

# Análisis de los factores pronósticos en la atresia de vías biliares

G.V. Vivas-Colmenares, J.C. De Agustín, R. Cabello

U.G.C. Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla

## RESUMEN

**Objetivo.** La atresia de vías biliares presenta una incidencia de 1 de cada 9.000 a 12.000 recién nacidos vivos. Nuestro objetivo fue analizar las variables pronósticas que han tenido influencia en la evolución de nuestros pacientes con atresia de vías biliares.

**Material y métodos.** Estudio retrospectivo, basado en la revisión de los pacientes intervenidos en nuestro centro mediante la técnica de Kasai desde marzo de 1983 a enero del 2012. Se analizaron 52 variables pronósticas tales como: antecedentes, sintomatología, pruebas diagnósticas, empleo de corticoides, complicaciones y evolución.

**Resultados.** De 35 pacientes intervenidos mediante Kasai se incluyen 29, siendo el 58,82% del sexo masculino; agrupados de acuerdo con la edad de la cirugía: grupo A (<60 días) 14/29; grupo B (60-90) 14/29 y grupo C (>90) 1/29. La atresia tipo II fue más prevalente en el grupo A y la III en los grupos B y C. Existió predominio de fibrosis hepática en los grupos A y C, y de cirrosis en el B. La media de estancia hospitalaria fue de 24,66; 28,50 y 50,00 días para los grupos A, B y C, respectivamente. A partir del 2004 se instauró tratamiento con corticoides en el postoperatorio, observando complicaciones en el 40% de los tratados y 70 % de los no tratados. En 10 años, el 44,82% están asintomáticos y el 37,9% trasplantados.

**Conclusiones.** Tanto el diagnóstico como la derivación porto entérica precoz mejoran el pronóstico. El tratamiento con corticoides podría beneficiar la evolución de los pacientes a corto plazo.

**PALABRAS CLAVE:** Atresia biliar; Operación de Kasai; Trasplante hepático.

## ANALYSIS OF PROGNOSTIC FACTORS IN BILIARY ATRESIA

### ABSTRACT

**Objective.** Biliary atresia presents a worldwide incidence about 1 of every 9000-12000 live newborns. Our goal was to analyze the prognostic variables of our patients with biliary atresia.

**Material and methods.** Retrospective study, based on the review of all patients who underwent surgery at our centre by the Kasai technique from March 1983 to January 2012.

**Correspondencia:** Dra. Grecia Victoria Vivas Colmenares. U.G.C. Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil Virgen del Rocío. C/ Manuel Siurot, s/n. 41013. Sevilla

E-mail: greciavc\_10@hotmail.com

Recibido: Mayo 2013

Aceptado: Enero 2014

A total of 52 variables were analyzed such as: clinical history, symptoms, diagnostic tests, use of corticosteroids, complications and evolution.

**Results.** From 35 patients operated by Kasai Technical we included 29, being 58,82 % male; grouped according to the age of surgery: Group A (<60 days) 14/29; Group B (60-90) 14/29 and Group C (>90) 1/29. We observed that atresia type II was more common in the Group A and III in group B and C. There was a predominance of hepatic fibrosis in patients from Group A and C, and cirrhosis in B. The mean hospital stay was 24,66; 28,50 and 50,00 days for Group A, B and C respectively. Since 2004 it is established a treatment with corticosteroids in the postoperative period; complications noted in 40% of the treated and in 70% of the untreated. In 10 years, 44,82 % are asymptomatic and transplanted 37.9%.

**Conclusions.** In this study both the diagnosis and early Kasai technique improve prognosis. Treatment with corticoids could benefit short-term results.

**KEY WORDS:** Biliary atresia; Kasai operation; Liver transplantation.

## INTRODUCCIÓN

La atresia de vías biliares (AVB) es una colangiopatía poco frecuente que se presenta en la etapa neonatal<sup>(1)</sup>. Se caracteriza por un cuadro obstructivo progresivo tanto de la vía intra como extrahepática, que conduce a fibrosis hepática, obliteración de la vía biliar y cirrosis<sup>(2)</sup>.

La incidencia publicada es de alrededor de 1 de cada 9000 a 12.000 recién nacidos vivos<sup>(1,3,4)</sup> siendo consistentemente mayor en Japón (1 en 9.600)<sup>(5,6)</sup> que en el Reino Unido (1 de cada 15.000)<sup>(7)</sup>, o los EE.UU. (1 en 14.000)<sup>(8)</sup>.

La patogénesis aún no está absolutamente aclarada, por lo que se postulan diversas teorías<sup>(9)</sup>. El término atresia de vías biliares es un término confuso, ya que la enfermedad no es estática, constituye una obliteración y esclerosis progresiva<sup>(10)</sup>. Aunque se han descrito diversos mecanismos involucrados, la mayoría de los autores concluyen que la lesión se inicia en el tejido ductal como consecuencia de un proceso inflamatorio y esclerosante que, posteriormente, compromete la vía extra hepática<sup>(3)</sup>.

La infección por virus colangiotropos corresponde al factor desencadenante del daño en el conducto biliar, tras lo que,

la respuesta inflamatoria perpetuaría el daño y la subsecuente obstrucción<sup>(11)</sup>. Además, en algunos estudios se han objetivado antígenos del sistema de histocompatibilidad HLA B12, A95 y B5 como factores asociados<sup>(1)</sup>.

En el presente estudio se realizó el análisis de las variables pronósticas que han influido en la evolución de nuestros pacientes con AVB, tras la intervención quirúrgica de Kasai.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, basado en la revisión de historias clínicas de todos los pacientes ingresados en nuestro centro con el diagnóstico de atresia de vías biliares que precisaron realización de una derivación porto-enterica tipo Kasai, desde marzo de 1983 a enero del 2012, posterior a la aprobación por el comité de investigación. Aunque el total de pacientes con AVB intervenidos fue de 35, en esta revisión sólo se incluyeron para el análisis evolutivo 29 pacientes de los cuales disponemos dicha información.

Se analizaron 52 variables pronósticas, entre las que se encontraban: edad, antecedentes personales, sintomatología, hallazgos ecográficos y de laboratorio, empleo de corticoides, complicaciones y evolución.

Los pacientes se dividieron en 3 grupos, en relación con la edad en la que se realizó la intervención quirúrgica; grupo A (intervenido en los 60 primeros días de vida), grupo B (60-90 días) y grupo C (>90 días).

Se realizó estudio histológico de la porción de vía biliar resecada así como biopsia hepática. La intervención quirúrgica se basó en la técnica de Kasai con porto-yeyunostomía en Y de Roux a 15-40 cm de la anastomosis, siendo realizada por vía laparotómica.

Se realizó búsqueda de información en PubMed con la terminología MeSH "Biliary Atresia", y el análisis estadístico se llevó cabo con la ayuda de SPSS 15.0, considerando valores de  $p \leq 0,05$  estadísticamente significativos.

## RESULTADOS

Se registraron 35 pacientes con AVB, 33 aisladas y 2 formando parte del síndrome *Biliary Atresia Splenic Malformation* (BASM); sin embargo, fueron incluidos sólo 29 pacientes de los cuales disponemos información clínica y evolutiva.

La edad media de intervención fue de 64,47 días de vida (rango 31-110), perteneciendo el 58,82% al sexo masculino. La media de peso al nacer fue de 3,16 kg (rango: 2,05-4,2 kg), siendo 27 de los pacientes recién nacidos a término y 2 pre-término.

En el 45% se encontraron antecedentes o patologías asociadas, tales como: malrotación intestinal subtipo no rotación (n=3), BASM (n=2), comunicación interventricular (n=2), hipertransaminemia paterna (n=1), atresia pulmonar (n=1), trisomía 22q (n=1) y malformación arterio-venosa hepática (n=1).

**Tabla I.** Clínica según edad de presentación.

Clínica de presentación	Grupo A (<60 días)	Grupo B (60-90 días)	Grupo C (>90 días)	Total
Ictericia	14/14	14/14	1/1	29/29
Coluria	2/14	11/14	1/1	14/29
Acolia	5/14	11/14	1/1	17/29
Hepatomegalia	8/14	11/14	1/1	20/29

Se incluyeron 14 pacientes en el grupo A, 14 en el grupo B y 1 en el grupo C. La ictericia fue el síntoma predominante (29/29). Por otra parte, 11/14 pacientes del grupo B presentaban coluria y acolia, mientras que en el grupo A fueron 2/14 y 5/14, respectivamente (Tabla I).

En todos los pacientes se realizó ecografía abdominal (no apreciando la luz de la vesícula biliar en el 68,96%) y gammagrafía con Tecnecio 99, constatando en el 79,31% ausencia de paso de contraste a la luz intestinal. Se realizó colangio resonancia en 5 pacientes, 3 de los cuales presentaban una gammagrafía dudosa. Del mismo modo, fueron evaluados los valores de bilirrubina y fosfatasa alcalina pre y postquirúrgicas en función del grupo asignado.

Se realizó porto-entero-anastomosis de Kasai, con Y de Roux a 15-40 cm de la anastomosis, dejando un drenaje no aspirativo a nivel de la anastomosis, que permaneció una media de 8,85 días.

En 2 pacientes se observó la presencia de una dilatación quística del colédoco, realizando exéresis de la misma. Tres pacientes se diagnosticaron durante la intervención quirúrgica de malrotación intestinal, asociándose la técnica de Ladd y apendicetomía.

A partir del 2004 se realizan modificaciones en la técnica quirúrgica que incluyen un asa de derivación más larga (pasa de ser de 15-20 cm a 40 cm) y anastomosis con sutura monofilamento del 6/0 no reabsorbible.

Fueron agrupados los pacientes según edad de la cirugía en función del daño hepático presente al momento de la intervención. Se evidencia un predominio de fibrosis en el grupo A, mientras que en el B el diagnóstico de cirrosis fue superior.

La AVB tipo III fue la más predominante en el 55,17%. Pudimos observar que conforme aumentaba la edad de los pacientes, era mayor el grado de AVB siendo, en su mayoría, grado II en el grupo A (8/14); grado III en el grupo B (10/14), y grado III en el C (1/1), apreciando un solo caso de AVB grado IV en el grupo B (Tabla II).

La evolución en el postoperatorio inicial fue valorada en función de los días de ayuno, nutrición parenteral, antibioticoterapia y estancia hospitalaria. Se empleó antibioterapia en todos los casos; siendo la amoxicilina ácido clavulánico el más utilizado, en el 51,72%, una media de 11 días (r: 0-40).

La media de ayuno postquirúrgico fue de 4,5 días en los pacientes intervenidos de forma precoz (grupo A), a diferencias del grupo B y del C (media de 6 y 32 días, respectiva-

**Tabla II. Anatomía patológica según edad de presentación.**

Grupo según días de vida al momento de la cirugía	Biopsia hepática			Grado de AVB (clasificación de Landing)			
	Colestasis	Fibrosis	Cirrosis	I	II	III	IV
	F (%)	F (%)	F (%)	F (%)	F (%)	F (%)	F (%)
A (<60)	5 (35,7)	8 (57,1)	1 (7,1)	1 (7,1)	8 (57,1)	5 (35,7)	0 (0)
B (60-90)	2 (14,2)	5 (35,7)	7 (50)	0 (0)	3 (21,4)	10 (71,4)	1 (7,1)
C (>90)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Total	7	14	8	1	11	16	1

**Tabla III. Evolución postoperatoria según edad de presentación.**

Grupo según días de vida al momento de la cirugía	Días de ayuno en el *P.O por grupo			Días de **NP por grupo			Días de ingreso en la UCI por grupo		
	N	Media	Desv. típica	N	Media	Desv. típica	N	Media	Desv. típica
	A (<60)	14	4,500	2,46	14	4,50	4,01	14	8,50
B (60-90)	14	6,00	2,5	14	9,83	8,58	14	15,25	13,17
C (>90)	1	32,00	--	1	40,00	--	1	40,00	--

\* P.O: post-operatorio; \*\*NP: nutrición parenteral.

**Tabla IV. Evolución postoperatoria tras el empleo o no de corticoides según edad de presentación.**

Grupo según días de vida al momento de la cirugía	Días de ayuno (X±S)		Días de ingreso (X±S)		Estancia en UCI (X±S)		Días de drenaje (X±S)		Colangitis (X±S)	
	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO
	A(<60)	4,3 ± 2,8	5,0 ± 1,0	21,4 ± 9,3	34,3 ± 10,9	7,0 ± 6,1	13,0 ± 7,5	9,8 ± 3,7	7,0 ± 3,4	1,4 ± 1,1
B(60-90)	6,3 ± 7,6	6,8 ± 1,0	24,9 ± 11,6	30,1 ± 17,3	12,0 ± 12,2	15,0 ± 14,0	10,8 ± 4,05	5,3 ± 1,1	1,2 ± 1,1	1,5 ± 1,0
C(>90)	32,0	--	50,0	--	40,0	--	19,0	--	1,0	--

mente); situación similar en cuanto a los días que precisaron nutrición parenteral, aumentando a medida que era mayor la edad del paciente al momento de la cirugía. La media de estancia hospitalaria en el grupo A, fue de 24,6 días; similar al grupo B de 28,5. La estancia en la UCI fue inferior en el caso del grupo A, con una media de 8,5 días, con respecto al grupo B (15,25 días) y grupo C (40 días) (Tabla III).

El 50% de los pacientes del grupo A y 61,5% del grupo B, presentaron alguna complicación en el postoperatorio inmediato, la más frecuente, la colangitis. Se precisó de reintervención quirúrgica en dos casos, uno por evisceración y en otro para la extracción de drenaje de la cavidad abdominal. Dos pacientes con BASM fueron exitus por múltiples complicaciones debido a su patología de base.

A partir del año 2004, se instauró en nuestro centro la administración de una pauta corta de corticoides en descenso de cuatro días de duración en el post operatorio temprano. Se administró en el 62,06% de los pacientes, Metilprednisolona vía intravenosa a dosis de 40, 20, 10 y 5 mg día, respectivamente (J Lilly, Denver, Colorado; comunicación personal).

Los pacientes fueron distribuidos según la edad en la que fueron intervenidos quirúrgicamente y si recibieron o no tratamiento con corticoides. Apreciamos que la media de ingreso en el grupo A fue de 21,4 días para los que recibieron tratamiento con corticoides y 34,33 para los no tratados mientras que, en el grupo B fue de 24,93 y 30,14, respectivamente. En el caso del grupo C, la media de ingreso fue de 50 días, siendo este único paciente tratado con corticoides. El 40% de los pacientes tratados del grupo A y el 70% de los no tratados, presentaron complicaciones, como dehiscencia parcial de la anastomosis, descompensación hidrópica, peritonitis bacteriana y colangitis, siendo esto similar en el grupo B. La media de episodios de colangitis en el grupo A fue de 1,44 en los tratados y 1,33 en los no tratados; por su parte, en el grupo B fue de 1,28 y 1,55, respectivamente (Tabla IV).

En cuanto a los parámetros de laboratorio, se observó que la bilirrubina postquirúrgica fue normal en el 50% de los pacientes tratados con corticoides del grupo A, mientras que estuvo alterada en el 100% de los no tratados; por su parte, en el grupo B, el 57,14% de los tratados y no tratados presentaron

**Tabla V. Evolución clínica a corto y largo plazo según edad de presentación y tratamiento con corticoides en el postoperatorio precoz.**

Grupo		Trasplantados		Control al mes de la cirugía			Control a los 10 años*			BT		FA	
		Sí	No	A	S	E	A	S	E	N	P	N	P
A (<60)	Sí (n 10)	4	6	7	3	0	7	2	1	5	5	5	5
	No (n 4)	2	2	1	3	0	1	0	3	0	4	0	4
	Total	6/14	8/14	8/14	6/14	0	8/14	2/14	4	5/14	9/14	5/14	9/14
B (60-90)	Sí (n 7)	2	5	3	2	2	3	2	0	4	3	2	5
	No (n 7)	2	5	2	5	0	2	5	0	4	3	0	7
	Total	4/14	10/14	5/14	7/14	2	5/14	7/14	0	8/14	6/14	2/14	12/14
C (>90)	Sí (n 1)	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1
	No (n 0)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1	0	0	1/1	0	0	1	0	0	1/1	0	1/1

A: asintomático; S: sintomático; E: exitus; N: normal; P: patológico; BT: bilirrubina total postoperatoria; FA: fosfatasa alcalina postoperatoria. \*Control a los 10 años o hasta el 2012 en caso de no haber transcurrido.

valores de bilirrubina dentro de la normalidad. En el caso del paciente perteneciente al grupo C, la bilirrubina postquirúrgica fue patológica. Por su parte, la fosfatasa alcalina se encontró dentro de límites normales en el 50% de los tratados del grupo A, 28,7% del grupo B y 0% del grupo C (Tabla V).

Se realizó análisis del seguimiento clínico y de laboratorio de los pacientes al mes del alta y a los 10 años de la intervención. En caso de no haber cumplido con este periodo tras la cirugía, se valoró el estado clínico de los pacientes hasta la última consulta en el año 2012, estableciendo para fines de esta revisión el término sintomático en caso de ictericia y/o clínica de hipertensión portal (ascitis, hemorragia digestiva).

Se ha realizado trasplante hepático en 11 de los pacientes; pertenecientes 6 de ellos al grupo A, 4 al grupo B y 1 al grupo C, estando actualmente 5 en lista de espera. La media de edad en la que se llevó a cabo el trasplante fue de 4,55 años ( $r=0,7-18$ ).

Observamos que al mes de la intervención de Kasai, 13 de los pacientes se encontraban asintomáticos, 14 sintomáticos y 2 habían fallecido, siendo la mortalidad precoz, posterior a la técnica de Kasai, del 6,89%, sin diferencias intergrupales significativas. A los diez años de la intervención y/o hasta el 2012, el 44,82% ( $n=13$ ) están asintomáticos, el 37,93% trasplantados ( $n: 11$ , estando 5 en espera que hacen un 55,17%); y 4 pacientes han sido exitus (dos en el postoperatorio del trasplante hepático y 2 que estaban en espera del mismo), siendo la mortalidad global de nuestra serie del 20,68% (Tabla V).

## DISCUSIÓN

La AVB representa la principal causa de trasplante hepático en el periodo neonatal<sup>(1)</sup>. Se ha descrito como causa del 30 al 40% de las colestasis neonatales, seguida por la hepatitis neonatal<sup>(12)</sup>.

Existen una serie de factores claramente asociados con el pronóstico de la AVB, sin embargo el resultado en cada individuo resulta impredecible<sup>(13)</sup>.

Se han descrito dos fenotipos clínicos asociados a esta patología; la forma aislada y la asociada a otras malformaciones extrahepáticas. El fenotipo aislado corresponde al 70 a 80% de los casos<sup>(1)</sup>. El 15 al 30% restante se relacionan con otras malformaciones tales como la asociación BASM, malrotación intestinal, *situs* inverso y cardiopatías congénitas. En nuestra experiencia observamos resultados similares, siendo en su mayoría formas de AVB aisladas, y un 6,89% asociadas a otras patologías; estas últimas constituyen un factor pronóstico importante, debido al mayor índice de morbimortalidad al cual se asocian.

La edad de diagnóstico de la AVB varía entre los 60 y 120 días según distintas series, siendo la manifestación clínica más frecuente la ictericia tardía tras las dos primeras semanas de vida<sup>(14,15)</sup>. Son diversas las series en las que se establece que, a mayor edad de realización de la derivación porto-entérica, existe un riesgo superior de progresión a cirrosis; sin embargo, esto depende fundamentalmente de la variante de AVB y del subtipo.

Hemos observado que a mayor edad aumenta el grado de afectación en la AVB, los hallazgos anatomo-patológicos muestran mayor progresión del daño hepático en los pacientes intervenidos más tardíamente, evidenciando un predominio de fibrosis en los pacientes operados antes de los 60 días de vida, a diferencia de los pacientes intervenidos entre los 60 y 90 días, en los que el diagnóstico de cirrosis es superior. En series publicadas se revela el escaso valor predictivo y pronóstico de las características macroscópicas de los elementos hepatobiliares; sin embargo, la cantidad de ductos residuales sí compromete el pronóstico, siendo más beneficiosa la presencia de ductos >300 micras<sup>(16)</sup>.

Las modificaciones en la técnica quirúrgica realizadas en nuestra serie incluyen un asa de derivación más larga

y anastomosis con sutura monofilamento no reabsorbible. Dado el pequeño número de pacientes y el diferente tiempo de evolución con respecto a la primera mitad de la serie, no se pueden establecer conclusiones fiables. Sin embargo, y compartiendo la opinión con la mayoría de los autores, pensamos que un asa de derivación más larga disminuye el número de colangitis y que el uso de una sutura más inerte produce menor reacción inflamatoria a nivel de la placa biliar. De igual manera, una adecuada y experimentada ejecución de la corrección quirúrgica constituye un factor pronóstico importante, tal y como demuestra el estudio colaborativo de Gran Bretaña, en el cual se concluye que, cuando se realizan menos de 5 porto-enterostomías al año, existe una mayor morbimortalidad<sup>(7)</sup>, proponiendo la creación de centros que aglutinen a estos pacientes. La centralización del tratamiento de la AVB es un hecho indiscutible y debería aplicarse a nuestro entorno.

Varios autores han llevado a cabo el empleo de corticoides en la terapéutica de la AVB, debido a sus efectos en la limitación de la respuesta inflamatoria y además por el aumento de la fracción independiente de sales biliares en el flujo biliar. Sólo existe un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego en el que, empleando dosis de 2 mg/kg/día de prednisolona, se mostró una disminución significativa de la ictericia; sin embargo, no se puede traducir en una menor necesidad de trasplante o mejora de supervivencia<sup>(17)</sup>. Del mismo modo, Davenport y cols. publican los mismos efectos beneficiosos en los niveles de bilirrubina postoperatoria tras el empleo de dosis de 5 mg/kg/día<sup>(13)</sup>.

En nuestra serie, los pacientes que recibieron tratamiento con corticoides presentan una menor estancia hospitalaria y, más concretamente, una menor estancia en la UCI. Además, tienen un menor índice de complicaciones en el postoperatorio. Estos resultados son similares a los publicados por Toshihiro Muraji y cols. quienes, tras la revisión de 285 pacientes tratados con corticosteroides con distintas pautas, concluyen que los pacientes tratados mostraron considerablemente mejor pronóstico<sup>(18)</sup>.

En resumen, podemos concluir que, tanto el diagnóstico como la derivación portoentérica precoz, mejoran el pronóstico en la AVB; sin embargo, las formas sindrómicas cursan con peor pronóstico a corto y largo plazo. De igual modo y de acuerdo con nuestra experiencia, el tratamiento con corticoides es probable que pueda beneficiar la evolución de los pacientes con AVB a corto plazo; aunque se precisa de estudios controlados y aleatorizados en los que se demuestre su eficacia para poder llevar a cabo su recomendación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Donat E, Polo B, Ribes-Koninckx C. Atresia de vías biliares. *An Pediatr.* 2003; 58: 168-73.
2. Li SX, Zhang Y, Sun M, Shi B, Xu ZY, Huang Y, et al. Ultrasonic diagnosis of biliary atresia: A retrospective analysis of 20 patients. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 3579-82.
3. Matsui A. Immune pathogenesis of sclerosing cholangitis in biliary atresia. *Hepato Res.* 2007; 37: 501.
4. Bouyahia O, Khelifi I, Mazigh SM, Gharsallah L, Chaouachi B, Hamzaoui M, et al. Cholestasis in infants: a study of the Children's Hospital of Tunisia. *Tunis Med.* 2008; 86: 128-35.
5. Tiao MM, Tsai SS, Kuo HW, Chen CL, Yang CY. Epidemiological features of biliary atresia in Taiwan, a national study 1996-2003. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23: 62-6.
6. 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; 38: 997-1000.
7. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet.* 2000; 355: 25-9.
8. Hartley J, Davenport M, Kelly D. Biliary Atresia. *Lancet.* 2009; 374: 1704-13.
9. Rutherford AE, Pratt DS. Cholestasis and cholestatic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006; 22(3): 209-14.
10. Aschcraft Keith W. *Cirugía Pediátrica*. 3ª ed. McGraw-Hill; 2002. p. 615.
11. Mack CL. The pathogenesis of biliary atresia: evidence for a virus induced autoimmune disease. *Semin Liver Dis.* 2007; 27: 233-42.
12. Jacquemin E. Les cholestases neonatales: diagnostic et etiologie. *Arch Pediatr.* 2001; 8: 412-4.
13. Davenport M. Biliary atresia: clinical aspects. *Semin Pediatr Surg.* 2012; 21: 175-84.
14. Lai HS, Chen WJ, Chen CC, Hung WT, Chang MH. Long-term prognosis and factor affecting biliary atresia from experience over a 25 year period. *Chang Gung Med J.* 2006; 29: 234-9.
15. Wadhvani SI, Turmelle YP, Nagy R, Lowell J, Dillon P, Shepherd RW. Prolonged neonatal jaundice and the diagnosis of biliary atresia: a single-center analysis of trends in age at diagnosis and outcomes. *Pediatrics.* 2008; 121: 438-40.
16. Davenport M, Howard ER. Macroscopic appearance at porto-enterostomy. A prognostic variable in biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1996; 31: 1387-90.
17. 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; 46: 1821-7.
18. Muraji T, Nio M, Ohhama Y, Hashimoto T, Iwanaka T, Takamatsu H et al. Postoperative Corticosteroid Therapy for Bile Drainage in Biliary Atresia - A Nation wide Survey. *J Pediatr Surg.* 2004; 39: 1803-5.