

Atresia de vías biliares: pronóstico a largo plazo



Autor: Gustavo Delgado Duatis

Treball d'investigació de 12 crèdits
Programa de doctorat en Cirurgia (curs 2010-2011)
Departament de Cirurgia
Universitat Autònoma de Barcelona

Directors: Javier Bueno Recio, Jesus Broto Manges,
Manel Armengol Carrasco
Convocatòria Setembre 2011

Me gustaría agradecer la ayuda recibida por todos los miembros del equipo de Cirugía Pediátrica, especialmente el Dr. Bueno y el Dr. Broto y al Dr. Armengol catedrático de Cirugía General.

Índice de contenidos

1. Introducción: Colestasis en el recién nacido y lactante.....	3
2. Revisión y actualización bibliográfica: Atresia de Vías Biliares	6
2.1. Introducción:.....	6
2.2. Etiología y patogénesis:.....	7
2.3. Manifestaciones clínicas.....	8
2.4. Diagnóstico:.....	11
2.5. Factores pronóstico.....	17
2.6. Tratamiento:.....	23
2.7. Complicaciones.....	31
2.8. Resultados a largo plazo:.....	34
2.6. Justificación del estudio:.....	37
3. Hipótesis del estudio.....	38
4. Objetivo del trabajo.....	39
5. Material y métodos.....	40
6.Resultados.....	42
7. Discusión.....	47
8. Conclusiones.....	52
9. Bibliografía.....	53

1. Introducción: Colestasis en el recién nacido y lactante.

La colestasis es un proceso en el que existe una disminución del flujo biliar, evidencia histológica de depósito de pigmentos biliares en los hepatocitos y conductos biliares, y aumento de la concentración sérica de los productos excretados en la bilis (bilirrubina, ácidos biliares, colesterol, etc). La colestasis puede deberse a la alteración de la formación de bilis por el hepatocito o a la obstrucción de su flujo en la vía biliar, intrahepática o extrahepática. Hablamos de colestasis neonatal cuando se presenta en los primeros 3 meses de vida⁴⁴.

La colestasis del lactante, con independencia de la causa, es un síndrome clínico caracterizado por ictericia, acolia total o hipocolia, y coluria, que cursa con alteración de la función hepática y elevación de la bilirrubina directa o conjugada (> 2 mg/dl) y de los ácidos biliares séricos¹.

Todo aumento de la bilirrubina directa o conjugada mayor del 15-20% de la bilirrubina total es patológico y debe ser investigado². Hay que señalar que la cifra de bilirrubina directa no se correlaciona a priori con la alteración del flujo biliar o con un diagnóstico específico.

La incidencia acumulada de todos los procesos que causan colestasis oscila entre 1/2.500 y 1/5.000 nacidos vivos, aunque la frecuencia de cada trastorno individual varía según raza, género y etnia. La frecuencia y clasificación de las principales causas de colestasis se recogen en la tabla³.

El diagnóstico diferencial de los procesos que causan colestasis en este período de la vida es difícil por la escasa expresividad del hígado y la superposición de los rasgos clínicos, datos analíticos y hallazgos histológicos.

La lista de procesos es muy extensa e incluye¹¹: anomalías estructurales, extrahepáticas e intrahepáticas, que causan obstrucción al flujo biliar, y causas infecciosas, tóxicas o metabólicas que alteran los mecanismos de síntesis y excreción de las sales biliares.

<i>Enfermedad</i>	<i>Edad de inicio</i>	<i>Características clínicas</i>	<i>Prueba diagnóstica</i>	<i>Tratamiento</i>
Hiperbilirrubinemia no conjugada				
Enfermedad hemolítica	Nacimiento a 2 días	Ictericia grave, temprana	Coombs positivo	Fototerapia, transfusión de intercambio Fototerapia
Ictericia fisiológica	3-7 días	Aumenta con el estrés neonatal	Inespecíficas	
Ictericia por leche materna	1-8 semanas	Benigna	Inespecíficas	Suspender lactancia materna ± fenobarbital
Trastornos hemolíticos congénitos	1-8 semanas	Progresiva	Fragilidad eritrocitaria, pruebas específicas para niveles de DG6P o cinasa de piruvato	Variable, de apoyo
Metabólica	1-8 semanas	Variable	Específicas para la enfermedad (p. ej., Crigler-Najjar, hipotiroidismo)	Específico para la enfermedad
Hiperbilirrubinemia conjugada				
Síndrome de bilis espesa	1ª semana	Trastornos hemolíticos con transfusión de intercambio	Ultrasonografía	De apoyo ± irrigación biliar
Infecciones bacterianas	1ª semana	Signos de sepsis	Hemocultivo + US	De apoyo
Causa vascular	1ª semana	Choque; cardiopatía congénita	US, ecocardiograma	De apoyo
Atresia biliar	Después de la 1ª semana	Por lo demás está bien	US, biopsia hepática, gammagrafía con HIDA, colangiograma abierto	Portoenterostomía de Kasai
Quiste del colédoco	Después de la 1ª semana	Puede haber sepsis, masa palpable	US, gammagrafía con HIDA, colangiograma abierto	De apoyo/reconstrucción
Escasez de vías biliares	Después de la 1ª semana	La forma sindrómica se relaciona con síndrome de Alagille	US, biopsia hepática, gammagrafía con HIDA, colangiograma abierto	De apoyo/ácido ursodesoxicólico
Metabólica	Después de la 1ª semana	Varía con el síndrome, galactosemia, deficiencia de antitripsina alfa ₁ , tirosinemia, fibrosis quística	Tamiz metabólico, gammagrafía con HIDA, tal vez requiera colangiograma abierto	Específico para el síndrome
Infección	Después de la 1ª semana	Enfermedad general	Detección de TORCH, gammagrafía con HIDA, biopsia hepática, tal vez colangiograma abierto	Específico para el síndrome
Nutrición parenteral total	Después de la 1ª semana	Síndrome de intestino corto, enterocolitis necrosante	Ninguna específica, US, biopsia hepática, gammagrafía con HIDA	Alimentación enteral
Idiopática	Después de la 1ª semana	Enfermedad sistémica	Biopsia hepática, US; gammagrafía con HIDA	De apoyo

DG6P, deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato; HIDA, ácido hepatoiminodiacético; US, ultrasonografía.

En todo recién nacido con ictericia prolongada (más de 15 días) es preciso descartar colestasis mediante la determinación de bilirrubina directa⁴. La ictericia es clínicamente evidente en el recién nacido con cifras de bilirrubina superiores a 5 y a 2-3 mg/dl en el niño mayor. Si estamos frente a una colestasis, la investigación debe determinar la intensidad de la disfunción hepática y excluir, lo más rápidamente posible, los procesos que aunque comprometan la vida son potencialmente tratables (cuadros infecciosos, enfermedades endocrinológicas y metabólicas) e identificar las anomalías quirúrgicas del árbol biliar: quiste de colédoco, atresia de vías biliares extrahepáticas, perforación espontánea de la vía biliar, cálculos, etc.



Atresia de vías biliares, imagen intraoperatoria:
La vesícula reducida a un cordón fibroso.
Hígado fibrótico y colestásico.

Una de las causas de especial importancia es la Atresia de Vías Biliares pues si no se detecta a tiempo y se realiza el tratamiento quirúrgico están abocados a fallo hepático y la única opción es el trasplante²⁰.

Con el presente trabajo pretendemos realizar una revisión de la atresia de vías biliares y una puesta al día de las últimas novedades, describir los resultados a largo plazo del H. Vall d'Hebrón, sacar conclusiones de nuestra experiencia e intentar mejorar trasladando los datos de estudios similares a nuestra población para homogeneizar nuestra forma de actuar a la de la evidencia y experiencia clínica de otros centros.

2. Revisión y actualización bibliográfica: Atresia de Vías Biliares

2.1. Introducción:

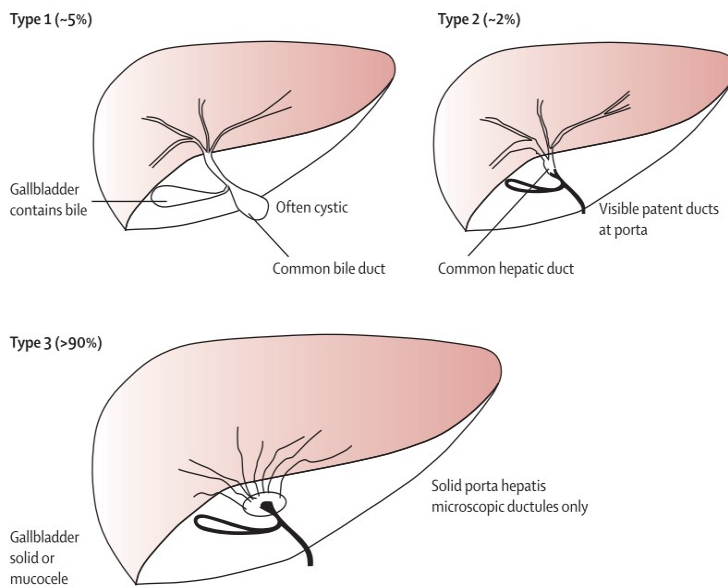
La atresia de vías biliares es una colangiopatía obstructiva neonatal, consecuencia de un proceso inflamatorio destructivo idiopático que afecta a los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos; esto conlleva a una fibrosis y obliteración del tracto biliar con obstrucción del flujo y posterior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

	Estimated frequency
Splenic malformation (eg, polysplenia, asplenia, double spleen)	100%
Situs inversus	37%
Predoduodenal portal vein	40%
Intestinal malrotation	60%
Absent inferior vena cava	70%
Cardiac anomalies (eg, ventricular septal defect, atrial septal defect, hypoplastic left heart)	45%
Pancreatic anomalies (eg, annular pancreas)	11%

La atresia de vías biliares es una entidad poco frecuente, se estima que afecta a 1 de cada 12.000 nacidos vivos en España, siendo más frecuentes en países asiáticos⁵. Sin embargo, es la causa más frecuente de ictericia neonatal obstructiva extrahepática y la causa más frecuente de trasplante hepático pediátrico de forma aislada.

Se han identificado dos fenotipos clínicos^{22,23}:

1. Aislada. Supone el 70-80% de los casos. Sin otras anomalías asociadas.
2. Asociada a otras alteraciones extrahepáticas: Poliesplenia, anomalías de la vena porta (vena porta predoduodenal), malrotación, situs inversus y cardiopatía congénita. Representa el 15-30 % de los casos y presentan peor pronóstico.



Tipos de atresia de vías biliares.
Davenport M. Biliary atresia. Semin. Pediatr. Surg. 2005 Feb;14(1):42-48.

2.2. Etiología y patogénesis:

La etiología y patogénesis de la atresia de vías biliares se desconoce, aunque se ha relacionado con varios mecanismos que actuarían en el período perinatal (*ver figura 1*)^{34,62}:

1.Viriasis prenatal. Virus como el reovirus tipo 3, rotavirus grupo C, o el citomegalovirus actuarían produciendo una agresión al tracto biliar, favoreciendo el proceso inflamatorio y la obstrucción biliar sin jugar un papel clave etológico por si solos. No se observan diferencias significativas en cuanto a la distribución de los pacientes según los meses de nacimiento. Se ha referido una mayor incidencia entre los niños pretérminos y con bajo peso al nacimiento.

2.Factores genéticos. No se trata de una enfermedad hereditaria, pero se ha descrito una asociación con determinados antígenos del sistema de histocompatibilidad: HLA B12 y otros haplotipos: A9-B5 y A28-A35.

3.Factores inmunológicos. Diferentes estudios apuntan a una vulnerabilidad inmunogenética en la patogénesis de la atresia de vías biliares ante factores precipitantes como los virus.

El *HGF* (*hepatocyte growth factor*) es un potente mitogeno para la maduración de los hepatocitos en cultivos primarios y parece que es la clave para la regeneración y proliferación después del daño hepático. La elevación en plasma y hígado de los niveles de HGF parece jugar un papel en la progresión de

la cirrosis hepática en los pacientes con atresia de vías biliares. HGF actuaría protegiendo, probablemente a través de la inducción de la proliferación de hepatocitos, durante el desarrollo de la cirrosis hepática causada por la atresia de vías biliares¹¹.

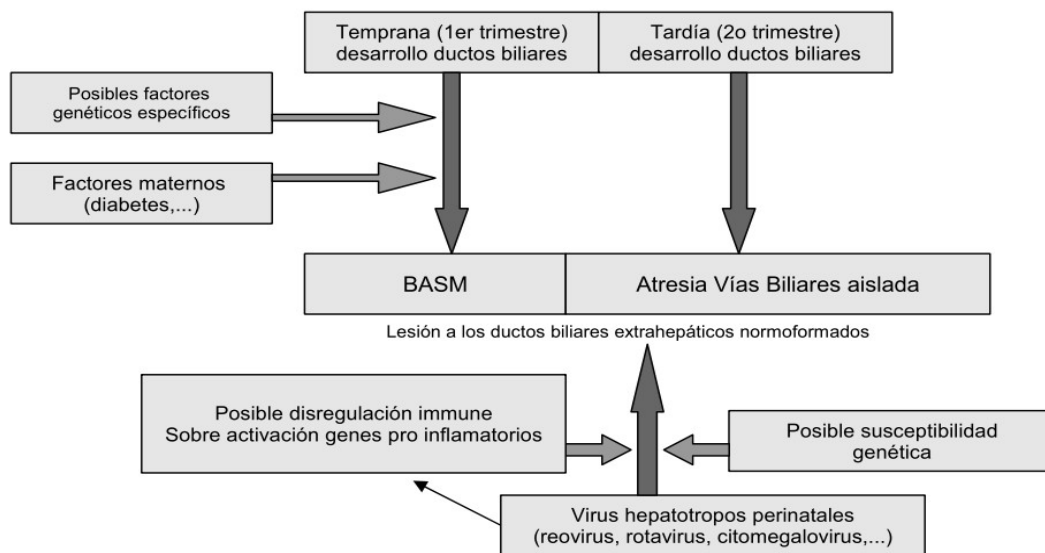


Figura 1: Posibles causas atresia vías biliares
BASM=Biliary atresia splenic malformation syndrome

2.3. Manifestaciones clínicas

Presentan normalmente, un peso al nacimiento adecuado, sin antecedentes gestacionales de interés. Se observará ictericia, hipocolia o acolia por lo general en las siguientes semanas y coluria.

En la exploración abdominal, la hepatomegalia constituye el signo más constante y precoz. Esta es dura y firme.

En aquellos niños en los que el diagnóstico se ha retrasado o en los que la cirugía no ha conseguido restablecer el flujo biliar hay una marcada progresión de la disfunción hepática con el desarrollo de una cirrosis biliar secundaria. Clínicamente los pacientes presentan un estancamiento pondo-estatural derivado de la malabsorción y una coloración ictérico-verdínica. Ocasionalmente puede

aparecer prurito, en ocasiones refractario al tratamiento médico convencional, como otro signo de colestasis.

En la exploración abdominal destaca la hepatomegalia de consistencia dura y la esplenomegalia como signo de hipertensión portal.

	Typical concentration at presentation	Normal range
Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	>100	<20
Alkaline phosphatase (IU/L)	>600	<500
γ -glutamyl transferase (IU/L)	>100 IU/L	20–40
Aspartate aminotransferase (U/L)	80–200	15–40
Alanine aminotransferase (U/L)	80–200	10–55
Albumin (g/L)	Normal at presentation	37–56
Prothrombin time (s)	Normal at presentation	9–13
Bilirubin, alkaline phosphatase, and γ -glutamyl transferase are raised, indicating cholestasis, but hepatic synthetic function is usually normal.		

No hay ningún dato analítico patognomónico, suelen presentar: hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina directa (más de 2,0 mg/dl o superior al 15% de la bilirrubina total).

Aumento de las transaminasas (alanino aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]), este ascenso puede ser muy discreto.

Elevación de la gammaglutamil transpeptidasa (GGT) de forma muy marcada desde el inicio del cuadro, superando en 3 el valor normal de referencia.

Elevación de los niveles de fosfatasa alcalina.

Normalidad o leve alteración de la función de síntesis hepática. Si hay alteración de las pruebas de coagulación se debe a una malabsorción de vitamina K que se resuelve con la administración parenteral de la misma.

En conclusión, debemos poner especial interés en una serie de criterios establecidos por Alagille, Elliot y Odievre cuya aplicación estricta permite el diagnóstico en un 80% de los casos de las colestasis de origen extrahepático¹⁶.

Estos criterios de tipo anamnésicos son los siguientes:

- a) peso al nacimiento normal
- b) acolia de inicio precoz
- c) permanencia de la acolia sin variación durante diez días consecutivos
- d) hígado grande y duro a la palpación.

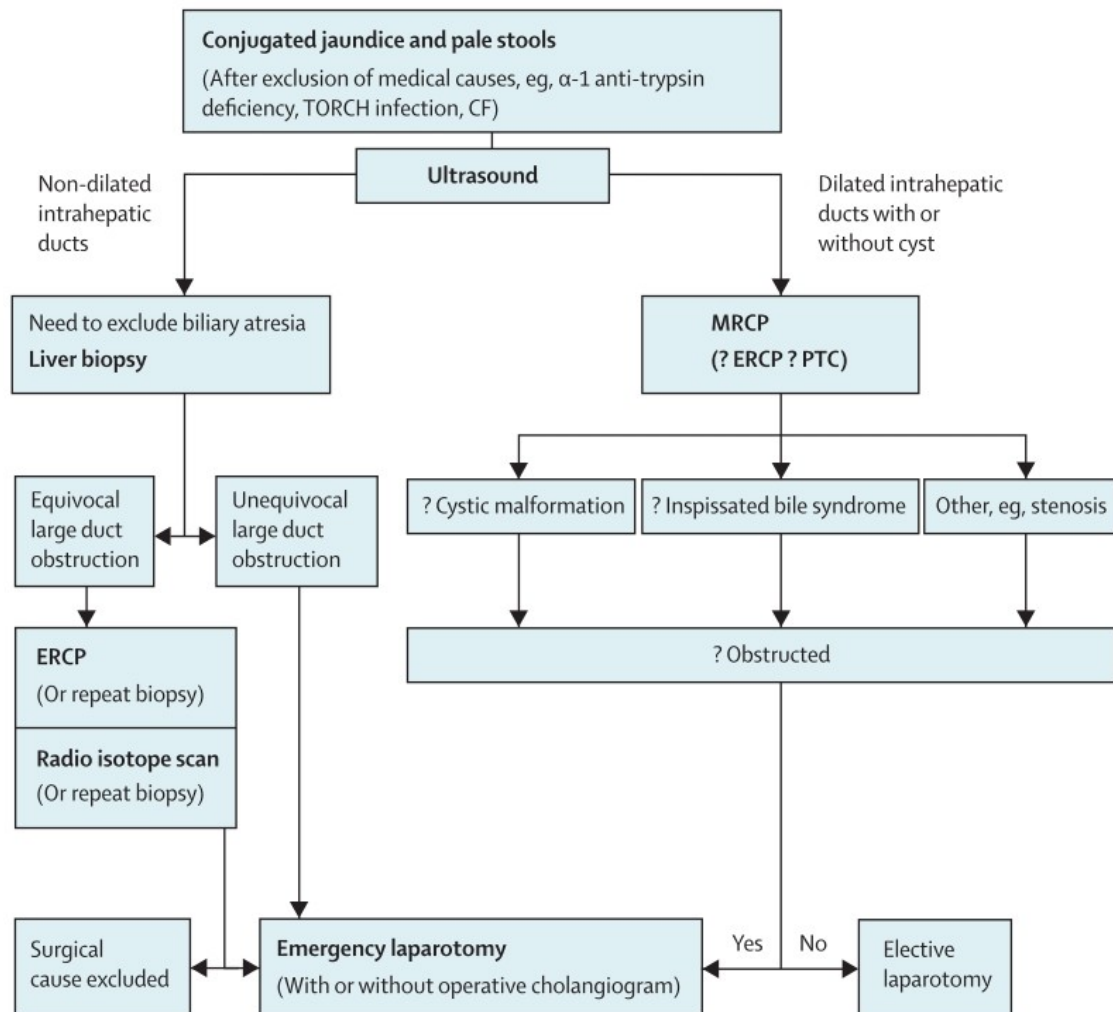
Posteriormente, a lo largo de la evolución se observará un aumento progresivo de la bilirrubina directa y de las transaminasas (glutamicopirúvica [ALAT] y glutamicooxaacética [ASAT]) y de la GGT. Deterioro de la capacidad de síntesis hepática con hipoalbuminemia y disminución de los factores de la coagulación. Déficit de vitaminas liposolubles (A, E, D y K).

De especial relevancia en esta población es la Hipertensión Portal con desarrollo de episodios de sangrado gastrointestinal y trombocitopenia secundaria a hiperesplenismo.

2.4. Diagnóstico:

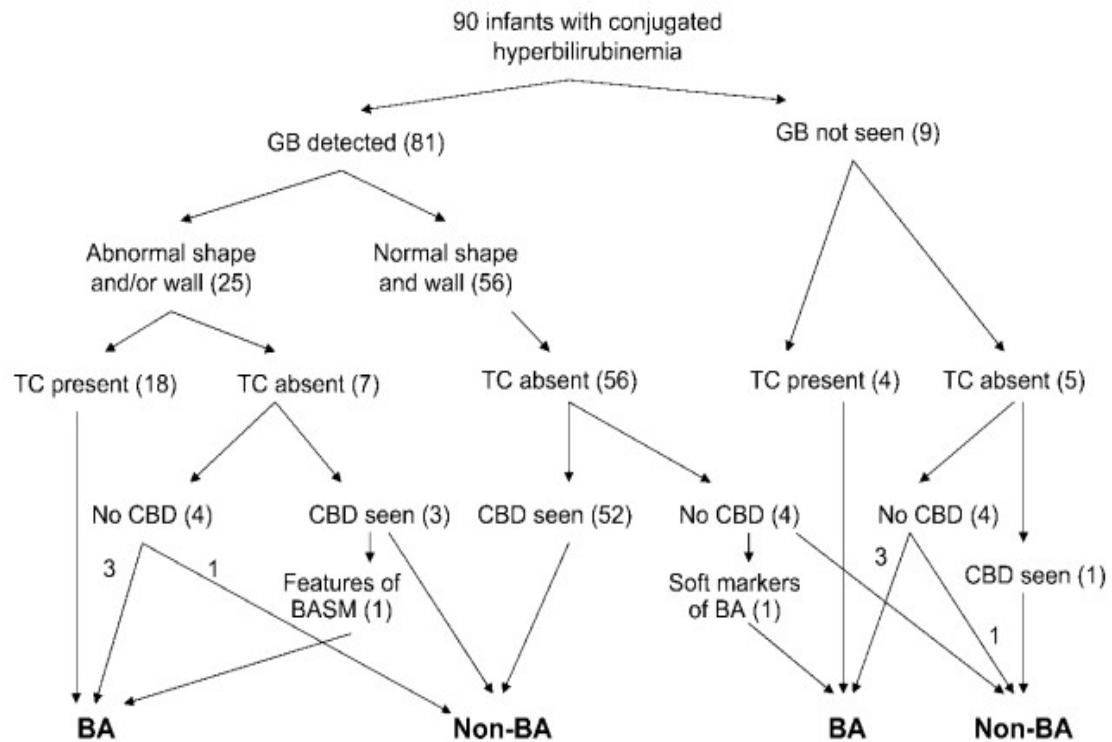
En todo niño con ictericia que sobrepase los 14 días de vida debe investigarse la presencia de bilirrubina directa en sangre y orina para conseguir un *diagnóstico diferencial* lo más precoz posible entre colestasis de origen extrahepático y por tanto susceptibles de tratamiento quirúrgico⁶, de las de tipo intrahepático. Debemos pensar en primer lugar en la atresia de vías biliares, ya que es una causa de colestasis neonatal en la que el diagnóstico precoz es fundamental para indicar una intervención quirúrgica temprana y obtener un pronóstico más favorable^{13,48,49}.

24.1. Ecografía hepatobiliar

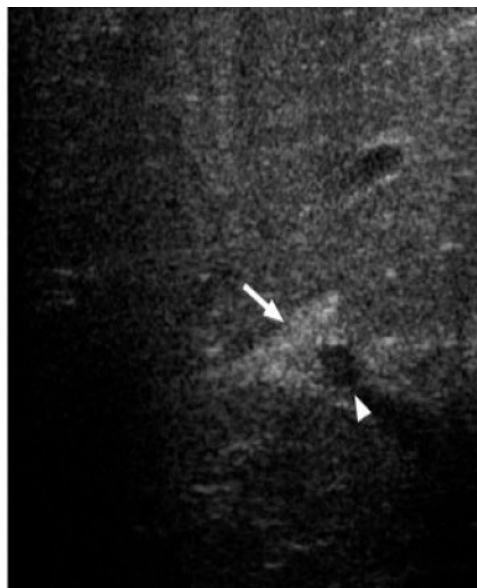
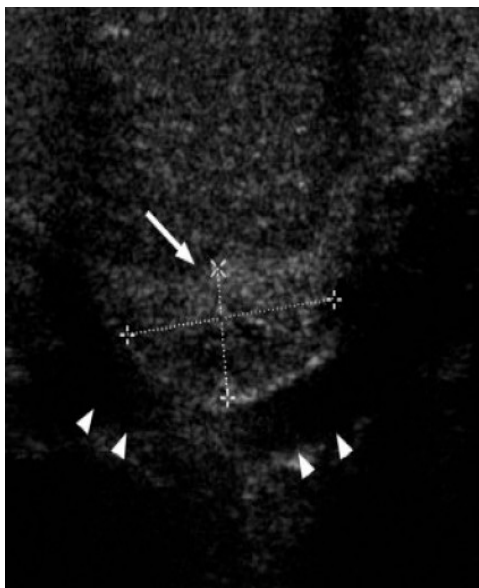


ALGORITMO DIAGNÓSTICO ATRESIA VÍAS BILIARES

TORCH=toxoplasmosis, otros agentes, rubeola, citomegalovirus y herpes simplex. CF=fibrosis quística. MRCP=colangiopancreatografía RM. ERCP=endoscopic retrograde cholangiopancreatography. PTC=percutaneous transhepatic cholangiography.
Davenport M. Biliary atresia. Semin. Pediatr. Surg. 2005 Feb;14(1):42-48.



BASM=BA splenic malformation syndrome. GB= gallbladder (vesícula) CBD= conducto biliar común
Humphrey TM, Stringer MD. *Biliary atresia: US diagnosis*. Radiology. 2007 Sep;244(3):845-851.



Signo del cordón triangular: aumento de ecogenicidad (flecha) anterior a la bifurcación de la vena porta (triángulos)

La

ecografía es una prueba diagnóstica de gran utilidad que permite diferenciar la atresia de vías biliares casi con una seguridad del 98% de otras causas de colestasis, como quiste de colédoco, litiasis, etc⁷. Valora:

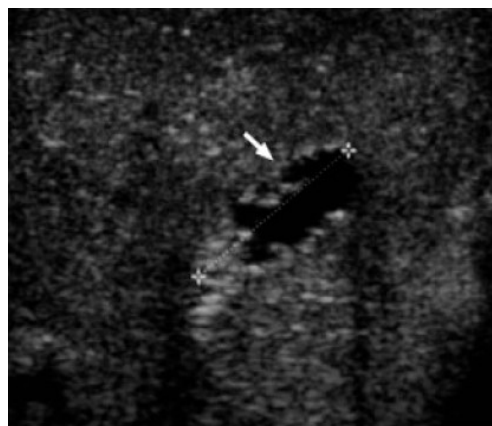
1. La ausencia o hipoplasia de la vesícula biliar y la falta de contractilidad de ésta.

La exploración debe efectuarse tras un período de ayuno. La ausencia de vesícula y de visualización del colédoco orientan a la atresia de vías biliares extrahepáticas, diagnóstico que debe ser confirmado con otras técnicas de imagen y/o con biopsia hepática, ya que la ecografía nunca puede confirmar o descartar totalmente la atresia biliar.

2. El signo del cordón triangular:^{19,45} cono de fibrosis en forma tubular o de triángulo remanente del árbol biliar extrahepático en la AVB, con aumento de ecogenicidad anterior a la bifurcación de la vena porta. Este signo tiene una sensibilidad del 73% y una especificidad del 100%.

3. Ecografía-Doppler: permite evaluar signos de hipertensión portal (a partir de las 8 semanas de vida), malformaciones vasculares, existencia de flujo portal (hepatofugal o hepatopetal) e índice de resistencia arterial.

4. Descartar otras malformaciones - síndrome esplénico asociado (*Davenport et al*): la AVB puede ir asociada de poliesplenía, situs inversus, ausencia de vena cava inferior y otras alteraciones cardiovasculares.



Pequeña y anómala vesícula biliar en AVB, pared irregular y forma extraña.

Los hallazgos con más sensibilidad y especificidad, respectivamente, en el diagnóstico de atresia de vías biliares son el signo del cordón triangular (73% y 100%), vesícula con pared anómala (91% y 95%) y forma extraña (70% y 100%) y ausencia de conducto biliar común (93% y 92%). El diámetro de la arteria hepática es significativamente mayor en niños con AVB que los sanos (2.2 mm +/- 0.59 vs 1.6 mm +/- 0.40, $p < 0,01$) pero los diámetros de la vena porta al diagnóstico

no son significativamente diferentes.

US Feature	Sensitivity (%) [*]	Specificity (%) [*]	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)
Absent gallbladder	23 (11, 43)	97 (87, 99)	78	72
Gallbladder < 19 mm	61 (39, 80)	84 (72, 92)	61	84
Abnormal gallbladder shape	70 (47, 86)	100 (92, 100)	100	89
Irregular gallbladder wall	91 (70, 98)	95 (85, 99)	88	96
TC sign	73 (54, 87)	100 (93, 100)	100	88
Absent CBD	93 (76, 99)	92 (81, 97)	85	96
Enlarged liver	43 (26, 62)	93 (83, 98)	76	77
Abnormal spleen size	37 (21, 56)	98 (89, 100)	92	76
Polysplenia	10 (3, 28)	100 (93, 100)	100	69
Interrupted inferior vena cava	17 (6, 35)	100 (93, 100)	100	71

^{*} Data in parentheses are 95% confidence intervals.

2.4.2. Gammagrafía hepatobiliar (*ácido diisopropiliminodiacético, marcado con tecnecio-99*)

La utilidad de la gammagrafía hepática con derivados del ácido iminodiacético marcados con tecnecio-99m radica en la demostración de la permeabilidad del sistema biliar si se comprueba el paso del trazador al intestino. La sensibilidad de esta prueba es aproximadamente del 82%, con una especificidad del 91%. La ausencia de excreción no es diagnóstica de atresia biliar, sino que indica la necesidad de otros estudios para excluir la obstrucción anatómica. Se recomienda la realización de la prueba tras 5 días de tratamiento con fenobarbital (5 mg/kg/día). Presenta un 10% de falsos positivos y negativos, necesita mucho tiempo y su realización puede retrasar el diagnóstico, por lo que a pasado al desuso por buenos ecografistas. En pacientes con atresia biliar, por lo menos al inicio del cuadro, la función parenquimatosa no está comprometida y la captación es normal, aunque no hay excreción al intestino. Por el contrario, en la hepatitis neonatal hay un retraso en la captación por la disfunción hepatocelular y

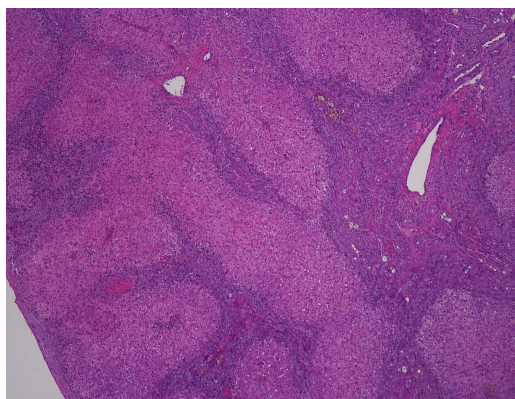
sí hay excreción al intestino, aunque puede estar retrasada.

La visualización del radioisótopo marcado en el intestino a las 24 h de iniciada la prueba confirma la presencia de conductos biliares y excluye la existencia de atresia de vías biliares.

2.4.3. Biopsia hepática

La biopsia hepática percutánea es el procedimiento más eficaz y definitivo en la valoración de un paciente con colestasis. Es una técnica diagnóstica muy útil que puede hacerse con seguridad en los lactantes de cualquier edad con sedación intravenosa y adecuada monitorización.

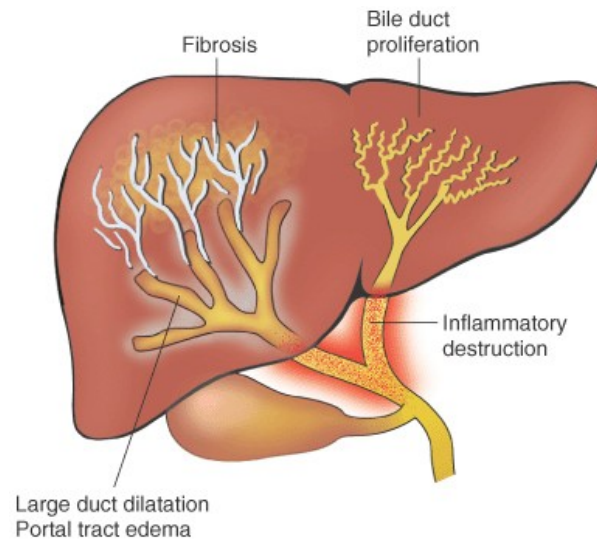
Zerbini publicó el 100 % de sensibilidad y el 76 % de especificidad de la biopsia hepática para el diagnóstico de atresia. En niños de más de 6-9 semanas de edad el diagnóstico de atresia puede hacerse con seguridad en el 80-90% de los casos¹⁴.



El diagnóstico es más difícil en los menores de esa edad, ya que no ha habido suficiente tiempo para que los cambios histológicos característicos de la atresia biliar (proliferación ductulillar, agrandamiento del espacio porta con escaso infiltrado inflamatorio, fibrosis portal, tapones biliares, estasis biliar en los canalículos y escasa afectación lobulillar) sean manifiestos. En estos pacientes puede ser necesario repetir la biopsia después de algunas semanas para excluir la obstrucción biliar.

Cirrosis micronodular con patrón morfológico compatible con atresia de vías biliares extrahepáticas

Además, la biopsia hepática puede sugerir un trastorno metabólico o una enfermedad de depósito como causa del cuadro de colestasis.

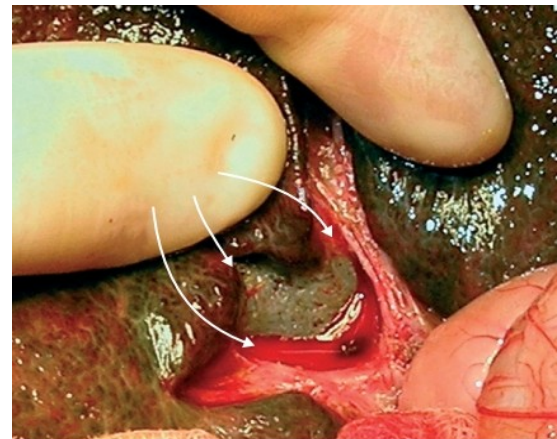


2.4.4. Colangiografía (intraoperatoria o colangioRM).

La visualización de la vía biliar extrahepática puede ser necesaria para confirmar los diagnósticos de atresia de vías biliares extrahepáticas o quiste de colédoco y es una de las mejores pruebas si existe vesícula o alguna porción de vía biliar extrahepática canalizable⁶⁵.

2.4.5. ColangioRMN

Recientemente se está utilizando la colangiorresonancia que, aunque exige anestesia, presenta menor riesgo que las técnicas anteriores. Dibujan el árbol biliar, permitiendo la visualización de la vía biliar extrahepática. Puede ser determinante para el diagnóstico, cuando los hallazgos histológicos no son característicos¹¹.



Atresia de vías biliares extrahepática completa

2.5. Factores pronóstico

Existen numerosos **factores pronóstico** que influyen drásticamente en el resultado de la cirugía, entre los 3 factores clásicos y más importantes^{15,8}:

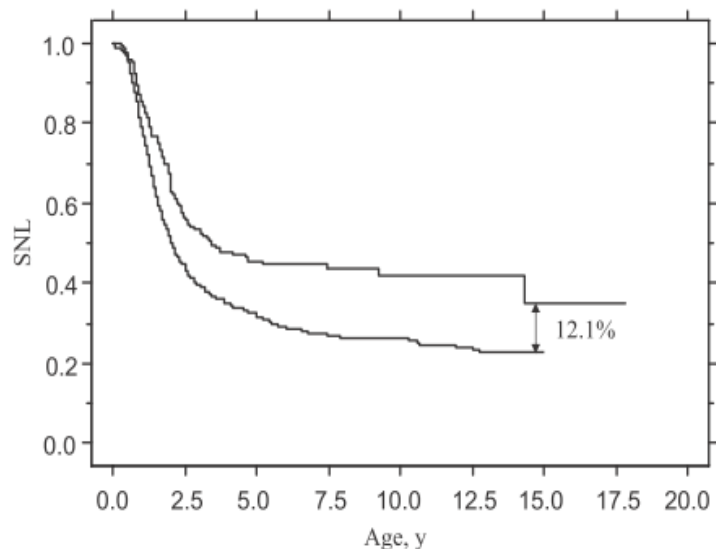
1. Edad en la que se realiza la cirugía.⁵⁸

Aunque muchos estudios han demostrado mejorías en los resultados en términos de aclaramiento de bilirrubina y supervivencia con hígado nativo en relación con la edad en que se interviene; la edad de corte a partir de la cual empeora claramente el pronóstico no se llega a concretar⁴⁷.

Mientras algunos apuntan que antes de los 100 días la edad del paciente no juega un papel determinante en el pronóstico de la intervención⁴⁶ otros afirman que si el kasai se realizase antes de los 46 días de vida se ahorrarían un 5,7% de todos los trasplantes hepáticos anuales en menores de 16 años en Francia³².

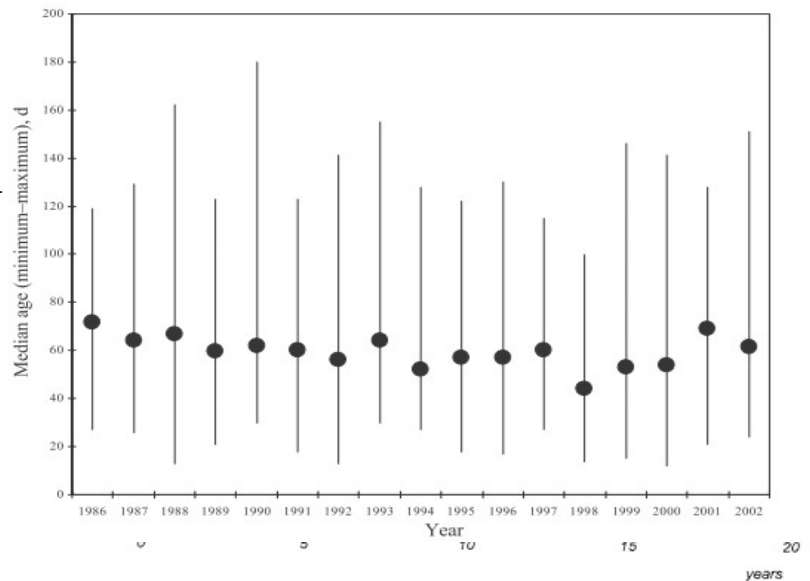
Comparación en la supervivencia con hígado nativo a los 15 años entre pacientes con **kasai realizado < 45 días o > 45 días** de vida. La comparación entre los 2 grupos demuestra que hay una diferencia de un 12.1% en la supervivencia a los 15 años

Serinet M, Wildhaber BE, Broué P, Lachaux A, Sarles J, Jacquemin E, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):1280-1286.



Edad de la intervención de Kasai desde 1986 a 2002. No se observó variación significativa en la edad del Kasai en los 17 años del estudio.

Serinet M, Wildhaber BE, Broué P, Lachaux A, Sarles J, Jacquemin E, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):1280-1286.



Pero no debemos olvidar que aunque la edad es un factor pronóstico para la eficacia del procedimiento que incluso en pacientes mayores a 100 días sigue dando buenos resultados a medio plazo⁶¹.

2. Histología:

En la AVB, las longitudes máximas de las estructuras biliares de los espacios porta y su número y la menor proliferación están relacionadas directamente con el pronóstico de la enfermedad^{30,38,39,51}.

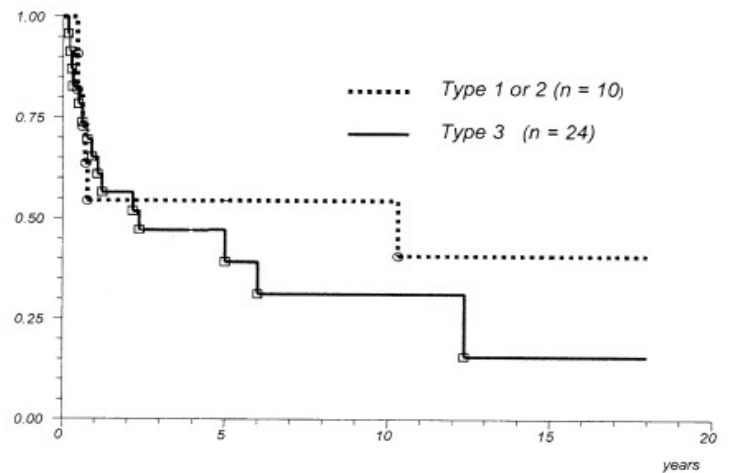
También es muy influyente el tipo de atresia de vías biliares según la clasificación anteriormente citada en la introducción (1,2, 3)

Curva de supervivencia por **tipo de atresia de vías biliares**

Clasicamente se distinguen entre formas corregibles (tipo I y II) y no corregibles (tipo III). [Ver dibujo introducción]

Davenport M, Puricelli V, Farrant P, Hadzic N, Mieli-Vergani G, Portmann B, et al. The outcome of the older (> or =100 days) infant with biliary atresia. J. Pediatr. Surg. 2004 Apr;39(4):575-581.

Probability of survival

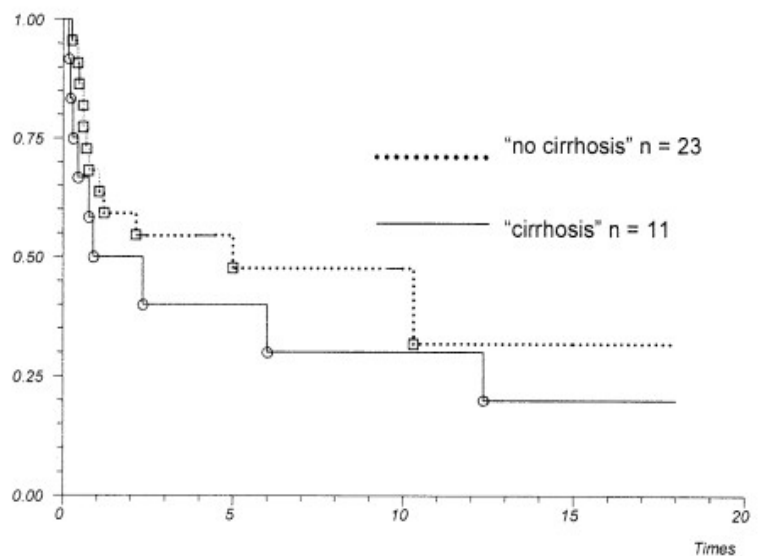


Curva de supervivencia según **grado de cirrosis** en biopsia hepática durante Kasai.

Una mayor evolución de la cirrosis conlleva un peor pronóstico.

Davenport M, Puricelli V, Farrant P, Hadzic N, Mieli-Vergani G, Portmann B, et al. The outcome of the older (> or =100 days) infant with biliary atresia. J. Pediatr. Surg. 2004 Apr;39(4):575-581

Probability of survival



3. Experiencia quirúrgica:

Desde lejos, uno de las más importantes variables es la experiencia del cirujano y del centro quirúrgico. Tres estudios, dos en Gran Bretaña y otro en Francia, han demostrado sin margen a duda que los resultados a corto y largo plazo de los niños con atresia tratados quirúrgicamente se relacionan estrechamente con la experiencia adquirida.

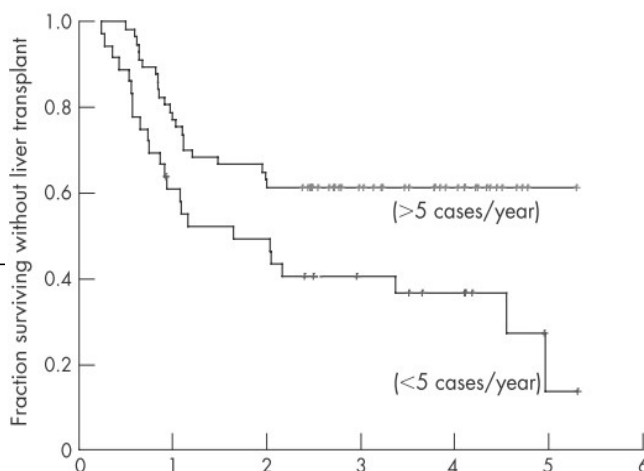
La aplicación del trasplante hepático⁵⁰ pediátrico como segundo estadio del tratamiento de las atresias cambió la óptica de apreciación de este problema, haciendo especialmente importantes una serie de puntos en la técnica inicial, incisión, longitud de la Y de Roux y el en seguimiento posterior, nutrición, vitaminoterapia, tratamiento medicamentoso que aconsejan la orientación inicial de estos pacientes hacia centros donde pueda dárseles un tratamiento y un seguimiento encaminados a la mejor solución de su problema.

En el último estudio británico llevado a cabo por la *British Paediatric Surveillance Unit (BPSU)* entre

British Paediatric Surveillance Unit study of biliary atresia. Lancet 2000;355:25–29

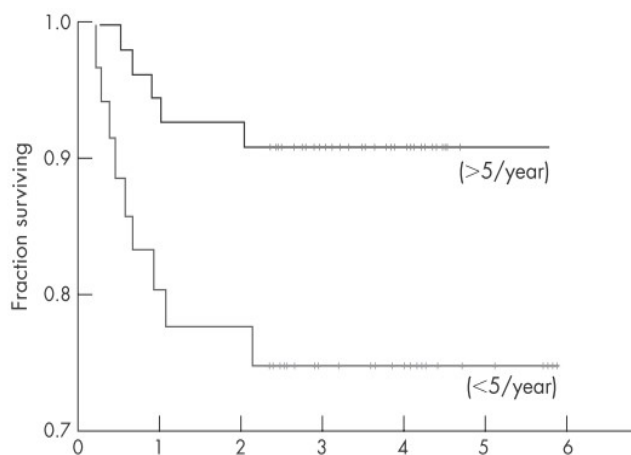
Curva de supervivencia con **hígado nativo** en pacientes con atresia de vías biliares agrupados por centro donde se realiza Kasai (<5 casos/año; >5 casos/año).

Se observa mejores resultados en centros con mayor experiencia.



1993-1995, se estudia 93 casos de atresia de vías biliares tratados en 15 centros diferentes concluyendo que el único factor predictivo estadísticamente significativo

para la supervivencia es la experiencia del equipo quirúrgico; por lo que desde nuestro servicio debemos promover que intervenciones de alto nivel de complejidad como la que relatamos se realicen únicamente en centros con mucha experiencia en la materia.



British Paediatric Surveillance Unit study of biliary atresia. Lancet 2000;355:25–29

Curva de **supervivencia global** en pacientes con atresia de vías biliares agrupados por centro donde se realiza Kasai (<5 casos/año; >5 casos/año).

Se observa mejores resultados en centros con mayor experiencia.

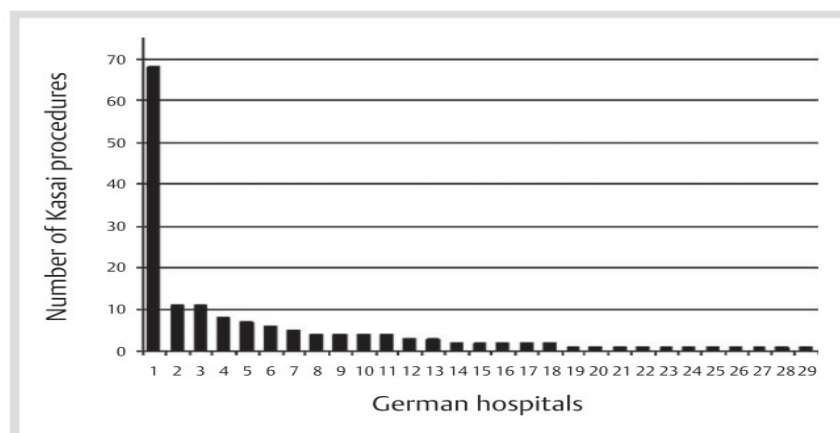
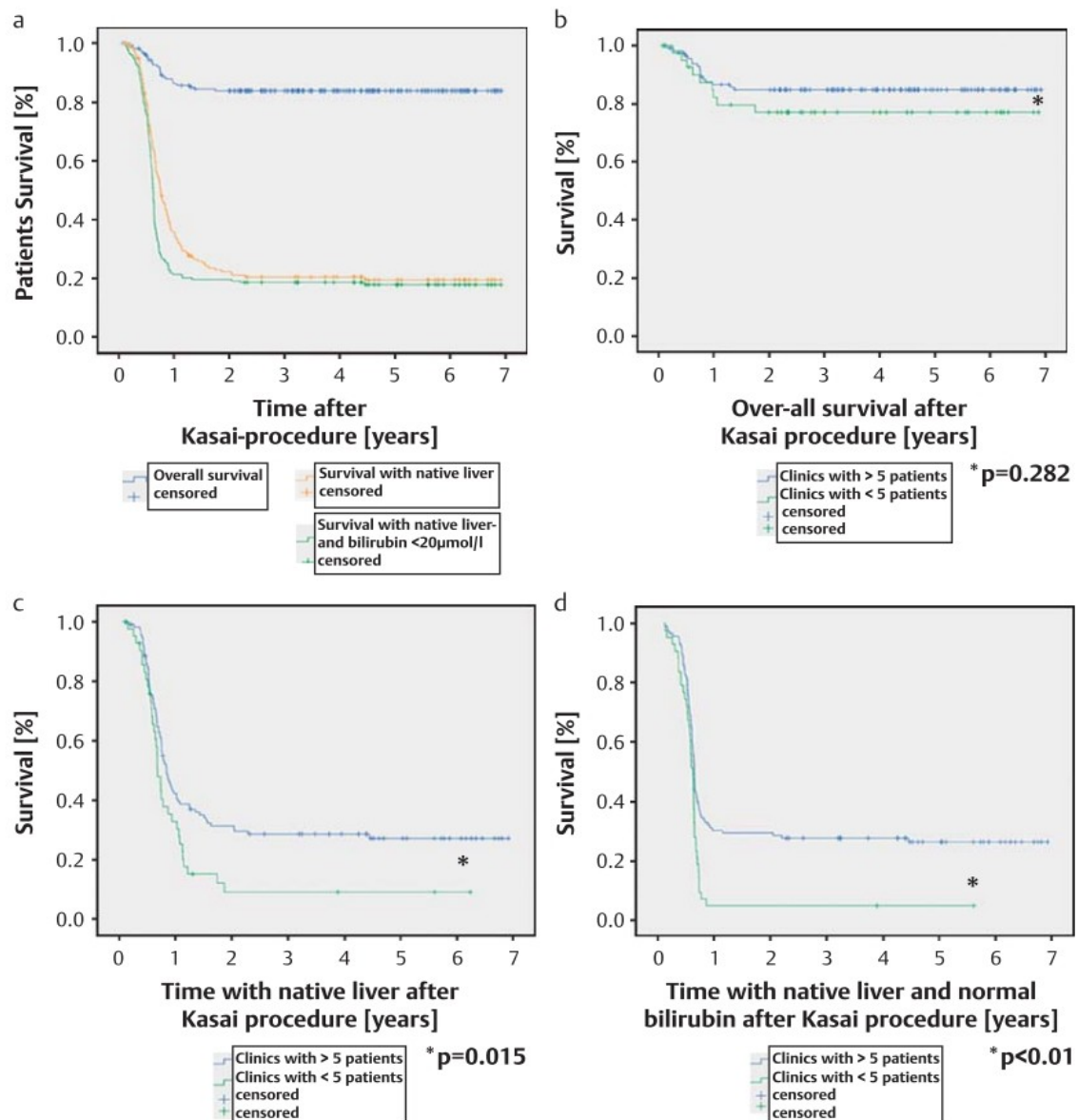


Fig. 2 29 clinics performed 159 Kasai procedures. The majority have a low caseload with only 1 or 2 cases per 5 years.



J. Leonhardt et al. Biliary Atresia: Lessons Learned from the Voluntary German Registry Eur J Pediatr Surg 2011; 21: 82 – 87

En centros multidisciplinarios familiarizados con la AVB se observó un menor tiempo para llegar al diagnóstico, un descenso de bilirrubina más rápido y prolongado, mayor supervivencia de hígado nativo, mayor supervivencia global, menor tasa de trasplante y menor trasplante en edades precoces, más comodidad de la familia (siempre mismo equipo interlocutor) y menor número de complicaciones (precoces y tardías).

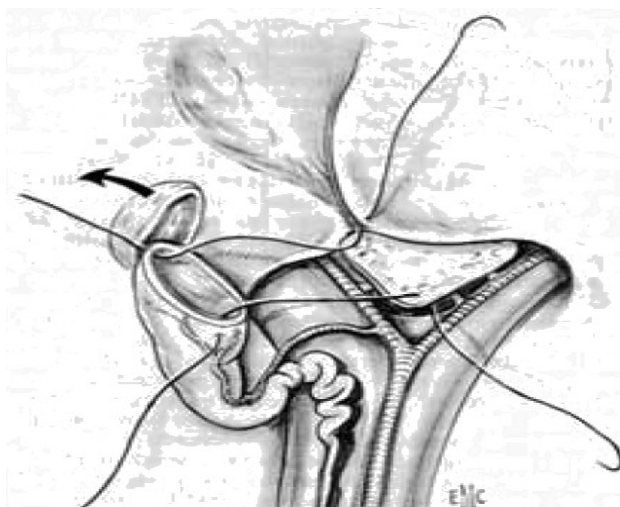
2.6. Tratamiento:

Para llegar a este diagnóstico de presunción, se ha venido realizando hasta ahora un serie de pruebas que con el paso del tiempo se han simplificado y normalizado permitiendo en la actualidad en un poco más de unas semanas, tomar o no la decisión quirúrgica con un grado aceptable de fiabilidad.

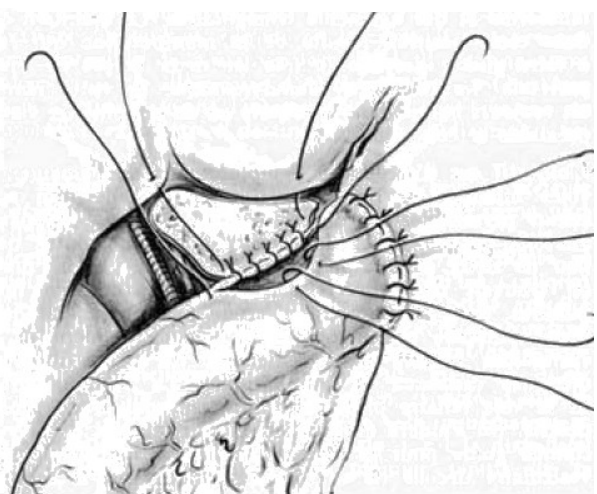
Si el informe anatomopatológico y los hallazgos clínicos y radiológicos orientan hacia una atresia de vías biliares extrahepáticas, desde el año 1972 efectuamos una corrección tipo Kasai tan pronto como es posible.

La primera publicación de su técnica la hizo Kasai en la revista japonesa Shujutsu en 1959, pero la intervención fue conocida en el mundo en los años 60 a través del Journal of Paediatric Surgery y desde entonces comenzó a utilizarse prácticamente en todos los servicios de Cirugía Pediátrica.

Hasta pasados unos años, conseguida ya una difusión mundial y un adecuado conocimiento de la técnica, no pudieron empezar a cuantificarse con exactitud los resultados, debido probablemente a de los diversos criterios valorativos sobre la excreción biliar.



hepatoportocolecistostomía,
ya en desuso por su baja o nula efectividad
Valayer J, Chardot C: Atrésie des voies biliaires.
Encycl Méd Chir



Hepatoporto-enterostomia (intervención de kasai)
Valayer J, Chardot C: Atrésie des voies biliaires.
Encycl Méd Chir

Con anterioridad a esta fecha, si vesícula y colédoco eran permeables se practicaba una hepatoportocolecistostomía, ya en desuso por su baja o nula efectividad.

A partir del 1985, con la puesta a punto del trasplante hepático pediátrico, que soluciona teóricamente de un modo definitivo la hepatopatía, llegó incluso a cuestionarse por algunos acreditados autores, la utilidad de la intervención de Kasai, preconizando en la atresia de vías biliares una inclusión inmediata en la lista de espera de trasplantes para estos pacientes²⁷.

Parece evidente que la simple lectura de la operación de Kasai en las diferentes publicaciones que de ella se han hecho, no es suficiente para captar los detalles de una técnica de por sí compleja y en la cual los buenos resultados pueden depender de gestos aparentemente insignificantes³⁵.

Para empezar, es imprescindible disponer de un campo cómodo, para lo cual se efectúa una laparotomía transversa supraumbilical arqueada, un través de dedo aproximadamente sobre el borde hepático, que evitará que las asas intestinales se adhieran a la cicatriz, y que en caso necesario, podría ser empleada en el trasplante. Se libera ambos lóbulos hepáticos de sus elementos suspensorios, y se exterioriza parcialmente el hígado fuera del abdomen, exponiendo su cara inferior mediante una leve rotación sobre su eje transversal. El campo así obtenido es idóneo para comenzar la disección del hilio hepático aunque existen detractores argumentando que aumenta las adherencias en un posterior trasplante.

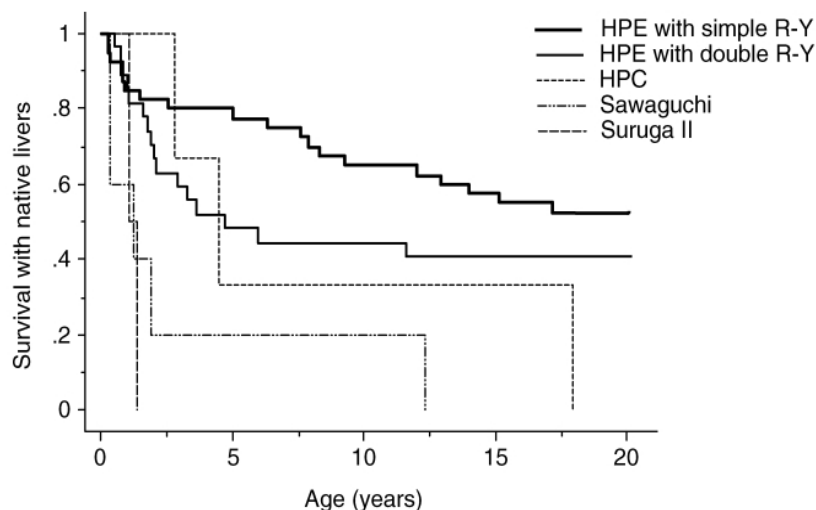
Como paso previo, se realiza una biopsia de ambos lóbulos y puede realizarse una colangiografía perioperatoria si existe vesícula o alguna porción de vía biliar extrahepática canalizable.

La localización del punto exacto de actuación, en el parénquima del hilio hepático, de los restos fibrosos de la vía biliar atrésica, es la clave de la intervención. Este punto suele situarse profundamente entre ambas ramas portales y se alcanza partiendo de la liberación y disección de la vesícula biliar y conducto cístico si están presentes, continuando con el cordón fibroso con el que habitualmente se prolongan. Separándolo de las arterias hepáticas y más profundamente, de las ramas portales, llegando a una zona en la que el resto

fibroso se despliega en abanico y alcanza el hígado.

Una vez localizado con certeza este punto de emergencia de la vía biliar residual, se secciona a nivel del parénquima hepático, procurando no dañarlo, pues la posterior cicatrización del tejido a ese nivel, podría ocluir los canalículos biliares existentes cuya permeabilidad constituye el éxito de esta intervención.

Se procede a continuación a efectuar la Y de Roux, que debe tener unos 40 cm de porción ascendida, para evitar en lo posible las colangitis y permitir trabajar con comodidad en el posible trasplante posterior.



Supervivencia según técnica quirúrgica
Shinkai M et al. Long-term outcome of children with biliary atresia
who were not transplanted after the Kasai operation: >20-year experience at a children's hospital.
J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2009 Apr;48(4):443-450.

La normalización de la técnica es otro factor fundamental para el éxito. Las técnicas complejas de derivación tipo Kasai II, Suruga, Sawaguchi, doble enterostomía, no han demostrado mejores resultados a largo plazo que la más simple de Kasai I, siendo generadoras de mayores adherencias y más morbilidad. Por otra parte la hepato-portocolecistostomía está completamente en desuso por su ineficacia²⁸.

La anastomosis hepato-yeyunal se efectúa siempre termino-lateral, cerrando previamente la boca yeyunal ascendida y realizando una enterostomía a la medida de la placa hiliar existente. Se emplea habitualmente suturas de 5-6/0 con nudos hacia el exterior de la luz para evitar factores litogénicos.

Después de la operación el estómago se descomprime con una sonda nasogástrica hasta que regresa su función intestinal. Una vez que el niño reanuda la alimentación, también se retira el drenaje de Jackson-Pratt.

El control inmediato postoperatorio y el posterior seguimiento se realiza en una unidad médico-quirúrgica conjunta de Cirugía Digestiva y Gastroenterología lo que permite una mejor atención en doble vertiente quirúrgica y médica de las colestasis. En caso de evolución desfavorable se incluye a los pacientes en programa de trasplante hepático.

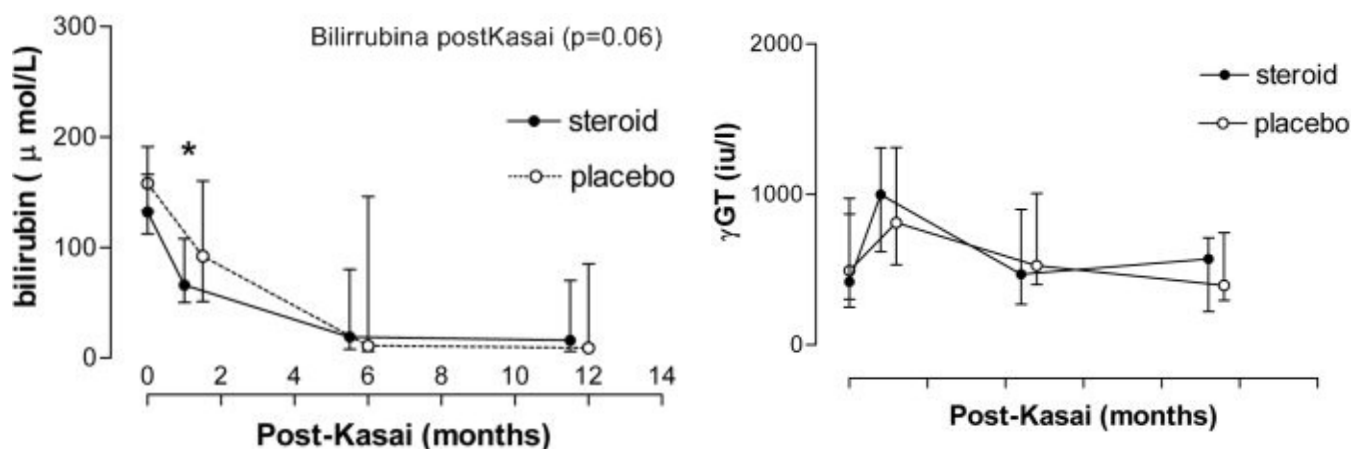
Se recomienda alimentación con triglicéridos de cadena mediana como el pregestimil para todos los lactantes intervenidos, pero si se mantiene la excreción biliar adecuada puede cambiarse la fórmula entandar después de uno o dos meses. Se inician complementos de vitaminas hidro y liposolubles.

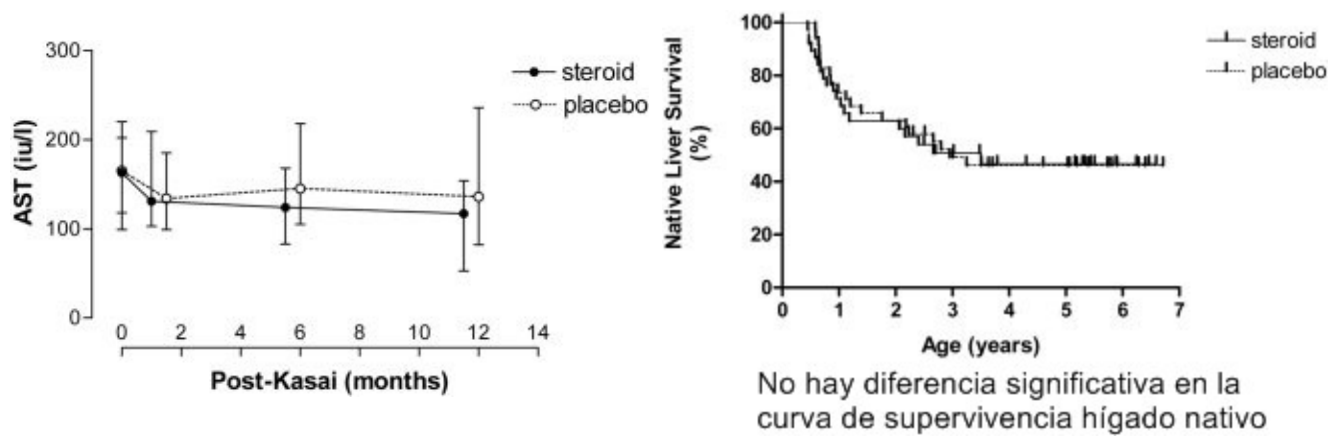
Los antibióticos de amplio espectro se continúan durante 1 semana después de la operación. Después de un mes, este régimen se cambia a trimetropin-sulfametosazol profiláctico de colangitis durante 6 meses. Los esteroides se utilizan en el periodo perioperatorio, después de la intervención se administra glucocorticoides por vía intravenosa (prednisolona) y se reduce lentamente en forma gradual. El uso tanto de los antibióticos como de los esteroides es empírico: estos últimos se instituyen por su efecto colerético y para disminuir la cicatrización en la anastomosis. Es probable que el fenobarbital no sea útil. Se puede administrar ácido ursodesoxicólico (20-40 mg / Kg / día dividido en 3-4 tomas) para aumentar el flujo biliar, pero solo cuando las vías biliares están permeables. Hay estudios que afirman que el uso de ácido ursodesoxicólico no es efectivo y se asocia a un aplétora de complicaciones hepáticas y extrahepáticas⁵³

pero faltan datos para confirmarlo y de momento se utiliza de forma empírica para incrementar el flujo biliar, proteger los hepatocitos y disolver las piedras en la vía biliar.

Estudios recientes^{25,26} apuntan que la administración de esteroides mejora la evolución clínica en los primeros 5 años después de la cirugía¹⁸, acelera el blanqueamiento postquirúrgico de la ictericia reduciendo la estancia hospitalaria⁵⁶, reduce el trasplante precoz, es seguro y no incrementa el riesgo de complicaciones infecciosas (incluso se emplea como tratamiento de rescate en colangitis no respondedoras a antibioterapia)^{29,31} ni empeora el pronóstico²¹.

La pauta recomendada tras un estudio randomizado⁵² con placebo es la siguiente: prednisolona oral 2 mg/Kg/día desde el día 7 al 21 y 1 mg/Kg/día del día 22-28. Observando al mes, niveles de bilirrubina inferiores en el grupo esteroideo, sin diferencia a los 6 y 12 meses. No se observaron diferencias significativas en el porcentaje de niños con bilirrubinas normales a los 6 y 12 meses. Tampoco se observó diferencias en la necesidad de trasplante hepático a los 6 y 12 meses. El efecto de los esteroides fue más significativo en niños con menos de 70 días, produciéndose un descenso más rápido de la bilirrubina y tasas más altas anictericia a los 12 meses.





Los cambios inmunohistoquímicos y la respuesta inflamatoria del hígado a la lesión no son específicos y sólo se observa que el marcador de macrófagos CD68 se correlaciona, juntamente con el ICAM-1 inversamente con el pronóstico tras la intervención de Kasai por lo que una disminución se asociaría un mejor drenaje de la vía biliar y un pronóstico más afortunado⁵⁵

Suzuki T, Hashimoto T, Kondo S, Sato Y, Hussein MH. Evaluating patients' outcome post-Kasai operation: a 19-year experience with modification of the hepatic portoenterostomy and applying a novel steroid therapy regimen. *Pediatr. Surg. Int.* 2010 Ago;26(8):825-830.

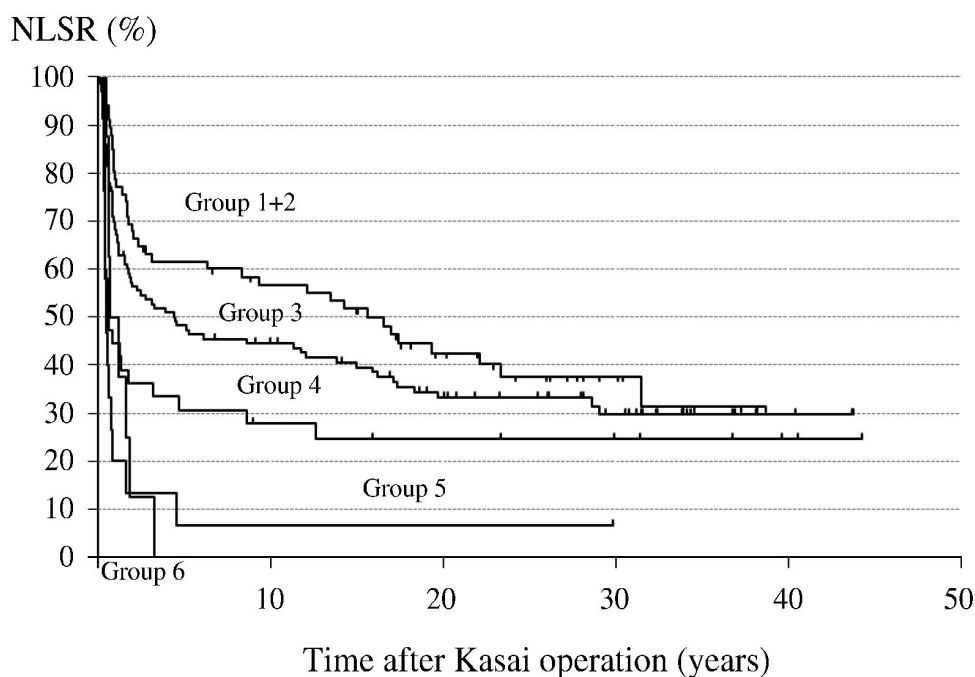
Table 1 A summary of the reports on post-hepatic portenterostomy steroid therapy

References	Year	Dose and kind of steroids	Beginning of steroid at postoperative day(s)	Duration of steroid therapy	Number of subjects	Outcomes
Meyers et al. [6]	2003	38 mg/kg of methylprednisolone followed by 70 mg/kg prednisolone	0–7th days of methylprednisolone followed by 35 days of prednisolone	13 weeks	14	79% had normal conjugated bilirubin level between 3 and 4 months of surgery 21% required liver transplantation during the 1st year of life 71% were jaundice free and with native liver
Escobar et al. [9]	2006	Varied from 2 to 20 mg/kg prednisolone or dexamethasone	Unclear	Unclear	21	76% bilirubin <2.0 mg/dL at 6 months postoperation 37% required liver transplantation
Stringer et al. [11]	2007	3 mg/kg of dexamethasone	5th days	15 days	50	76% clearance of jaundice 70% lived with native liver (median followed up period 4.2 years)
Chung et al. [13]	2008	98 mg/kg of prednisolone	7th days	6 weeks	13	53.9% normal bilirubin at 6 months post operation 38.5% required liver transplantation
Kobayashi et al. [14]	2005	Group (1) 36 mg, (2) 52.5 mg, (3) 157.5 mg (total) of prednisolone	7th days	9 or 12 days	(1) 12, (2) 13, (3) 15	(1) 66.6%, (2) 76.9%, (3) 73.3% jaundice free
Takekawa et al. [15]	2005	70–748.5 mg (total) of prednisolone	4th to 8th days	Repeat of regimen	31	54.8% jaundice free
Paterson et al. [16]	2008	73 mg/kg of methylprednisolone	1st day	28 days	20	30% survival with native liver, 25% survival with native liver and normal bilirubin at 2 years after Kasai
Davenport et al. [17]	2007	37 mg/kg of prednisolone	7th days	28 days	36	50% normal bilirubin level at 12 months postoperation
Vejchapipat et al. [19]	2007	4 mg/kg (starting dose) of prednisolone	7th days	1–3 months	33	60.6% jaundice free at 6 months postoperation
Suzuki et al. (the present report)	2010	100–80 mg(total) of hydrocortisone followed by 186–93 mg(total) of prednisolone	0 day of hydrocortisone 1st day of prednisolone	12–18 days	53	81.8% normal bilirubin level 73.6% survival with native liver, 64.1% survival with native liver and normal bilirubin (median followed up period 11.9 years)

El parámetro más importante en el seguimiento de estos pacientes es el nivel de bilirrubina, viendo que en los casos de evolución muy favorable, muestran desde el principio una clara tendencia a la despigmentación, con la aparición desde el primer momento de heces coloreadas. Las cifras de bilirrubina se normalizan entre el 1º y 2º mes del postoperatorio.

El flujo biliar produce heces café o verdes poco después del inicio de la peristalsis intestinal. Por el contrario si permanece la acolia tras los primeros 2-3 días, es poco probable que el procedimiento tenga éxito.

Bajo nuestro punto de vista, consideramos éxito en el tratamiento de la atresia de vías biliares, cuando se consigue una despigmentación completa del paciente con normalización de las cifras de bilirrubina.



Supervivencia según edad intervención Kasai:

Grupo 1+2: edad < 60 días

Grupo 3: edad 61-90 días

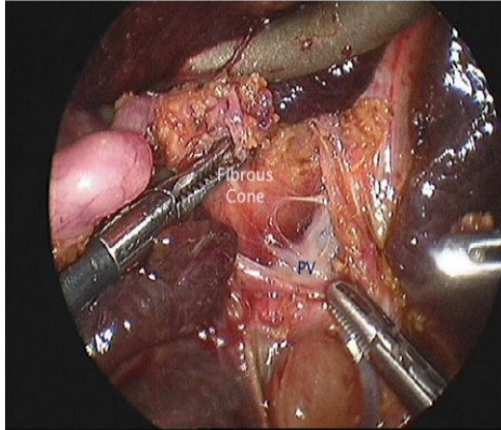
Grupo 4: edad 91-120 días

Grupo 5: edad 121-150 días

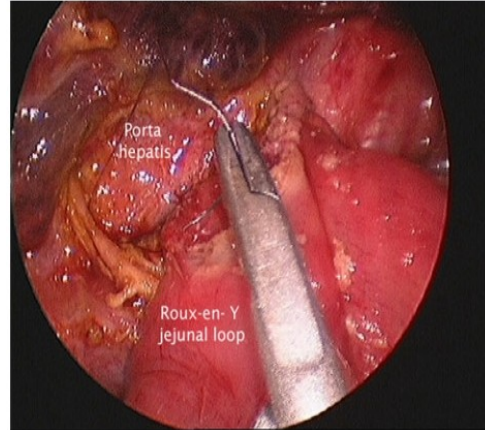
Grupo 6: edad > 151 días

Nio M et al. Impact of age at Kasai operation on short- and long-term outcomes of type III biliary atresia at a single institution. J. Pediatr. Surg. 2010 Dec; 45(12):2361-2363.

La portoenterostomía laparoscópica es una opción técnicamente factible pero compleja en pacientes con atresia biliar. Se debe realizar sólo en centros con gran experiencia laparoscópica y con gran volumen de intervenciones de Kasai abiertas previas³⁶.



Cono fibroso contiguo a vena porta
Chan KWE et al. The outcome of laparoscopic portoenterostomy for biliary atresia in children. *Pediatr Surg Int*



Anastomosis de la pared posterior de la portoenterostomía
Chan KWE et al. The outcome of laparoscopic portoenterostomy for biliary atresia in children. *Pediatr Surg Int*

Un estudio reciente⁶⁰, nos enseña resultados por laparoscopia de hasta un 50% de supervivencia a los 4 años con hígado nativo para atresia tipo III por laparoscopia comparables a otras series con procedimiento abierto. Aún son escasos los centros que realizan esta intervención por vía laparoscópica y se necesitan series con más pacientes para valorar su utilidad, riesgo de complicaciones y morbilidad asociada a la técnica; aunque ahora existe controversia pues parece que si no restablecen flujo la evolución a fallo hepático es más rápida.

2.7. Complicaciones

Entre las **complicaciones** podemos destacar:

1. **colangitis**: es la complicación más frecuente después de la portoenterostomía y casi siempre aparece en los primeros 2 años³⁷. Es una colangitis ascendente por la Y de Roux y el mal drenaje biliar. Todos los conductos se colonizan en el primer mes después de la intervención. La colestasis que ocurre en todos estos niños por los conductos tan pequeños, es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la colangitis.

La colangitis se manifiesta por fiebre, leucocitosis y elevación de la bilirrubina, signos que también acompañan a cualquier infección intercurrente en estos pacientes. Sin embargo, es necesario el tratamiento oportuno porque los ataques recurrentes producen daño hepático progresivo. Después de los hemocultivos iniciales, se inicia un antibiótico de amplio espectro, con buena cobertura de microorganismos gramnegativos: es común que la respuesta al antibiótico sea rápida. Si las heces se vuelven acólicas, a veces es útil un pulso de esteroides; también se utilizan de forma protocolizada en muchos servicios en el tratamiento de todas las colangitis con o sin acolia de forma rutinarias.

Los ataques recurrentes de colangitis requieren tratamiento con pulsos prolongados de esteroides e ingresos prolongados con antibiótico endovenoso. No obstante, este tratamiento debe vigilarse de cerca para prevenir el desarrollo de infección continua con microorganismos resistentes.

2. **Cesación del flujo biliar**: la pérdida del pigmento biliar en las heces en un paciente con portoenterostomía que ha sido funcional después de la cirugía es una situación triste en cirugía pediátrica. Es indispensable restablecer pronto el flujo de la bilis para evitar el trasplante. Debe instruirse a los padres para que notifiquen los cambios del color de las heces o signos de colangitis. Si se detiene el flujo biliar, se administra un pulso de prednisolona en dosis de 10 mg/Kg cada 12 horas. Los esteroides pueden incrementar el flujo biliar y reducen la inflamación. Si se restablece el flujo, se disminuye la dosis de esteroides de forma gradual en las dos semanas siguientes. Si el flujo biliar no se restablece en 3 o 5 días, se suspenden los

esteroides. Si el niño tenía anteriormente un flujo adecuado de bilis, una alternativa razonable es la reintervención (sobretudo en Japon por la escasez de donantes). La pared anterior de la portoenterostomía se retira y se marcan líneas entrecruzadas en la placa portal con un bisturí a intervalos de 1 milímetro. En teoría, esto abre de nuevo los conductos biliares cicatrizados al expandir las líneas de fibrosis y permite restablecer el flujo de la bilis. Sin embargo, múltiples intentos en la segunda operación no tienen éxito y aumentan las dificultades técnicas de un trasplante subsecuente.

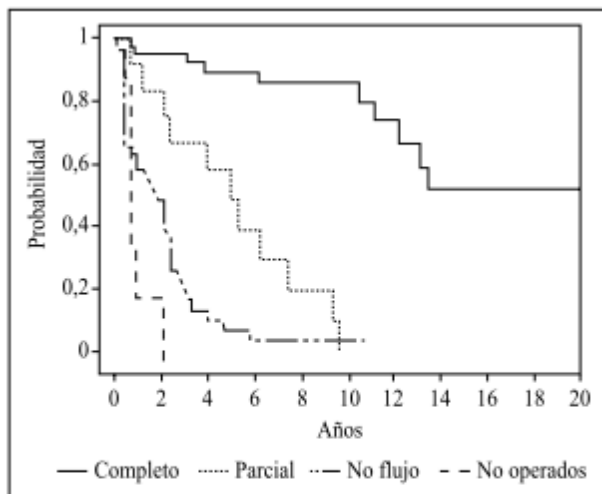


Figura 2. Análisis de supervivencia en función del restablecimiento del flujo biliar tras el Kasai. Sólo los niños que restablecen el flujo biliar son capaces de conservar su hígado a largo plazo.

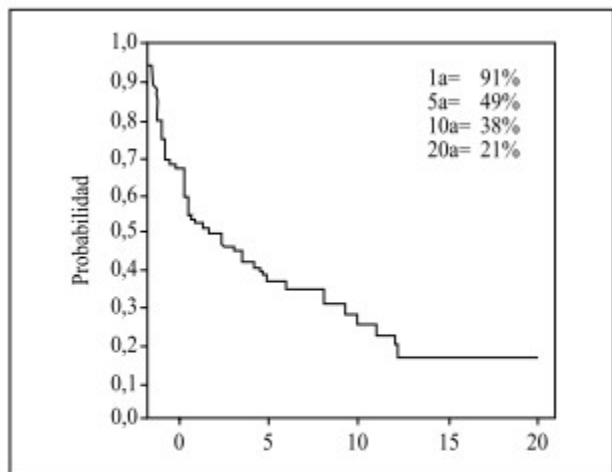


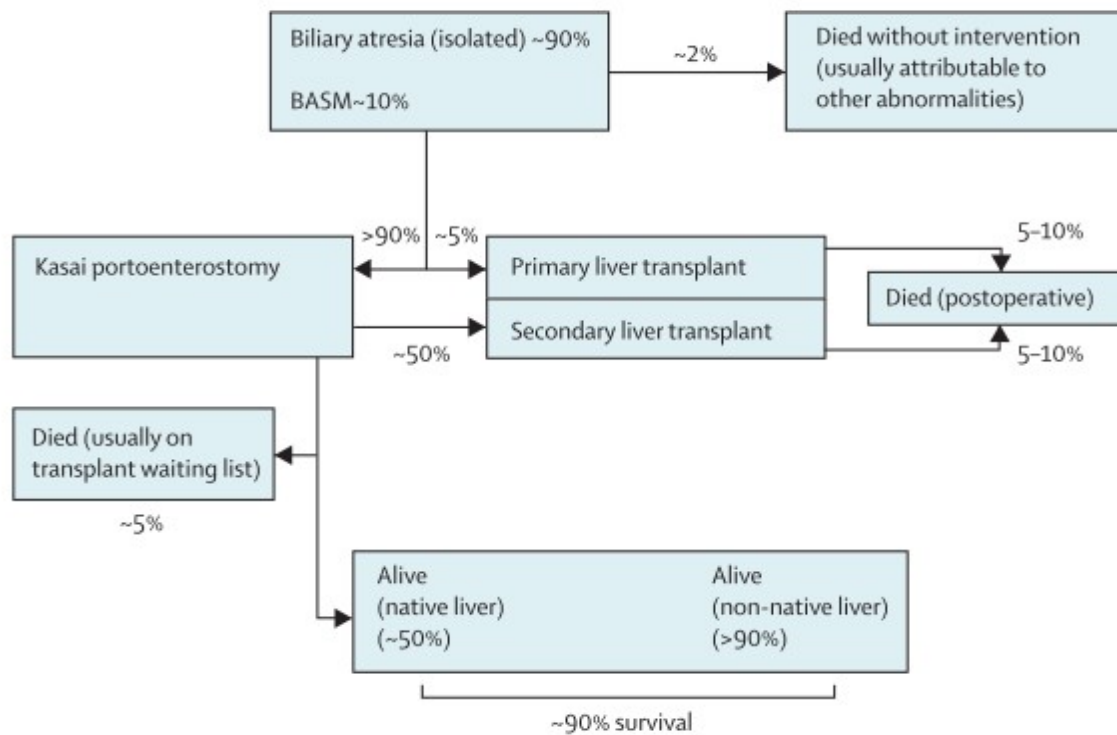
Figura 1. Supervivencia del hígado nativo. Se considera en este análisis como suceso, tanto la muerte del enfermo, como la pérdida del hígado por trasplante.

3. **Hipertensión portal:** es frecuente (prácticamente universal en la evolución) que haya hipertensión portal después de la portoenterostomía, incluso en lactantes con restablecimiento completo de flujo. En la biopsia hepática inicial, siempre existe un cierto grado de fibrosis intrahepática. En algunos niños, este proceso continúa a pesar del flujo adecuado de bilis. Las manifestaciones clínicas de la hipertensión portal son similares a las que se ven en otros pacientes, con hemorragias por varices esofágicas, hiperesplenismo, plaquetopenia y ascitis. Las secuelas clínicas de la hipertensión tienden a ceder con el tiempo, tal vez por el desarrollo de

derivaciones porto-sistémicas espontáneas. Si se agravan los síntomas de la hipertensión se debe a empeoramiento de la cirrosis y estos pacientes requieren trasplante. Se deben realizar controles analíticos (plaquetopenia) y ecográficos (morfología y tamaño hepato-esplénico) para valorar grado de hipertensión, con gran sensibilidad para valorar de forma indirecta el grado de hipertensión y varices esofágicas.

2.8. Resultados a largo plazo:

En referencia a los resultados de otros centros, en un trabajo publicado hace poco^{4,5,9,10,33,40,42,63,64} se hacía referencia a los resultados en sus 77 trasplantes post Kasai, siendo la edad media de 25 meses (rango 3-216 meses). Sesenta y uno provenían de un Kasai y sólo diez sin intervención previa. La supervivencia global del paciente fue de 94,4% y la supervivencia del trasplante del 87% a un seguimiento de 58 meses (rango 6-111 meses). Se realizó trasplante de donante vivo en 32 de los niños (91% supervivencia del trasplante y del niño). De los treinta paciente que se trasplantaron procedentes de su propio centro, la media de edad de trasplante fue de 9 meses (rango 3-168 meses) y la supervivencia del órgano y del paciente ambas del 93%. A partir de la 2ª década de vida, sólo el 20-30% llegan a edad adulta con hígado nativo propio.



Se han realizado verdaderos esfuerzos para juntar resultados en registros europeos de AVB (European Biliary Atresia Registry EBAR)²⁴, el más actualizado es uno de un periodo de 5 años con 60 centros y 19 países europeos y Israel con 514 pacientes (35% de los 1488 pacientes que participarían) y supone el primer intento para evaluar los resultados globales con gran perspectiva⁴³.

Table 1

Country	No. of patients (period)	Estimated no. of pat. incidence 1:18 000	Coverage (%)	Follow-up 6 months		Follow-up end of the study		
				Native liver	Native liver jaundice free	True survival	Native liver	LTx
Austria	12 (03–06)	14	86%	10 (83%)	6 (50%)	8 (67%)	8 (67%)	0
Baltic States	22 (00–05)	35	63%	n.a.	n.a.	9 (41%)	8 (36%)	2 (9%)
Czech Republic	24 (01–05)	26	93%	21 (88%)	10 (42%)	18 (75%)	13 (54%)	5 (21%)
Denmark	20 (02–06)	17	118%	17 (85%)	8 (40%)	12 (60%)	10 (50%)	5 (25%)
Finland	9 (01–05)	15	60%	9 (100%)	5 (56%)	6 (67%)	5 (56%)	1 (11%)
Germany	148 (01–05)	200	74%	60 (57%)**	31 (30%)**	84 (80%)**	31 (30%)**	53 (50%)**
Italy	59 (01–06)	145	41%	41 (95%)	22 (51%)	43 (100%)	20 (47%)	23 (53%)
Israel	40 (01–05)	32	125%	16 (40%)	3 (8%)	34 (85%)	16 (40%)	18 (45%)
Netherlands	171 (89–04)	163	105%	166 (97%)	n.a.	125 (71%)*	92 (54%)*	43 (25%)*
Poland	62 (01–05)	112	55%	43 (69%)	20 (46%)	55 (89%)	20 (33%)	35 (56%)
Portugal	17 (01–05)	32	53%	17 (100%)	12 (70%)	14 (82%)	11 (65%)	3 (18%)
Switzerland	48 (94–04)	44	109%	n.a.	n.a.	44 (92%)	12 (25%)	32 (67%)
United Kingdom	294 (99–05)	259	114%	n.a.	n.a.	267 (91%)	145 (49%)	122 (42%)
EBAR	928	1 094	85%	n.a.	n.a.	719 (78%)	391 (42%)	342 (37%)

* After 5 years; ** 105 follow-ups after six months

Petersen Cet al. European biliary atresia registries: summary of a symposium. Eur J Pediatr Surg. 2008 Abr;18(2):111-116. 25.

Study/(Ref)	Time period	Patients n =	5-year with native liver	10-year with native liver
Davenport (1)	1999–2002	148	51 % (4a)	n. a.
Leonhardt (7)	1993–2003	85	40 %	n. a.
Nio (10)	1972–1999	1 381	62 %	52.8 %
Schreiber (14)	1985–2002	336	41 %	38 %
Serinet (11)	1986–2002	743	37.4 %	32.4 %
Current study	2001–2005	183	20.3 % (2a)	n. a.

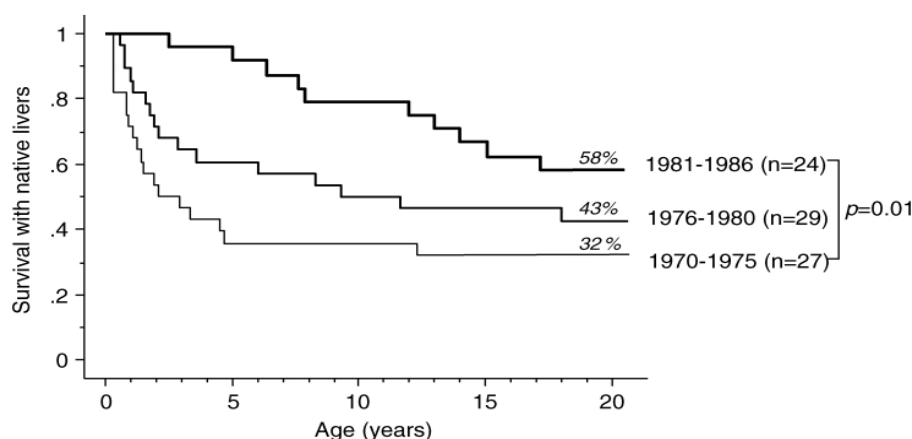
n. a. = not available

2.6. Justificación del estudio:

La atresia de vías biliares continúa siendo una muy grave y en nuestro medio relativamente rara enfermedad, cuyo pronóstico a largo plazo cambió drásticamente desde la aparición del trasplante hepático como arma terapéutica.

Hasta 1959 año en que Kasai describió la portoenterostomía como técnica precisa de corrección poco se podía hacer por estos pacientes, la mayoría de los cuales fallecían dentro de los primeros años de vida.

Progresivamente, la divulgación y el mejor conocimiento de esa técnica, junto con la mayor precocidad en su aplicación permitieron aumentar significativamente los porcentajes de supervivencia de los pacientes a más largo plazo.



Supervivencia según época realización Kasai
Shinkai M et al. Long-term outcome of children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: >20-year experience at a children's hospital. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2009 Apr;48(4):443-450.

En cualquier caso resulta evidente que además de una correcta y precoz aplicación de la portoenterostomía, en la supervivencia global influyen mucho una serie de factores, que intentaremos sacar a la luz en nuestro trabajo, entre los cuales destacan las características y el grado de evolución de la lesión de la vía biliar en el momento de la intervención.

Analizar nuestros años de experiencia en la enfermedad y en su tratamiento pueden ayudarnos a esclarecer el pronóstico a largo plazo de nuestros pacientes y aclarar algunos aspectos controvertidos sobre el manejo.

3. Hipótesis del estudio

Los pacientes con atresia de vías biliares, con un manejo multidisciplinar adecuado en un centro con trasplante hepático, tienen buen pronóstico aunque requieran trasplante.

4. Objetivo del trabajo

1. Describir los resultados a largo plazo de los pacientes con atresia de vías biliares intervenidos en el Hospital Universitario Vall d'Hebrón.
2. Estudiar los resultados y la supervivencia de los pacientes intervenidos de Kasai.
3. Describir la supervivencia en pacientes trasplantados con atresia de vías biliares.

5. Material y métodos

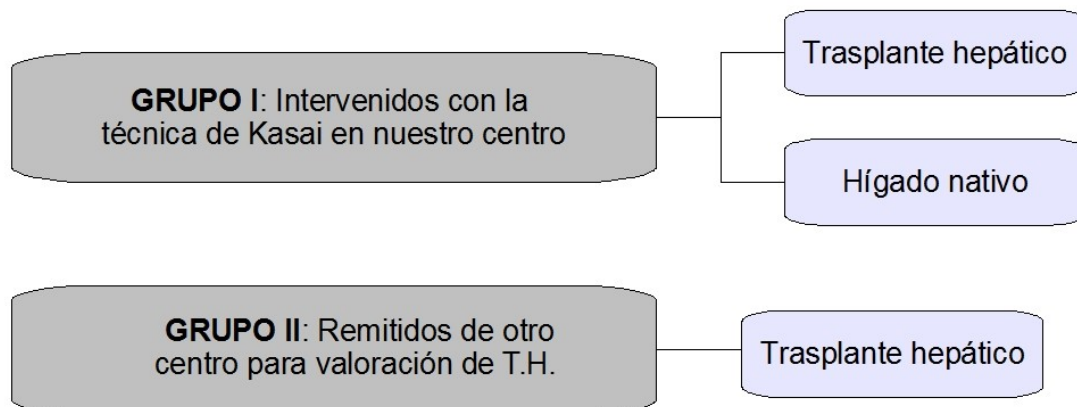
- **PACIENTES:**

Se han incluido un grupo de 136 pacientes afectos de atresia de vías biliares, con el diagnóstico confirmado mediante biopsia, tratados en el Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Vall d'Hebrón desde 1985 hasta diciembre de 2010 y cuya evolución nos fue posible conocer al final del estudio.

Se ha decidido recoger desde 1985 año en el que iniciamos el programa de trasplante hepático y en el que conjuntamente con la unidad de gastroenterología se marcaron pautas de actuación y seguimiento con este tipo de pacientes.

- **MÉTODO. DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Se han agrupado en dos grupos entre aquéllos que fueron tratados exclusivamente en nuestro centro desde el diagnóstico (GRUPO I n = 69) y los derivados de otro centro para valoración de trasplante hepático (GRUPO II n = 67).



- **MÉTODO. TRATAMIENTO:**

En todos nuestros pacientes (exceptuando 3 con lesión hepática muy evolucionada), tan pronto se confirmó el diagnóstico mediante biopsia se realizó la intervención de Kasai, con la técnica en la introducción del trabajo.

La indicación de trasplante hepático fue la mala evolución del paciente

tratado con kasai. Se empleó la técnica de trasplante hepático según protocolo institucional del H. Vall d'Hebrón.

- **SEGUIMIENTO:**

El control inmediato postoperatorio y el posterior seguimiento lo realizamos en una unidad médico-quirúrgica conjunta de hepatología, la cual en caso de evolución desfavorable, incluye a los pacientes en programa de trasplante hepático.

Se consideró el seguimiento final de los pacientes con hígado nativo hasta la fecha del estudio si estaban vivos, la fecha de fallecimiento si éste había ocurrido o la fecha de trasplante.

La supervivencia postrasplante se consideró desde la fecha de realización del trasplante hasta la fecha del estudio si el paciente estaba vivo o la fecha de fallecimiento.

- **VARIABLES A ESTUDIAR:**

Se ha registrado los siguientes datos: fecha de nacimiento, sexo, fecha de intervención, lugar de realización de kasai, mortalidad postkasai, bilirrubina preKasai, bilirrubina al alta y al primer control en consultas externas, fecha de trasplante, tipo de injerto, peso al realizar el trasplante y mortalidad postrasplante.

Los resultados de la operación de Kasai se analizaron de acuerdo a dos criterios: restablecimiento del flujo biliar y supervivencia conservando el hígado propio (suceso: muerte del enfermo o pérdida del hígado por trasplante hepático).

- **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Los datos numéricos se expresan en medianas (rangos). Las variables categóricas se estudian con tests de χ^2 . Las curvas de supervivencia se realiza con curvas de Kaplan-Meier. La supervivencia se compara con tests log-rank. Valores de $p < 0,05$ se consideran estadísticamente significativos. El análisis estadístico se ha realizado con la versión 15.0 del programa SPSS para Windows.

6.Resultados

Se ha dividido el grupo de 136 pacientes afectos de atresia de vías biliares entre aquellos tratados desde el inicio en nuestro centro (GRUPO I n=69) y aquellos derivados de otros centros para realización de trasplante hepático (GRUPO II n=67).

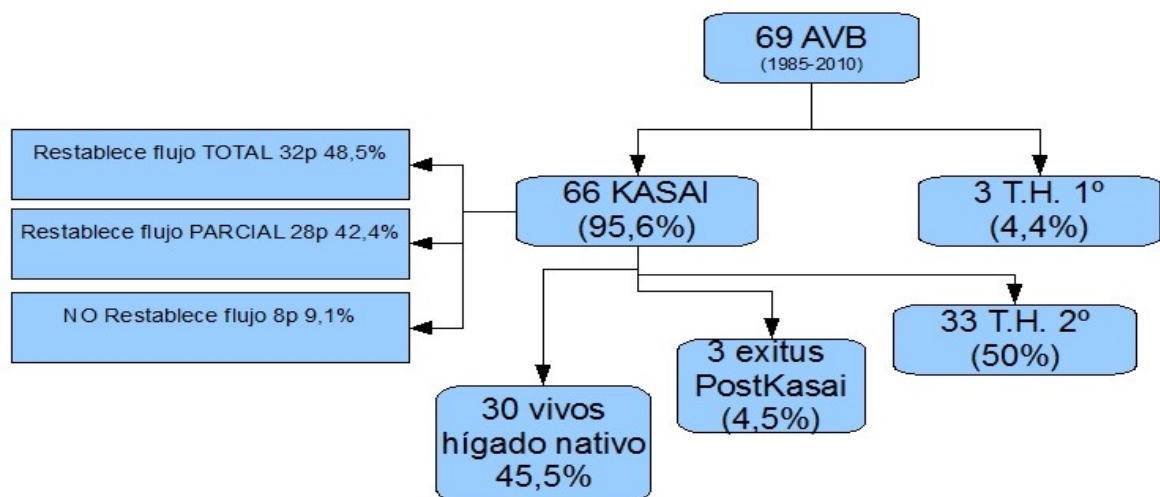
Dentro de los pacientes de nuestro hospital, 33 eran niños y 36 niñas. Tres de los pacientes se realizó trasplante sin Kasai previo por estado del hígado. Treinta pacientes conservan su hígado nativo, 3 fallecieron: 2 esperando un órgano o 1 como complicación postquirúrgica y 33 se trasplantaron. [figura 1]

La mediana de edad a la realización del Kasai fue a los 64 días (15-179 días). La supervivencia mediana del hígado nativo fue 3.4 años (0.25-27.8 años).

Se trasplantaron un total de 36 pacientes intervenidos en el H. Vall d'Hebrón y 67 pacientes de otro centro. Veintiocho pacientes eran menores de 2 años al trasplante. Treintitres pacientes pesaban menos de 10 kg. Se trasplantaron 12 pacientes antes del año 1997 y 24 pacientes posteriormente.

Según el tipo de injerto: 23 fueron órganos completos, 4 split, 6 reducidos o segmentarios y 3 donantes vivos.

Se produjeron 5 exitus postrasplante.

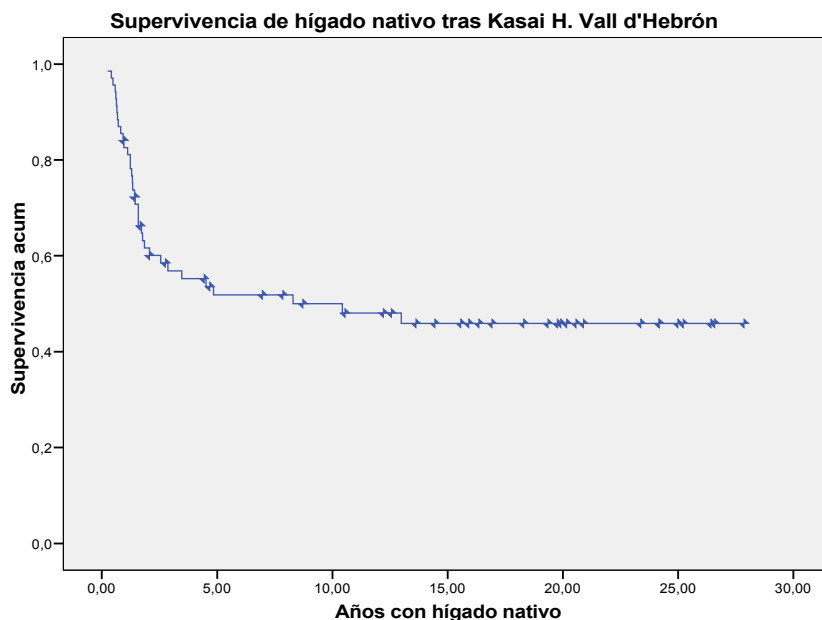


[figura 1]

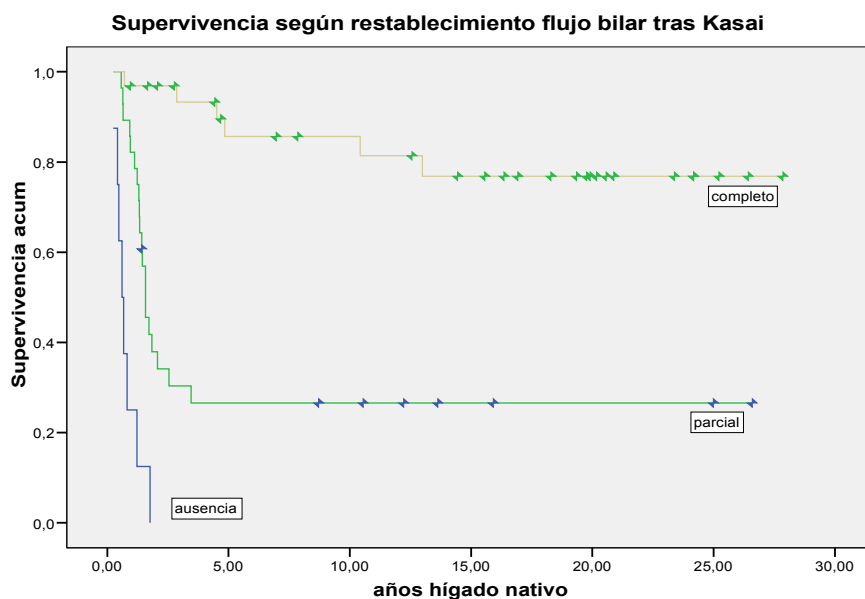
Al final del seguimiento 30 niños conservan su hígado original, 3 fallecieron debido a complicaciones postquirúrgicas y 36 fueron trasplantados. De los 66 niños que fueron operados, el restablecimiento del flujo biliar fue completo con desaparición de la ictericia en 32, parcial en 28 y nulo en 8.

La proporción de niños que conservan el hígado nativo a 1, 5, 10 y 20 años fue del 80%, 55%, 50% y 50%, respectivamente [figura 2], siendo el restablecimiento precoz del flujo biliar el parámetro que mejor se relaciona con un buen pronóstico, con supervivencia del hígado propio a 1, 5, 10 y 20 años, respectivamente del 98%, 85%, 85% y 80% en los niños que restablecen completamente el flujo biliar; del 50%, 25%, 25% y 25% en aquéllos en los que el restablecimiento es sólo parcial, y del 5%, 0%, 0% y 0% en los casos con ausencia de flujo tras la operación de Kasai. [figura 3]

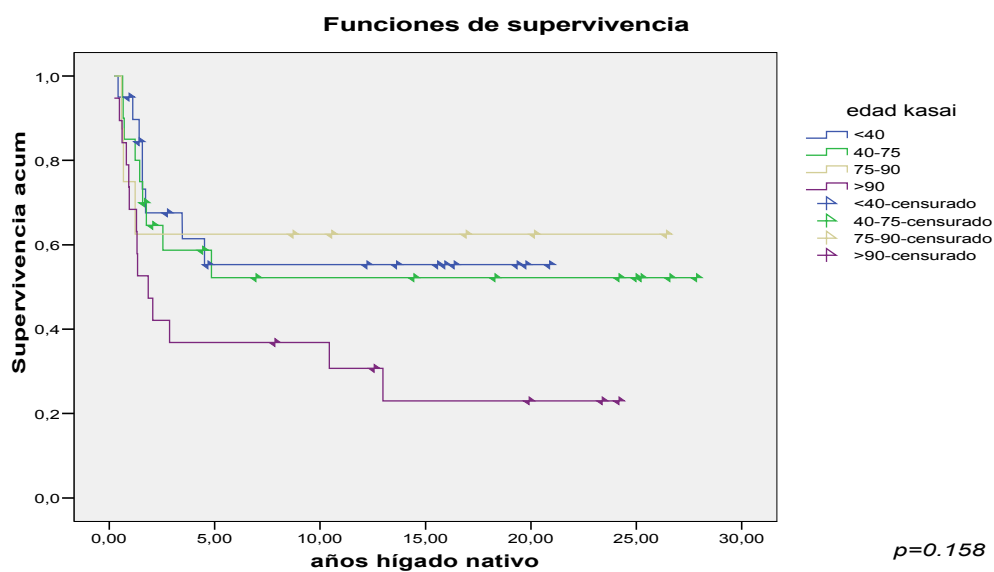
El restablecimiento completo del flujo biliar postkasai se ha definido como una bilirrubina total menor o igual a 20 micromol/L (1.17 mg/dl). Un resultado intermedio del kasai entre 20 y 50 micromol/L (1.17 - 2.92 mg/dl). El fallo de la intervención como bilirrubinas por encima de 50 micromol/L (>2.92 mg/dl).



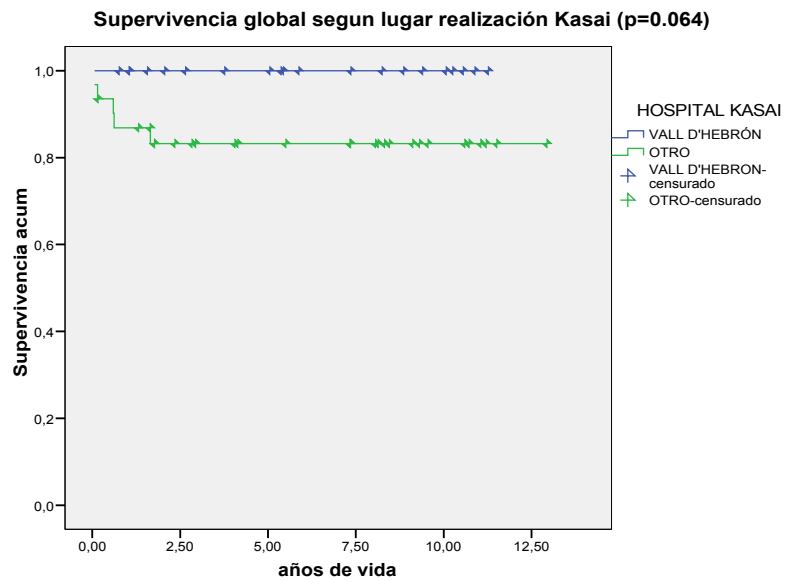
[figura 2]



[figura 3]

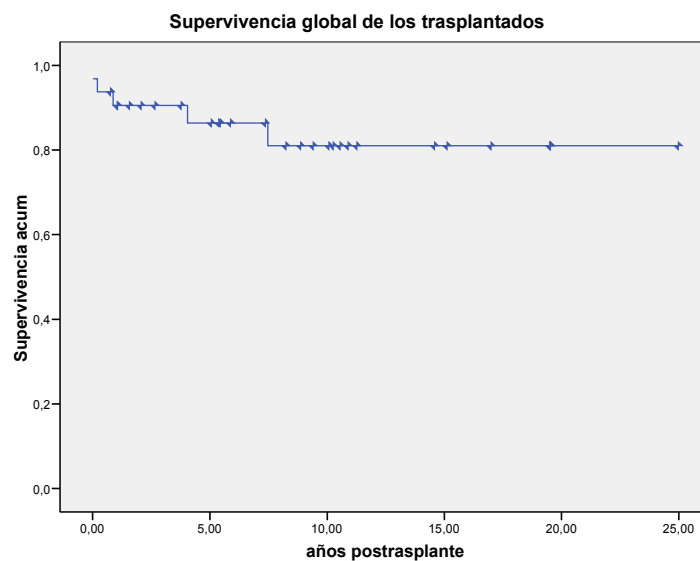


[Figura 4] Los pacientes operados de Kasai antes de los 75 días presentan una tendencia mayor de supervivencia que los posteriores a la fecha.

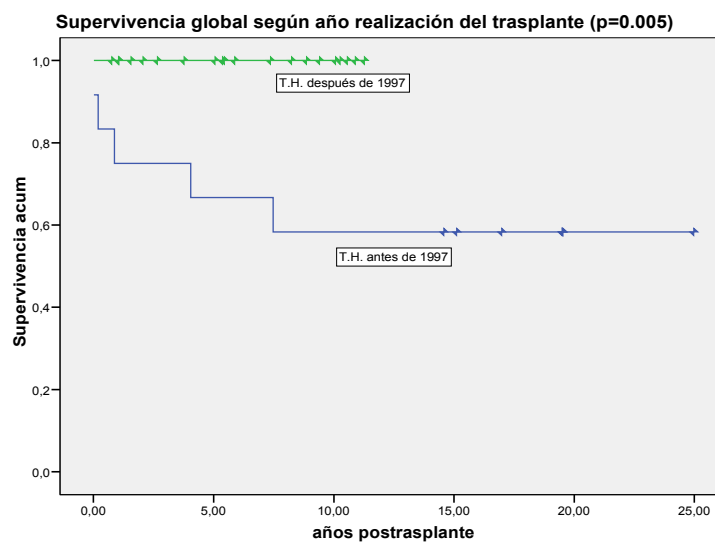


[Figura 5] Analizando la supervivencia de los pacientes intervenidos de Kasai en nuestro centro con los de otros centros se observa una supervivencia global mayor, sin ser la diferencia estadísticamente significativa ($p=0.064$) probablemente debido a las peores condiciones del paciente que se traslada de otro centro para realizarse el trasplante.

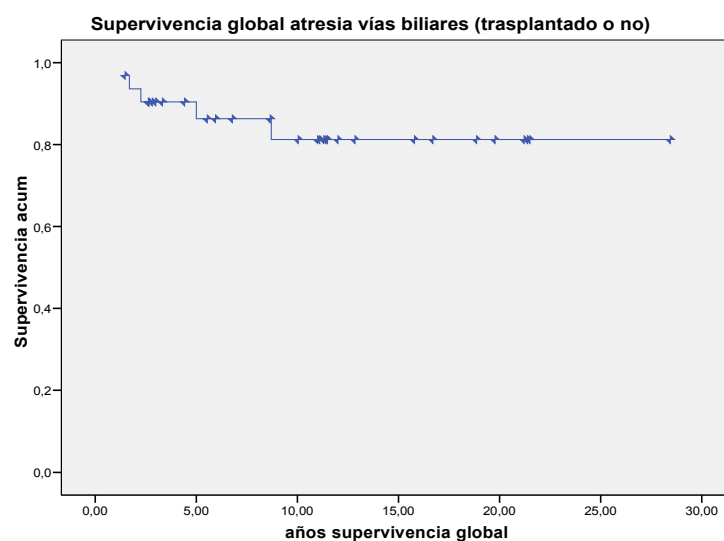
La supervivencia de los trasplantados es mayor del 80% [Figura 6]; observando una supervivencia casi del 100% en los trasplantados de nuestro centro desde el año 1997 ($p=0.005$). [Figura 7]



[Figura 6]



[Figura 7]



[Figura 8] La supervivencia global de las atresias de vías biliares a 2, 5, 10 y 20 años (incluyendo hígado nativo y trasplantado) es mayor del 80%.

7. Discusión

A pesar de haber sido descrita en 1959, tuvo que transcurrir más de una década hasta que la operación de Kasai fuese universalmente aceptada como el tratamiento de elección de la atresia biliar (AVB), enfermedad hasta entonces incurable y de muy mal pronóstico. Los resultados a largo plazo de la operación de Kasai no son, por tanto, bien conocidos, y existen grandes discrepancias en los resultados publicados, consecuencia en parte por la confusión habitual en muchos trabajos entre curación de la enfermedad y restablecimiento del flujo biliar. Actualmente se considera la AVB como un proceso panductal, que afecta tanto a la vía biliar intrahepática, como a la extrahepática, y producto posiblemente de la interacción entre una predisposición genéticamente determinada y la exposición a factores ambientales. De acuerdo con este concepto, la operación de Kasai no supone necesariamente la curación de la enfermedad, ya que incluso cuando tiene éxito, únicamente repara una de las componentes de la enfermedad. Así se desprende de la evolución de los 30 niños de esta serie que sobreviven con su hígado más de 10 años tras la operación de Kasai, algunos de ellos, a pesar de hacer una vida normal, presentan parámetros bioquímicos y hematológicos en muchos casos anormales. Si analizamos la evolución de niños que sobreviven más de 10 años con su hígado a la operación de Kasai, y en el que incluimos enfermos que nos son remitidos para valoración de TH, demostraría cómo a medida que se incrementa el tiempo de evolución de los enfermos es cada vez mayor el número de niños que se convierten en candidatos a trasplante.

Nuestra experiencia en una larga serie de 69 atresias nos sitúa en un punto de equilibrio en este conflicto. En efecto, hemos podido comprobar, que los resultados de la intervención de Kasai han ido mejorando conforme hemos tenido una mayor experiencia con la técnica, hasta el momento actual que se aproxima al 48,5% de los casos en los que inicialmente conseguimos un adecuado drenaje biliar.

Los casos en los que no se consigue una completa despigmentación (42,4 %), pero si un cierto drenaje biliar alcanzan mayores edades y pesos antes del deterioro hepático definitivo que si no hubiesen sido operados, lo cual favorece la posibilidad de encontrar un donante y facilita la técnica quirúrgica.

Finalmente, el grupo restante (9,1 %) en la que la intervención no supone ninguna mejora son candidatos a trasplante.

En nuestra experiencia, conseguir estos resultados se ha logrado básicamente por dos vías diferentes: por una parte, consiguiendo un diagnóstico de certeza lo más precoz posible intentando intervenir como máximo dentro del segundo mes de vida y por otra parte, mediante una ejecución de la técnica más precisa en sus detalles fundamentales.

La aparición del trasplante hepático como solución definitiva para las enfermedades que lesionaban de un modo irreversible este órgano, llegó a poner en tela de juicio la utilidad de la portoenterostomía en el tratamiento de las atresias de vías biliares.

Algunos autores llegaron a proponer evitar esta intervención y preparar a los pequeños pacientes directamente para el trasplante evitando así mayores dificultades derivadas de la adherencias (sin embargo, actualmente esta plenamente aceptado el beneficio del Kasai a pesar de dificultar el posterior trasplante) y del incierto éxito de la intervención de Kasai en sus inicios.

De nuestra experiencia en ambos campos se deriva la idea contraria, es decir que la portoenterostomía es una magnífica solución que en el peor de los casos permite ganar tiempo y peso a los pacientes, para situarlos en edades y tallas en las que la morbi-mortalidad actual del trasplante hepático es menor.

Por otra parte, la calidad de vida de los pacientes con portoenterostomía funcionando pueden llegar a edad adulta, sin la morbi-mortalidad del trasplante y

la medicación inmunosupresora.

Hemos analizado en este trabajo los resultados de nuestro centro de acuerdo a dos criterios: restablecimiento del flujo biliar y supervivencia conservando el hígado propio. Ambos procedimientos no son necesariamente equivalentes, como lo demuestra el hecho de que sólo aprox. el 50% de los niños conservan su hígado a los 20 años, mientras que la proporción de niños que restablecen inicialmente por completo el flujo biliar, niños clásicamente considerados como curados, fue del 75%. El análisis de supervivencia, más fino que el anterior, proporciona una idea más real de los resultados que pueden esperarse de la portoenterostomía, cuya utilidad no ofrece dudas, ya que el 80% de los niños de esta serie llegan a los dos años de vida conservando su hígado, y más de la mitad alcanzan los 5 años de edad en estas condiciones; y se sabe que la evolución natural de la AVB, sin ningún tratamiento, es hacia la muerte en todos los casos, antes de los dos años de edad. De todos los parámetros analizados, el restablecimiento completo del flujo biliar es el que mejor se asocia a un buen pronóstico; en nuestra serie, estos enfermos son los únicos capaces de conservar su hígado al menos 20 años, con una supervivencia del hígado en este grupo del 80%, respectivamente. Estos resultados admiten, sin embargo, una segunda lectura, y es que a pesar del restablecimiento completo del flujo biliar, inicialmente con desaparición de la ictericia, cerca de la mitad de estos enfermos perdieron su hígado al cabo de 20 años.

El restablecimiento completo del flujo biliar tras la operación de Kasai, aunque a menudo no suponga la curación de la enfermedad, permite que el niño con AVB crezca conservando su hígado y con una calidad de vida razonablemente buena, retrasa la indicación del trasplante y evita los efectos, aún no bien conocidos, de la inmunosupresión a largo plazo. La operación de Kasai, además de retrasar el trasplante, contribuye también a que los resultados del mismo mejoren. Estos niños son los que gracias a la operación de Kasai llegan más tarde al trasplante hepático, por lo que a pesar de que el pronóstico de la AVB ha mejorado radicalmente desde que disponemos de la opción del TH, no por ello se ha de considerar a la operación de Kasai y al TH como procedimientos

antagónicos, que compiten uno con otro, siendo por el contrario, el uso combinado y secuencial de ambas técnicas lo que en realidad ha mejorado el pronóstico de la enfermedad

Respecto las **complicaciones** en nuestros pacientes, las *crisis de colangitis* han afectado con mayor o menor severidad a prácticamente el 80% de los pacientes con buena evolución, pero en nuestra experiencia si son tratadas precoz e intensamente no constituyen un indicador de peor pronóstico a medio plazo, aunque en largas series si parecen tener una significación en relación a la evolución hacia una cirrosis.

La *pérdida del pigmento biliar* en las heces en un paciente con portoenterostomía que ha sido funcional después de la cirugía es una situación triste en cirugía pediátrica. En nuestra experiencia, pacientes que han descendido correctamente después del kasai si presentan repentinos aumentos de la bilirrubina suelen responder satisfactoriamente a los corticoides y tenemos escasa necesidad de reintervención. Sin embargo, si el paciente después del kasai no había restablecido correctamente el flujo biliar si presenta un aumento de la bilirrubina que no responde a los corticoides es indicativo de listarse para trasplante hepático.

El tratamiento de las posibles complicaciones derivadas de la *hipertensión portal* requiere un seguimiento adecuado y centros habituados en ese tipo de patología en el niño, para buscar la solución más adecuada en cada caso como la escleroterapia o las técnicas derivativas.

Las *complicaciones a más largo plazo* y la calidad de vida en edades más tardías no se han estudiado en nuestra serie pero se han realizado trabajos al respecto en pacientes operados de Kasai sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en comparación con la población general en nivel de estudios, trabajo, número de hijos, nivel socio-económico,... pero en determinados aspectos se ha observado diferencias estadísticas, tanto en trasplantados como no, observando un mayor cuidado y buenos hábitos de vida que la media poblacional. Nos hemos planteado continuar el estudio averiguando

la calidad de vida de nuestra serie.

Seguimiento: El mantenimiento nutricional, las suplencias vitamínicas, el soporte medicamentoso y los controles evolutivos de los pacientes con atresia de vías biliares en el pre y postoperatorio son fundamentales para garantizarles el adecuado desarrollo pondero-estatural que en la peor eventualidad, les permita llegar al trasplante en el momento adecuado, no antes ni después, y en la mejor situación posible. Todos estos condicionantes para el logro de una máxima calidad global en la asistencia requieren unidades de hepatología familiarizadas con el seguimiento de estos pacientes de alto riesgo que puedan precisar tratamientos altamente especializados.

En nuestra opinión todo esto solo puede cumplirse, si los pacientes con posible colestasis extrahepática son remitidos desde la sospecha diagnóstica a centros de referencia donde en el menor tiempo posible pueden ser diagnosticados, intervenidos conjuntamente con los cirujanos de sus centros de origen y seguidos posteriormente en estrecha relación con pediatras habituales. Esos centros, básicamente serían aquellos que tuvieran programas de trasplante hepático para poder llegar en caso necesario y sin interrupciones hasta el final del tratamiento integral de las atresias de vías biliares.

En el último estudio británico llevado a cabo por la *British Paediatric Surveillance Unit (BPSU)* entre 1993-1995, se estudia 93 casos de atresia de vías biliares tratados en 15 centros diferentes concluyendo que el único factor predictivo estadísticamente significativo para la supervivencia es la experiencia del equipo quirúrgico.

El número total de casos de AVB tratados en nuestro hospital ha oscilado siempre entre 2 y 4 por año. Dada la baja frecuencia de la atresia de vías biliares, es difícil adquirir la experiencia técnica necesaria sin un proceso de concentración de los casos, y aquí más que en otra patología, pensando en la posterior posibilidad de un trasplante, la ejecución de ambas técnicas prácticamente por los mismos equipos indudablemente mejorarían los resultados.

8. Conclusiones

1. Los pacientes con atresia de vías biliares intervenidos en el H. Vall d'Hebrón tienen un buen pronóstico requieran o no trasplante; con una supervivencia global del 80% a los 20 años. Si consideramos el periodo a partir de 1997 la supervivencia aumenta al 98% a los 20 años.
2. La portoenterostomía de Kasai es una buena opción terapéutica ofreciendo una supervivencia del paciente del 95,5% y una supervivencia del hígado nativo cercana al 50% a los 20 años. El Kasai en la mayoría de pacientes en los que finalmente esta indicado el trasplante hepático permite ganar tiempo y peso para situarlos en edades y tallas en las que presumiblemente la morbi-mortalidad del trasplante es menor.
3. Los pacientes con atresia de vías biliares en los que finalmente por su evolución esta indicado el trasplante hepático tienen una supervivencia global estimada del 80% a los 20 años.

9. Bibliografía

1. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:28.
2. Davenport M. Biliary atresia. *Semin. Pediatr. Surg.* 2005 Feb;14(1):42-48.
3. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet.* 2009 Nov 14;374(9702):1704-1713.
4. Sinha CK, Davenport M. Biliary atresia. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2008 Abr;13(2):49-56.
5. Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, Martin SR. Biliary atresia in Canada: the effect of centre caseload experience on outcome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010 Jul;51(1):61-65.
6. Chardot C, Debray D. [Biliary atresia: A condition requiring urgent diagnosis and treatment.]. *Arch Pediatr.* 2011 Abr;18(4):476-481.
7. Lee MS, Kim M-J, Lee M-J, Yoon CS, Han SJ, Oh J-T, et al. Biliary atresia: color doppler US findings in neonates and infants. *Radiology.* 2009 Jul;252(1):282-289.
8. Davenport M. Biliary atresia: outcome and management. *Indian J Pediatr.* 2006 Sep;73(9):825-828.
9. Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, Zachariou Z, Hohlfeld J, Schwoebel M, et al. Biliary atresia: Swiss national study, 1994-2004. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008 Mar;46(3):299-307.
10. Grizelj R, Vuković J, Novak M, Batinica S. Biliary atresia: the Croatian experience 1992-2006. *Eur. J. Pediatr.* 2010 Dic;169(12):1529-1534.
11. Chitsaz E, Schreiber RA, Collet J-P, Kaczorowski J. Biliary atresia: the timing needs a changin'. *Can J Public Health.* 2009 Dic;100(6):475-477.
12. Humphrey TM, Stringer MD. Biliary atresia: US diagnosis. *Radiology.* 2007 Sep;244(3):845-851.
13. Khalil BA, Perera MTPR, Mirza DF. Clinical practice: management of biliary atresia. *Eur. J. Pediatr.* 2010 Abr;169(4):395-402.
14. Makin E, Quaglia A, Kvist N, Petersen BL, Portmann B, Davenport M. Congenital biliary atresia: liver injury begins at birth. *J. Pediatr. Surg.* 2009 Mar;44(3):630-633.
15. Kelly DA, Davenport M. Current management of biliary atresia. *Arch. Dis. Child.* 2007 Dic;92(12):1132-1135.
16. Santos JL, Choquette M, Bezerra JA. Cholestatic liver disease in children. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010 Feb;12(1):30-39.
17. Rafeey M, Golzar A, Javadzadeh A. Cholestatic syndromes of infancy. *Pak. J. Biol. Sci.* 2008 Jul 1;11(13):1764-1767.
18. Muratore CS, Harty MW, Papa EF, Tracy TF Jr. Dexamethasone alters the hepatic inflammatory cellular profile without changes in matrix degradation during liver repair following biliary decompression. *J. Surg. Res.* 2009 Oct;156(2):231-239.
- 19.

- Giannattasio A, Cirillo F, Liccardo D, Russo M, Vallone G, Iorio R. Diagnostic role of US for biliary atresia. *Radiology*. 2008 Jun;247(3):912; author reply 912-913.
- 20.
- Tizzard S, Davenport M. Early identification and referral of liver disease. *Community Pract*. 2007 Sep;80(9):40-42.
- 21.
- Escobar MA, Jay CL, Brooks RM, West KW, Rescorla FJ, Molleston JP, et al. Effect of corticosteroid therapy on outcomes in biliary atresia after Kasai portoenterostomy. *J. Pediatr. Surg*. 2006 Ene;41(1):99-103; discussion 99-103.
- 22.
- Davenport M, Dhawan A. Epidemiologic study of infants with biliary atresia. *Pediatrics*. 1998 Abr;101(4 Pt 1):729-730.
- 23.
- Livesey E, Cortina Borja M, Sharif K, Alizai N, McClean P, Kelly D, et al. Epidemiology of biliary atresia in England and Wales (1999-2006). *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 2009 Nov;94(6):F451-455.
- 24.
- Petersen C, Harder D, Abola Z, Alberti D, Becker T, Chardot C, et al. European biliary atresia registries: summary of a symposium. *Eur J Pediatr Surg*. 2008 Abr;18(2):111-116.
- 25.
- Suzuki T, Hashimoto T, Kondo S, Sato Y, Hussein MH. Evaluating patients' outcome post-Kasai operation: a 19-year experience with modification of the hepatic portoenterostomy and applying a novel steroid therapy regimen. *Pediatr. Surg. Int*. 2010 Ago;26(8):825-830.
- 26.
- Chung HY, Kak Yuen Wong K, Cheun Leung Lan L, Kwong Hang Tam P. Evaluation of a standardized protocol in the use of steroids after Kasai operation. *Pediatr. Surg. Int*. 2008 Sep;24(9):1001-1004.
- 27.
- Nio M, Ohi R, Miyano T, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K. Five- and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese Biliary Atresia Registry. *J. Pediatr. Surg*. 2003 Jul;38(7):997-1000.
- 28.
- Zhao R, Li H, Shen C, Zheng S, Xiao X. Hepatic portocholecystostomy (HPC) is ineffective in the treatment of biliary atresia with patent distal extrahepatic bile ducts. *J Invest Surg*. 2011;24(2):53-58.
- 29.
- Meyers RL, Book LS, O'Gorman MA, Jackson WD, Black RE, Johnson DG, et al. High-dose steroids, ursodeoxycholic acid, and chronic intravenous antibiotics improve bile flow after Kasai procedure in infants with biliary atresia. *J. Pediatr. Surg*. 2003 Mar;38(3):406-411.
- 30.
- Mirza Q, Kvist N, Petersen BL. Histologic features of the portal plate in extrahepatic biliary atresia and their impact on prognosis--a Danish study. *J. Pediatr. Surg*. 2009 Jul;44(7):1344-1348.
- 31.
- Dillon PW, Owings E, Cilley R, Field D, Curnow A, Georgeson K. Immunosuppression as adjuvant therapy for biliary atresia. *J. Pediatr. Surg*. 2001 Ene;36(1):80-85.
- 32.
- Serinet M-O, Wildhaber BE, Broué P, Lachaux A, Sarles J, Jacquemin E, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):1280-1286.
- 33.
- Nio M, Sasaki H, Wada M, Kazama T, Nishi K, Tanaka H. Impact of age at Kasai operation on short- and long-term outcomes of type III biliary atresia at a single institution. *J. Pediatr. Surg*. 2010 Dic;45(12):2361-2363.
- 34.

- Rauschenfels S, Krassmann M, Al-Masri AN, Verhagen W, Leonhardt J, Kuebler JF, et al. Incidence of hepatotropic viruses in biliary atresia. *Eur. J. Pediatr.* 2009 Abr;168(4):469-476.
- 35.
- Davenport M. Kasai-type dissection for biliary atresia in 39 patients. *J. Pediatr. Surg.* 2000 Abr;35(4):660.
- 36.
- Razumovskii AI, Rachkov VE, Kulikova NV, Alkhasov AB, Mitupov ZB. [Laparoscopic reconstructive surgery by biliary tract malformations in children]. *Khirurgiia (Mosk).* 2009; (10):33-37.
- 37.
- Houben C, Phelan S, Davenport M. Late-presenting cholangitis and Roux loop obstruction after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *J. Pediatr. Surg.* 2006 Jun;41(6):1159-1164.
- 38.
- Sharma S, Das P, Dattagupta S, Kumar L, Gupta DK. Liver and portal histopathological correlation with age and survival in extra hepatic biliary atresia. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2011 Ene 21 [cited 2011 Abr 16]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21253752>
- 39.
- Haafiz AB. Liver fibrosis in biliary atresia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 Jun;4(3):335-343.
- 40.
- Shinkai M, Ohhama Y, Take H, Kitagawa N, Kudo H, Mochizuki K, et al. Long-term outcome of children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: >20-year experience at a children's hospital. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009 Abr;48(4):443-450.
- 41.
- Karrer FM, Price MR, Bensard DD, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith DJ, et al. Long-term results with the Kasai operation for biliary atresia. *Arch Surg.* 1996 May;131(5):493-496.
- 42.
- Hadzić N, Davenport M, Tizzard S, Singer J, Howard ER, Mieli-Vergani G. Long-term survival following Kasai portoenterostomy: is chronic liver disease inevitable? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003 Oct;37(4):430-433.
- 43.
- Petersen C, Ure BM, Davenport M. Multicenter biliary atresia outcome studies: the importance of surgical aspects. *J. Pediatr.* 2007 Jun;150(6):e89; author reply e89-90.
- 44.
- McKiernan PJ. Neonatal cholestasis. *Semin Neonatol.* 2002 Abr;7(2):153-165.
- 45.
- Lee H-J, Lee S-M, Park W-H, Choi S-O. Objective criteria of triangular cord sign in biliary atresia on US scans. *Radiology.* 2003 Nov;229(2):395-400.
- 46.
- Wong K, Chung P, Chan I, Lan L, Tam P. Performing Kasai Portoenterostomy Beyond 60 Days of Life Is Not Necessarily Associated With a Worse Outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*
- 47.
- Sangkhathat S, Patrapinyokul S, Tadtayathikom K, Osatakul S. Peri-operative factors predicting the outcome of hepatic porto-enterostomy in infants with biliary atresia. *J Med Assoc Thai.* 2003 Mar;86(3):224-231.
- 48.
- Donia AE, Ibrahim SM, Kader MS, Saleh AM, El-Hakim MS, El-Shorbagy MS, et al. Predictive value of assessment of different modalities in the diagnosis of infantile cholestasis. *J. Int. Med. Res.* 2010;38(6):2100-2116.
- 49.
- Davenport M, Hadzic N. Prenatal diagnosis of liver and biliary tract disease. *Semin Neonatol.* 2003 Oct;8(5):347-355.
- 50.
- Okamoto T, Yokoi A, Okamoto S, Takamizawa S, Satoh S, Muraji T, et al. Pretransplant risk

factors and optimal timing for living-related liver transplantation in biliary atresia: experience of one Japanese children's hospital and transplantation center. *J. Pediatr. Surg.* 2008 Mar;43(3):489-494.

51.

Pape L, Olsson K, Petersen C, von Wasilewski R, Melter M. Prognostic value of computerized quantification of liver fibrosis in children with biliary atresia. *Liver Transpl.* 2009 Ago;15(8):876-882.

52.

Davenport M, Stringer MD, Tizzard SA, McClean P, Mieli-Vergani G, Hadzic N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *Hepatology.* 2007 Dic;46(6):1821-1827.

53.

Kotb MA. Review of historical cohort: ursodeoxycholic acid in extrahepatic biliary atresia. *J. Pediatr. Surg.* 2008 Jul;43(7):1321-1327.

54.

Johnson KN, Koontz CS, Ricketts RR. Role of hepatic portocholecystostomy ('gallbladder Kasai') in treating infants with biliary atresia. *Am Surg.* 2010 Ago;76(8):883-887.

55.

Narayanaswamy B, Gonde C, Tredger JM, Hussain M, Vergani D, Davenport M. Serial circulating markers of inflammation in biliary atresia--evolution of the post-operative inflammatory process. *Hepatology.* 2007 Jul;46(1):180-187.

56.

Lao OB, Larison C, Garrison M, Healey PJ, Goldin AB. Steroid use after the Kasai procedure for biliary atresia. *Am. J. Surg.* 2010 May;199(5):680-684.

57.

Davenport M, Ure BM, Petersen C, Kobayashi H. Surgery for biliary atresia--is there a European consensus? *Eur J Pediatr Surg.* 2007 Jun;17(3):180-183.

58.

Davenport M, Caponcelli E, Livesey E, Hadzic N, Howard E. Surgical outcome in biliary atresia: etiology affects the influence of age at surgery. *Ann. Surg.* 2008 Abr;247(4):694-698.

59.

Howard ER, MacLean G, Nio M, Donaldson N, Singer J, Ohi R. Survival patterns in biliary atresia and comparison of quality of life of long-term survivors in Japan and England. *J. Pediatr. Surg.* 2001 Jun;36(6):892-897.

60.

Chan KWE, Lee KH, Mou JWC, Cheung STG, Tam YHP. The outcome of laparoscopic portoenterostomy for biliary atresia in children. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2011 Abr 7]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21286732>

61.

Davenport M, Puricelli V, Farrant P, Hadzic N, Mieli-Vergani G, Portmann B, et al. The outcome of the older (> or =100 days) infant with biliary atresia. *J. Pediatr. Surg.* 2004 Abr;39(4):575-581.

62.

Davenport M, Betalli P, D'Antiga L, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Howard ER. The spectrum of surgical jaundice in infancy. *J. Pediatr. Surg.* 2003 Oct;38(10):1471-1479.

63.

Kvist N, Davenport M. Thirty-Four years' Experience with Biliary Atresia in Denmark: a Single Center Study. *Eur J Pediatr Surg* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2011 Abr 7]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21365534>

64.

Cowles RA, Lobritto SJ, Ventura KA, Harren PA, Gelbard R, Emond JC, et al. Timing of liver transplantation in biliary atresia--results in 71 children managed by a multidisciplinary team. *J. Pediatr. Surg.* 2008 Sep;43(9):1605-1609.

65.

Aabakken L, Aagaenæs I, Sanengen T, Aasen S, Emblem R, Bjørnland K. Utility of ERCP in

neonatal and infant cholestasis. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2009 Jun;19(3):431-436. 66.

J. Leonhardt et al. Biliary Atresia: Lessons Learned from the Voluntary German Registry Eur J Pediatr Surg 2011; 21: 82 – 87