloric stenosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 159:520–525.
27. Mitchell LE, Risch N. The genetics of infantile hypertrophic pyloric stenosis. A reanalysis. *Am J Dis Child* 1993;147:1203
28. Cook RCM, Rickham PP. Gastric outlet obstructions. In: Rickham PP, Lister J, Irving M, editors. *Neonatal Surgery* 2nd ed. London: Butterworths; 1978. p. 33

