

Factores pronósticos relacionados con la mortalidad de niños con atresia de vías biliares

Zuhy Arlette Monroy-Teniza,^a Judith Flores-Calderón,^b Miguel Ángel Villasís-Keever^c

Prognostic factors related to mortality of children with atresia of bile ducts

Background: The biliary atresia (BA) is the end result of a destructive and idiopathic inflammatory process affecting the intrahepatic and extrahepatic bile ducts, leading to fibrosis and biliary cirrhosis. The objective was to identify factors associated with mortality in children with BA.

Methods: Observational, longitudinal, analytical and retrospective study carried out in patients with biliary atresia treated between 2008 and 2012 in a tertiary care hospital from the Instituto Mexicano del Seguro Social.

Results: A total of 66 patients with BA; 49 were girls (74.2 %), 47 underwent hepatic portoenterostomy (or Kasai procedure: KP), the age at delivery was 4.5 months.

When comparing the groups with and without KP, the lower age at the time of delivery, the age of diagnosis, a lower score on the PELD score and the Child-Pugh for the group with Kasai were statistically significant. Patients who died had a PELD score statistically higher (median 20) than those who lived (median 13), $p = 0.004$. The factor directly related with the mortality was the history of KP with an OR of 0.17 (95 % CI 0.04-0.71, $p = 0.016$).

Conclusions: The prognosis of children with BA remains gloomy because they are diagnosed in late stages. The most important factor associated with mortality in these patients is to perform KP.

Keywords Palabras clave

Biliary atresia	Atresia biliar
Mortality	Mortalidad
Prognosis	Pronóstico
Hepatic portoenterostomy	Portoenterostomía hepática

La atresia de vías biliares (AVB) es el resultado final de un proceso destructivo, idiopático e inflamatorio que afecta los conductos biliares intra y extrahepáticos, dando lugar a la fibrosis y obliteración del tracto biliar y al eventual desarrollo de cirrosis biliar.¹ La obliteración fibrosa puede involucrar el sistema biliar extrahepático entero o solo alguna parte del mismo, con daño concomitante y fibrosis biliar intrahepática, por lo que el término extrahepático ha caído en desuso.² La AVB es una de las causas más comunes de ictericia colestásica en los primeros meses de vida y junto con la hepatitis neonatal representan la mayoría de los casos, por lo que su diagnóstico temprano es de vital importancia.

La AVB afecta a 1 de cada 10 000-19 000 recién nacidos vivos, con un predominio en el sexo femenino.³ El reporte de la incidencia de AVB muestra algunas variaciones regionales y es más elevada en Asia que en el resto del mundo; por ejemplo: la enfermedad se diagnostica en aproximadamente 5-6 de cada 100 000 recién nacidos vivos en Europa y Estados Unidos de Norteamérica, mientras que en Japón se diagnostican 10.6 de cada 100 000.^{4,5} En México no contamos con datos duros respecto a la incidencia de esta enfermedad. En algunas series se han documentado variaciones estacionales y asociación a razas,⁶ pero no se ha determinado algún patrón genético de transmisión.^{7,8}

La AVB se clasifica en dos grupos; la forma fetal o embrionaria, también llamada “temprana” o forma sindrómica, representa entre 10 y 20 % de los casos y se asocia con malformaciones congénitas, como asplenia, poliesplenia, defectos cardiovasculares, *situs inversus*, malrotación intestinal, atresia de intestino delgado, anomalías de la unión colédoco-pancreática, así como con anomalías de la vena porta o la arteria hepática. En este grupo, entre 5 y 10 % de los casos presentan dilatación quística de los remanentes biliares, conocidos como atresia biliar quística. La otra forma es la perinatal o posnatal, que se conoce también como tardía o no sindrómica, la cual representa del 80 al 90 % de todos los casos y generalmente ocurre como una anomalía aislada.^{9,10}

^aServicio de Gastroenterología y Nutrición

^bJefatura de Gastroenterología

^cUnidad de Investigación en Epidemiología Clínica

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Zuhy Arlette Monroy-Teniza

Teléfono: (55) 3928 6658

Correo electrónico: zuhy12@gmail.com

Recibido: 14/08/2014

Aceptado: 01/09/2015

Introducción: la atresia de vías biliares (AVB) es el resultado final de un proceso destructivo, idiopático e inflamatorio que afecta los conductos biliares intra y extrahepáticos, dando lugar a fibrosis y progresivamente a cirrosis biliar. El objetivo fue identificar los factores relacionados con la mortalidad en niños con AVB.

Métodos: estudio observacional, longitudinal, analítico y retrospectivo aplicado a pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares atendidos entre los años 2008 y 2012 en hospital de tercer nivel.

Resultados: se incluyeron un total de 66 pacientes con AVB; 49 (74.2 %) fueron niñas. Solo se realizó operación de Kasai a 47, la edad al momento del envío fue de 4.5 meses. Al comparar los grupos con

y sin Kasai, resultaron estadísticamente significativas la edad menor al momento del envío y la edad del diagnóstico, así como un menor puntaje en el PELD score y en el CHILD-PUGH para el grupo con Kasai. Los pacientes que fallecieron tuvieron una calificación de PELD estadísticamente mayor (mediana 20) que los que vivieron (mediana 13), $p = 0.004$. El factor relacionado directamente con la mortalidad, fue el antecedente de cirugía de Kasai con una RM de 0.17 (IC 95 %: 0.04-0.71; $p = 0.016$).

Conclusiones: el pronóstico de los niños con AVB continúa siendo sombrío, dado que se diagnostican en etapas tardías. El factor más importante relacionado con la mortalidad en estos pacientes es la realización de cirugía de Kasai.

Resumen

La Asociación Japonesa de Cirujanos Pediatras propuso una clasificación anatómica de la AVB según la localización de la atresia (figura 1). En el tipo I la atresia es a nivel del colédoco (aproximadamente 12 % de los casos), en el tipo II se encuentra a nivel del conducto hepático común (2.5 % de los casos), y en el tipo III, que es el tipo más frecuente (alrededor del 85 %), la atresia se localiza en la *porta hepatis*.¹¹

Por su etiología, la AVB es la respuesta fenotípica del hígado neonatal y los conductos biliares a una variedad de factores prenatales y perinatales que perturban el desarrollo normal o la maduración del árbol biliar y que ocurre durante un periodo específico de tiempo (prenatal o antes de los tres meses de edad), en un medio ambiente de susceptibilidad genética o inmunológica a esta enfermedad (figura 2).^{12,13}

Se han postulado múltiples factores prenatales o perinatales para explicar la patogénesis de la enfermedad (cuadro I).¹³

Se ha considerado que una causa puede ser alteración del sistema inmune, al detectarse gran número de células T CD8+ y linfocitos NK (relacionados con la obstrucción biliar), lo cual no se presenta en otras enfermedades colestásicas neonatales.¹⁴

Cuadro clínico de pacientes con AVB

Los niños afectados generalmente son recién nacidos de término y de peso normal al nacimiento, con una ganancia de peso aparentemente normal durante las primeras semanas de vida, por lo que se requiere de una alta sospecha para el diagnóstico temprano. No existe una prueba de tamizaje confiable; sin embargo, la vigilancia durante los primeros días de vida de la coloración de las evacuaciones por tarjetas colorimétricas para la detección de acolia o hipocolia han demostrado ser de utilidad para un diagnóstico más temprano.¹⁵

Los exámenes de laboratorio son inespecíficos; los niveles de bilirrubinas, transaminasas, gamma glutamil

transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina son similares a otras formas de colestasis neonatal. En etapa temprana las pruebas de síntesis hepática (como albúmina y tiempos de coagulación) son normales, pero progresivamente se van alterando conforme avanza la enfermedad, principalmente en los casos en que no se restablece el flujo biliar después del procedimiento de Kasai.¹ La prueba de la sonda es una técnica que permite visualizar directamente la presencia de bilis a nivel intestinal. Consiste en la instalación de una sonda abierta a drenaje por 24 horas a nivel de la segunda porción del duodeno; el diagnóstico de AVB se sospecha al no encontrarse bilis. Esta prueba ha caído en desuso, sin embargo es fácil de realizar y útil en particular cuando no se cuenta con otros recursos diagnósticos.¹⁶ Por otro lado, mediante ultrasonido abdominal, el hallazgo de

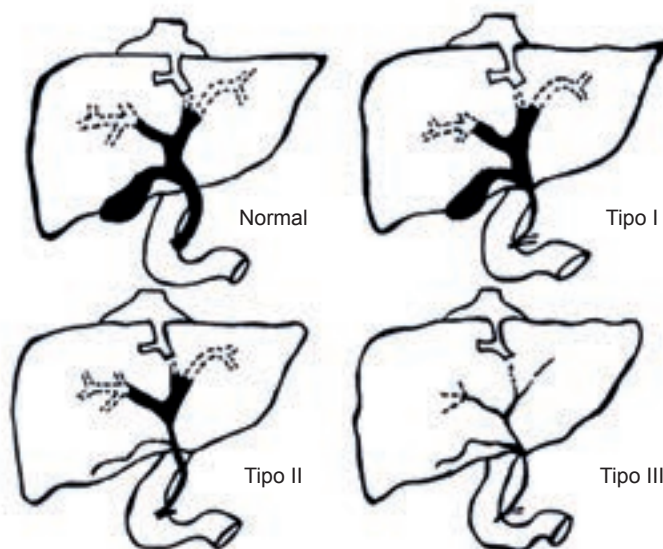


Figura 1 Tipos de atresia de vías biliares basado en la clasificación de la Sociedad Japonesa de Cirujanos Pediatras

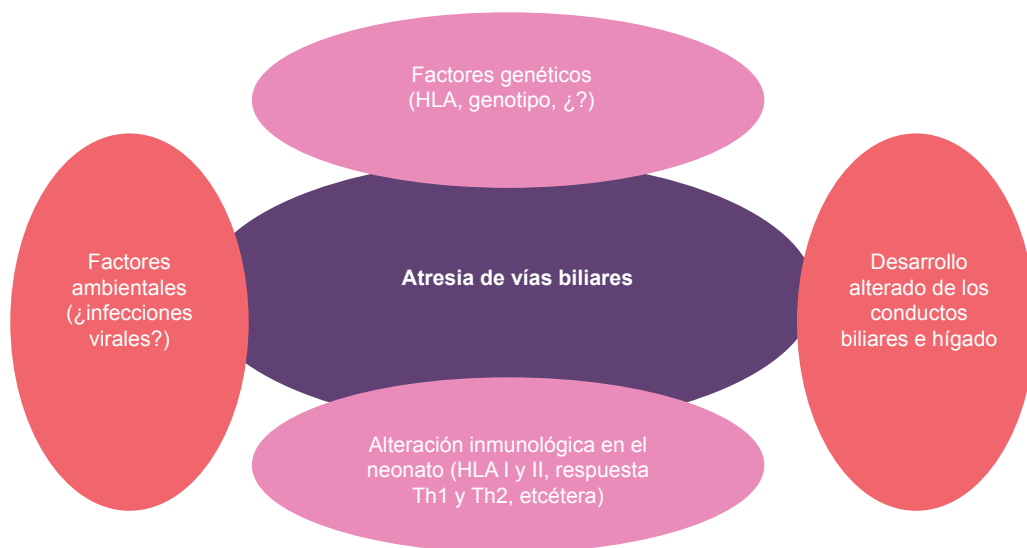


Figura 2 Interacción propuesta de factores que resultan en la expresión fenotípica de la atresia de vías biliares

ausencia de vesícula biliar, vestigios de la misma o el signo del “cordón triangular” pueden sugerir AVB. Este estudio es útil para buscar intencionadamente poliesplenía que se asocia con AVB.¹⁷ El gammagrama de excreción hepatobiliar tiene una especificidad entre 50 y 74 % y una sensibilidad del 95 %; es útil si se demuestra que el isótopo no pasa al intestino delgado, con lo que puede apoyarse el diagnóstico de AVB.¹⁸ En aquellos casos en que los estudios bioquímicos y de gabinete no han sido concluyentes es recomendable hacer una laparotomía exploradora con colangiografía transoperatoria para no retrasar el diagnóstico. La biopsia hepática permite un diagnóstico correcto en un 90 % de los casos; los hallazgos histológicos clásicos son la presencia de edema y cambios inflamatorios en los tractos portales, proliferación de conductos biliares y tapones biliares.¹⁹ Si la biopsia no es concluyente y hay persistencia de la acolia, está indicada la realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.²⁰

Tratamiento de los pacientes con AVB

La AVB es una urgencia quirúrgica. El procedimiento de Kasai (portoenterostomía de Roux en Y) es la técnica estándar inicial para el tratamiento de la AVB. La cirugía involucra una escisión completa del árbol biliar extrahepático con una transección de la placa portal fibrosa cerca del hilio hepático, con el fin de establecer una continuidad bilio-entérica con la Y de Roux en yeyuno y permitir el drenaje biliar.^{21,22} La edad en que se realiza la cirugía es el factor pronóstico más importante para la supervivencia; se reporta aproximadamente hasta un 60 % de restablecimiento del flujo biliar a los 90 días de vida extrauterina.²³

El tratamiento médico postoperatorio debe incluir el apoyo nutricional con suplemento de vitaminas liposolubles y fórmula semielemental que contenga triglicéridos de cadena media.²⁴ El uso de medicamentos coleréticos, tales como el ácido ursodesoxicólico, ha sido recomendado a dosis de 15 a 30 mg/kg/día. Se ha demostrado que el uso de antibióticos profilácticos disminuye la frecuencia de cuadros de colangitis postoperatoria, que se presenta hasta en 50 % de los casos durante los primeros dos años de vida. La profilaxis a largo plazo está indicada cuando hay recurrencia de la colangitis.²⁵ Los esteroides después de la cirugía de Kasai también se han utilizado para aumentar el flujo biliar por su efecto antiinflamatorio, inmunológico y colerético; sin embargo, no hay estudios suficientes que prueben su utilidad.²⁶

Cuando la enfermedad progresa a cirrosis, el manejo se enfoca a las complicaciones de esta, como la hipertensión portal, la ascitis, el sangrado, las infecciones y la encefalopatía. Para la ascitis se usará la restricción de sodio, diuréticos y, en algunos casos, paracentesis evacuadora y *shunts* portosistémicos. En cuanto a la encefalopatía hepática, se identificarán y eliminarán sus factores precipitantes, como los sangrados de tubo digestivo, las infecciones y las hemorragias, con lo que se restringirá la ingesta de proteínas y se administrarán medidas antiamonio (por ejemplo, antibióticos orales y lactulosa). Para la coagulopatía, se administran vitamina K o transfusiones de plasma fresco congelado.

Finalmente, el trasplante hepático es el último recurso que se utiliza cuando falla el procedimiento de Kasai, manifestado por una descompensación hepatocelular progresiva, alteración de la síntesis hepática

Cuadro I Factores involucrados en la patogénesis de la atresia de vías biliares

Virales
Reovirus tipo 3
Rotavirus
Citomegalovirus
Papilomavirus
Otros
Inmunológicos
Sobreexpresión de moléculas de adhesión en el epitelio biliar
Expresión aberrante de HLA clases I y II
Expresión del ligando Fas e incremento de la apoptosis de las células del epitelio de los conductos biliares
Microquimerismo materno (células inflamatorias y del epitelio biliar)
Respuesta Th1 y Th2
Respuesta inmunológica innata (células <i>natural killer</i> y los receptores tipo Toll)
Insultos vasculares
Hipertrofia de la media de las ramas de las arterias hepáticas por histopatología y estudios de imagen
Genéticos, metabólicos
Gen <i>CFC1</i> /Proteína CRYPTIC
Gen <i>VEGF</i>
Señalización Jagged/Notch
Gen inversión (inv)
Deficiencia de la alfa-1-antitripsina
Excesiva activación de la vía del Hedgehog
Ambientales, misceláneos
Uso de drogas durante el periodo gestacional (anfetaminas, alcohol)
Fitotoxinas, micotoxinas
Toxinas industriales
Diabetes gestacional, edad materna

y el desarrollo de coagulopatía e hipertensión portal intratable con hemorragia gastrointestinal recurrente o hiperesplenismo. Los pacientes trasplantados requieren de terapia inmunosupresora combinada a base de esteroides, tacrolimus, ciclosporina, antimetabolitos e inmunomoduladores.¹

Supervivencia de los pacientes con AVB

Si no se realiza la portoenterostomía de Kasai, la AVB es una enfermedad invariablemente fatal en los primeros años de vida, pues de 50 a 80 % de los pacientes morirán de cirrosis biliar a la edad de un año, y de 90 a 100 % morirán a los tres años de edad. Estos niños desarrollan cirrosis y sucumben ante la falla en la síntesis hepática o ante las complicaciones de la hipertensión portal.^{27,28}

La portoenterostomía de Kasai parece tener la mayor probabilidad de restablecimiento del flujo biliar y la mayor supervivencia a largo plazo con el hígado nativo del niño. Se reporta una supervivencia a cinco años del

40.8 % si la cirugía se realiza a una edad de menos de 45 días de vida, mientras que después de esta edad la supervivencia es del 31.2 %; a 10 años puede llegar también a ser del 40.8 y 25.7 %, respectivamente.^{29,30}

En otros estudios se ha reportado que los niños que han tenido una portoenterostomía exitosa pueden sobrevivir más de 10 años con su hígado nativo y lograr una buena calidad de vida. Su supervivencia sin trasplante hepático es aproximadamente del 55.8 % a los dos años,³¹ 46 % a 5 años, 40 % a 10 años³² y hasta de 15 a 44 % a 20 años. Se han llegado a observar pacientes adultos con su hígado nativo (aunque con hipertensión portal, cirrosis biliar y colangitis) que incluso tienen descendencia.³³

En una revisión de 30 niños con AVB en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional, atendidos entre enero del 2005 y junio del 2007 para describir la tasa de supervivencia, se encontró que al 85 % que se le realizó Kasai antes de las 12 semanas de vida tuvo una sobrevida con hígado nativo de 46 % a los cinco años.³⁴ En el Centro Médico La Raza se reportaron 31

casos con AVB entre 1999 al 2004, a 21 se les realizó cirugía de Kasai, de los cuales 14 fallecieron en promedio a los 2.9 años de vida.³⁵ En estos dos reportes no se analizaron los factores relacionados con el pronóstico, pero conviene señalar que la información de estos dos estudios se obtuvo de resúmenes de trabajos en congresos.

El trasplante hepático es el tratamiento de elección para los pacientes que experimentan una falla del procedimiento de Kasai. La supervivencia que se ha reportado en pacientes trasplantados es variable, de acuerdo con la publicación; por ejemplo, en una cohorte de 41 pacientes holandeses trasplantados entre 1998 y 2008, la supervivencia a cuatro años fue del 80 % (IC 95 %: 67-93),²⁸ mientras que en Estados Unidos la supervivencia a cinco años de 1549 pacientes con trasplante hepático entre 1987 y 1995 fue del 82.1 %, ³⁶ y fue del 76 % a cinco años en 1293 pacientes de acuerdo con el Registro Europeo de Trasplante Hepático.³⁷ En una cohorte de pacientes franceses se describe que la supervivencia a 10 años fue del 67.6 %.²⁹

Factores de supervivencia en niños con AVB

Los pacientes con AVB a los que no se les realiza derivación de Kasai o trasplante hepático progresan hasta enfermedad hepática terminal durante el primer año de vida y mueren de complicaciones propias de la misma, favorecidas por la importante desnutrición, la insuficiencia hepática progresiva y los procesos infecciosos asociados.^{1,38}

Por otro lado, los factores pronósticos para que, a pesar de la realización del procedimiento de Kasai, los pacientes continúen con colestasis, incluyen el tipo anatómico de atresia biliar (tipo III) y su histología (conductos biliares ausentes o pequeños en la placa portal), las características de los restos de los conductos biliares extrahepáticos, la edad de realización del procedimiento de Kasai, el número y la severidad de los episodios de colangitis postoperatoria, el grado de fibrosis al momento del procedimiento, la experiencia del centro quirúrgico en el manejo de estos pacientes y la falla para establecer el flujo biliar.²⁹ Se ha mencionado que los niveles de bilirrubina total > 2 mg/dL después de tres meses de la portoenterostomía pueden predecir una mala evolución, por lo cual en estos niños se debería plantear un tratamiento alternativo, como el trasplante hepático.³¹ Además en México se han mencionado como factores asociados a mal pronóstico el sexo masculino, la encefalopatía hepática, la infección por citomegalovirus (CMV) y los hallazgos en la biopsia al momento de la cirugía.^{34,35} Otros factores que pueden influir en la supervivencia son la presencia de complicaciones durante el postoperatorio, como la

colangitis ascendente o las relacionadas con cirrosis biliar y falla hepática. El impacto de medicamentos postoperatorios (terapia esteroide, ácido ursodesoxicólico, antibioticoprofilaxis de colangitis) está aún en debate y no hay suficientes datos sólidos para sus claras recomendaciones.³⁹ Los pacientes con síndrome de malformación esplénica son diagnosticados más tempranamente, pero sus resultados son peores que aquellos sin estas malformaciones asociadas.³¹

Desgraciadamente la AVB es una enfermedad progresiva con la que, incluso con una portoenterostomía exitosa, todos los niños desarrollarán inflamación progresiva, fibrosis portal, fibrosis de los conductos biliares intrahepáticos en varios grados, lo cual dará paso a la cirrosis biliar, hipertensión portal en menor o mayor grado y la necesidad del trasplante hepático a un 70-80 % de los pacientes,²⁹ por lo que a este tipo de pacientes les corresponde casi la mitad de los trasplantes hepáticos realizados en niños. El PELD score (Pediatric End-Stage Liver Disease) es una escala que contiene cinco variables (edad del paciente, albúmina, bilirrubina total, INR y el grado de falla para crecer) que en la actualidad se utiliza para identificar a los pacientes que tienen una mayor disfunción hepática, a fin de priorizar el trasplante hepático a quienes tienen mayor riesgo de muerte; los sujetos con una mayor puntuación (hasta de 40 puntos) son los que tienen un mayor estado de gravedad.⁴⁰

La alta mortalidad previa al trasplante se ha asociado con una larga espera en la lista de trasplante, con la falta de donadores y con una referencia tardía, por lo cual los pacientes fallecen por causas relacionadas de forma directa o indirecta con la enfermedad hepática avanzada, como la sepsis (principalmente), la insuficiencia hepática, el sangrado gastrointestinal y la desnutrición severa.³⁸

El trasplante hepático puede salvar la vida de los pacientes con AVB y, como ya se comentó, está indicado en pacientes con cirrosis descompensada y enfermedad hepática terminal cuando no se realizó portoenterostomía por un diagnóstico tardío, o en quienes la portoenterostomía falló para restablecer el flujo biliar hepatointestinal, a pesar de una "exitosa" portoenterostomía inicial.¹ Los resultados pueden variar significativamente de acuerdo con la experiencia quirúrgica de los centros de trasplante hepático; sin embargo, las condiciones prequirúrgicas del paciente que determinan un impacto en los resultados son principalmente su estado nutricional y la insuficiencia hepática avanzada.²⁹ Otros factores de riesgo de mortalidad asociados con el trasplante hepático están relacionados con la situación prequirúrgica del paciente (como desnutrición, falla renal o hipertensión portal, tratamiento de soporte), la edad de realización de la cirugía de Kasai o del trasplante,

factores relacionados con la técnica quirúrgica, la puntuación del PELD, la calidad del injerto y el tipo de terapia inmunosupresora.^{28,32,39,41,42}

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue identificar los factores relacionados con la mortalidad en niños con diagnóstico de AVB.

Métodos

Estudio observacional, longitudinal, analítico y retrospectivo (de cohorte retrospectiva) en el que participaron todos los recién nacidos y lactantes con diagnóstico de atresia de vías biliares, atendidos entre 2008 y 2012, en el Servicio de Gastroenterología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. El muestreo se hizo por casos consecutivos. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares (datos clínicos, histopatológicos y quirúrgicos de certeza), de ambos sexos, con peso mayor a 1500 g, diagnóstico de colestasis (definida como bilirrubina conjugada > 20 % del total o ≥ 2 mg/dL), y con seguimiento al menos de dos meses a partir de la primera evaluación en este hospital.

Se excluyeron los pacientes con falla hepática aguda sin diagnóstico preciso, los que tuvieron diagnóstico de cáncer y aquellos con antecedente de uso de drogas (por ejemplo, anticonvulsivos) o NPT asociados a colestasis.

Asimismo, fueron descartados los pacientes a los que, durante su seguimiento, se les realizara algún otro diagnóstico que cursara con colestasis (por ejemplo, quiste de colédoco).

Resultados

Durante el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2012, solo 66 pacientes con atresia de vías biliares (AVB) cumplieron con los criterios de selección. En el cuadro II se muestran las características generales de los 66 pacientes incluidos. Se puede observar que la mediana de edad de nuestros pacientes al momento del envío fue de 4.5 meses, habiendo pacientes desde un mes hasta 13 años y 1 mes de edad. La mayoría fueron del sexo femenino (74.2 %). Mientras que, en general, el motivo de envío fue para complementación diagnóstica por datos iniciales de colestasis; también se refirieron pacientes ya con diagnóstico confirmado de AVB para ingresar al programa de trasplante hepático, o bien, pacientes que requirieran atención por complicaciones, en especial aquella relacionada con hipertensión portal. El lugar de referencia de los niños en la gran mayoría fue de estados distintos al Distrito

Federal, sin un franco predominio del norte o sur de la República Mexicana.

En general, los pacientes en su primera evaluación ya contaban con antecedentes de importancia, como cuadros de encefalopatía hepática en cuatro de ellos (6 %), colangitis en 12 (18.1 %), 16 (24 %) con sangrado de tubo digestivo alto, 52 (78.7 %) con hipertensión portal, 18 (27.2 %) presentaban algún grado de desnutrición, 11 (16.6 %) con Child-Pugh A, 47 (71.2 %) con Child-Pugh B y 8 (12.1 %) con Child-Pugh C. Diecisiete pacientes (25.7 %) presentaron un PELD score > 20.

En cuanto al tiempo de vigilancia de los pacientes, a partir de la primera fecha de evaluación esta es variable, con una mediana de ocho meses, una mínima de dos meses y hasta una máxima de casi 17 años. Generalmente, se otorgan evaluaciones mensuales, bimestrales o anuales, dependiendo del caso de cada paciente. Del total de pacientes incluidos, la mediana fue de cinco evaluaciones por consulta externa, pero hubo casos con dos y otros hasta con 16 evaluaciones.

Durante el seguimiento se lograron trasplantar 10 pacientes. En el momento de la última evaluación, 55 pacientes (83.3 %) seguían vivos y 11 (16.6 %) habían fallecido.

Evolución de los pacientes con AVB con y sin cirugía de Kasai

En virtud que se observó que las condiciones clínicas y la evolución de los pacientes fueron diferentes, se consideró conveniente describir el seguimiento en dos grupos, tomando en cuenta si eran sometidos o no a cirugía de Kasai. De acuerdo con lo descrito en el cuadro III, solo 47 de 66 pacientes tuvieron cirugía de Kasai, con una edad mínima al momento del envío de un mes para ese grupo y un máximo de 157 meses; este último valor correspondió a una paciente de 13 años enviada de otra unidad para seguimiento. En el otro grupo sin cirugía de Kasai, la edad mínima de envío fue de dos meses, con una máxima de 18 meses de edad. La mediana de edad del diagnóstico en el grupo con Kasai fue de mes y medio de edad, con una mínima de un mes y una máxima de cinco meses. La mediana de diagnóstico para el grupo sin cirugía de Kasai fue de cuatro meses, con una mínima de un mes y una máxima de 10 meses. Dentro del grupo con cirugía de Kasai, 27.6 % tenía algún grado de desnutrición a su ingreso, por lo que el porcentaje del grupo sin considerar a este último subgrupo fue de 26.3 %.

Dentro del grupo con portoenterostomía de Kasai, la edad mínima para practicar la cirugía fue de 19 días y la máxima de 154 días, con una mediana de 61 días. Más del 60 % de pacientes fue intervenido quirúrgicamente en otra unidad dife-

Cuadro II Características generales de los 66 pacientes con atresia de vías biliares

Característica	Mediana	Mínimo-máximo
Edad al diagnóstico (en meses)	3	1-10
Edad al envío (en meses)	4.5	1-157
Tiempo de vigilancia (en meses)	8	2-202
Número de evaluaciones	5	2-16
	<i>n</i>	%
Sexo		
Femenino	49	74.2
Masculino	17	25.7
Lugar de origen		
Distrito Federal	14	21.2
Estados del sur de México	25	37.8
Estados del Norte de México	23	34.8
Se ignora	4	6
Antecedentes previos a su llegada		
Encefalopatía	4	6
Colangitis	12	18.1
Sangrado de tubo digestivo alto	16	24.2
Hipertensión portal	52	78.7
Desnutrición	18	27.2
Child-Pugh		
A	11	16.6
B	47	71.2
C	8	12.1
Cirugía de Kasai	47	71.2
Estado clínico al momento de la última evaluación		
Vivo	55	83.3
Muerto	11	16.6

rente del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Al término del seguimiento en el año 2012, la mortalidad fue mayor para el grupo sin cirugía de Kasai, con un 15.7 %, comparado con el 2.12 %. Se sometieron a trasplante hepático cuatro pacientes sin cirugía de Kasai y seis con Kasai. Más del 78 % de pacientes con Kasai sobrevivieron al término del seguimiento con complicaciones como cirrosis hepática e hipertensión portal.

En cuanto a sus antecedentes previos a la primera evaluación, el grupo que tenía el procedimiento de Kasai ya había presentado colangitis en más del 25 % de pacientes y algún episodio de sangrado de tubo digestivo alto (27.6 %), mientras que en los pacientes del grupo sin Kasai predominó la encefalopatía (10.5 %) y ya cursaban con algún grado de cirrosis e hipertensión portal (100 y 94.7 %, respectivamente). No se identificaron antecedentes de síndrome hepatopulmonar o hepatorenal.

A su ingreso para atención en este hospital, 11 pacientes (23.4 %) a los que se les realizó Kasai tenían un Child A, 34 de ellos (72.3 %) un Child B, y dentro del grupo sin Kasai predominó el Child C, el cual se encontró en seis pacientes (31.5 %).

El PELD score tuvo la puntuación más alta en el grupo sin Kasai, con una mediana de 27, una mínima de 8 y una máxima de 45 puntos.

Hasta un 73.6 % (14 pacientes) del grupo sin cirugía de Kasai no contaron con biopsia hepática. De este grupo dos de ellos (10.5 %) tenían una estadiación Metavir de F2 y tres pacientes (15.7 %) fueron F3. Del grupo con cirugía de Kasai solo uno (2.12 %) se encontraba en F1, cinco (10.6 %) en F2 y 17 (36.1 %) en F3. No se encontró en F4 ningún paciente de primera vez que se haya sometido a biopsia.

En la comparación de ambos grupos con y sin cirugía de Kasai, fueron estadísticamente significativos la menor edad al momento del envío y del diagnóstico

Cuadro III Comparación de las características de los 66 pacientes con atresia de vías biliares, de acuerdo con la realización de cirugía de Kasai

Característica	Con Kasai n = 47		Sin Kasai n = 19		p
	Mediana	Mín-máx	Mediana	Mín-máx	
Edad al momento del envío (en meses)	26.6	1-157	5	2-18	< 0.001
Edad del diagnóstico (en meses)	1.5	1-5	4	1-10	< 0.001
Edad de cirugía Kasai (en días)	61	19-164	0	0	--
PELD	16	-10-29	27	8-45	< 0.001
	n	%	n	%	
Lugar donde se hizo la cirugía					
HP CMN	30	63.8			
Otro	17	36.1			
Pacientes con desnutrición	13	27.6	5	26.3	0.58
Condición en última evaluación					0.65
Defunción	1	2.1	3	15.7	
Trasplante	6	12.7	4	21	
Pérdida de seguimiento	3	6.3	0	0	
Paciente vivo	37	78.7	12	63.1	
Antecedentes					0.08
Colangitis	12	25.5	0	0	
Peritonitis	0	0	0	0	
Encefalopatía	2	4.2	2	10.5	
STDA	13	27.6	3	15.7	
HTP	34	73.2	18	94.7	
Cirrosis	44	93.6	19	100	
Child-Pugh					0.02
A	11	23.4	0	0	
B	34	72.3	13	68.4	
C	2	4.2	6	31.5	
Metavir*					0.02
F0	0	0	0	0	
F1	1	2.1	0	0	
F2	5	10.6	2	10.5	
F3	17	36.1	3	15.7	
F4	0	0	0	0	

PELD = pediatric end-stage liver disease; HP CMN = Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI; STDA = sangrado de tubo digestivo alto; HTP = hipertensión portal

* Se realizó biopsia a 23 pacientes con Kasai (48.9%) y a cinco (26.3%) a los que no se les realizó Kasai

dentro del grupo con el procedimiento, así como un menor puntaje en el PELD score y Child-Pugh para el mismo grupo.

En la figura 3 para la estadificación por Child-Pugh, se puede observar que el grupo con cirugía de Kasai (que fue el que tenía mayor número de pacientes) ini-

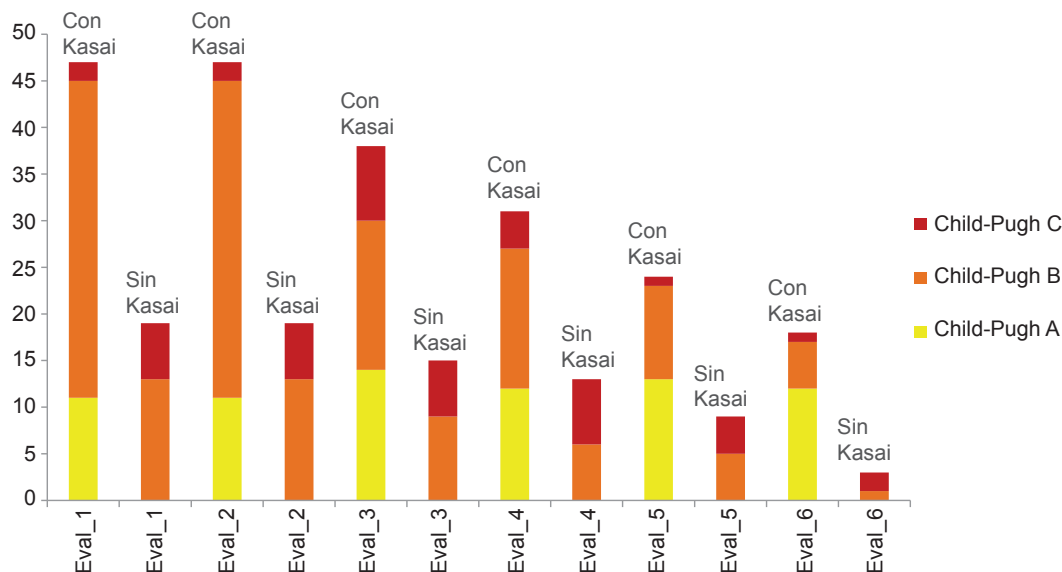


Figura 3 Evolución del Child-Pugh en pacientes con AVB a través del tiempo

cialmente contaba con más niños con un Child-Pugh B y en su evolución, pese a la pérdida de pacientes, se incrementó el número de niños con Child-Pugh A. Por otro lado, dentro del grupo sin Kasai desde el inicio del seguimiento no hubo pacientes con Child-Pugh A y al final del seguimiento, además de tener una mayor pérdida de pacientes, los que quedaron tenían principalmente un Child-Pugh C.

En la figura 4, que muestra la puntuación PELD, se evidencia que los valores más bajos a lo largo del tiempo fueron para el grupo con Kasai y los más altos

para el que no contó con el mismo. Se observa que todos los pacientes con Kasai a su ingreso tuvieron un PELD score menor de 20, caso opuesto, todos los pacientes sin Kasai a su ingreso, tenían una puntuación mayor, lo que los obligaba a ser colocados en la lista de trasplante hepático.

Asimismo, la supervivencia global estimada por curvas de Kaplan-Meier fue de 5.6 años (IC 95 % 4.5-6.6).

Factores relacionados con la mortalidad en niños con AVB

En el cuadro IV se describen los factores relacionados con la mortalidad. Se observa que la proporción de pacientes en quienes se realizó cirugía de Kasai y murieron fue estadísticamente menor que la de los que vivieron (36.4 % frente a 78.2 %); sin embargo, la edad al momento de su realización fue similar entre uno y otro grupo. Asimismo, los pacientes que fallecieron tuvieron una calificación de PELD estadísticamente mayor (mediana 20) que los que vivieron (mediana 13), $p = 0.04$.

Otro punto que hay que destacar es el referente a que fue mayor la frecuencia de sangrado de tubo digestivo en el grupo de sobrevivientes, lo cual se explica porque en estos pacientes se realizaron intervenciones para tratar y prevenir ese sangrado.

También es conveniente señalar que solamente a 28 pacientes se les tomó biopsia hepática; en el cuadro IV se observa que no hubo diferencia en los hallazgos de acuerdo con la clasificación por Metavir; sin embargo, solo a cuatro de 11 pacientes que fallecieron se les realizó biopsia.

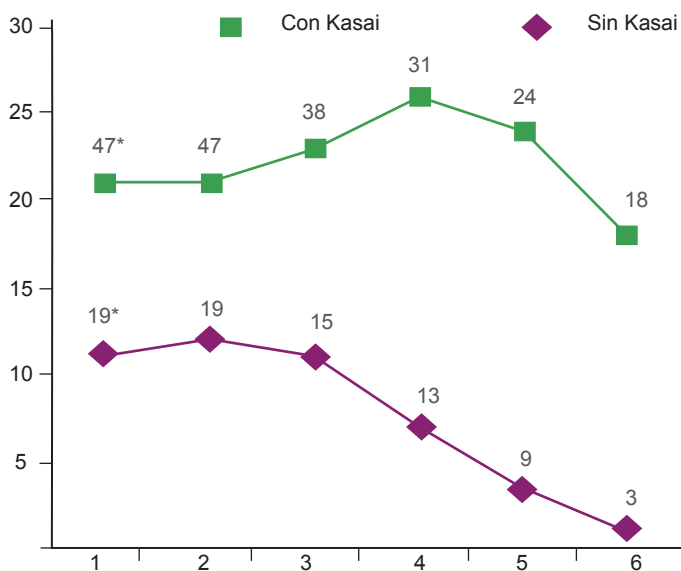


Figura 4 Evolución del PELD score en pacientes con AVB a través del tiempo

Cuadro IV Factores relacionados con la mortalidad en 66 niños con atresia de vías biliares, al momento de la primera evaluación

Característica	Vivos <i>n</i> = 55		Muertos <i>n</i> = 11		<i>p</i>
	Mediana	Mín-máx	Mediana	Mín-máx	
Edad al diagnóstico (en meses)	3	3-10	2	1-7	0.75
Edad al hacer cirugía Kasai (en semanas)	10.5	2.7-22	10.8	10.3-11.3	0.98
Albúmina (en mg/dL)	3.4	1.9-4.3	3.3	2.1-4.3	0.90
Bilirrubinas totales (en mg/dL)	9.1	0.5-41	10.3	1.5-20	0.38
Tiempo protrombina (en segundos)	13	3.5-120	15	11.2-40.2	0.05
INR	1.2	0.9-4.7	1.3	1.0-4.7	0.10
PELD	13	-10-35	20	6-45	0.04
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Sexo					0.45
Masculino	13	23.6	4	36.4	
Femenino	42	76.4	7	63.6	
Cirugía de Kasai	43	78.2	4	36.4	0.01
Desnutrición	16	29.1	2	18.2	0.37
Colangitis	11	20	1	9.1	0.35
Encefalopatía	4	7.3	0	0	0.47
STDA	16	29.1	0	0	0.03
HTP	44	80	8	72.7	0.42
Child					0.21
A	10	18.2	1	9.1	
B	40	63.6	7	63.6	
C	5	27.3	3	27.3	
Metavir*					0.39
F0	0	0	0	0	
F1	1	4.2	0	0	
F2	7	29.2	0	0	
F3	16	66.7	4	100	
F4	0	0	0	0	

INR = International Normalized Ratio; PELD = Pediatric End-stage Liver Disease; STDA = sangrado de tubo digestivo alto; HTP = hipertensión portal

*Se realizó biopsia a 24 pacientes vivos (43.6 %) y a 4 (36.3 %) que fallecieron

Para determinar cuál de los factores se relacionaba directamente con la mortalidad, se llevó a cabo un análisis multivariado tipo regresión logística con las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariado. Los resultados mostraron que la realización de Kasai fue la única variable que resultó significativa: RM 0.17 (IC 95 %: 0.04-0.71; *p* = 0.016). Como se observa en el cuadro V, no hubo alguna diferencia estadísticamente significativa al comparar los grupos con y sin Kasai, tanto vivos como

muertos, lo que se atribuye a que los grupos no tienen una distribución homogénea.

Discusión

Los resultados de este estudio nos permiten disponer de un panorama amplio de lo que actualmente está ocurriendo en nuestro medio con respecto al proceso de atención y pronóstico de los niños con AVB. Si

Cuadro V Factores relacionados con la mortalidad al momento de la primera evaluación, según la realización de la cirugía de Kasai

Característica	Con Kasai				p	Sin Kasai				p
	Vivos n = 43		Muertos n = 4			Vivos n = 12		Muertos n = 7		
	Med	Mín-máx	Med	Mín-máx		Med	Mín-máx	Med	Mín-máx	
Edad al diagnóstico (en meses)	2	1-5	2	1-2	0.30	4	3-10	5	1-7	0.65
Edad al recibir cirugía (en días)	74	19-154	76	72-79	1.0	--	--	--	--	--
PELD	11	-10-35	9.5	6-17	1.0	17.5	11-29	29	8-45	0.10
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Sexo					0.18					0.82
Masculino	9	20.9	2	50		4	33.3	2	28.5	
Femenino	34	79	2	50		8	66.6	5	71.4	
Desnutrición	12	27.9	1	25	1.0	4	33.3	1	14.2	0.66
Colangitis	11	25.5	1	25	1.0	0	0	0	0	0
Encefalopatía	2	4.65	0	0	0.36	2	16.6	0	0	1.0
STDA	13	30.2	0	0	1.0	3	25	0	0	0.61
HTP	32	74.4	2	50	0.06	12	100	6	85-7	0.53
Child					0.90					0.61
A	10	23.2	1	25		0	0	0	0	
B	31	72	3	75		9	75	4	57.1	
C	2	4.6	0	0		3	25	3	42.8	
Metavir*					0.79					1.0
F0	0	0	0	0		0	0	0	0	
F1	1	2.3	0	0		0	0	0	0	
F2	5	11.6	0	0		2	16.6	0	0	
F3	14	32.5	3	75		2	16.6	1	14.2	
F4	0	0	0	0		0	0	0	0	

PELD = pediatric end-stage liver disease; STDA = sangrado de tubo digestivo alto

HTP = hipertensión portal

* Se realizó biopsia a 24 pacientes vivos (43.6 %) y a 4 (36.3 %) que fallecieron

bien en términos generales los datos concuerdan con las afirmaciones de otros autores en el mundo, este estudio nos permite reconocer que es necesario continuar con las estrategias encaminadas a la detección temprana de esta enfermedad a fin de otorgar un tratamiento apropiado a este grupo de niños.

Es conveniente hacer algunas consideraciones sobre algunos puntos relacionados con las variables analizadas. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes atendidos en nuestro hospital fueron del sexo femenino, como se ha reportado alrededor del mundo a pesar de las múltiples diferencias en cuanto a inciden-

cia entre los diferentes países. No podemos realizar un cálculo de la incidencia para nuestro país debido al sesgo que existe en nuestro caso, pues en este hospital solo se atiende a población derechohabiente al seguro social del sur del país; sin embargo, si se evidenció un incremento progresivo en el número de casos atendidos en nuestro hospital, pues este va de cuatro casos en el 2009 hasta 16 en el 2012. Por otro lado, en la revisión de expedientes no se pudo encontrar algún caso de AVB de forma sindrómica, ya que no se documentó la presencia de malformaciones congénitas asociadas en algún caso, ni a nivel cardiológico o digestivo prin-

principalmente. A pesar de los reportes en la literatura en cuanto a la clasificación anatómica de la AVB encontrada en el periodo transquirúrgico por los cirujanos, esta no se realiza en nuestros registros quirúrgicos, por lo que no se puede realizar un cálculo de la frecuencia de los diferentes tipos anatómicos existentes, aunque damos por hecho que el tipo más frecuente es el III, como lo reportado en algunas series y por la descripción macroscópica que se llega a realizar a nivel de la *porta hepatis*, la cual para nuestra desgracia, es la de peor pronóstico según la literatura mundial.

Un punto que no se pudo determinar es el posible factor etiológico o las posibles causas de esta enfermedad, que, aunque no es el objetivo de este estudio, podemos mencionar que algunos pacientes cursaron con infección por CMV, la edad materna varió ampliamente, hubo diferentes procesos infecciosos no asociados, etcétera.

En cuanto a la condición de los niños al momento de la primera valoración en este hospital, es de llamar la atención que la mayoría de ellos fueron de término y con un peso adecuado al nacimiento para la edad gestacional. Posteriormente, cuando llegaron a este hospital, la mayoría presentaba algún grado de desnutrición. También se pudo determinar la variabilidad de los datos bioquímicos con que cursaban los niños, los cuales en muchos casos se relacionaron con el antecedente de haber realizado cirugía de Kasai, que fue el factor más importante como protector para la mortalidad.

Los pacientes con AVB atendidos en este hospital ingresan a una edad avanzada para la realización de la cirugía de Kasai, ya que su mediana de edad es de 4.5 meses, por lo cual esta operación se lleva a cabo a los 75 días de vida, con lo que, de acuerdo con la literatura, su supervivencia será aproximadamente del 31.2 % a los cinco años y del 25.7 % a los 10. Los casos que tuvieron una portoenterostomía exitosa que se realizó a menor edad son los pacientes que se encuentran vivos, aunque presentan datos clínicos de cirrosis biliar e hipertensión portal, por lo cual reciben en la actualidad manejo específico para estas complicaciones. De hecho, un buen número de estos pacientes han sido egresados del hospital con su hígado nativo por presentar más de 17 años de edad pero con algún grado de cirrosis. Hay una gran diferencia con las publicaciones de otros países, como Japón, en donde la cirugía derivativa se realiza a edades más tempranas y sus índices de supervivencia son mayores.

Un punto relevante son los 10 casos que se lograron llevar a trasplante hepático. Si bien, la supervivencia fue del 30 %, en la actualidad y después de más de un año de seguimiento, estos tres casos tienen buenas condiciones clínicas en general.

Al comparar grupos con y sin Kasai en el estudio, resultaron estadísticamente significativas la edad al

momento del envío, la edad de realización del diagnóstico, la puntuación del PELD score y del Child-Pugh, lo cual favorece la mayor supervivencia y el menor número de complicaciones, acorde a lo reportado en la literatura mundial. No se analizaron los niveles de bilirrubinas en un momento específico después del Kasai, por falta de uniformidad en cuanto a solicitar la medición de esta variable en todos los niños al mismo tiempo; sin embargo, sí se documentó la disminución de la misma a través del seguimiento.

También es importante reconocer que las debilidades de este trabajo se deben a la muestra sesgada por ser una institución de derechohabientes que no representa de forma confiable a la población. Además, los pacientes que se pierden durante el seguimiento ocasionan de cierto modo una pérdida de información valiosa en cuanto a su pronóstico. Por otro lado, las fortalezas de este trabajo estriban en que se realizó en un periodo de tiempo considerable, se analizaron profundamente las características de los pacientes y se recurrió a registros previos de los que se tomó toda la información necesaria. Es un trabajo que no se había realizado en esta institución y que nos ayuda a darnos una visión general de la situación actual de los pacientes con atresia de vías biliares para tomar las medidas necesarias para su diagnóstico a edades más tempranas, sobre todo en lugares alejados del Distrito Federal, en donde podemos ver que la mortalidad fue mayor

Conclusiones

Podemos afirmar que el pronóstico de los niños con AVB continúa siendo sombrío, dado que este padecimiento se diagnostica en etapas tardías, lo cual los lleva a presentar complicaciones y la muerte a una edad temprana. El factor más importante relacionado con la mortalidad es hacer la cirugía de Kasai. Todos los pacientes con AVB al llegar a nuestro hospital tienen ya algún grado de daño hepático y la mayoría se encuentra con un CHILD B y C (83 %). En el momento de la última evaluación, la mayoría de los pacientes del grupo con Kasai se encontraba en CHILD A (66 %) y el otro grupo en CHILD C (66 %).

Por lo anterior, lo que nos queda es insistir en el reconocimiento temprano de los niños con esta enfermedad, para su envío y tratamiento oportuno con el objetivo de disminuir su mortalidad y mejorar su calidad de vida.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Balistreri WF, Bezerra JA, Ryckman FC. Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver Disease in Children*. 3rd ed. Cambridge; New York: Cambridge University Press; 2007. p. 247-69.
2. Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, Suchy FJ, Ryckman FC, Perlmutter DH, et al. Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium. *Hepatology*. 1996;23(6):1682-92.
3. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 Aug;39(2):115-28.
4. Strickland AD, Shannon K. Studies in the etiology of extrahepatic biliary atresia: time-space clustering. *J Pediatr*. 1982;100(5):749-53.
5. Yoon PW, Bresse JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *Pediatrics*. 1997;99(3):376-82.
6. Ayas MF, Hillemeier AC, Olson AD. Lack of evidence for seasonal variation in extrahepatic biliary atresia during infancy. *J Clin Gastroenterol*. 1996;22(4):292-4.
7. Silveira TH, Salzano FM, Donaldson PT, Mieli-Vergani G, Howard ER, Mowat AP. Association between HLA and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993;16(2):114-7.
8. Jurado A, Jara P, Camarena C, Hierro L, Lahoz C, Palomino P. Is extrahepatic biliary atresia an HLA-associated disease?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997 Nov; 25(5):557-8.
9. Baumann U, Ure B. Biliary Atresia. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Jun;36(3):257-9.
10. Davenport M, Savage M, Mowat AP, Howard ER. Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup. *Surgery*. 1993;113(6):662-8.
11. Ibrahim M, Miyano T, Ohi R, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K, et al. Japanese Biliary Atresia Registry, 1989 to 1994. *Tohoku J Exp Med*. 1997;181(1):85-95.
12. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003 Jul;37(1):4-21.
13. Moreira RK, Cabral R, Cowles RA, Lobrito SJ. Biliary atresia: a multidisciplinary approach to diagnosis and management. *Arch Pathol Lab Med*. 2012 Jul;136(7):746-60.
14. Guo C, Zhu J, Pu CL, Deng YH, Zhang MM. Combinatory effects of hepatic CD8+ and NK lymphocytes in bile duct injury from biliary atresia. *Pediatr Res*. 2012;71(6):638-44. Epub 2012 Feb 14.
15. Wildhaber BE. Screening for biliary atresia: Swiss stool color card. *Hepatology*. 2011 Jul;54(1):367-8.
16. Larrosa-Haro A, Caro-López AM, Coello-Ramírez P, Zavala-Ocampo J, Vázquez-Camacho G. Duodenal tube test in the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 32(3):311-5.
17. Humphrey TM, Stringer MD. Biliary atresia: US diagnosis. *Radiology*. 2007 Sep;244(3):845-51.
18. Gilmour SM, Hershkop M, Reifen R. Outcome of hepatobiliary scanning in neonatal hepatitis syndrome. *J Nucl Med*. 1997;38(8):1279-82.
19. Russo P, Magee JC, Biotnott J, Bove KE, Raghunathan T, Finegold M, et al. Design and validation of biliary atresia research consortium histologic assessment system for cholestasis in infancy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(4):357-62.
20. Shteyer E, Wengrower D, Benuri-Silbiger I, Gozal D, Wilchanski M, Goldin E. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Aug;55(2):142-5.
21. Kasai M. Treatment of biliary atresia with special reference to hepatic porto-enterostomy and its modifications. *Prog Pediatr Surg*. 1974;6:5-52.
22. Ohi R. Biliary atresia. A surgical perspective. *Clin Liver Dis*. 2000 Nov;4(4): 779-804.
23. Nio M, Ohi R, Miyano T, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K, et al. Five- and 10-years survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese Biliary Atresia Registry. *J Pediatr Surg*. 2003;38(7):997-1000.
24. Shen YM, Wu JF, Hsu HY, Ni YH, Chang MH, Liu YW, et al. A pilot study of an oral absorbable fat-soluble vitamin formulation in pediatric patients with cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012. Disponible en <http://www.docguide.com/pilot-study-oral-absorbable-fat-soluble-vitamin-formulation-pediatric-patients-cholestasis>
25. Luo Y, Zheng S. Current concept about postoperative cholangitis in biliary atresia. *World J Pediatr*. 2008 Feb;4(1):14-9.
26. Sarkhy A, Schreiber RA, Milner RA, Barker CC. Does adjuvant steroid therapy post-Kasai portoenterostomy improve outcome of biliary atresia? Systematic review and meta-analysis. *Can J Gastroenterol*. 2011;25(8):440-4.
27. 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;131(5):493-6.
28. De Vries W, de Langen ZJ, Groen H, Scheenstra R, Peeters PM, Hulscher JB, et al. Biliary atresia in the Netherlands: outcome of patients diagnosed between 1987 and 2008. *J Pediatr*. 2012; 160: 638-44.
29. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pomelet C, Golmard JL, Auvert B. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology*. 1999 Sep;30(3):606-11.
30. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pomelet C, Golmard JL, Reding R, Auvert B. Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia?. *J Pediatr*. 2001;138(2):224-8.
31. Shneider BL, Brown MB, Haber B, Whittington PF, Schwarz K, Squires R, et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr*. 2006;148(4):467-74.
32. Davenport M, Ong E, Sharif K, Alizai N, McClean P, Hadzic N, et al. Biliary atresia in England and Wales:

- results of centralization and new benchmark. *J Pediatr Surg.* 2011;46(9):1689-94.
33. 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;48(4):443-50.
 34. Rodríguez González P, Exiga González B, Flores Calderón J, Madrazo de la Garza JA. Infección por citomegalovirus como factor de mal pronóstico en pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares y derivación de Kasai antes de los 90 días de vida (no. de trabajo:188). *Rev Gastroenterol Mex.* 2006;71 Supl 2:104.
 35. Velazco R, Castro L, Cerdan L, Chávez JA, Juárez E, Casillas J, et al. Atresia de vías biliares y factores pronósticos (No. de trabajo: 144). *Rev Gastroenterol Mex.* 2006;71 Supl 2:101.
 36. UNOS. 1997 SR & OPTN annual report. Richmond: United Network for Organ Sharing, 1997.
 37. European Liver Transplant Registry. ELTR report 1997. Villejuif: European Liver Transplant Registry, 1998.
 38. De Vries W, de Langen ZJ, Aronson DC, Hulscher JB, Peeters PM, Jansen-Kalma P, et al. Mortality of biliary atresia in children not undergoing liver transplantation in the Netherlands. *Pediatr Transplant.* 2011 Mar;15(2):176-83.
 39. Chardot C, Serinet MO. Prognosis of biliary atresia: what can be further improved?. *J Pediatr.* 2006;148(4):432-5.
 40. McDiarmid SV, Merion RM, Dykstra DM, Harper AM. Selection of pediatric candidates under the PELD system. *Liver Transpl.* 2004;10(10 Suppl 2):S23-30.
 41. Alexopoulos SP, Merrill M, Kin C, Matsouka L, Dorey F, Conception W, et al. The impact of hepatic portoenterostomy on liver transplantation for the treatment of biliary atresia: early failure adversely affects outcome. *Pediatr Transplant.* 2012 Jun;16(4):373-8.
 42. Barshes NR, Lee TC, Balkrishnan R, Karpen SJ, Carter BA, Goss JA. Orthotopic liver transplantation for biliary atresia: the U.S. experience. *Liver Transpl.* 2005; 11(10):1193-200.