



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital Infantil De México Federico Gómez

“Atresia de vía biliar: un reto diagnóstico”

Tesis para obtener el título en
Pediatría Médica

AUTOR

Dra. Ana Carolina Hill de Titto

ASESOR DE TESIS

Dr. Salvador Villalpando Carrión

Jefe del Departamento de

Educación de Pre y Posgrado

Hospital Infantil de México Federico Gómez.



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Universidad Nacional Autónoma de México.
Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital Infantil de México Federico Gómez



“Atresia de vía biliar: un reto diagnóstico”

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE

PEDIATRIA MÉDICA

AUTOR

Dra. Ana Carolina Hill de Titto

ASESOR DE TESIS

Dr. Salvador Villalpando Carrión
Jefe del Departamento de
Educación de Pre y Posgrado

Hospital Infantil de México Federico Gómez

México D.F. Febrero 2010.

A mis padres, por ser siempre un ejemplo a seguir...

A mi esposo, por ser el apoyo sin el cual no estaría aquí...

A mi hermano, por su cariño a larga distancia...

A mis maestros, por ser la luz que guía mi camino...

*A mis pacientes, por ser una fuente constante de
inspiración...*

INDICE

Antecedentes	5
Marco teórico	16
Planteamiento del problema	17
Justificación	18
Objetivos	19
Hipótesis	20
Metodología	21
Resultados	24
Discusión	27
Conclusiones	31
Bibliografía	32

ANTECEDENTES

INTRODUCCION

El síndrome colestásico (SC) se define fisiológicamente como una reducción en el flujo biliar, patológicamente por la presencia de pigmentos biliares en hepatocitos y conductos biliares, y bioquímicamente como una bilirrubina directa (BD) mayor de 2mg/dL, o que la BD sea más del 2% de la bilirrubina total (BT) ⁽¹⁾, y se traduce en una disfunción hepatobiliar. Durante la etapa neonatal un SC puede tener múltiples etiologías, y una detección temprana del mismo, así como un abordaje diagnóstico oportuno, se traduce en un mejor tratamiento y un pronóstico más favorable ⁽²⁾. La incidencia del SC es de 1:2500 recién nacidos, y existen causas metabólicas (galactosemia, tirosinemia), endocrinas (hipotiroidismo, panhipopituitarismo), genéticas (fibrosis quística, deficiencia de alfa-1-antitripsina), tóxicas (uso de nutrición parenteral), infecciosas (bacterianas y virales) y causas obstructivas (atresia de vía biliar, quiste de colédoco, síndrome de Alagille, colangitis esclerosante neonatal)^(1,2,3,4). Las etiologías más frecuentes son la atresia de vía biliar (AVB) y la hepatitis neonatal (HN)^(2,3).

Diferenciar entre las distintas causas puede ser un reto, y se han propuesto varios abordajes para el SC. En todos los pacientes se debe de realizar un buen interrogatorio y exploración física para tratar de encontrar algún dato sugestivo de una enfermedad en particular. Posteriormente, se deben tomar pruebas generales de función hepática, biometría hemática, perfil tiroideo, uro y hemocultivo, tiempos de coagulación, determinación de alfa-1-antitripsina, sustancias reductoras en orina y un ultrasonido abdominal (USG). Si

todas estas pruebas no son sugestivas de algún diagnóstico específico se puede realizar una biopsia hepática percutánea (BP), una colangiografía retrógrada endoscópica (C-PRE) o un gammagrama de excreción hepática (GAG). Si con estos estudios existe duda acerca de la permeabilidad de la vía biliar se debe de realizar una colangiografía transoperatoria ⁽⁴⁾. Estos estudios están encaminados a identificar, de manera temprana, problemas metabólicos que se puedan beneficiar de alguna dieta en especial, problemas infecciosos, que se benefician de tratamiento específico, y la AVB, que debe de tratarse con derivación biliar antes de los 3 meses para obtener mejores resultados.

ATRESIA DE VÍA BILIAR

La AVB es una colangiopatía obliterativa de etiología desconocida. La incidencia varía según la región, siendo de 1:9600 recién nacidos vivos (RNV) en Japón, hasta de 1:15000 RNV en el Reino Unido ^(4,5). Múltiples virus se han propuesto como etiológicos de la AVB, entre ellos el citomegalovirus, el reovirus, rotavirus y virus de la hepatitis, sin embargo también hay teorías de disfunción inmune (con reacción cruzada algunos antígenos virales y aumento de expresión de algunas moléculas proinflamatorias en el epitelio biliar), autoinmunidad, y genéticas, así como de alteraciones en la morfogénesis hepática (con alteración en genes relacionados con la “lateralidad”, alteraciones en la expresión de factores nucleares del hepatocito. Se ha sugerido que también una disminución en el aporte de sangre, con oclusión de vena porta o arteria hepática, durante el desarrollo puede traer como consecuencia la oclusión de los ductos ^(4,22).

Dentro del cuadro clínico tenemos a neonatos con peso adecuado para la edad gestacional o lactantes eutróficos que inician con ictericia, hepatomegalia, coluria y

evacuaciones hipocólicas dentro de las primeras 2 a 8 semanas de vida. Si se presentan con varios meses de evolución podemos identificar datos clínicos de hipertensión portal y cirrosis hepática como esplenomegalia, circulación colateral, ascitis, cuadros de sangrado de tubo digestivo alto, y datos de desnutrición y deficiencia de vitaminas liposolubles secundaria a la esteatorrea por falta de sales biliares en la luz intestinal ^(4,6).

En el abordaje diagnóstico hay que diferenciar al AVB de otras causas de SC, como se expuso previamente. La importancia de una identificación temprana de la AVB es el tratamiento oportuno con una portoenteroanastomosis de Kassai, para lograr un adecuado drenaje biliar, y así tener un mejor pronóstico y calidad de vida. La supervivencia a 10 años de pacientes con la derivación es de más del 50% en varias series, comparada con sólo el 10% a los 3 años de los pacientes sin Kassai ^(7,22). Se ha visto que los factores pronósticos para la AVB son la cantidad de fibrosis en la biopsia hepática, los hallazgos colangiográficos o la anatomía que presentan, la experiencia del cirujano y el hospital en el manejo de AVB, y la frecuencia de colangitis en el primer año post-Kassai. En distintos estudios se ha visto una ventaja en los que se operan antes de los 30 días, un resultado similar entre los que se operan entre los 30 y 90 días, y una desventaja a partir de los 90 días de vida ^(5,7,8). A pesar de esto, algunos autores apoyan la derivación en niños de mayor edad, a falta de criterios específicos que nos indiquen la falla del procedimiento antes de realizarlo, y por que hasta 40% tendrán resultados buenos, y tendrán oportunidad de vivir una vida sin la inmunosupresión del trasplante o llegar a este a una mayor edad ^(9,22). Sin embargo un dato a considerar en este respecto es que hasta el 5% de las muertes en este grupo de niños se atribuyó a una descompensación rápida de una enfermedad hepática avanzada secundario al Kassai, en un estudio Francés ⁽⁹⁾. Por todas estas razones podemos ver que es de suma importancia hacer un diagnóstico temprano y realizar una derivación en caso de ser

necesario. Esto se dice fácil, pero todavía no existe un estudio 100% sensible y específico para el diagnóstico de AVB, y ha sido motivo de múltiples estudios a través de varias décadas.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

En 1998 Redkar y colaboradores ⁽¹⁰⁾, publicaron un estudio que se realizó para tratar de identificar alteraciones en la vía biliar con USG prenatal. Llegaron a la conclusión de que es difícil hacer un diagnóstico prenatal de anomalías hepatobiliares, ya que los diagnósticos diferenciales de una masa quística en el cuadrante superior derecho son una atresia duodenal, quiste ovárico, hidronefrosis y quiste de colédoco. Sólo se han reportado 5 casos de diagnóstico prenatal. Es importante considerar la AVB como un diagnóstico diferencial cuando se encuentra un quiste intraabdominal en un estudio prenatal.

PRUEBAS DE TAMIZAJE PARA IDENTIFICACIONN DE COLESTASIS Y AVB

En el 2006 se publicó un estudio realizado en Taiwan ⁽¹¹⁾, en el cual se le entregó a los padres de los RNV a su egreso del hospital, una tarjeta con 7 fotos de colores distintos y se les indicaba que debían de observar el color de las evacuaciones de sus hijos con esta tarjeta. Al mes de edad en su primera consulta de seguimiento se les preguntaba a los padres cual era el color de las heces de sus hijos, regresándose la tarjeta a un registro general. De los 78,184 niños que regresaron las tarjetas, se identificaron 94 niños con alteración en el color de las heces, de los cuales 91 se abordaron antes de los 60 días de vida. Veintinueve (30.9%) resultaron con AVB, el 8.5% tuvieron HN y el resto tuvieron

otros diagnósticos. Se encontró una incidencia de AVB de 3.7 de cada 10 000 RNV, y una relación muy parecida entre hombres y mujeres. Sólo 4 fueron prematuros, y la mayoría sólo tuvieron AVB (sin otras alteraciones anatómicas). Se encontró que la sensibilidad de la tarjeta fue del 89.7% y la especificidad del 99.9%. Los valores predicativos positivos y negativos fueron 28.6% y 99.9% respectivamente. El valor de este estudio es que todos los pacientes con AVB se operaron antes de los 90 días de vida, excepto 1 (quien se diagnosticó con HN y a quien posteriormente se le realizó un transplante hepático, diagnosticándose la AVB). El tiempo promedio entre la admisión hospitalaria y la cirugía fue de 8.2 ± 5 días. El 67% de los pacientes operados corrigieron la ictericia, y en los operados antes de los 60 días el 82.4%. Este estudio sirvió de base para realizar tamizaje a nivel nacional en Taiwan a partir del 2004, y actualmente forma parte de la cartilla de recién nacidos. La sensibilidad para la detección de AVB con el uso de esta tarjeta ha ido aumentando con los años de uso, siendo del 72.5% en el 2004 y mejorando hasta el 97.1% para el 2005 ⁽²⁸⁾.

PRUEBAS BIOQUIMICAS

La gamma glutaril transpeptidasa (GGT), así como otras enzimas de función hepática, se han usado en algunos estudios para tratar de distinguir entre HN y AVB. La variabilidad en los valores de corte de la GGT, la han vuelto una prueba de poco valor. Un valor muy bajo puede considerarse como de exclusión de AVB. En la mayoría de los estudios hay sobreposición importante de los valores, lo cual no permite establecer un valor diagnóstico adecuado. La sensibilidad reportada ha sido entre el 78 y 86% y la especificidad del 67 al 100% ⁽²⁾.

Manolaki et al ⁽¹²⁾ valoró la GGT así como la relación de GGT con la aspartato aminotransferasa (AST), y llegó a la conclusión de que los valores eran significativamente más altos en los pacientes con AVB, sin embargo había una superposición de valores importante entre los 2 grupos, y no se pudo establecer un valor de corte.

Lai et al ⁽¹³⁾ publicaron un abordaje para la colestasis en 3 días, y dentro de los estudios se hizo determinación de GGT. Se usó un valor de corte de 300IU/L. La diferencia entre los pacientes con AVB y HN fue significativa, sin embargo la sensibilidad fue de 51.6% y la especificidad del 82.8%. También se observó que los niveles de BD y BT tuvieron diferencias significativas entre los 2 grupos, con un valor de corte de 4mg/dL para la primera y 7mg/dL para la segunda, sin embargo también tuvieron una baja especificidad y exactitud. Dehghani et al ⁽¹⁴⁾ reportaron que las diferencias entre AST y alanina aminotransferasa (ALT) entre pacientes con AVB y HN en su estudio no fueron significativas.

ULTRASONIDO

El USG se ha usado para la valoración del hígado, la vía biliar y la vesícula dentro de la evaluación para el diagnóstico de AVB. Se han evaluado distintos parámetros, entre ellos están la ecogenicidad del parénquima hepático, la vía biliar, las dimensiones de la vesícula biliar, su contractilidad con la alimentación y la imagen del “cordón triangular” (CTRI) ⁽²³⁾.

Choi et al ⁽¹⁵⁾ realizó un estudio en búsqueda del CTRI en pacientes con AVB. Se encontró que el promedio de longitud del mismo fue de 13mm (intervalo de 5-21mm). Ocho de los 9 pacientes con CTRI en el USG se diagnosticaron con AVB por colangiografía, y 9 pacientes sin el CTRI se diagnosticaron por biopsia percutánea como

HN, y solo 1 de ellos desarrolló una AVB, corroborada en una tercera biopsia percutánea a los 85 días de vida. Se apoya el uso del CTRI para orientar más el diagnóstico. Ikeda et al⁽¹⁶⁾ por otro lado, valoró la contractilidad de la vesícula con la alimentación, detectando que los casos de AVB presentaban vesículas más pequeñas y que no presentaban cambios en el tamaño al ser alimentados, a diferencia de los casos de HN.

Park et al⁽¹⁷⁾ en 1999 publicó un estudio en donde se valoraban tanto el CTRI como las dimensiones y la contractilidad de la vesícula. Se vio que el CTRI era el más sensible y específico (84% y 98% respectivamente), a diferencia de las imágenes de la vesícula (68% y 83%). Pero juntando el CTRI con alteraciones en la vesícula, tiene un valor predictivo positivo del 100%. Previamente él había publicado un estudio en donde proponía que de encontrarse el CTRI en el USG se procediera a realizar la colangiografía directamente⁽²⁴⁾. Kendrick et al⁽¹⁸⁾ realizó otro estudio en el 2000 valorando tanto el CTRI como la longitud de la vesícula, y encontraron una sensibilidad del 83% y especificidad del 100% cuando se encuentran el CTRI y una vesícula menor de 1.5cm. Kotb et al⁽¹⁹⁾ en el 2001 incluso encontró una sensibilidad y una especificidad del 100% con el hallazgo del CTRI, y en este estudio superó el valor de la biopsia percutánea. (sensibilidad 100%, especificidad 95%). Ellos propusieron que de encontrarse el CTRI en el USG se procediera a realizar la colangiografía transoperatoria directamente. Li et al⁽²⁰⁾ en el 2008 publicó otro estudio en el que se llegó a la conclusión de que el CTRI es específico, sin embargo no es el único hallazgo que se puede encontrar, ya que la vesícula puede presentar varios patrones distintos. También se publicó en el 2008, un estudio realizado en Brasil⁽²¹⁾, en donde se encontró una sensibilidad de 49% y una especificidad del 100%. Se atribuyó una sensibilidad tan baja a la falta de experiencia de algunos de los radiólogos para encontrar el CTRI. Un resultado similar se publicó en un estudio Iraní⁽¹⁴⁾, en donde se encontró una

sensibilidad del 52% y especificidad del 76%, atribuido a la falta de experiencia para encontrar el CTRI. Actualmente es una recomendación de nivel A realizar un USG a los pacientes colestásicos de causa desconocida ⁽²⁾.

GAMMAGRAFIA DE EXCRECION HEPATICA

Inicialmente se realizaban gammagramas con rosa de bengala en evacuaciones, para valorar la excreción hepática, y realizar el diagnóstico de sospecha de AVB. A partir de los años 80 se empezaron a utilizar otros radiofármacos para valorar la excreción hepática. Majd et al utilizaron tecnecio 99 acoplado a ácido iminodiacético (IDA) *p*-isopropilacetanilido, reportando una sensibilidad del 100% y una especificidad 58%. También mejoró el número de falsos positivos después de administrar fenobarbital ⁽²⁵⁾. Posteriormente hicieron estudios para valorar el dietil-IDA y el diisopropil-IDA (DISIDA). Se obtuvo una sensibilidad del 97% y una especificidad del 91%. Además se comprobó que estos fármacos poseían mejores propiedades biológicas. Tienen una mejor extracción por el hepatocito y menor duración del tránsito hepatobiliar ⁽²⁶⁾.

Spivak en 1987 publicó un estudio de ^{99m}Tc-DISIDA, encontrando una sensibilidad del 100% y una especificidad del 43%, sin embargo si se acoplaba con un peso al nacer mayor de 220g la especificidad subía hasta 92% ⁽²⁷⁾. En los estudios posteriores se vio una especificidad baja (35% y 47%) ^(24,14). En las guías hechas por la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN), se determinó que la mayoría de los ensayos realizados tienen una sensibilidad cercana al 100%, ya que es muy raro encontrar una obstrucción si hay paso del medio. Una desventaja importante es la

demora por la premedicación con fenobarbital. Actualmente la NASPGHAN no recomienda su uso rutinario, sino en casos en los que otros estudios no están disponibles ⁽²⁾.

ASPIRADO DUODENAL

El aspirado duodenal consiste en colocar una sonda bajo guía fluoroscópica en la segunda porción del duodeno, y posteriormente se aspiran los fluidos para comprobar la presencia de líquido biliar.

Desde 1979 se usa esta técnica ⁽²⁹⁾ descrita por Greene, en donde se recolectó el líquido duodenal y a simple vista se determinó si tenía un tinte amarillento o verdoso. Yamashiro et al ⁽³⁰⁾ realizaron un estudio en 1983, en donde encontraron que ninguno de los pacientes con AVB presentaba ácidos biliares en el aspirado, mientras que los pacientes con HN si está presenta, aun que en menor cantidad que en niños no enfermos. En estudios más recientes ⁽¹³⁾ se ha descrito una sensibilidad del 90% y una especificidad del 92%, sin embargo en otros la especificidad baja hasta el 43%. La NASPGHAN no recomienda su uso rutinario, pero si recomienda su uso cuando no existen otras pruebas al alcance ⁽²⁾.

BIOPSIA PERCUTANEA

En la biopsia hepática de pacientes con AVB encontramos proliferación de conductos biliares, fibrosis portal y perilobular, y datos de estasis biliar en los canalículos, o tapones biliares, con poca alteración de la arquitectura lobular ^(13,24). La interpretación es dependiente del patólogo y requiere se cierta experiencia que muchos patólogos generales no poseen. También hay que tomar en cuenta los cambios que hay a medida de que avanza

la enfermedad, ya que las biopsias muy tempranas pueden no presentar los cambios descritos previamente ⁽²⁾.

En 1974 Brough y Bernstein ⁽³¹⁾ demostraron la utilidad de la biopsia percutánea y establecieron los criterios diagnósticos que se usan todavía el día de hoy. Estudiaron a 181 pacientes, y determinaron una sensibilidad del 99% y una especificidad del 92% para AVB, con menor especificidad para el diagnóstico de HN. En estudios más recientes se han reportado sensibilidades de 90 a 99% y especificidades de 82 al 98% ^(2,13,14,24). Actualmente es una recomendación con nivel de evidencia A el realizar una biopsia hepática percutánea en pacientes sin diagnóstico, y se recomienda realizar antes de la colangiografía transoperatoria para hacer el diagnóstico de AVB ⁽²⁾.

OTROS ESTUDIOS

Existen otros estudios para hacer el diagnóstico de AVB como la resonancia magnética nuclear de la vía biliar (RMNVB) y la C-PRE, entre otros. Los estudios que se han realizado en general son de pocos pacientes, ya que son técnicas nuevas, o difíciles.

En el 2000 Kim et al ⁽³²⁾ realizaron un estudio para correlacionar los hallazgos en RMNVB con los encontrados en USG y en los estudios histopatológicos. Se estudiaron 23 pacientes, y 12 presentaron el CTRI en el USG, presentando posteriormente un área triangular hiperintensa en la RMNVB, a nivel de la porta hepatis. Estos 12 pacientes se diagnosticaron con AVB, sin embargo 4 pacientes con AVB no presentaron estos hallazgos, al igual que 9 pacientes con HN. Esta técnica todavía se encuentra en fase de desarrollo, y por lo tanto no puede recomendarse su uso rutinario todavía ⁽²⁾.

En cuanto a la C-PRE, existen pocos estudios, ya que es técnicamente difícil de realizar en niños tan pequeños, ya que hay poco espacio a nivel duodenal. En un estudio realizado en el 2000 por Inhumata et al ⁽³³⁾, se pudo diferenciar entre pacientes con AVB (en los que no se identificaba la vía biliar o sólo parcialmente, y se identificaba el conducto pancreático) de pacientes con HN (en los que ambos conductos se visualizaban). Todos los pacientes con AVB se pudieron diagnosticar, y se evitaron laparotomías innecesarias en pacientes con HN.

MARCO TEORICO

El diagnóstico de la AVB, como diferencial de todas las otras causas de SC, es todavía un reto. A lo largo de los años se han desarrollado o mejorado distintas pruebas diagnósticas para hacer el diagnóstico de AVB. Ninguna de ellas, sin embargo, es 100% sensible ni específica, y cada una de ellas conlleva ciertos riesgos, por lo que todavía no se encuentra una prueba “ideal”, que se pueda aplicar por igual a nivel mundial.

Algunas de las pruebas diagnósticas son operador-dependiente (USG y biopsia), y el resultado depende mucho de la experiencia de la persona que los esté realizando o valorando. Es importante saber con que recursos diagnósticos contamos, así como el valor que tiene cada uno, para hacer el diagnóstico etiológico del SC de manera oportuna.

Con el avance tecnológico, en algunos lugares del mundo se han evaluado nuevas pruebas para identificar la AVB, como la RMNVB, la C-PRE y la determinación de lipoproteína X, entre otras. La C-PRE es la que más se acerca a un 100% de sensibilidad y especificidad, sin embargo es técnicamente difícil y faltan estudios con mayor número de

pacientes, y en distintos lugares del mundo, para que se valore realmente su utilidad y exactitud.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital Infantil de México “Federico Gómez” (HIMFG) es un centro de referencia a nivel nacional para el abordaje de niños con SC, entre otros problemas hepáticos. En nuestro país la referencia temprana de estos niños todavía es un problema. El abordaje de manera rápida y eficaz para distinguir entre las distintas causas etiológicas del SC, así como identificar los casos de AVB, es vital para dar un tratamiento oportuno y mejorar el pronóstico de los pacientes.

Muchos de los niños con AVB, especialmente los que no reciben una derivación de Kassai oportuna evolucionan a una cirrosis e insuficiencia hepática, y son candidatos a trasplante hepático, a corto plazo. El trasplante es un procedimiento con más riesgos y muy costoso. Además, en el país no contamos con suficientes donadores de órganos para poder trasplantar a todos los que lo requieren. Si se realiza una derivación tipo Kassai antes de los 60 días de vida mejoramos mucho la supervivencia de estos pacientes con su hígado nativo y les brindamos la oportunidad de vivir más años sin inmunosupresión. Para lograr esto es necesario conocer los estudios diagnósticos que existen en el HIMFG y su eficacia para dar el abordaje ideal a cada paciente, en el menor tiempo posible.

JUSTIFICACION

El diagnóstico temprano de la AVB, así como de otras causas de SC, nos permite dar un tratamiento oportuno y mejorar el pronóstico del paciente.

En nuestro país la referencia temprana de estos niños todavía es un problema, y el abordaje diagnóstico debe de ser lo más rápido y eficiente posible.

Es importante conocer las pruebas diagnósticas con las que contamos en el HIMFG, así como la eficacia de cada una de ellas, para idear el abordaje óptimo en el caso de cada paciente.

Como centro de enseñanza y referencia, es conveniente conocer la efectividad de cada prueba para ver en que áreas puede haber mejoría, y así dar una mejor capacitación a más gente.

OBJETIVOS

GENERAL

Evaluar la eficacia de las distintas pruebas diagnósticas para AVB que se realizan en el HIMFG.

PARTICULAR

Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y razón de verosimilitud positiva de las distintas pruebas diagnósticas para AVB que se realizan en el HIMFG.

Demostrar si estos valores mejoran asociando distintas pruebas.

HIPOTESIS

Los valores de sensibilidad y especificidad de las distintas pruebas diagnósticas mejorarán si las pruebas se asocian entre ellas, y/o si se correlacionan con variables clínicas

METODOLOGIA

Diseño del estudio: Retrospectivo.

Población: Expedientes de pacientes pediátricos menores de 7 meses de edad, con diagnóstico de AVB, HN o SC, de enero de 1998 a diciembre del 2008, cuyo abordaje diagnóstico se haya realizado en el HIMFG.

Criterios de exclusión:

1. Paciente sin diagnóstico final.
2. Defunción durante periodo de abordaje sin estudio postmortem.
3. Abordaje diagnóstico fuera del HIMFG.
4. Expediente sin información.

Tamaño de la muestra: Se revisaron 377 expedientes, y se excluyeron 130 pacientes, dando un total de muestra de 247 pacientes.

Definición de variables:

1. **AVB:** Cumplir alguno de los siguientes criterios:
 - a. Colangiografía positiva (sin paso de medio de contraste a duodeno y/o a conductos hepáticos).
 - b. Confirmación de obstrucción fibrótica de la vía biliar durante la cirugía o estudio postmortem.

- c. Pacientes mayores de 120 días: tener una biopsia hepática compatible con AVB (proliferación de conductos biliares, fibrosis portal y datos de estasis biliar).
2. **No AVB:** Cumplir con alguno de los siguientes:
- a. Eliminación del radiotrazador en el gammagrama hepático.
 - b. Evidencia de mejoría clínica
 - c. Permeabilidad de la vía biliar durante la colangiografía transoperatoria.
3. **USG positivo:** cumplir con uno o más de los siguientes:
- a. No se visualice la vía biliar
 - b. No se aprecie la vesícula biliar o que se describa como pequeña
 - c. Vesícula biliar mida menos de 5mm de longitud.
4. **Gammagrama positivo:** Sin paso del radiotrazador a intestino en 24 horas.
5. **Color de heces:** coloración de las heces referidas en el expediente como una de las siguientes:
- a. Hipocólicas o acólicas
 - b. Hipocolia y acolia intermitente
6. **Biopsia hepática:** Se evaluaron biopsias abiertas (realizadas durante la colangiografía) y biopsias percutáneas guiadas por USG. Dependiendo del patrón histológico predominante se clasificaron como:
- a. Patrón obstructivo

- b. Patrón inflamatorio
- c. Patrón metabólico

Limitaciones del estudio:

1. Estudio retrospectivo: Idealmente se tendría que diseñar un estudio prospectivo en donde se le recolectaran los mismos datos de todos los pacientes y se realizaran los mismos estudios desde su ingreso. Sin embargo como se trata de una enfermedad poco frecuente de esta manera tendríamos menos pacientes en nuestro estudio.
2. No todos los pacientes tienen todos los estudios que se evaluaron.
3. Para algunas de las pruebas dependemos de lo que se haya registrado en el expediente, y podemos así carecer de algunos resultados.

Análisis estadístico:

- Tablas cruzadas para valoración de prueba diagnóstica
- Prueba T de student para comparación de ambos grupos.
- Se utilizó una base de datos y paquetería SPSS 16.0 para Windows.

RESULTADOS

Un total de 247 pacientes se estudiaron, de los cuales 69 (27.9%) tuvieron diagnóstico de AVB, y 178 (72.1%) de no AVB. Se incluyeron 110 (44.5%) femeninos y 137 (55.5%) masculinos.

La media de las semanas de gestación (SDG) del grupo de AVB fue de 37.8 ± 0.9 semanas, mientras que del grupo de no AVB fue de 36.6 ± 2.6 semanas, y la diferencia fue significativa ($p=0.001$), al igual que el peso al nacer, siendo de 3089.3 ± 528 g en el grupo de AVB, y de 2558.5 ± 821 g en el de no AVB ($p=0.000$). La FA, AST y GGT, tuvieron una media de 774.4 ± 392.9 U/L, 189 ± 111.3 U/L y 728.1 ± 396.6 IU/L respectivamente en el grupo de AVB, y de 563.8 ± 342.2 U/L, 145.9 ± 139.4 U/L y 289.2 ± 297.6 IU/L en el de no AVB con una diferencia significativa ($p=0.000$, $p=0.012$ y $p=0.001$). La diferencia de medias del tiempo de inicio de ictericia, la BD y BT, así como ALT no mostraron diferencias significativas (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de parámetros clínicos y bioquímicos de ambos grupos.			
Parámetro	AVB	No AVB	P
SDG (semanas)	37.8 ± 0.9	36.6 ± 2.6	.001
Peso al nacer (g)	3089.3 ± 528	2558.5 ± 821	.000
Inicio ictericia (días)	13.4 ± 18.4	16.04 ± 21.2	.350
BD (mg/dL)	8.7 ± 2.9	8.5 ± 5.9	.725
BT (mg/dL)	12.5 ± 6.2	13.8 ± 9.2	.210
ALT (U/L)	271.6 ± 153.7	237.1 ± 278	.217
AST (U/L)	189 ± 111.3	145.9 ± 139.4	.012
FA (U/L)	774.4 ± 392.9	563.8 ± 342.2	.000
GGT (IU/L)	728.1 ± 396.6	289.2 ± 297.6	.001
GGT/AST	3.3 ± 2.7	2.9 ± 4.7	.785

Se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y razón de verosimilitud positiva para cada prueba diagnóstica por separado y los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y razón de verosimilitud positivo para los distintos métodos diagnósticos para AVB.				
Método diagnóstico	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP* (%)	RV+*
Coluria presente	77	34	49	1.1
Color heces	93	45	55	1.6
USG positivo	86	58	41	2.0
Gammagrama +	100	38	37	1.6
Biopsia	95	66	61	2.7
(USG)**	100	66	29	2.2

* VPP: Valor predictivo positivo; RV+: Razón de verosimilitud positivo.

**Valores de la biopsia si sólo se valoran las biopsias percutáneas guiadas por USG.

También se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y razón de verosimilitud positiva para las distintas combinaciones de los métodos diagnósticos estudiados. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

De los estudios el que presenta una mayor sensibilidad y especificidad es la biopsia hepática (95-100% y 66% respectivamente). La combinación de estudios que presenta mayor sensibilidad y especificidad es el gammagrama junto con la biopsia (100% y 60%

respectivamente), sin embargo se aproxima mucho la combinación de color de las heces con el USG positivo (sensibilidad 100% y especificidad 59%).

Tabla 3. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y razón de verosimilitud positivo para las distintas combinaciones de los métodos diagnósticos para AVB				
Métodos combinados	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	RV+
Gamma grama + Color heces	100	28	64	1.6
USG positivo Color heces	100	59	89	2.4
USG positivo Gammagrama +	100	40	51	1.6
Gammagrama + Biopsia	100	60	80	2.5
USG positivo Biopsia	100	29	48	1.4
Color Heces Biopsia	100	52	72	2.0

* VPP: Valor predictivo positivo; RV+: Razón de verosimilitud positivo.

Nota: Para el cálculo de estos valores se tomaron en cuenta tanto las biopsias abiertas como las realizadas por USG.

Otro dato importante obtenido es la edad de inicio del abordaje diagnóstico, ya que la media para los pacientes con AVB es de 88.4 ± 29.6 días de vida, mientras que para los pacientes sin AVB es de 54.4 ± 35.0 días, con una diferencia significativa ($p=0.000$). La edad promedio a la que se está realizando la derivación de Kassai en pacientes con AVB es de 88.3 ± 19.9 días de vida.

DISCUSION

Dentro de los estudios valorados podemos ver que por sí solos, el gammagrama es el que tiene mayor sensibilidad (100%), pero una muy baja especificidad (38%). Esto concuerda con lo reportado en la literatura ^(14,24). Incluso la sensibilidad encontrada en el HIMFG es mayor a la de otros estudios. Esto pudiera deberse a la edad a la que se realiza el estudio en los pacientes con AVB, ya que a edades más tempranas puede haber más falsos negativos.

El color alterado de las heces (acolia y/o hipocolia) también tiene una sensibilidad bastante alta (93%). Esta es parecida a la referida por Lai et al ⁽¹³⁾, sin embargo la especificidad que ellos presentan es mucho más alta 72%. Esto pudiera deberse a que los investigadores observaron directamente las evacuaciones y la experiencia para detección de acolia o hipocolia en ellos puede ser mayor. Ellos también sólo tomaron en cuenta para los cálculos la persistencia de evacuaciones acolititas, lo cual pudiera elevar la especificidad.

La biopsia es el estudio que presenta la mejor combinación de sensibilidad (95%) y especificidad (66%). Si sólo tomamos el caso de los estudios percutáneos la sensibilidad sube hasta el 100%. Esto pudiera deberse a que se realizaron muy pocas biopsias percutáneas a pacientes con AVB (8 pacientes solamente, contra 57 pacientes sin AVB), y esto puede ser una muestra muy pequeña para determinar el verdadero valor de la biopsia percutánea en estos pacientes. Los valores de especificidad referidos a nivel mundial son del 80-100%, incluso en centros que no son de “vanguardia”, por lo que llama la atención que la especificidad encontrada sea del 66%. Esto pudiera ser por falta de experiencia por parte de los patólogos que valoran las biopsias. Otro punto a considerar, es que en este

estudio solo se valoró el patrón predominante que presentaba la biopsia (obstructivo, inflamatorio o metabólico), y, tal vez, si se valoraran aspectos más específicos de las biopsias, la especificidad pudiera mejorar. De las 181 biopsias realizadas, solo 3 de 63 se reportaron con patrón predominantemente inflamatorio en pacientes con AVB (falsos negativos), en cambio 39 de 115 se reportaron con patrón obstructivo en pacientes sin AVB (falsos positivos).

Al combinar los distintos estudios, podemos apreciar que la combinación de un USG positivo con alteración en el color de las heces, es igual de sensible (100%) y prácticamente igual de específico (59% contra 60%) como el gammagrama positivo con una biopsia con patrón obstructivo. Esto es muy interesante ya que es mucho menos costosa e invasiva la primera combinación, para obtener casi el mismo resultado. Es posible que si se valoran otros aspectos más detallados en la biopsia la segunda combinación supere en especificidad, de manera importante, a la primera. Es importante notar que ninguna de las combinaciones de estudios supera en especificidad a la biopsia por si sola (66%).

Dentro de las variables bioquímicas estudiadas, se encontró una diferencia significativa en las determinaciones de GGT, FA y AST. La GGT resultó más elevada dentro del grupo de AVB, sin embargo la sobreposición entre ambos grupos hace difícil que un valor intermedio (alrededor de 300) nos oriente hacia uno u otro diagnóstico. Es esperado que la GGT esté elevada en la AVB, ya que indica lesión a las células de los conductos biliares ⁽³⁵⁾. En algunos estudios se sugirió que una GGT mayor de 300 IU/L podía identificar la presencia de AVB ⁽¹³⁾, presentando una sensibilidad y una especificidad del 51.6% y 82.8% respectivamente. Existe mucha variabilidad de los puntos de corte en los distintos estudios realizados, y hay que tomar con mucha reserva el resultado obtenido en cada caso particular ⁽²⁾.

Por otro lado la FA es una enzima que se origina en la membrana de los conductillos biliares, y se puede elevar en caso de colestasis. La sensibilidad y especificidad de la FA sérica, en un estudio realizado en China ⁽³⁵⁾, fue 80% y 62.8%, los cuales no son valores muy altos. Se ha estudiado la determinación de la FA de alto peso molecular, la cual presenta una mejor sensibilidad y especificidad para realizar el diagnóstico de AVB ⁽³⁵⁾.

En cuanto a la AST, llama la atención que se haya detectado un valor medio más alto en el grupo de AVB, y que la diferencia entre los dos grupos sea significativa, ya que es un marcador de lesión hepatocelular, y se esperaría una elevación más marcada en el grupo en donde se encuentran los pacientes con HN. Es importante tomar en cuenta que la ALT es más específica de lesión hepática, y que la diferencia entre grupos, de esta variable, no fue significativa. Dentro del grupo sin AVB tenemos a un amplia gamma de patologías, no sólo HN, y esto pudiera explicar el por que el valor es más bajo en este grupo. También se ha estudiado la relación entre GGT y AST, para tratar de mejorar el valor de ambas pruebas, encontrándose que una relación mayor a 2 es altamente sugestiva de una AVB^(12,37). En nuestro estudio la relación GGT/AST no tuvo valor significativo. Esto puede deberse a que la edad de estudio de los pacientes con AVB fue más avanzada, y que tuvieran un grado más avanzado de afección hepática, que se traduciera en una elevación de la AST, y así pérdida de la relación observada en otros estudios.

El grupo de pacientes estudiados consistió de 110 pacientes femeninos y 137 masculinos, sin embargo dentro del grupo de AVB se encontró que 49 pacientes eran femeninos y sólo 20 de ellos masculinos. Esto concuerda con lo referido en la literatura mundial ^(4, 34). Las semanas de gestación y el peso al nacer también tuvieron una diferencia significativa entre los dos grupos. Es más frecuente encontrar AVB en niños que sean de

término y con un peso adecuado para edad gestacional, alrededor de 3 Kg. Estos datos concuerdan con los encontrados por Yoon et al ⁽³⁴⁾, en donde se encontró un peso promedio de 2970g y una edad gestacional promedio de 38.3SDG.

Un dato muy importante que se obtuvo en este estudio es la edad promedio de inicio de abordaje de los pacientes con AVB, la cual fue de 88.4 ± 29.6 días de vida. Esta edad se encuentra por arriba de la edad óptima para realizar la cirugía (60 días de vida). La edad promedio a la que se está realizando el Kassai es de 88.3 ± 19.9 días de vida, esto sin contemplar los casos que llegan posterior a los 4 meses de edad a los cuales no se les realiza el procedimiento. Esto se puede deber a múltiples causas dentro de las cuales se encuentra la ignorancia de los padres, la búsqueda de tratamientos de medicina tradicional, el internamiento prolongado en hospitales periféricos, sin resolución del problema, las limitaciones económicas de los padres para trasladarse, en ocasiones grandes distancias, y la falta de conocimiento o la falla en la sensibilización de los padres, por parte del personal médico de primer contacto ^(38, 39). Es importante que el personal de primer contacto esté conciente que un SC posterior a las 2 semanas de vida se debe de referir de inmediato para valoración por un gastroenterólogo y cirujano pediatra.

CONCLUSIONES

La población estudiada y que presenta AVB no difiere de la descrita a nivel mundial.

A pesar de que algunos estudios bioquímicos presentaron diferencias significativas entre los 2 grupos, los valores de corte no son claros, y los resultados se deben de valorar con reserva, adecuándolos al caso individual de cada paciente.

La biopsia es el estudio que presenta la mejor combinación de sensibilidad y especificidad cuando se evalúan los estudios por separado.

El mejor parámetro clínico para hacer el diagnóstico de AVB es el color alterado de las heces, referidas como acólicas, hipocólicas o acólicas intermitentes.

Al relacionar los datos clínicos con los estudios realizados mejoramos el valor diagnóstico que tienen por si solos, como en el caso de USG positivo y alteración en el color de las heces.

La biopsia aumenta la sensibilidad de cualquier estudio al 100%, sin embargo ninguna combinación de estudios supera la especificidad de la biopsia por sí sola.

Es evidente que se debe de sensibilizar más, tanto a la población médica como a la población general, del problema que representa el SC, y una posible AVB, y así lograr una referencia más rápida y eficaz, para dar un tratamiento oportuno a los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Worona-Dibner L, García-Aranda J. Colestasis neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2003; 60: 334-348.
2. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, Heyman MB; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 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 (2): 115-128.
3. Balistreri W. Neonatal cholestasis *J Pediatr* 1985;106(2):171-184.
4. Carvalho E, Pontes C, Bezerra J. Extrahepatic biliary atresia: current concepts and future directions. *Jornal de Pediatria* 2007;83(2): 105-120.
5. Davenport M, Kerkar N, Mieli-Vergani G, Mowat A, Howard E. Biliary Atresia: The King's College Hospital Experience (1974-1995). *J Pediatr Surg* 1997; 32 (3): 479-485.
6. Ferreira A, Manzanares J. Tratamiento medico y soporte nutricional del paciente con enfermedad colestásica crónica *An Pediatr* 2003;58(2):174-180.
7. Barrer F, Lilly J, Stewart B, Hall R. Biliary Atresia Registry, 1979 to 1989. *J Pediatr Surg* 1990;25(19):1076-1081.
8. Kelly D, Davenport M. Current management of biliary atresia. *Arch Dis Child* 2007;92:1132-1135
9. Davenport M, Puricelli V, Farrant P, Hadzic N, Mieli-Vergani G, Portmann B, Howard E. The Outcome of older (> 100days) Infant With Biliary Atresia *J Pediatr Surg* 2004;39(4):575-581.
10. Redkar R, Davenport M, Howard E. Antenatal Diagnosis of Congenital Anomalies of the Biliary Tract. *J Pediatr Surg* 1998;33(5):700-704
11. Chen S, Chang M, Du J, Lin C, Chen A, Lee H, Lau B, Yang Y, Wu T, Chu C, Lai M, Chen H, Taiwan Infant Stool Color Card Study Group. Screening for Biliary Atresia by Infant Stool Color Card in Taiwan. *Pediatrics* 2006;117(4):1147-1154.
12. Manolaki A, Larcher V, Mowat A, Barrett. J, Portmann B, Howard E. The prelaparotomy diagnosis of extrahepatic biliary atresia. *Arch Dis Child* 1983;58:591-594.
13. Lai M, Chang M, Hsu S, Hsu H, Su C, Kao C, Lee C. Differential diagnosis of Extrahepatic Biliary Atresia from Neonatal Hepatitis: A Prospective Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18(2): 121-127.

14. Dehghani S, Haghghat M, Imanieh M, Geramizadeh B. Comparison of different diagnostic methods in infants with Colestasis. *World J Gastroenterol* 2006; 12(36):5893-5896.
15. Choi S, Park W, Lee H, Woo S. "Triangular Cord": A Sonographic Finding Applicable in the Diagnosis of Biliary Atresia. *J Pediatr Surg* 1996;31(3):363-366.
16. Ikeda S, Sera Y, Ohshiro H, Uchino S, Akizuki M, Kondo Y. Gallbladder contraction in biliary atresia: a pitfall of ultrasound diagnosis. *Pediatr Radiol* 1998;28:451-453.
17. Park W, Choi S, Lee H. The Ultrasound "Triangular Cord" Coupled With Gallbladder Images in the Diagnostic Prediction of Biliary Atresia From Infantile Intrahepatic Cholestasis. *J Pediatr Surg* 1999;34(11):1706-1710.
18. Kendrick A, Phua K, Subramaniam R, Goh A, Ooi B, Tan C. Making the diagnosis of biliary atresia using the triangular cord sign and gallbladder length. *Pediatr Radiol* 2000;30:69-73.
19. Kotb M, Kobb A, Sheba M, El Koofy N, El-Karakasy H, Abdel-Khalik M, Abdala A, El_Regal M, Warda R, Mostafa H, Karjoo M, A-Kader H. Evaluation of the Triangular Cord Sign in the Diagnosis of Biliary Atresia. *Pediatrics* 2001;108(2): 416-420.
20. Li S, Zhang Y, Sun M, Shi B, Xu Z, Huang Y, Mao Z. Ultrasonic diagnosis of biliary atresia: A retrospective analysis of 20 patients. *World J Gastroenterol* 2008;14(22): 3579-3582.
21. Roquete M, Ferreira A, Fagundes E, Castro L, Silva R, Penna F. Accuracy of echogenic periportal enlargement image in ultrasonographic exams and histopathology in differential diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84(4): 331-336.
22. Petersen C. Pathogenesis and Treatment Opportunities for Biliary Atresia. *Clin Liver Dis* 2006;10:73-88.
23. Siegel M. Jaundice in Infants and Children. *Ultrasound Clin* 2006;1:431-441.
24. Park W, Choi S, Lee H, Kim S, Zeon S, Lee S. A New Diagnostic Approach to Biliary Atresia With Emphasis on the Ultrasonographic Triangular Cord Sign: Comparison of Ultrasonography, Hepatobiliary Scintigraphy and Liver Needle Biopsy in the Evaluation of Infantile Cholestasis. *J Pediatr Surg* 1997; 32 (11): 1555-1559.
25. Byrne W, Euler A, Golladay E, Seibert J. Diagnostic Accuracy of Hepatobiliary Scintigraphy with ^{99m}Tc-PIPIDA Questioned. *Pediatrics* 1981; 68(4):606-607.
26. Gerhold J, Klingensmith W, Kuni C, Lilly J, Silverman A, Fritzberg A, Nixt T. Diagnosis of Biliary Atresia with Radionuclide Hepatobiliary Imaging. *Radiology* 1983; 146: 499-504.

27. Spivak W, Sarkar S, Winter D, Glassman M, Donlon E, Tucker K. Diagnostic utility of hepatobiliary scintigraphy with ^{99m}Tc-DISIDA in neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1987;110:855-61.
28. Hsiao C, Chang M, Chen H, Lee H, Wu T, Lin C, Yang Y, Chen A, Tiao M, Lau B, Chu C, Lai M, Taiwan Infant Stool Color Card Study Group. Universal Screening for Biliary Atresia Using an Infant Stool Color Card in Taiwan *Hepatology* 2008;47:1233-1240.
29. Greene H, Helinnek G, Moran R, O'Neill J. A diagnostic approach to prolonged obstructive jaundice by 24-hour collection of duodenal fluid. *J Pediatr* 1979;95(3): 412-414.
30. Yashimiro Y, Robinson P, Lari J, Dodge J. Duodenal Bile Acids in Diagnosis of Congenital Biliary Atresia. *J Pediatr Surg* 1983;18(3):278-279.
31. Brough A, Bernstein J. Conjugated hyperbilirubinemia in early infancy: a reassessment of liver biopsy. *Hum Pathol* 1974;5:507-516.
32. Kim M, Park Y, Han S, Yoon C, Yoo H, Hwang E, Chung K. Biliary Atresia in Neonates and Infants: Triangular Area of High Signal Intensity in the Porta Hepatis at T2-weighted MR Cholangiography with US and Histopathologic Correlation. *Radiology* 2000;215:395-401.
33. Iinuma Y, Narisawa R, Iwafuchi M, Uchiyama M, Naito M, Yagi M, Kanada S, Otaki M, Yamazaki S, Honma T, Motoyama H, Baba Y. The Role of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Infants With Cholestasis. *J Pediatr Surg* 2000;35(4):545-49.
34. Yoon P, Bresee J, Olney R, James L, Khoury M. Epidemiology of Biliary Atresia: A Population-based Study. *Pediatrics* 1997;99(3): 376-382.
35. Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Lemonnier A, Alagille D. Diagnostic Value of Serum g-Glutaryl Transpeptidase Activity in Liver Diseases in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991 ;12:21-26.
36. Shang XH, Lu XM, Deng JT, Hu XY. Diagnostic value of serum high molecular weight alkaline phosphatase in early detection of cholestatic jaundice in neonates. [Zhonghua Er Ke Za Zhi](#). 2003 Oct;41(10):747-50.
37. Tang KS, Huang LT, Huang YH, Lai CY, Wu CH, Wang SM, Hwang KP, Huang FC, Tiao MM. Gamma-glutamyl transferase in the diagnosis of biliary atresia. [Acta Paediatr Taiwan](#). 2007;48(4):196-200
38. Mshelbwala PM, Sabiu L, Lukong S, Ameh EA. Management of biliary atresia in Nigeria: the ongoing challenge. *Ann Trop Paediatr* 2007;27:69-73.
39. Lee W. Pre-admission consultation and late referral in infants with neonatal cholestasis. *J Paediatr Child Health*. 2008;44:1-2.