



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA

*FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD DE NIÑOS CON  
ATRESIA DE VÍAS BILIARES*

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

PRESENTA

Dra. Zuhay Arlette Monroy Teniza

México, D.F. FEBRERO 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ÍNDICE

	PÁG
I. RESÚMEN ESTRUCTURADO.....	3
II. INTRODUCCIÓN.....	5
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
IV. JUSTIFICACIÓN.....	17
V. HIPÓTESIS.....	18
VI. OBJETIVOS.....	19
VII. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
VIII. VARIABLES.....	22
IX. DESCRIPCIÓN GENERAL.....	26
X. ASPECTOS ÉTICOS.....	28
XI. RESULTADOS.....	29
XII. DISCUSIÓN.....	39
XIII. CONCLUSIONES.....	42
XIV. BIBLIOGRAFÍA.....	43

## RESUMEN ESTRUCTURADO

### 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 la fibrosis y obliteración del tracto biliar y progresivamente al desarrollo de cirrosis biliar. Esta enfermedad tiene elevadas tasas de mortalidad y es la principal causa de trasplante hepático en Pediatría. Si bien, en nuestro país la AVB es una enfermedad con una baja incidencia, para su manejo se requiere la atención en unidades médicas de tercer nivel en donde se puede ofrecer tanto tratamiento quirúrgico, como de soporte. Los resultados en cuanto a la mortalidad y supervivencia de estos pacientes están relacionados de forma estrecha con diversos factores intrínsecos del huésped, del momento que se realiza el diagnóstico, así como de la terapéutica recibida durante toda su evolución. El análisis de la descripción del curso clínico de los niños con AVB y la identificación de los factores pronósticos relacionados con su mortalidad, nos puede orientar hacia la mejora de la calidad de la atención y a la implementación de intervenciones en otros niveles de atención para mejorar la supervivencia de estos pacientes.

### OBJETIVOS

Describir el curso clínico y pronóstico de los niños con atresia de vías biliares atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI en los últimos 5 años.  
Identificar los factores clínicos, bioquímicos e histológicos relacionados con la mortalidad en niños con diagnóstico de AVB.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio, observacional, longitudinal, analítico y retrospectivo: Cohorte retrospectiva. Se incluyeron recién nacidos y lactantes con diagnóstico de atresia de vías biliares atendidos entre el año 2008 y 2012. Se excluyeron pacientes con falla hepática aguda y con manejo de drogas o uso de NPT asociada a colestasis. Se obtuvieron los datos clínicos, bioquímicos, histológicos y de evolución de los expedientes clínicos.

Se realizó un análisis descriptivo e inferencial, la comparación entre grupos para las variables cualitativas fue con Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher, según correspondió. Mientras que la comparación de las variables cuantitativas entre dos grupos con U-Mann Whitney o prueba de t, de acuerdo con el tipo de distribución. Se realizaron curvas de sobrevida tipo Kaplan-Meier. 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.

### RESULTADOS

Se incluyeron a 66 pacientes con AVB, la edad al momento del envío fue de 4.5 meses (1 mes a 13 años de edad), 49 pacientes (74.2%) correspondieron al sexo femenino. Se realizó Kasai sólo en 47 pacientes. Al momento de la primera evaluación: 12 pacientes (18.18%) ya habían presentado algún cuadro de colangitis, 52 pacientes (78.7%) tenían datos de hipertensión portal, 16 pacientes (24.24%) habían tenido ya algún episodio sangrado de tubo digestivo, 4 pacientes (6%) algún grado de encefalopatía hepática, 11 pacientes (16.6%)

presentaban un CHILD-PUGH A, 47 (71.2%) B, 8 (12.1%) C y 17 pacientes (25.75%) presentaban un PELD score mayor a 20.

La biopsia realizada al momento del diagnóstico mostró algún grado de fibrosis en los 28 pacientes a los que se les realizó, 20 pacientes presentaron un Metavir F3, sin embargo, todos tuvieron cambios inflamatorios en tractos portales, proliferación de conductos biliares, y tapones biliares. Todos los pacientes evolucionaron hacia la cirrosis. Se realizó trasplante hepático en 10 niños; de los que sobrevivieron 3 hasta el término del estudio. Al momento de la última evaluación, 55 (83.3%) pacientes seguían vivos y 11 (16.6%) habían fallecido.

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.

La supervivencia en todo el grupo fue de 5.6 años (IC95% 4.5 – 6.6). Se observa que la proporción de pacientes en quienes se realizó cirugía de Kasai y murieron fue estadísticamente menor que quienes vivieron (36.4% vs. 78.2%); sin embargo, la edad al momento de su realización fue similar entre uno y otro grupo. Los pacientes que fallecieron tuvieron una calificación de PELD estadísticamente mayor (mediana 20) que los que vivieron (mediana 13),  $p = 0.004$ . La hemorragia intestinal fue un evento que se presentó con menor frecuencia en los que fallecieron. El factor relacionado directamente con la mortalidad, fue el antecedente de cirugía de Kasai con un OR 0.17 (IC95% 0.04 – 0.71;  $p = 0.016$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar los 4 grupos (con y sin cirugía, vivos y muertos).

## **CONCLUSIONES**

El pronóstico de los niños con AVB continúa siendo sombrío dado que se diagnostican en etapas tardías, lo cual lleva a presentar complicaciones y la muerte. El factor más importante relacionado con la mortalidad en estos pacientes es la realización de cirugía de Kasai. Todos los pacientes con AVB al llegar a nuestro hospital tienen ya algún grado de daño hepático, encontrándose la mayoría con un CHILD B y C (83%). En el momento de la última evaluación la mayoría de los pacientes con cirugía de Kasai se encontraba en CHILD A (66%) y a quienes no se les realizó presentaron CHILD C (66%).

Por lo anterior, lo que nos queda en 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.

## 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 la fibrosis y obliteración del tracto biliar y el eventual desarrollo de cirrosis biliar (1). La obliteración fibrosa puede involucrar el sistema biliar extrahepático entero o sólo alguna parte del mismo, con daño concomitante y fibrosis biliar intrahepática, por lo que, el término extrahepático, ha caído en desuso (2). 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, siendo de vital importancia su diagnóstico temprano.

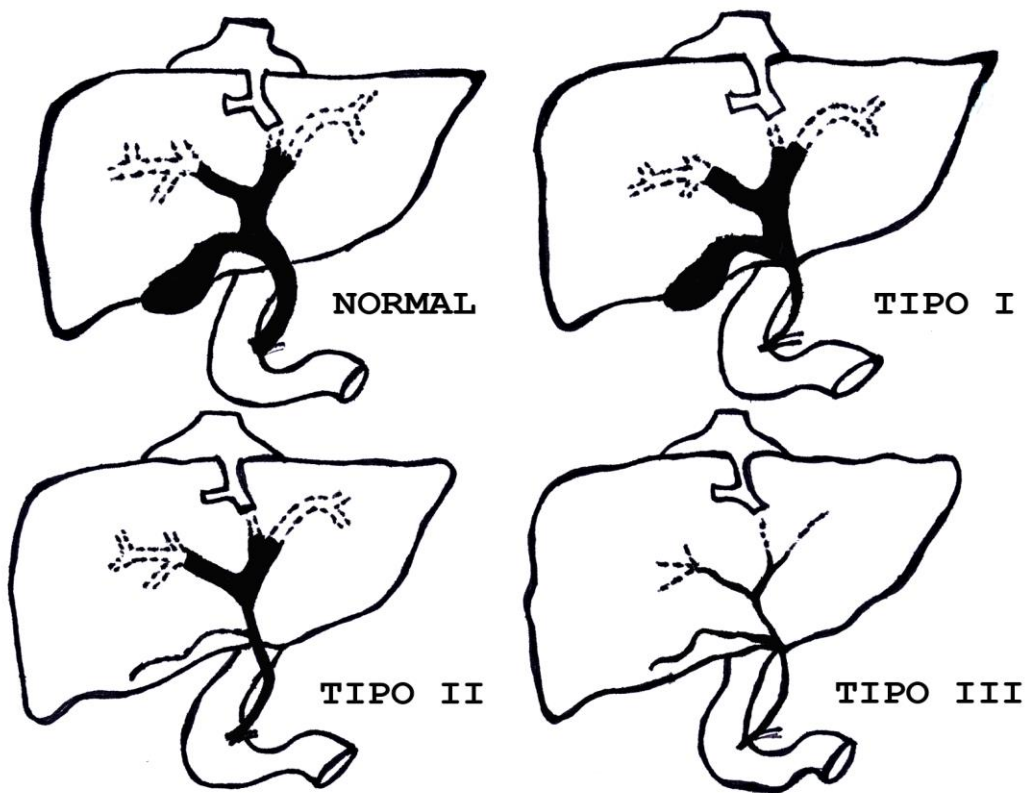
La AVB afecta a 1 de cada 10,000 a 19,000 recién nacidos vivos, con un predominio por el sexo femenino (3). El reporte de la incidencia de AVB muestra algunas variaciones regionales, siendo más elevada en Asia que en el resto del mundo, por ejemplo, la enfermedad se diagnostica en aproximadamente 5-6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

La AVB se clasifica en dos grupos; la forma fetal o embrionaria, también llamada “temprana” o forma sindrómica, representa un 10 a 20% de los casos y se asocia a malformaciones congénitas, tales como asplenia, poliesplenia, defectos cardiovasculares, situs inversus, malrotación intestinal, atresia de intestino delgado, anomalías de la unión colédoco-pancreática, así como con anormalidades de la vena porta o la arteria hepática. En este grupo, entre el 5 a 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 que generalmente ocurre como una anomalía aislada (9,10).

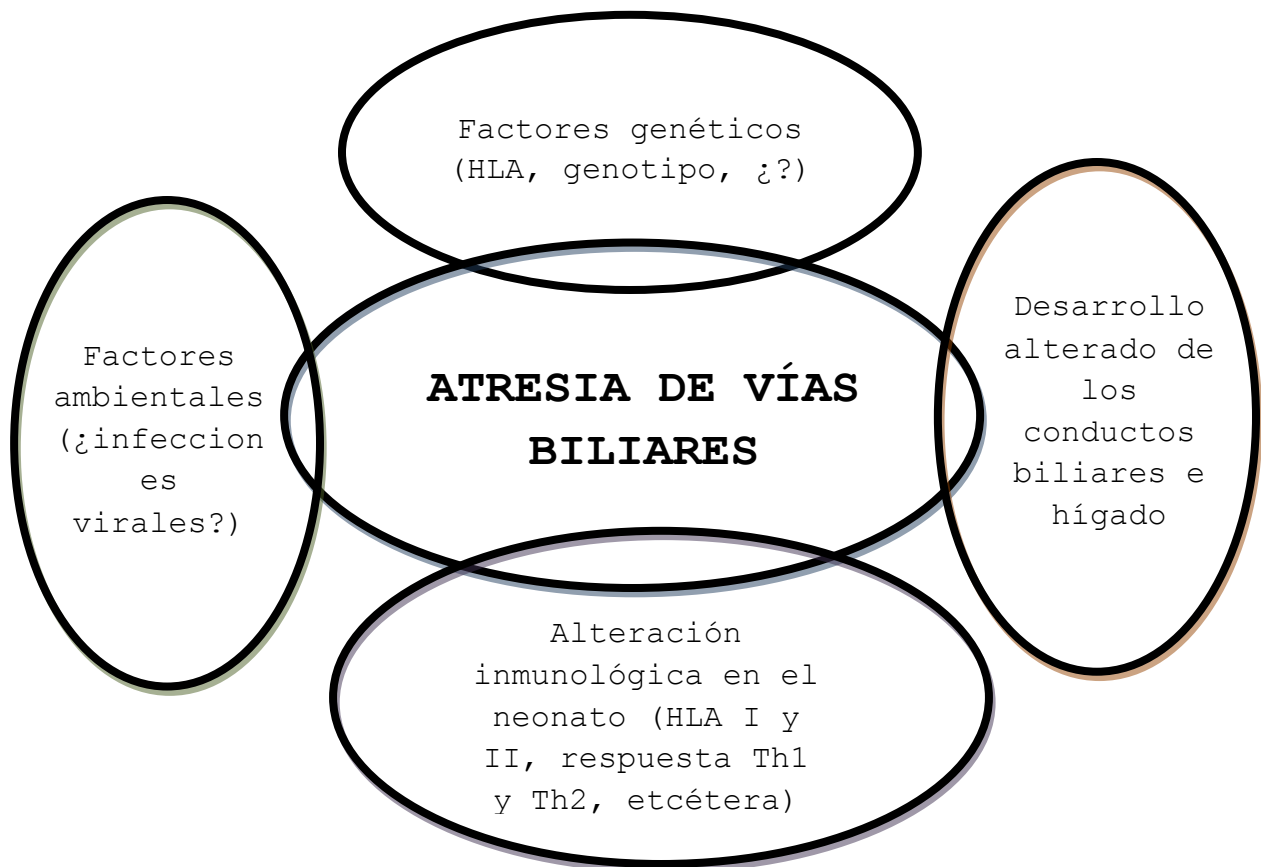
La Asociación Japonesa de Cirujanos Pediatras propuso una clasificación anatómica de la AVB de acuerdo a la localización de la atresia (Figura 1). En el tipo I la atresia es a nivel del colédoco (aproximadamente 12% de los casos); en el tipo II la atresia se encuentra a nivel del conducto hepático común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

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



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 3 meses de edad), en un medio ambiente de susceptibilidad genética o inmunológica a esta enfermedad (Figura 2) (12,13).

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





Se han postulado múltiples factores prenatales o perinatales para explicar la patogénesis de la enfermedad (Tabla 1) (13).

**Tabla 1. Factores involucrados en la patogénesis de la atresia de vías biliares**

<p><b>VIRALES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reovirus tipo 3</li> <li>- Rotavirus</li> <li>- Citomegalovirus</li> <li>- Papilomavirus</li> <li>- Otros</li> </ul>
<p><b>INMUNOLÓGICOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sobreexpresión de moléculas de adhesión en el epitelio biliar</li> <li>- Expresión aberrante de HLA clases I y II</li> <li>- Expresión del ligando Fas e incremento de la apoptosis de las células del epitelio de los conductos biliares</li> <li>- Microquimerismo materno (células inflamatorias y del epitelio biliar)</li> <li>- Respuesta Th1 y Th2</li> <li>- Respuesta inmunológica innata (células natural killer y los receptores tipo Toll)</li> </ul>
<p><b>INSULTOS VASCULARES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipertrofia de la media de las ramas de las arterias hepáticas por histopatología y estudios de imagen</li> </ul>
<p><b>GENÉTICOS, METABÓLICOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gen CFC1/Proteína CRYPTIC</li> <li>- Gen VEGF</li> <li>- Señalización Jagged/Notch</li> <li>- Gen inversión (inv)</li> <li>- Deficiencia de la <math>\alpha</math>-1-Antitripsina</li> <li>- Excesiva activación de la vía del Hedgehog</li> </ul>
<p><b>AMBIENTALES, MISCELÁNEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uso de drogas durante el periodo gestacional (anfetaminas, alcohol)</li> <li>- Fitotoxinas, micotoxinas</li> <li>- Toxinas industriales</li> <li>- Diabetes gestacional, edad materna</li> </ul>

Se ha considerado que una causa puede ser alteración del sistema inmune, al detectarse gran número de células T CD8+ y linfocitos NK (relacionadas con la obstrucción biliar), que 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 ausencia de vesicular 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 a AVB (17). El

gammagrama de excreción hepatobiliar tiene una especificidad entre el 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 la realización de una laparatomía 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 sobrevida, reportándose aproximadamente hasta un 60% de restablecimiento del flujo biliar a los 90 días de vida extrauterina (23).

El tratamiento médico posoperatorio 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 la misma, como son 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 los factores precipitantes de la misma, como los sangrados de tubo digestivo, las infecciones y las hemorragias, restringiendo la ingesta de proteínas y administrando 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, manifestada por una descompensación hepatocelular progresiva, alteración de la síntesis hepática 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, del 50 al 80% de los pacientes morirán de cirrosis biliar a

la edad de un año, y de 90 a 100% morirán a los 3 años de edad. Estos niños desarrollan cirrosis y sucumben a la falla en la síntesis hepática o las complicaciones de la hipertensión portal (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, reportándose a 5 años del 40.8% si se realiza a una edad de menor de 45 días de vida, mientras que después de esta edad 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 estos niños que han tenido una portoenterostomía exitosa pueden sobrevivir más de 10 años con su hígado nativo y lograr una buena calidad de vida, siendo la supervivencia sin trasplante hepático aproximadamente del 55.8% a los dos años (31), 46% a 5 años, 40% a 10 años (32) y hasta del 15 a 44% a 20 años, y 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% se le realizó Kasai antes de las 12 semanas de vida, teniendo una supervivencia con hígado nativo de 46% a los cinco años. (34). En 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 4 años fue del 80% (IC 95% 67% - 93%) (28). Mientras que en Estados Unidos de América, la supervivencia a 5 años de 1,549 pacientes con trasplante hepático entre 1987-1995 fue del 82.1% (36), y fue del 76% a 5 años, en 1,293 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 relacionados con la supervivencia en niños con AVB**

Los pacientes con AVB en quienes 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 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 3 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). En México, además se han mencionado como factores asociados a mal pronóstico: el sexo masculino, la encefalopatía hepática, la infección por 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, antibioprofilaxis 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 que incluso con una portoenterostomía exitosa todos los niños desarrollarán inflamación progresiva, fibrosis portal, fibrosis de los conductos biliares intrahepáticos en varios grados, dando paso a la cirrosis biliar, hipertensión portal en menor o mayor grado y la necesidad del trasplante hepático en un 70 a 80% de los pacientes (29), por lo que los pacientes con AVB corresponden a casi la mitad de los trasplantes hepáticos realizados en niños. El PELD score (Pediatric End-Stage Liver Disease) es una escala que contiene 5 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 más graves (40).

La alta mortalidad pre trasplante se ha asociado a una larga espera en la lista de trasplante, a la falta de donadores y a una referencia tardía para el mismo, falleciendo 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 que como ya se comentó, está indicado en pacientes con cirrosis descompensada y enfermedad hepática terminal cuando no se realizó portoenterostomía por un diagnóstico tardío, en quienes la portoenterostomía falló para restablecer el flujo biliar hepatointestinal y, 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).



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro país desconocemos la prevalencia y la incidencia exacta de la AVB, sin embargo, al parecer su incidencia es baja. Estos pacientes requieren de tratamiento especializado en unidades médicas de tercer nivel en donde se les pueda ofrecer tratamiento quirúrgico, así como de soporte. La mortalidad y supervivencia de estos pacientes se relacionan con diversos factores intrínsecos del huésped, del momento en que se realiza el diagnóstico, así como de la terapéutica recibida durante toda su evolución.

No existe información actualizada en nuestro país en relación al pronóstico y los factores relacionados con la mortalidad de los pacientes con atresia de vías biliares. En la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Siglo XXI desde hace 20 años se atiende aproximadamente de 10 a 12 nuevos casos por año, por lo que interesa determinar la experiencia que se ha tenido, surgiendo las siguientes:

### **Preguntas de investigación:**

1. ¿Cuál es el curso clínico y pronóstico de los niños con atresia de vías biliares atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Siglo XXI?
2. ¿Cuáles son los factores pronósticos relacionados con la mortalidad en niños con atresia de vías biliares?

## JUSTIFICACIÓN

La atresia de vías biliares y otras causas de colestasis, continúan siendo motivos frecuentes de consulta en los servicios de Gastroenterología Pediátrica en nuestro país. La atresia de vías biliares (AVB) tiene elevadas tasas de mortalidad y es la principal causa de trasplante hepático en Pediatría. El reconocimiento temprano y tratamiento oportuno quirúrgico es probable que puedan mejorar la sobrevida.

El análisis de la descripción del curso clínico de los niños con AVB, así como la identificación de los factores pronósticos relacionados con la mortalidad nos podrá orientar hacia la mejora de la calidad de la atención y, posiblemente a implementar intervenciones en otros niveles de atención para un diagnóstico oportuno y mejorar la sobrevida de estos pacientes.

## **HIPÓTESIS**

1. Alrededor del 80% de los niños con atresia de vías biliares evolucionan a cirrosis hepática y mueren durante el primer año de vida.
2. La edad de realización de la cirugía de Kasai es el factor pronóstico de mortalidad más importante en los niños con Atresia de Vías Biliares.

## **OBJETIVOS GENERALES**

1. Describir el curso clínico y pronóstico de los niños con atresia de vías biliares atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI durante los últimos 5 años.
2. Identificar los factores clínicos, bioquímicos e histológicos relacionados con la mortalidad en niños con diagnóstico de AVB.

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

1. Describir la evolución de los niveles séricos de bilirrubinas, niveles séricos de albúmina, tiempo de protrombina, INR, CHILD-PUGH y PELD score, de niños con AVB, a partir del momento de la primera consulta hasta completar sus primeras 6 evaluaciones de seguimiento en la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**Lugar de realización del estudio.** Servicio de Gastroenterología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Tipo de estudio.** Observacional, longitudinal, analítico y retrospectivo: Cohorte retrospectiva.

**Población de estudio.** Recién nacidos y lactantes con diagnóstico de atresia de vías biliares atendidos entre el año 2008 hasta el 2012.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **Criterios de inclusión**

1. Pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares (datos clínicos, histopatológicos y quirúrgicos de certeza).
2. Pacientes de ambos sexos.
3. Peso mayor a 1,500 g.
4. Diagnóstico de colestasis, definida como bilirrubina conjugada mayor del 20% del total o mayor o igual a 2 mg/dL.
5. Con seguimiento al menos de 2 meses a partir de la primera evaluación en este Hospital.

#### **Criterios de exclusión**

1. Falla hepática aguda sin diagnóstico preciso.
2. Pacientes con diagnóstico de cáncer.
3. Antecedente de uso drogas (ej. anticonvulsivos) o NPT asociados a colestasis.

## **Criterios de eliminación**

1. Pacientes en los que durante su seguimiento se les realice algún otro diagnóstico que curse con colestasis (ej. quiste de colédoco).

**Tamaño de la muestra.** Se incluyeron a todos los niños con atresia de vías biliares que fueron atendidos en el servicio de Gastroenterología Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI durante el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2012 y que cumplieron con los criterios de inclusión.

**Muestreo:** casos consecutivos.

## VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN (unidades)
<b>PROCEDIMIENTO DE KASAI</b>	Cirugía para tratar la atresia de vías biliares con el objetivo de lograr el drenaje de la bilis al intestino delgado.	Anastomosis entre el conducto hepático o el hilio hepático y un asa desconectada del intestino delgado, lo cual permite el correcto drenaje de bilis y retrasa el proceso de fibrosis.	INDEPENDIENTE	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA (si / no)
<b>RESULTADO DEL PROCEDIMIENTO DE KASAI</b>	Funcionamiento adecuado del procedimiento de Kasai.	Drenaje del flujo biliar a través de la portoenteroanastomosis de Kasai.	INDEPENDIENTE	CUALITATIVA NOMINAL (Éxito/falla para el drenaje biliar)
<b>EDAD DE REALIZACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE KASAI</b>	Edad en meses a la cual se realiza el procedimiento de Kasai.	Edad en meses a la cual se realiza el procedimiento de Kasai en los pacientes atendidos con AVB en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI.	INDEPENDIENTE	CUANTITATIVA CONTINUA (meses)
<b>GRADO DE SEVERIDAD FIBROSIS EN LA BIOPSIA HEPÁTICA INICIAL</b>	Grado de actividad (nivel de inflamación) y la etapa (indica la cantidad de fibrosis) en una biopsia hepática.	Grado de inflamación y fibrosis en un reporte histopatológico emitido por el servicio de Patología al momento de realización del procedimiento de Kasai y/o toma de una primera biopsia hepática. (12, 19, 43)	INDEPENDIENTE	CUALITATIVA ORDINAL (ÍNDICE DE METAVIR-F0,F1,F2,F3,F4)
<b>GRADO DE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR EL ÍNDICE CHILD-PUGH</b>	Sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica, principalmente la cirrosis	Índice utilizado para evaluar la severidad de la enfermedad hepática, se basa en cinco variables que incluyen ascitis, encefalopatía, tiempo de protrombina, niveles séricos de bilirrubina y albúmina al momento de la evaluación clínica correspondiente. (44)	INDEPENDIENTE	CUALITATIVA ORDINAL (Child A= 5-6, Child B= 7-9 y Child C= 10-15)
<b>GRADO DE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA POR ÍNDICE DE PELD (Pediatric End Liver Disease)</b>	La puntuación PELD se basa en el riesgo de muerte del paciente mientras espera el trasplante de hígado y se basa en información médica objetiva y comprobable.	Evaluación que determina en un niño la probabilidad de fallecimiento en los siguientes 3 meses posteriores al ingreso a la lista de espera para trasplante hepático, se calcula en base a: la edad (fecha de nacimiento), tiempo en lista de espera (fecha de ingreso a la lista), nivel de bilirrubina total, INR, albúmina, estado de nutrición (en base a peso, talla y sexo, considerando falla para	INDEPENDIENTE	CUANTITATIVA DISCRETA (6 a 40 puntos; a menor puntaje, mejor pronóstico)

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN (unidades)
		crecer <-2DS). Se evalúa en el momento de la evaluación clínica correspondiente. (40)		
<b>SANGRADO VARICEAL</b>	Es el resultado de la rotura de várices esofágicas por el aumento de la presión portal.	Presencia de hemorragia de tubo digestivo superior manifestada por hematemesis y/o melena o datos de sangrado anemizante (palidez, taquicardia, disminución de la hemoglobina y hematocrito).	INDEPENDIENTE	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA (presente/ausente)
<b>PERITONITIS PRIMARIA ESPONTÁNEA</b>	Es una infección de la cavidad peritoneal sin causa aparente.	Infección difusa peritoneal sin aparente foco gastrointestinal que se presenta en pacientes con cirrosis hepática.	INDEPENDIENTE	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA (presente/ausente)
<b>COLANGITIS</b>	Es una inflamación y/o infección de los conductos hepáticos y biliares comunes asociados con la obstrucción del conducto biliar común.	Infección caracterizada por fiebre asociada a incremento de la ictericia y bilirrubinas y/o cultivo positivo.	INDEPENDIENTE	CUALITATIVA NOMINAL (presente/ausente)
<b>DESNUTRICIÓN</b>	Es un estado patológico grave ocasionado por la falta de ingestión o absorción de nutrientes.	Condición patológica en la que existe peso y talla por debajo de dos desviaciones estándar para edad y sexo. Se presenta con un score $Z \leq 2$ desviaciones estándar para peso/talla y pliegue tricipital.	INDEPENDIENTE	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA (presente/ausente)
<b>ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA</b>	Es un conjunto de síntomas que se producen cuando se presenta un daño cerebral y del sistema nervioso como complicación de una enfermedad hepática.	Cambios en el estado mental en un paciente con insuficiencia hepática. Evaluación para niños desde el nacimiento hasta los 3 años.	INDEPENDIENTE	CUALITATIVA NOMINAL (presente/ausente)
<b>SÍNDROME HEPATOPULMONAR</b>	Síndrome caracterizado por disnea e hipoxemia causado por la vasodilatación de los vasos sanguíneos del pulmón en aquellos pacientes con enfermedad hepática.	Situación clínica en la que existe disnea, intolerancia al esfuerzo físico e hipocratismo digital con saturación de O <sub>2</sub> por debajo de 96%.	INDEPENDIENTE	CUALITATIVA NOMINAL (presente/ausente)
<b>SÍNDROME HEPATORRENAL</b>	Es una condición de riesgo vital en donde se produce una insuficiencia renal aguda en pacientes con cirrosis u otra patología hepática grave.	Oliguria <1ml/kg/día, con fracción de excreción Na <1%, Índice de creatinina U/P < 10, en ausencia de hipovolemia y exclusión de otra patología renal.	INDEPENDIENTE	CUALITATIVA NOMINAL (presente/ausente)



VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN (unidades)
<b>TRATAMIENTO MÉDICO</b>	Es un conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad, llegar a la esencia de aquello que se desconoce o transformar algo.	Uso de medicamentos o procedimientos para el tratamiento de pacientes con AVB (tipo de nutrición, ácido ursodesoxicólico, rifampicina, derivación externa biliar, escleroterapia/ bandas, paracentesis evacuadora, transfusión).	INDEPENDIENTE	CUALITATIVA NOMINAL (nutrición especializada, AUDC, rifampicina, derivación externa biliar, esclerosis con bandas, paracentesis evacuadora, transfusiones)
<b>NIVELES SÉRICOS DE BILIRRUBINAS</b>	Presencia de cantidades superiores a las normales del pigmento biliar bilirrubina en la sangre.	Cantidades elevadas de bilirrubinas directa o indirecta en la sangre.	INDEPENDIENTE	CUANTITATIVA CONTINUA
<b>HIPERTENSIÓN PORTAL</b>	Es una elevada presión en el sistema venoso portal,	Incremento patológico de la presión hidrostática intravascular del sistema porta debido a causas intra y extrahepáticas.	INDEPENDIENTE	CUALITATIVA NOMINAL (SI/NO)
<b>CIRROSIS HEPÁTICA</b>	Es el resultado final del daño crónico al hígado causado por hepatopatías crónicas	Es una condición ocasionada por ciertas enfermedades crónicas del hígado como la AVB, que provocan la formación de tejido cicatrizal y daño permanente al hígado.	CONFUSIÓN	CUALITATIVA NOMINAL (si/no)
<b>TRASPLANTE HEPÁTICO</b>	Es el reemplazo de un hígado enfermo por un hígado sano.	Procedimiento quirúrgico que reemplaza el hígado dañado de un paciente con cirrosis hepática por un injerto sano.	CONFUSIÓN	CUALITATIVA NOMINAL (SI/NO)
<b>ESTADO CLÍNICO EN EL MOMENTO DE LA ÚLTIMA EVALUACIÓN</b>	Desenlace de los pacientes con alguna condición patológica.	Condición clínica de los pacientes incluidos en el estudio, de acuerdo a cada uno de los posibles desenlaces en el momento de hacer la evaluación.	DEPENDIENTE	CUALITATIVA NOMINAL (muerte/sobrevida)
<b>EDAD AL TIEMPO DEL ENVÍO</b>	Cantidad de años, meses y días cumplidos por un individuo a la fecha de envío para su revisión.	Tiempo que ha vivido un ser vivo en meses o años desde su nacimiento hasta el momento que es enviado para su evaluación.	UNIVERSAL	CUANTITATIVA DISCONTINUA (meses y años)
<b>EDAD AL DIAGNÓSTICO</b>	Cantidad de años, meses y días cumplidos por un individuo a la fecha del diagnóstico de alguna enfermedad.	Tiempo que ha vivido una persona en meses o años desde su nacimiento hasta el momento en que se diagnostica atresia de vías biliares.	UNIVERSAL	CUANTITATIVA DE INTERVALO (meses y años)
<b>TIEMPO DE VIGILANCIA</b>	Tiempo que transcurre desde la primera hasta la última revisión de un paciente.	Tiempo desde el momento de la primera evaluación en el Hospital, hasta la fecha de su última evaluación.	UNIVERSAL	CUANTITATIVA DE INTERVALO (meses y años)

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERATIVA</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN (unidades)</b>
<b>SEXO</b>	Es un proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina.	Condición orgánica que divide a los individuos en hombre y mujer según su función reproductora.	UNIVERSAL	CUALITATIVA NOMINAL (femenino/masculino)
<b>LUGAR DE PROCEDENCIA</b>	Algún lugar del país de donde se envía el paciente a un hospital para su atención.	Estado del país del que procede el paciente para su evaluación médica.	UNIVERSAL	CUALITATIVA NOMINAL (DF, Morelos, Oaxaca, Chiapas, Tabasco, etc)

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo para conocer el pronóstico en niños con diagnóstico de Atresia de Vías Biliares, que se realizó de la siguiente manera:

1. Se identificaron los expedientes de los niños que cumplieron con los criterios de inclusión.
2. De las notas de los expedientes clínicos se extrajeron los datos, desde la nota inicial hasta la última nota de evaluación en el hospital. La información abarcó todos los momentos potenciales que los pacientes pudieran pasar: visitas a la consulta externa, internamientos, trasplante, o bien, hasta el fallecimiento.
3. Para los padres de los pacientes que no regresaron o se perdieron se trató de contactarlos por vía telefónica a fin de determinar su condición clínica actual.
4. Toda la información obtenida de los expedientes se vació en una hoja de recolección de datos por cada paciente.
5. A partir de cada una de las hojas de recolección de datos se procedió a capturarla en una base de datos electrónica en el programa Excel.
6. Una vez completa la recolección de datos, se procedió a analizar la información y elaborar el informe final de resultados, a fin de escribir la tesis para la obtención del grado de especialista en Gastroenterología Pediátrica y Nutrición.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Análisis descriptivo: se realizaron medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la escala de medición de cada una de las variables. Para las variables

cualitativas, frecuencias simples y porcentajes, para las cuantitativas: media, mediana, desviación estándar o intervalos inter-cuartílicos, de acuerdo con el tipo de distribución que se obtuvo.

2. Análisis inferencial: la comparación entre grupos (vivos o muertos) para las variables fue con Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher, según correspondió. Mientras que la comparación de las variables cuantitativas entre dos grupos con U-Mann Whitney o prueba de t, de acuerdo con el tipo de distribución. Se realizaron curvas de supervivencia tipo Kaplan-Meier. 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.
3. Para todos los análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

## ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se llevó a cabo de acuerdo con los lineamientos del Reglamento en Materia de Investigación de la Ley General de Salud; tomando en cuenta las maniobras a realizar, este estudio se consideró sin riesgo, por lo cual no se elaboró carta de consentimiento.

Antes del inicio del estudio, el proyecto de investigación fue sometido a revisión por el Comité Local de Investigación en Salud de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, siendo aprobado para su realización con el número de registro **R-2013-3603-10**.

## RESULTADOS

Durante el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2012, sólo 66 pacientes con atresia de vías biliares (AVB) cumplieron con los criterios de selección. En la Tabla 1, 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 es para complementación diagnóstica por datos iniciales de colestasis; también se refieren pacientes ya con diagnóstico confirmado de AVB para ingresar al programa de trasplante hepático, o bien, pacientes que requieren atención por complicaciones, en especial debida a 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 4 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%) fue B y 8 (12.1%) C. Diecisiete pacientes (25.7%) presentaban un PELD score mayor a 20.

En cuanto al tiempo de vigilancia de los pacientes a partir de la primera fecha de evaluación ésta es variable, con una mediana de 8 meses, una mínima de dos meses 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 5 evaluaciones por consulta externa, pero hubo casos con 2 y otros hasta con 16 evaluaciones.

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

**Tabla 1. Características generales de los 66 pacientes con AVB.**

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

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

En virtud que se observó que las condiciones clínicas y evolución de los pacientes fueron diferentes, se consideró conveniente describir el seguimiento en dos grupos, tomando en cuenta la realización o no de cirugía de Kasai. De acuerdo con lo descrito en la Tabla 2, de los 66 pacientes, sólo a 47 de ellos se les realizó cirugía de Kasai, con una edad mínima al momento del envío de 1 mes para ese grupo y un máximo de 157 meses; este último valor corresponde a la paciente de 13 años enviada de otra unidad para seguimiento. En el otro

grupo sin cirugía de Kasai, la edad mínima de envío fue a los 2 meses, con una máxima de 18 meses de edad. La mediana de edad del diagnóstico en el grupo con Kasai fue al mes y medio de edad, con una mínima de 1 mes y una máxima de 5 meses. La mediana de diagnóstico para el grupo sin cirugía de Kasai fue de 4 meses, con una mínima de 1 mes y una máxima de 10 meses. Dentro del grupo con cirugía de Kasai el 27.6% tenía algún grado de desnutrición a su ingreso, siendo del 26.3% en el grupo sin él.

**Tabla 2. 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	Sin Kasai	p
	N = 47	N = 19	
	n (%)	n (%)	
<b>Edad al momento del envío (meses)</b>	26.6 (1-157)*	5 (2-18)*	< 0.001
<b>Edad del diagnóstico (meses)</b>	1.5 (1-5)*	4 (1-10)*	< 0.001
<b>Pacientes con desnutrición</b>	13 (27.6)	5 (26.3)	0.58
<b>Edad cirugía Kasai (días)</b>	61 (19-154)*	NA	
<b>Lugar de realización Kasai</b>			
HP CMN	30 (63.8)	NA	
Otro	17 (36.1)		
<b>Condición en última evaluación</b>			
Defunción	1 (2.1)	3 (15.7)	0.65
Trasplante	6 (12.7)	4 (21)	
Pérdida en seguimiento	3 (6.3)	0	
Vivos	37 (78.7)	12 (63.1)	
<b>Antecedentes</b>			
Colangitis	12 (25.5)	0	0.08
Peritonitis	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)	
<b>CHILD</b>			
A	11 (23.4)	0	0.02
B	34 (72.3)	13 (68.4)	
C	2 (4.2)	6 (31.5)	
<b>PELD</b>	16 (-10-29)*	27 (8-45)*	< 0.001
<b>METAVIR**</b>			
F0	0	0	NC
F1	1 (2.1)	0	
F2	5 (10.6)	2 (10.5)	
F3	17 (36.1)	3 (15.7)	
F4	0	0	

\*Mediana (valores mínimo y máximo). \*\* Se realizó biopsia a 23 pacientes con Kasai (48.9%) y a 5 (26.3%) que no se realizó Kasai. NA: no aplica.



Dentro del grupo con portoenterostomía de Kasai, la edad mínima de realización fue de 19 días hasta una máxima de 154 días, con una mediana de 61 días. Más del 60% de pacientes fue intervenido quirúrgicamente en otra unidad diferente al 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 4 pacientes sin cirugía de Kasai y 6 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 con 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 el grupo sin Kasai, predominó la encefalopatía (10.5%) y ya cursaban con algún grado de cirrosis e hipertensión portal (100%, 94.7%). No se identificaron antecedentes de Síndrome Hepatopulmonar o Hepatorrenal.

A su ingreso para atención en este hospital, 11 pacientes (23.4%) 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, encontrándose en 6 pacientes (31.5%).

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

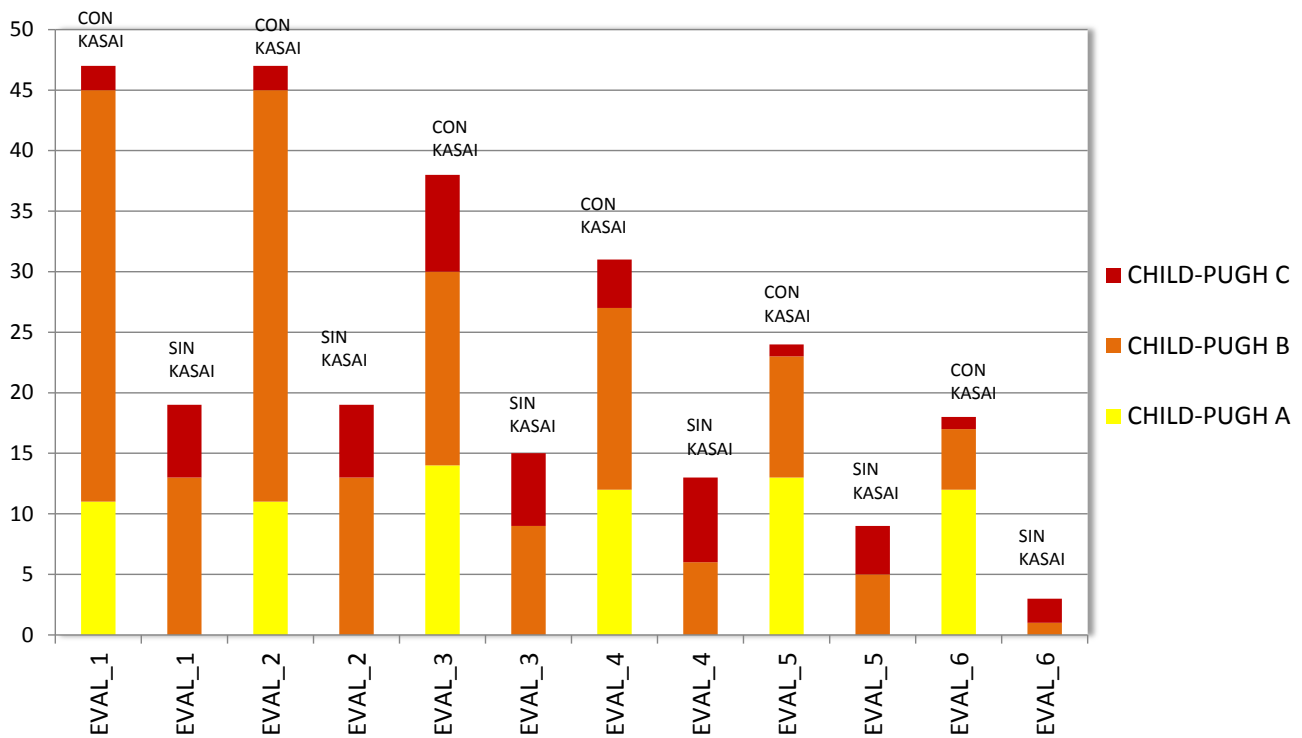
Hasta un 73.6% (14 pacientes) del grupo sin cirugía de Kasai no contaron con biopsia hepática. De este grupo 2 de ellos (10.5%) tenían una estadificación METAVIR de F2 y 3

pacientes (15.7%) fueron F3. Del grupo con cirugía de Kasai sólo uno (2.12%) se encontraba en F1, 5 (10.6%) en F2 y 17 (36.1%) en F3. Ningún paciente de primera vez que se haya sometido a biopsia, se encontró en F4.

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

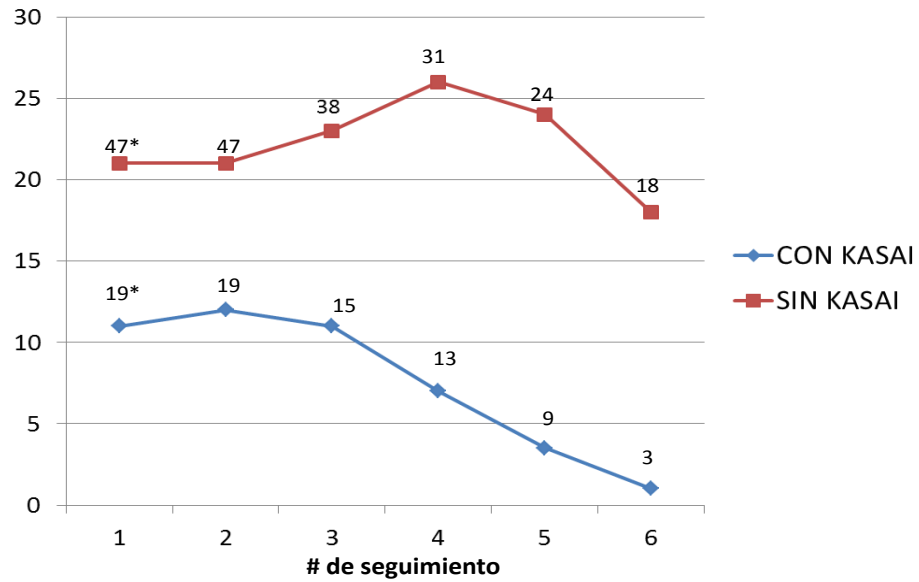
En la figura 1 para la estadificación por CHILD-PUGH, se puede observar que el grupo con cirugía de Kasai (que fue el que tenía mayor número de pacientes), inicialmente contaba con más niños con un CHILD-PUGH B y en su evolución, pese a la pérdida de pacientes, se incrementó el número de niños con CHILD-PUGH 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.

**Fig. 1.** Evolución del CHILD-PUGH en pacientes con AVB



En la figura 2, que muestra la puntuación PELD, se evidencia que los valores más bajos a través del tiempo fueron para el grupo con Kasai y 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.

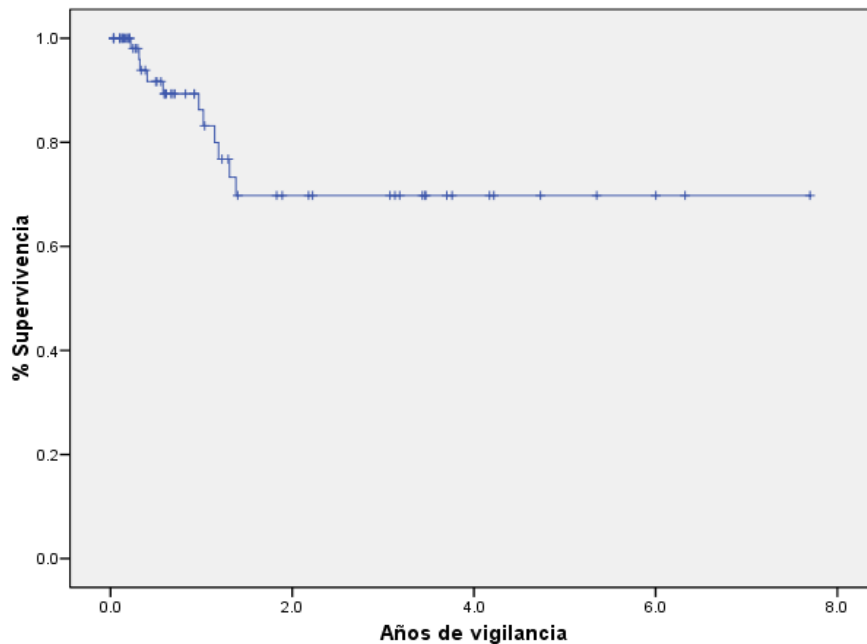
**Fig. 2** Evolución del PELD score en pacientes con AVB



\* Corresponden al número de pacientes en cada evaluación

Como se muestra en la figura 3 de la supervivencia global estimada por curvas de Kaplan-Meier fue de 5.6 años (IC95% 4.5 – 6.6).

**Fig. 3.** Supervivencia global de pacientes los pacientes con AVB



### **Factores relacionados con la mortalidad en niños con AVB**

En la Tabla 3 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 quienes vivieron (36.4% vs. 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 a destacar es 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 tratarlo y prevenirlo.

También es conveniente señalar que solamente a 28 pacientes se les tomó biopsia hepática; en la Tabla 3 se observa que no hubo diferencia en los hallazgos de acuerdo a la

clasificación por METAVIR, sin embargo, solo 4/11 pacientes que fallecieron se les realizó biopsia.

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: OR 0.17 (IC95% 0.04 – 0.71;  $p = 0.016$ ).

**Tabla 3. Factores relacionados con la mortalidad en 66 niños con atresia de vías biliares, al momento de la primera evaluación.**

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

\*Mediana (valores mínimo y máximo)

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

Como se observa en la tabla 4, 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.

**Tabla 4. Factores relacionados con la mortalidad al momento de la primera evaluación, según la realización de cirugía de Kasai.**

Característica	Con Kasai N=47		p	Sin Kasai N = 19		p
	Vivos N=43 n (%)	Muertos N=4 n (%)		Vivos N=12 n (%)	Muertos N=7 n (%)	
<b>Sexo</b>						
<b>Masculino</b>	9 (20.9)	2 (50)	0.18	4 (33.3)	2 (28.5)	0.82
<b>Femenino</b>	34 (79)	2 (50)		8 (66.6)	5 (71.4)	
<b>Edad al diagnóstico (meses)</b>	2 (1-5)*	2 (1-2)	0.30	4 (3-10)	5 (1-7)	0.65
<b>Edad cirugía Kasai (días)</b>	74 (19-154)*	76 (72-79)	1.0	NA	NA	
<b>Desnutrición</b>	12 (27.9)	1 (25)	1.0	4 (33.3)	1 (14.2)	0.66
<b>Colangitis</b>	11 (25.5)	1 (25)	1.0	0	0	
<b>Encefalopatía</b>	2 (4.65)	0	0.36	2 (16.6)	0	1.0
<b>Sangrado tubo digestivo</b>	13 (30.2)	0	1.0	3 (25)	0	0.61
<b>Hipertensión portal</b>	32 (74.4)	2(50)	0.06	12 (100)	6 (85.7)	0.53
<b>CHILD</b>						
<b>A</b>	10 (23.2)	1 (25)	0.90	0	0	0.61
<b>B</b>	31 (72)	3 (75)		9 (75)	4 (57.1)	
<b>C</b>	2 (4.6)	0		3 (25)	3 (42.8)	
<b>PELD</b>	11 (-10-35)*	9.5 (6-17)	1.0	17.5 (11-29)	29 (8-45)	0.10
<b>METAVIR**</b>						
<b>F0</b>	0	0	0.79	0	0	1.0
<b>F1</b>	1 (2.3)	0		0	0	
<b>F2</b>	5 (11.6)	0		2 (16.6)	0	
<b>F3</b>	14 (32.5)	3 (75)		2 (16.6)	1 (14.2)	
<b>F4</b>	0	0		0	0	

\*Mediana (valores mínimo y máximo)

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

## 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 bien, en términos generales los datos concuerdan con las afirmaciones de otros autores en el mundo, 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 incidencia entre los diferentes países. No podemos realizar un cálculo de la misma para nuestro país debido al sesgo que existe debido a que en este hospital sólo se atiende a población derechohabiente al seguro social del sur del país, sin embargo, sí se evidenció un incremento progresivo en el número de casos atendidos en nuestro hospital, siendo de 4 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 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, ésta 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 por frecuencia 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 posibles causas de esta enfermedad, lo cual 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 los niños 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. El cual fue el factor más importante como protector para la mortalidad.

Las condiciones en que ingresan los pacientes con AVB atendidos en este hospital son: a una edad avanzada para la realización de la cirugía de Kasai, ya que ingresan con una mediana de edad de 4.5 meses, realizándose el Kasai a los 75 días de vida, lo cual de acuerdo con la literatura la supervivencia será aproximadamente del 31.2% a los 5 años y del 25.7% a los diez. Los casos que tuvieron una portoenterostomía exitosa que se realizó a menor edad son los que encuentran vivos, aunque presentan datos clínicos de cirrosis biliar e hipertensión portal, recibiendo 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 3 casos tienen buenas condiciones clínicas en general.

En el estudio al comparar grupos con y sin Kasai, resultó estadísticamente significativos 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 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, si se documentó la disminución de la misma a través del seguimiento.

También es importante reconocer que las debilidades de este trabajo son debidas a la muestra sesgada por ser una institución de derechohabientes y que no representa de forma confiable a la población. Además de que 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 son que se realizó en un periodo de tiempo considerable, analizando profundamente las características de los pacientes y se recurrió a registros previos en donde 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, sobretodo 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 se diagnostican en etapas tardías, lo cual los lleva a presentar complicaciones y la muerte a una edad temprana. El factor más importante relacionado con mortalidad es la realización de la cirugía de Kasai. Todos los pacientes con AVB al llegar a nuestro hospital tienen ya algún grado de daño hepático, encontrándose la mayoría 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.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Balistreri WF, Bezerra JA, Ryckman FC. Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. Liver Disease in Children 3<sup>rd</sup> ed. USA 2007;247-269.
2. Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH. Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium. Hepatology.1996;23:1682-1692.
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;39:115-128.
4. Strickland AD, Shannon K. Studies in the etiology of extrahepatic biliary atresia: time-space clustering. J Pediatr. 1982;100:749-753.
5. Yoon PW, Bresse JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. Pediatrics. 1997;99:376-382.
6. Ayas MF, Hillemeier AC, Olson AD. Lack of evidence for seasonal variation in extrahepatic biliary atresia during infancy. Clin J Gastroenterol. 1996;22:292-294.
7. Silveira TH, Salzano FM, Donaldson PT, Mieli-Vergani G, Howard ER, Mowat AP. Association between HLA and extrahepática biliary atresia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1993;16:114-117.
8. Jurado A, Jara P, Camarena C, et al. Is extrahepatic biliary atresia an HLA-associated disease? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997; 25:557-558.
9. Ulrich B, Ure B. Biliary Atresia. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012;36:257-259.
10. Davenport M, Savage M, Mowat AP, Howard ER. Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup. Surgery. 1993;113:662-668.

11. Ibrahim M, Miyano T, Ohi R. Japanese Biliary Atresia Registry, 1989 to 1994. *Tohoku J Exp Med.* 1997;181:85-95.
12. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:4-21.
13. Klein MR, Cabral R, Cowles RA, Lobrito SJ. Biliary atresia: A multidisciplinary approach to diagnosis and management. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:746-760.
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;1-7.
15. Wildhaber BE. Screening for biliary atresia: Swiss stool color card. *Hepatology.* 2011;54:367-368.
16. Larrosa HA, Caro-López AM, Coello RP. Duodenal tube test in the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 32: 311-315.
17. Humphrey TM, Stringer MD. Biliary atresia: US diagnosis. *Radiol.* 2007; 244:845-851.
18. Gilmour SM, Herskop M, Reifen R. Outcome of hepatobiliary scanning in neonatal hepatitis syndrome. *J Nucl Med.* 1997;38:1279-1282.
19. Russo P, Magee JC, Biotnott J. Design and validation of biliary atresia research consortium histologic assessment system for cholestasis in infancy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:357-362
20. Shteyer E, Wengrower D, Benuri-Silbiger I, Gozal D, Wilchanski M, Gildin E. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:142-145.
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; 4: 779-804.

23. Nio M, Ohi R, Miyano T. Five and 10-years survival rates after surgery for biliary atresia: a report from de Japanese Biliary Atresia Registry. *J Pediatr Surg.* 2003;38:997-1000.
24. Shen YM, Wu JF, Hsu HY. A pilot study of an oral absorbable fat-soluble vitamin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012.
25. Luo Y, Zheng S. Current concept about postoperative cholangitis in biliary atresia. *World J Pediatr.*2008;4:14-19.
26. Sarkhy A, Schreiber RA, Milner R, Barker CC. Does adjuvant steroid therapy post-Kasai portoenterostomy improve outcome of biliary atresia? Systematic review and meta-analysis. *Can J Gastroenterol.* 2011; 25:440–444.
27. Karrer FM, Price MR, Bensard DD. Long-term results with the Kasai operation for biliary atresia. *Arch Surg.* 1996;131:493-496.
28. De Vries W, de Langen ZJ, Groen H, Scheenstra R, Peeters P 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. Prognosis of biliary atresia in the era of liver trasplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology.*1999;30:606-611.
30. Chardot C, Carton M, Spire-Benelac N, Le Pommelet 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;138:224-228.
31. Shneider B, Morton B, Haber B et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr.* 2006; 148:467-474.

32. Davenport M, Ong E, Sharif K, Alizai N, McClean et al. Biliary atresia in England and Wales: results of centralization and new benchmark. *J Pediatr Surg.* 2011;46:1689-1694.
33. Shinkai M, Ohhama Y, Take H et al. Long-term of children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai Operation:>20-year experience at a Children's Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nut.* 2009;48:443-450.
34. Rodríguez P, Exiga E, Flores J, Madrazo 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. *Rev Gastroenterol Mex.* 2006; 71:104.
35. Velazco R, Castro L, Chávez JA, Juárez E, Casillas J, González A, Heller S. Atresia de vías biliares y factores pronósticos. *Rev Gastroenterol Mex.* 2006; 113:101.
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 JBF, Peeters PMJG, Jansen-Halma P, Verkade HJ. Mortality of biliary atresia in children not undergoing liver transplantation in the Netherlands. *Pediatr Transplant.*2011;15:176-183.
39. Chardot C, Serinet MO. Prognosis of biliary atresia: what can be further improved? *J Pediatr.*2006;148:432-435.

40. McDiarmid SV, Merion RM, Dykstra DM et al. Selection of pediatric candidates under the PELD system. *Liver Transpl.* 2004;10:23-30.
41. Alexopoulos SP, Merrill M, Kin C, Matsouka L, Dorey F, Conception W, Esquivel C, Bonham A. The impact of hepatic portoenterostomy on liver transplantation for the treatment of biliary atresia: Early failure adversely affects outcome. *Pediatr Transplant.* 2012;16:373-378.
42. Barshes NR, Lee TC, Balkrishanan R, Karpen SJ, Carter BA, Goss JA. Orthotopic liver transplantation for biliary atresia: the U.S. experience. *Liver Transpl.* 2005; 11:1193-1200.
43. Bedossa P, Poynard T and the French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1996; 24: 289-293.
44. Cho HC, Jung HY, Sinn DH, Choi MS, Koh KC, Paik SW, Yoo BC, Kim SW, Lee JH. Mortality after surgery in patients with liver cirrhosis: comparison of Child-Turcotte-Pugh, MELD and MELDNa score. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 23:51-59.