



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

**Atresia Biliar: revisión y
actualización de la enfermedad**

**Biliary Atresia: review and update
on the disease**

AUTOR: Celia Fuentes Sánchez

DIRECTOR: Ana Isabel Cisneros Gimeno

CODIRECTOR: Javier Fuentes Olmo

ÍNDICE

Resumen/Abstract	1
Palabras clave	1
Introducción	2
Material y métodos	2
Resultados	2
1. Epidemiología	2
2. Embriología	3
3. Subtipos de atresia biliar	4
4. Etiopatogenia	6
5. Clínica	11
6. Diagnóstico	12
7. Tratamiento	17
8. Pronóstico	22
9. Manejo a largo plazo: resultados y complicaciones	24
Conclusiones	31
Bibliografía	32

RESUMEN

La atresia biliar es una enfermedad obliterativa y progresiva de las vías biliares, tanto intra como extrahepáticas, que se manifiesta en las primeras semanas de vida. Puede aparecer aislada, o asociada a otras malformaciones genéticas. Se trata de una enfermedad de carácter fibro-inflamatorio, en cuya patogenia están implicados múltiples factores (genéticos, tóxicos, virales, inmunológicos etc.). Las primeras manifestaciones aparecen en el periodo neonatal en forma de colestasis, pudiendo progresar a enfermedad hepática terminal en ausencia de tratamiento. En una minoría de casos se puede detectar de manera prenatal a través de la ecografía y de la medición de determinadas sustancias en líquido amniótico. En el neonato, el diagnóstico viene dado por la clínica, parámetros analíticos, pruebas de imagen, y la biopsia hepática, que proporciona el diagnóstico definitivo. El tratamiento consiste en la combinación de cirugía con terapia farmacológica y medidas dietéticas. La técnica empleada en primera instancia es la cirugía de Kasai o hepatopuertoenterostomía. Como tratamiento médico pueden emplearse diversos fármacos entre ellos corticoides, ácido ursodesoxicólico o antibioterapia. Si con todo ello no se consigue frenar la progresión de la enfermedad, se recurrirá al trasplante hepático, que tiene una tasa de supervivencia entre el 70 y el 90% a 10 años.

ABSTRACT

Biliary atresia is an obliterative and progressive disease, that affects both, intra and extrahepatic biliary ducts. Clinical signs appear within the first weeks of life. Biliary atresia can be presented as an isolated pathology or associated to other congenital malformations. It is a fibro-inflammatory disorder, with a multifactorial pathogenesis (genetic factors, viral infections, toxics, immune factors...). Clinical manifestations start during neonatal period as cholestasis, that is likely to progress to end-stage liver disease without treatment. In a minority of cases biliary atresia can be detected on the prenatal period through ultrasound and measurement of certain substances in amniotic fluid. In newborns diagnosis is made by the combination of clinical signs, analytical parameters, imaging tests and hepatic biopsy, which provides definitive diagnosis. Treatment consists of surgery, pharmacological therapy and dietetic measures. Kasai procedure is the first line of therapy, followed up by different drugs such as corticosteroids, ursodeoxycholic acid or antibiotherapy. If biliary atresia progresses despite treatment, a liver transplant should be done. Liver transplant has a survival rate of 70-90% depending on the series.

Palabras clave:

Atresia biliar, Patogénesis, Ictericia Neonatal, Hepatopuertoenterostomía de Kasai, Trasplante Hepático.

Key words:

Biliary Atresia, Pathogenesis, Neonatal Jaundice, Kasai Procedure, Liver Transplant

INTRODUCCIÓN

La atresia biliar es una colangiopatía obliterante, idiopática y progresiva de las vías biliares intra y extrahepáticas, que cursa con ictericia neonatal por obstrucción del flujo biliar. En ausencia de tratamiento su pronóstico es grave, produciendo fibrosis hepática, cirrosis y fallo hepático durante el primer año de vida.

La atresia biliar constituye la principal causa de ictericia neonatal con indicación quirúrgica y de trasplante hepático en niños.

Justificación del estudio

La intervención quirúrgica precoz y, en casos seleccionados, el trasplante hepático, se asocian con una mejoría de la supervivencia de los pacientes que llegan a la edad adulta, y la mayoría de los artículos publicados hacen referencia a cuestiones técnicas y resultados de estos procedimientos terapéuticos. En muchos de ellos se incluye “revisión de la literatura” como información adicional, pero son escasas las revisiones exhaustivas de esta patología con una visión global incluyendo todos los aspectos relativos a esta entidad, desde la etiopatogenia hasta el pronóstico a largo plazo.

Objetivo

Revisión narrativa de actualización de la Atresia Biliar en la que se abordan los siguientes ítems: Concepto, Epidemiología, Patogenia / Etiología, Clínica, Diagnóstico, Tratamiento, Evolución / Pronóstico / Complicaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Búsqueda estructurada de información en base biomédica PubMed utilizando la siguiente estrategia de búsqueda: *Biliary Atresia (MESH); Filtros: Humans + Meta-analysis + systematic review + review + books and documents + 1990-2021.*

Se obtuvieron 464 publicaciones de los que se seleccionaron 43, tras revisión de títulos y, eventualmente del abstract, en base a los ítems objeto de actualización de la presente revisión.

RESULTADOS

Tras la lectura de los artículos y, en caso necesario, complementando con artículos referenciados en ellos, se ha procedido a la revisión de cada uno de los apartados y a la redacción de la actualización de los mismos.

1. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la atresia biliar varía según la distribución geográfica. En Europa y Norte América afecta aproximadamente a 1 de cada 15-20.000 nacidos vivos, mientras que en países asiáticos como Taiwan o Japón, la incidencia se sitúa en torno a 1 de cada 5-10.000 recién nacidos. Sin embargo, la incidencia de formas congénitas, especialmente el síndrome BASM (Biliary Atresia with Splenic Malformation), es menor en estos últimos (1)

Probablemente, esta distribución desigual de la enfermedad según el área geográfica podría estar relacionada con el HLA (antígeno leucocitario humano), cuyas variantes también siguen una distribución geográfica. Es decir, un tipo determinado de HLA puede predominar en una región de alta prevalencia de atresia biliar (2).

Su incidencia es algo mayor en el sexo femenino (1,25:1), especialmente en las formas que asocian malformaciones esplénicas (3).

También se ha observado una mayor incidencia de atresia biliar en niños prematuros.

2. EMBRIOLOGÍA

El desarrollo hepático y de la vía biliar comienza a partir de la 3ª – 4ª semana de gestación con la aparición del divertículo hepático, una estructura endodérmica localizada en la porción distal del intestino anterior.

2.1 Hígado

El divertículo hepático se introduce hacia el septum transversum, una placa de mesodermo situada entre el pericardio y la cavidad peritoneal. El divertículo hepático crecerá progresivamente, diferenciándose dos zonas: el primordio hepático, y un brote más caudal, del cual derivará la vesícula biliar y el conducto cístico.

El primordio hepático se encuentra formado por cordones celulares que se diferenciarán hacia hepatocitos y hacia células responsables de la formación del revestimiento de los canalículos biliares intrahepáticos.

Por otro lado, las células de Kupffer y hematopoyéticas presentes en el hígado son de origen mesodérmico.

Hasta la semana 7 el hígado se compone de hepatoblastos y células hematopoyéticas primitivas. Conforme avanza la gestación el hígado irá perdiendo su función hematopoyética, quedando al nacimiento pequeños islotes hematopoyéticos (4).

2.2 Vías biliares intrahepáticas (1), (5), (6)

Las vías biliares intrahepáticas no comienzan a desarrollarse hasta la 7ª semana de gestación con la diferenciación de los hepatoblastos hacia hepatocitos y células epiteliales biliares, que posteriormente formarán la placa ductal.

Inicialmente la placa ductal se forma a partir de una monocapa de células epiteliales, que derivan de los hepatoblastos situados cercanos a una vénula portal. En las siguientes semanas, las células que forman la placa ductal se multiplican, formando una doble capa de células epiteliales.

La placa ductal evolucionará hacia una red tubular más desarrollada. En la semana 8 los canalículos biliares forman toda una red desde el hilio portal a la periferia.

Finalmente, las estructuras tubulares se incorporarán al mesénquima que constituirá el espacio porta durante el denominado proceso de migración.

Una vez formado el espacio porta, los túbulos adquieren una estructura más madura.

En múltiples estudios realizados en embriones de ratón se ha observado que la formación de los túbulos pasa por una fase “asimétrica” en la cual, en la zona que contacta con el espacio porta, el túbulo está compuesto por colangiocitos derivados de la placa ductal, mientras que la zona próxima al parénquima hepático, la forman hepatoblastos. Finalmente los hepatoblastos serán reemplazados por colangiocitos.

La unión con la vía biliar extrahepática no ocurre hasta las 12 semanas, cuando comienzan a transportar bilis producida por los hepatocitos hacia la vesícula y el duodeno.

2.3 Vías biliares extrahepáticas (4), (7), (8)

El desarrollo de la vía biliar extrahepática no es tan conocido como el de las vías biliares intrahepáticas. Comienzan a formarse antes que las vías biliares intrahepáticas, en la 4ª semana de gestación.

Al mismo tiempo que el divertículo hepático se introduce hacia el septum transversum, la unión entre este y el intestino anterior se estrecha, dando lugar a dos brotes. Uno de ellos formará la vesícula y el conducto cístico, mientras que el otro será el encargado de originar el páncreas ventral.

Alrededor de la 5ª semana todos los elementos del árbol biliar son reconocibles. El epitelio que los reviste procede de los hepatocitos o células hepáticas.

El desarrollo epitelial obliterará de manera temporal la luz de las vías biliares y de la vesícula. Durante la fase obstructiva se producirá el crecimiento del colédoco. Posteriormente, las células epiteliales se vacuolizarán originando una estructura tubular. Cuando esto no ocurre, se produce la atresia biliar, en la cual las vías biliares se ven como finos cordones fibrosos y la vesícula biliar tiene un aspecto de órgano macizo.

La repermeabilización se produce de manera progresiva hacia el final de la 5ª semana, comenzando por el conducto hepático. En la 7ª semana ya se ha repermeabilizado también el conducto cístico. La vesícula biliar permanecerá sólida hasta las 12 semanas de gestación.

En la semana 6 el colédoco y el brote que formará el páncreas ventral rotan 180° situándose la entrada del colédoco en la cara posterior izquierda del duodeno. Hasta este momento, el colédoco se situaba en la parte ventral del asa duodenal.

Inicialmente el conducto hepático y el cístico serán dos canales paralelos e independientes, que terminarán fusionándose para formar el colédoco. El conducto pancreático, llamado conducto de Wirsung, se une al colédoco al nivel de la ampolla de Vater, que drenará al duodeno.

3. SUBTIPOS DE ATRESIA BILIAR

Atendiendo a su **etiopatogenia** la atresia biliar puede dividirse en:

- Aislada, no sindrómica o perinatal
- Sindrómica o congénita
- Quística
- Atresia biliar asociada a Citomegalovirus (CMV)

Esta clasificación se realiza en base a la presencia o no de malformaciones extrahepáticas, y al momento en el que se inicia el desarrollo de la enfermedad (3).

3.1 Atresia biliar aislada

La atresia perinatal constituye el 70-80% de los casos, siendo el subtipo más frecuente. En este grupo de pacientes la atresia se detecta en los primeros días de vida, lo que sugiere, sin certeza absoluta, que la atresia empiece a desarrollarse tardíamente, próxima al parto. De ahí, el nombre de perinatal (9).

A pesar de no encontrar defectos genéticos que justifiquen su aparición, un pequeño subgrupo dentro de estos pacientes asocian malformaciones tanto cardíacas como intestinales (3).

3.2 Atresia biliar sindrómica

Esta variante supone aproximadamente un 10% de los casos de atresia biliar y se caracteriza por presentar anomalías congénitas asociadas. Además, el inicio de los síntomas es precoz, presentando ictericia al nacimiento.

En su forma sindrómica, la atresia biliar puede asociarse a anomalías congénitas esplénicas entre las que se incluyen: asplenia, poliesplenia o doble bazo.

Al conjunto de estas malformaciones se le conoce como síndrome BASM (Biliary Atresia with Splenic Malformation syndrome) y supone entre el 8% y el 10% de los casos de atresia biliar sindrómica, con predominio en el sexo femenino (3).

El síndrome BASM asocia además otras malformaciones como: defectos de lateralidad (como situs inversus o malrotaciones intestinales), malformaciones vasculares (agenesia de vena cava inferior, vena porta preduodenal) y anomalías cardíacas (9).

También hay estudios que demuestran su asociación con diabetes gestacional, y con peores resultados tras la cirugía de Kasai (10).

En este caso, la enfermedad se origina de manera precoz, entorno a las semanas 5-6 de gestación, periodo en el cual tienen lugar tanto el desarrollo de la patología biliar, como el de las otras malformaciones que acompañan al síndrome BASM (1).

Es típico de este síndrome la ausencia de conducto colédoco junto con unas vías biliares extrahepáticas atróficas y poco inflamadas.

Además del síndrome BASM, existen diversos síndromes genéticos en los que aparece atresia biliar, como una de sus múltiples manifestaciones. Destaca, por ejemplo, el síndrome de ojos de gato caracterizado por la presencia de malformaciones oculares (coloboma de iris), auriculares (fositas o apéndices auriculares), atresia anal y defectos cardíacos y renales entre otros.

La atresia biliar aparece también en otros síndromes como son el síndrome de Mitchell – Riley, o el síndrome de Zimmermann-Laband (9).

3.3 Atresia biliar quística

Se caracteriza por presentar daños tanto en la vía biliar intrahepática, como en la extrahepática. Las agresiones al epitelio biliar pueden producir dilataciones quísticas, que se asemejan a los quistes de colédoco (3).

Supone entre un 5 y un 10% de los casos de atresia biliar, de los cuales aproximadamente un 40% de los casos, podrán diagnosticarse prenatalmente mediante las ecografías rutinarias (9).

Los quistes pueden contener bilis en su interior, lo que implica que su formación ha tenido lugar a partir de la semana 12 de gestación, momento en el cual comienza el drenaje de bilis desde los hepatocitos hacia las vías biliares extrahepáticas.

Este subtipo de atresia biliar se relaciona con un buen pronóstico tras la cirugía de Kasai.

3.4 Atresia biliar asociada a CMV

En este grupo se encuentran los pacientes que presentan serología positiva para Citomegalovirus (anticuerpos IgM). Representa aproximadamente el 10% de los casos de atresia biliar.

Clínicamente, se corresponde con un peor pronóstico, probablemente debido al retraso en su diagnóstico y posterior cirugía. También hay estudios que revelan peores resultados tras la hepatoportoenterostomía, con escaso drenaje biliar.

En estos pacientes, tanto los niveles de bilirrubina como de AST eran superiores a los del resto de subgrupos de atresia biliar (1).

La atresia biliar también se puede clasificar **de acuerdo a su morfología**, en función del nivel al cual se produce la obstrucción. Para ello se utiliza la clasificación de la Asociación Japonesa de Cirugía Pediátrica, que divide la atresia biliar en 3 tipos (11):

- **Tipo 1 (5%):** a nivel del **colédoco**
La vesícula biliar contiene bilis. Habitualmente se trata de formas quísticas.
- **Tipo 2 (2%):** a nivel del **conducto hepático común**
La vesícula biliar no contiene bilis, pero se pueden observar ductos permeables a nivel del hilio portal que pueden contener bilis remanente.

- **Tipo 3 (90%): a nivel del hilio portal**

Afecta también a las vías biliares intrahepáticas, las cuales aparecen en forma de finos ductos que convergen a nivel del hilio portal. Como la obstrucción se encuentra a nivel del hilio portal, no se visualizará bilis a lo largo de todo el trayecto de las vías biliares.

4. ETIOPATOGENIA

La atresia biliar es una enfermedad de etiología multifactorial, con un mecanismo de producción complejo. En la patogénesis participan tanto factores externos (infecciones virales, toxinas...) como intrínsecos del paciente (mutaciones genéticas, alteraciones de la autoinmunidad y de la morfogénesis, o anomalías vasculares) (9).

Como resultado de la interacción de estos factores, se daña el epitelio biliar produciéndose inflamación y fibrosis de las vías biliares extrahepáticas, que terminan obstruyéndose, originando la atresia biliar. La retención de bilis, será la responsable del daño intrahepático. Este daño, inicialmente no será muy marcado, debido a la baja producción de bilis y al aclaramiento materno de los ácidos biliares. Pero se verá incrementado tras el nacimiento, cuando se produce un aumento en la producción de ácidos biliares.

Los factores implicados en la génesis de la atresia biliar han sido ampliamente estudiados, lo que ha llevado a la elaboración de diversas teorías etiopatogénicas.

4.1 Infecciones virales

Una infección vírica podría ser la responsable de la atresia biliar, al infectar los colangiocitos, dañarlos, y desencadenar una respuesta inmunomediada responsable de la inflamación y fibrosis de las vías biliares.

La presencia de virus puede detectarse tanto de manera directa en el tejido afecto, como indirectamente mediante serologías. La variabilidad de métodos empleados en la detección viral es uno de los factores limitantes a la hora de identificar los virus, puesto que el sistema inmune es capaz de eliminarlos a las semanas de producirse la infección. Es decir, el virus daña la vía biliar, pero posteriormente es eliminado, lo cual imposibilita su detección tisular (3).

De entre todos los virus susceptibles de causar atresia biliar, los más estudiados son el Rinovirus (RV), Reovirus y Citomegalovirus (CMV), especialmente este último, siendo responsable de una de las variantes de atresia biliar.

Con respecto al Rinovirus, un estudio multicéntrico realizado en Norteamérica analizó la prevalencia de RV-A y C en neonatos con colestasis, entre los cuales se encontraban 40 niños con atresia biliar. El estudio reveló que la infección por rinovirus es frecuente entre los neonatos con colestasis, y que la infección desencadena en los pacientes con colestasis una respuesta inmune a nivel hepático, lo cual podría sugerir implicación en la patogénesis de la atresia (12).

En cuanto al CMV, al igual que otros virus, se elimina rápidamente del organismo, dificultando así su detección. Es capaz de invadir el epitelio biliar, dañar los colangiocitos y producir una respuesta inmune aberrante, que originará inflamación y fibrosis.

Existen estudios que relacionan la infección por CMV, con un curso clínico desfavorable de la enfermedad. En un estudio llevado a cabo por *Xu Y et al.* demostraron la presencia de DNA de CMV en el 60% de los pacientes con atresia biliar (13).

Según un estudio realizado por el Kings College Hospital, los niños con atresia biliar asociada a CMV presentaban cifras más elevadas de bilirrubina y transaminasas, así como mayor tamaño esplénico, en comparación con otros niños afectados de atresia biliar, pero

serologías negativas para CMV. Además, las biopsias hepáticas revelaban mayor grado de inflamación y fibrosis.

Y por último, se obtuvieron peores resultados quirúrgicos tras la hepatoportoenterostomía de Kasai, con menor disminución de la ictericia, menor tiempo de supervivencia del hígado nativo y mayor mortalidad (14).

Con respecto a los virus de la Hepatitis A, B o C, no se ha demostrado relación con la patogénesis de la atresia biliar.

4.2 Sustancias tóxicas

En este campo destaca fundamentalmente una toxina denominada biliatresona. Se trata de un isoflavonoide procedente de la planta *Dysphania*.

Según revela un estudio, esta toxina causa destrucción selectiva de las vías biliares extrahepáticas en el pez cebra. La biliatresona se une a la glutatión oxidándolo, disminuyendo así sus niveles. Los estudios realizados en el pez cebra demostraron una reducción de glutatión en las vías extrahepáticas, no así en el hígado ni en las vías biliares intrahepáticas. También se vio que los niveles de glutatión oxidado eran mayores en las vías biliares extrahepáticas que en las intrahepáticas, o el hígado.

En ratones se ha visto que produce pérdida de los cilios de los colangiocitos. También en ratones, se ha observado que la biliatresona disminuye los niveles de glutatión y SOX17 (9).

En modelos celulares 3D, la biliatresona produce obliteración luminal, y pérdida de polaridad celular de los colangiocitos.

En el estudio con peces cebra se identificó una mutación que confería sensibilidad aumentada a la biliatresona. Dicha mutación, se localiza en el cromosoma 22, y guarda similitud con dos secuencias relacionadas con la atresia biliar en humanos (10q24.2 y 16p13.3) (3).

En humanos no se han identificado casos de atresia biliar producidos por biliatresona. Sin embargo, conocer su mecanismo patogénico es útil tanto para explicar la acción de otras toxinas, como para establecer nuevas dianas terapéuticas, como es el caso de la N-Acetilcisteína.

4.3 Alteraciones genéticas (9), (15)

Investigaciones recientes demuestran que los pacientes con atresia biliar poseen mayor susceptibilidad genética para las agresiones al epitelio biliar y su posterior reparación patológica. La presencia de determinadas alteraciones genéticas es también un factor de mal pronóstico para los pacientes con atresia biliar.

Dentro de las alteraciones genéticas se han estudiado diferentes tipos:

a. Anomalías cromosómicas

En la literatura se recogen diferentes casos de atresia biliar asociada a anomalías en el número de cromosomas, es decir, aneuploidías. Como son la trisomía del cromosoma 18, o tetrasomía del cromosoma 22, cuya manifestación fenotípica es el síndrome de ojos de gato.

Dentro de las anomalías cromosómicas están también las alteraciones estructurales, que son variaciones en el número de copias, lo cual supone pérdida o ganancia de material genético, generando deleciones o duplicaciones.

Se han reportado casos aislados de duplicación del loci 11q23 o deleción de la región 2q37.3 en pacientes con atresia biliar.

También se han encontrado variaciones en el número de copias en regiones que contienen genes relacionados con la inmunidad.

b. Estudios de asociación del genoma completo

El objetivo de estos estudios es encontrar asociaciones entre variantes genéticas comunes y diferentes enfermedades.

Una de las regiones a estudio es la región 10q24.2 que constituye el locus para dos genes: ADD3 y XPNEP1. El primero de ellos está implicado en el ensamblaje del citoesqueleto, mientras que el segundo se relaciona con la inflamación y el metabolismo, y se localiza en las células epiteliales del sistema hepatobiliar.

Otra región estudiada es 2q37.3. De entre los genes comprendidos en esta región, el más relevante es el gen GPC1. Este gen codifica para glicoproteína 1, un proteoglicano heparán sulfato que participa en la regulación de la inflamación, así como de la señalización Hedgehog, vía implicada en la organogénesis.

Biopsias hepáticas de pacientes con atresia biliar, revelan que presentan un GPC1 disminuido, con respecto a personas sanas.

Por último, cabe destacar la región 2p16.1, cuyo gen EGF codifica para la proteína 1 de matriz extracelular tipo fibulina contenedora de EGF. Esta proteína se encuentra sobreexpresada en los colangiocitos de los pacientes afectados de atresia biliar.

c. SNP (single nucleotide polymorphisms)

Múltiples estudios demuestran la existencia de polimorfismos en diferentes genes candidatos en la atresia biliar.

Son genes muy variados, encargados de diferentes funciones. Entre ellos destacan genes implicados en la respuesta inmune (CD14, MIF, ICAM1 e ITGB2), factores de crecimiento (VEGF y GPC1), genes reguladores de la expresión génica, etc.

d. Asociación con otros síndromes

Existen pacientes con atresia biliar que presentan mutaciones en genes responsables de otras patologías, que afectan también al hígado.

Destaca el gen JAG1, responsable del Síndrome de Alagille, caracterizado por presentar un número reducido de conductos biliares intrahepáticos, produciendo colestasis, entre otras manifestaciones clínicas.

Se han encontrado 3 casos de mutación del gen JAG1 en pacientes con atresia biliar. Estos pacientes no presentaban síntomas del síndrome de Alagille.

e. Epigenética

A pesar de todos los estudios realizados, sigue sin encontrarse una alteración genética específicamente relacionada con la atresia biliar. Este hecho, apoya la implicación de la epigenética en la patogenia de la enfermedad.

La epigenética produce cambios en la expresión de los genes sin modificar las secuencias de DNA. Su actuación se basa en los fenómenos de metilación del DNA.

La metilación es capaz de silenciar o activar la transcripción génica. En la atresia biliar se producen fenómenos de hipometilación en diferentes regiones génicas, lo que se traduce en la expresión aberrante

f. Micro RNAs (miRNA)

Los micro RNAs son secuencias no codificantes del RNA implicadas en la regulación de la expresión génica. Se han encontrado niveles elevados de determinados miRNAs, en suero de pacientes con atresia biliar. Por lo que quizá, en un futuro, se puedan emplear como biomarcadores para la detección precoz de la enfermedad.

Se trata de miRNAs implicados en la vía inflamatoria del INF γ , proliferación biliar, entre otras funciones.

g. Alteraciones en la longitud de los telómeros

Los telómeros son secuencias no codificantes repetidas situadas en los extremos de los cromosomas. Los telómeros se van acortando en cada división celular, de manera que el acortamiento telomérico, es en parte, el responsable del envejecimiento celular.

La longitud telomérica de los hepatocitos de pacientes con atresia biliar es sustancialmente menor que la de pacientes sanos.

h. Mutaciones somáticas

La existencia de mutaciones en la línea somática, responsables de la atresia biliar, se apoya en las diferencias fenotípicas halladas en gemelos monocigotos con atresia biliar.

i. Mutaciones mitocondriales

También se ha estudiado el DNA mitocondrial, donde se han identificado SNPs en diversos complejos mitocondriales. Las mutaciones del DNA mitocondrial se asocian a un peor pronóstico de la enfermedad.

4.4 Alteraciones morfogenéticas

Las mutaciones en los genes que regulan el desarrollo de los conductos biliares pueden actuar como desencadenantes de la atresia biliar. Los genes implicados, son genes que participan también en la patogénesis de las malformaciones de la placa ductal.

Es importante recordar, que las vías biliares intra y extrahepáticas poseen un diferente origen embriológico. Las vías intrahepáticas dependen de los genes SRY, SOX4 y SOX9. Las extrahepáticas se encuentran reguladas por el gen SOX17.

Cualquier alteración producida a nivel de estos genes, derivará en alteraciones de las vías biliares (16).

Por otra parte, destacan los genes Jagged 1 y mutaciones en los receptores Notch, especialmente, el receptor Notch 3, cuya expresión se encuentra aumentada en hígados afectados de atresia biliar.

Con respecto a la atresia biliar con síndrome de malformación esplénica (BASM), que cursa con alteraciones de la lateralidad, se observan mutaciones en genes reguladores de la lateralidad como son el gen CFC1 y el factor de transcripción ZIC.

4.5 Respuesta inmune (3), (9), (16)

La presencia de infiltrado inflamatorio alrededor de las vías biliares dañadas, sugiere la participación del sistema inmune en la patogenia de la atresia biliar. El contacto de un antígeno, bien sea una toxina, o un virus, con el epitelio biliar, activa a los macrófagos, que actuarán como presentadores de antígenos a los linfocitos T. Los linfocitos liberan

citoquinas proinflamatorias y reclutan células T citotóxicas. Esto produce daño en el epitelio biliar, lo que se traduce en cicatrización y obstrucción de las vías biliares.

La respuesta inmune, participa en la patogénesis de la atresia biliar a través de 3 mecanismos: agresión del epitelio biliar, obstrucción de los canalículos y fibrosis del tejido circundante.

El estado proinflamatorio y profibrótico del hígado, se traduce en un mayor número de linfocitos T CD4 y CD8 presentes en el tejido hepático de personas con atresia biliar.

En pacientes con atresia biliar se ha demostrado la presencia de moléculas típicas de la inmunidad mediada por **linfocitos T CD4 Th1** como: IL-2, IFN γ , TNF α e IL-12.

Estas no se encontraban presentes en otras enfermedades hepatobiliares como la hepatitis por células gigantes o los quistes de colédoco. Lo que apoya la teoría de que la respuesta inmune está involucrada en la aparición de la atresia biliar (17).

También se han visto implicados los linfocitos Th2, donde juegan un papel muy importante la IL 13 y 33. Ante una agresión al colangiocito, los linfocitos Th2 activarán la IL-33, responsable de promover la integridad epitelial del colangiocito. Para ello, la IL-33 activa a las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) para que liberen IL-13 encargada de la proliferación de colangiocitos. Pero la IL-33 también activa células estrelladas hepáticas promoviendo la fibrosis tisular.

Por otro lado, se han estudiado los **linfocitos T reguladores** (células Treg), también aumentados en el tejido hepático de pacientes con atresia biliar. Las células T reguladoras son un tipo de linfocitos T encargadas de activar o inhibir a otras células del sistema inmunitario. Son capaces de suprimir la respuesta inmune, por lo que son de especial relevancia en los procesos relacionados con la autoinmunidad.

En la atresia biliar se han identificado déficits tanto en el número como en la función de los linfocitos T reguladores, de modo que, al haber menos Tregs, la respuesta inmune está menos inhibida y se produce por lo tanto mayor inflamación.

El factor de transcripción FOXP3 actúa como regulador del desarrollo y la función de las células Tregs. Los déficits de Tregs, podrían estar explicados por una hipometilación de la región promotora de FOXP3, lo cual alteraría la función y el número de las células Tregs.

En cuanto a los linfocitos T helper, se ha observado que se activan en estadios precoces de la enfermedad.

Otro mecanismo implicado son las reacciones mediadas por los receptores TLR (Toll-like receptors) al contactar con ligandos desconocidos. Algunos estudios demuestran a nivel hepático alteraciones en la regulación del ARN mensajero del receptor TLR8, que codifica al receptor para RNAs monocatenarios, responsables del reconocimiento de virus RNA.

El mRNA que codifica para los receptores TLR 3 y 7 también se encuentra sobreexpresado en aquellos pacientes que requieren trasplante hepático, frente a los que no lo necesitan, en el contexto de la atresia biliar.

La sobreexpresión de TLR7 puede observarse además de en el epitelio biliar, en neutrófilos y células no parenquimatosas,

También juegan un papel importante las células NK, encargadas de amplificar la inflamación, gracias a la acción quimiotáctica de la IL-8. La depleción de las células NK en ratones, ha demostrado prevenir el daño biliar, mantener la permeabilidad de las vías biliares, y garantizar el flujo biliar desde el hígado hasta el duodeno.

Al igual que ocurre con las NK, la supresión del IFN γ previene la inflamación de las vías biliares.

Tanto el IFN γ como los linfocitos CD8 actúan principalmente en la obstrucción del canalículo biliar.

Otra molécula importante es la osteopontina, una citoquina Th1. Entre sus funciones destacan el reclutamiento de células inmunes en focos inflamatorios, la formación de matriz extracelular y la producción fibrosis. La osteopontina también alcanza niveles superiores en el epitelio biliar de los pacientes con atresia biliar.

4.6 Alteraciones vasculares (9)

Se ha observado hipertrofia e hiperplasia de la arteria hepática en pacientes con atresia biliar. También se ha relacionado con un incremento del grosor de la media de la arteria hepática.

4.7 Microquimerismos (9)

Los microquimerismos en este caso consisten en la presencia de células maternas en el hígado de los pacientes con atresia biliar. Hay hipótesis que sostienen que se produce una reacción injerto contra huésped, en la que participan linfocitos T maternos presentes en el tejido hepático fetal.

Además, también se ha visto que los resultados del trasplante hepático en pacientes con atresia biliar, son mejores en aquellos casos en los que el donante ha sido la madre. Esto podría ser debido a un fenómeno de inmunotolerancia secundario a la exposición previa a antígenos maternos.

5. CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la atresia biliar aparecen de forma precoz tras el nacimiento. Si bien, se trata de manifestaciones muy inespecíficas, compatibles también con otras etiologías, lo cual obliga a realizar un exhaustivo diagnóstico diferencial.

Además de la ictericia, se observa también la presencia de heces acólicas (heces pálidas) y coluria (orina de color oscuro).

Este conjunto de síntomas (ictericia, coluria y acolia) es la forma de presentación clínica de la colestasis. La triada clásica de colestasis es un indicador de alta sospecha de atresia biliar.

En todo recién nacido con una ictericia prolongada (más de 2-3 semanas) deberá hacerse un estudio exhaustivo de la etiología de la colestasis.

Cuando el diagnóstico se realiza a una edad más avanzada, se encuentran otros hallazgos indicadores de daño hepático como esplenomegalia o ascitis (11).

Lo mismo ocurre con los niveles de transaminasas (AST/GOT y ALT/GPT). Sus cifras son normales al nacimiento, y comienzan a elevarse a partir de la 4ª semana de vida aproximadamente.

La explicación de por qué no se detecta daño hepático en estadios iniciales, se debe a que este, es secundario al acúmulo de bilis. De forma que, intraútero, la producción de bilis es menor, y el aclaramiento de los ácidos biliares se realiza por vía transplacentaria, por lo que no se acumula demasiada bilis, que pueda dañar el parénquima hepático. Pero cuando el bebé nace y comienza a alimentarse con lactancia materna, se incrementa la producción de ácidos biliares, que ya no tendrán capacidad para ser aclarados. De ahí, que conforme pasen las semanas, las manifestaciones clínicas derivadas del daño hepático, se hagan más patentes (18), (19).

6. DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico de la atresia biliar hay que diferenciar dos grandes bloques: aquellos casos de diagnóstico o sospecha diagnóstica prenatal, y los que se diagnostican al nacimiento.

6.1 Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal se lleva a cabo mediante la realización de ecografías y la medición de diversas sustancias en líquido amniótico, que actúan como marcadores de atresia biliar. Entre ellos destaca la GGT, disacaridasas y la fosfatasa alcalina.

Para poder realizar un diagnóstico prenatal, un requisito indispensable será que la enfermedad comience a desarrollarse en las primeras semanas de embarazo, estando ya presente en el segundo trimestre. Es, por tanto, más frecuente, aunque no exclusivo, el diagnóstico prenatal en las formas congénitas.

En condiciones normales, la vesícula biliar se visualiza como una estructura anecogénica, en forma de pera, situada a la derecha, en la cara inferior hepática. Se visualiza en el 65-82% de las ecografías llevadas a cabo de la semana 24 en adelante. Y en el 99% de las ecografías transvaginales realizadas entre la semana 14 y 16 de gestación (18).

La detección de una anomalía del tracto biliar incluye desde anomalías menores sin significación clínica, hasta graves enfermedades asociadas a anomalías cromosómicas u otros defectos genéticos. Estas últimas serán de gran relevancia, ya que requerirán un manejo terapéutico exhaustivo (19).

Entre las alteraciones del tracto biliar visibles en ecografía, destaca la **ausencia de vesícula biliar**. Si en la ecografía del segundo trimestre no se observa la vesícula biliar, se recomienda repetir la ecografía a los 15 días.

Habitualmente cuando existen dificultades para visualizar la vesícula, se debe a que esta se encuentra en una localización atípica (a la izquierda, intrahepática, retrohepática, o en el ligamento falciforme) (18).

Finalmente, la mayoría de casos tienen una vesícula biliar sin alteraciones que se logra ver en la ecografía del tercer trimestre. Algunos estudios revelan que el 50% de las vesículas biliares no detectadas en la ecografía del segundo trimestre, se visualizan en ecografías posteriores durante el embarazo, o al nacimiento (20).

Sin embargo, habrá una minoría que no presenten vesícula biliar, pudiendo tratarse bien de una atresia biliar o de una agenesia biliar.

Diferenciar entre estas dos entidades es importante, ya que mientras que la agenesia carece de relevancia, la atresia biliar es una enfermedad grave, con gran morbilidad asociada. El conocimiento de la existencia de enfermedad favorece que se actúe con rapidez al nacimiento, llegando incluso a realizar intervenciones quirúrgicas de manera inmediata.

Para diferenciarlas, puede resultar útil la medición de los niveles de GGT en el líquido amniótico. Es característico en la atresia biliar un descenso en dichos niveles.

En ausencia de vesícula biliar, se debe comprobar que no haya otras anomalías asociadas, ya que es muy frecuente encontrar varios defectos morfológicos (cardiacos, digestivos, genitourinarios, del sistema nervioso...). En los casos en los que se encuentre más de una anomalía deberá realizarse un cariotipo para la detección de posibles anomalías cromosómicas.

En un estudio llevado a cabo en 25 niños con atresia biliar, el 24% de ellos fue diagnosticado de ausencia de vesícula biliar durante el embarazo.

Basados en las mediciones obtenidas en una serie de casos de pacientes con atresia biliar en Tel-Aviv se calculó que la probabilidad de presentar atresia biliar en ausencia de vesícula, comprobado en varias ecografías, es del 3% (21).

Otro hallazgo característico es la detección de un **quiste de colédoco** en la ecografía del segundo trimestre, en la semana 21 de gestación. La incidencia del quiste de colédoco se sitúa entre 1 de cada 100.000-150.000 nacidos vivos.

Se trata de dilataciones quísticas o fusiformes del tracto biliar intra y/o extrahepático. En la ecografía se visualizan como una estructura anecoica localizada en las inmediaciones del hilio hepático.

Al igual que la ausencia de vesícula biliar, es importante diagnosticar estos quistes en el periodo prenatal, para poder realizar un tratamiento y evaluación precoz al nacimiento.

Ante la detección de un quiste de colédoco es importante evaluar si existe comunicación con la vía biliar así como identificar la vesícula biliar, ya que los hallazgos encontrados orientarán el diagnóstico.

También se puede realizar un eco-Doppler, que mostrará si existe o no flujo de bilis en el interior del quiste, así como su relación con la arteria hepática, la vena porta y la vena umbilical.

El tamaño del quiste, y su evolución a lo largo del embarazo pueden ayudar a diferenciar la atresia biliar, del quiste de colédoco. Si el quiste es pequeño, anecoico, y estable en su tamaño, sugiere atresia biliar. El tamaño del quiste no varía debido a que la cantidad de bilis excretada que llega al colédoco es muy poca, con lo cual el quiste no crece.

Mientras que si el quiste es ecogénico, cambia de tamaño, se sitúa próximo al hilio hepático o está comunicado con la vesícula biliar, estaremos ante un quiste de colédoco (18).

Otro marcador sugestivo de atresia biliar es la medición de GGT (gamma-glutamyl transferasa) en el líquido amniótico.

La GGT se encuentra elevada de manera fisiológica en torno a las semanas 18-19 de gestación. Esto se debe a que todavía no se ha formado por completo el esfínter anal, y el intestino permanece en contacto con el saco amniótico. Por lo tanto, la GGT originada a nivel hepático, a través de las vías biliares llega al intestino, desde donde puede pasar al líquido amniótico y detectarse. En caso de que haya una obstrucción a nivel del sistema biliar, la GGT no podrá atravesarlo, y será indetectable en el líquido amniótico.

Por lo tanto, la ausencia de GGT en líquido amniótico en las semanas 18-19 de gestación, sugieren obstrucción biliar. Sin embargo, dicho descenso, no es específico de atresia biliar, sino que puede estar presente en cualquier patología que curse con alteraciones del tracto biliar.

Algunos estudios revelan niveles descendidos de GGT se asocian frecuentemente a atresia biliar, fibrosis quística y síndrome de Down.

La medición de los niveles de GGT es útil hasta la semana 22 (90% de sensibilidad y 80% de especificidad). Pero a partir de la semana 22 la sensibilidad desciende drásticamente a un 53% aproximadamente (19).

6.2 Diagnóstico en el recién nacido

La gran mayoría de los casos de atresia biliar se diagnostican en las primeras semanas de vida del recién nacido. Gracias a la sospecha diagnóstica establecida mediante ecografía se agiliza el proceso de diagnóstico.

Ante un recién nacido con una clínica compatible con atresia biliar (ictericia, coluria y acolia), se deberán realizar, por un lado, pruebas diagnósticas que descarten otras enfermedades con clínica similar, y por otro, pruebas orientadas a confirmar la sospecha

de atresia biliar. El diagnóstico de atresia biliar se basa en la combinación de la clínica, con pruebas de imagen y de laboratorio. Aunque el gold-estándar para el diagnóstico de certeza de atresia biliar es la colangiografía intraoperatoria (11).

a. Clínica

En primer lugar, destacará la ictericia del recién nacido. Se debe diferenciar entre la ictericia fisiológica (que se da aproximadamente en un 60% de los recién nacidos, especialmente si son alimentados con lactancia materna) y la patológica, característica en la atresia biliar. Para que la ictericia se considere patológica deberá cumplir los siguientes criterios (22):

- Bilirrubina directa >2mg/dL
- Incremento de la bilirrubina total > 5mg/dL día
- Duración superior a 1 semana en el RN a término (3 semanas si está siendo alimentado con lactancia materna) y 2 en el pretérmino
- Bilirrubina total > 12 mg/dl (14 en el RNPT)
- Inicio en las primeras 24 horas de vida

El manejo de la hiperbilirrubinemia en el neonato está regulado por numerosos protocolos. De acuerdo con la Asociación Española de Pediatría (AEPED) y la American Academy of Pediatrics (AAP) la presencia de ictericia en un recién nacido debe ser objetivada, midiendo bien la bilirrubina sérica.

En los casos de atresias sindrómicas, junto con la triada clásica de síntomas, aparecerán otras malformaciones (cardiacas, alteraciones de la lateralidad etc.) que servirán de guía para el diagnóstico (1).

b. Pruebas de laboratorio

Analíticamente, la colestasis se caracteriza por una elevación de la bilirrubina directa o conjugada: cifras superiores a 2mg/dl o más del 20% de la bilirrubina total sérica y niveles elevados de ácidos biliares.

La hiperbilirrubinemia no es únicamente característica de la atresia biliar, ya que se encuentra presente en otras entidades como: fibrosis quística, déficit alfa-1 antitripsina, infecciones y sepsis, galactosemia, hipotiroidismo, trisomía del 18 y del 21 etc.

En cambio, la GGT se halla elevada en los casos de atresia biliar, y normal o poco elevada en otras enfermedades colestásicas como son algunos subtipos de colestasis intrahepática familiar y progresiva, o los trastornos en la síntesis de ácidos biliares.

También es importante descartar otras enfermedades como el hipotiroidismo, la galactosemia o hepatitis virales o fibrosis quística, mediante la realización de análisis específicos para cada una de ellas.

Tanto el hipotiroidismo congénito, como la fibrosis quística son dos enfermedades que se incluyen en el cribado neonatal, más conocido como “prueba del talón”. En él se estudia la presencia de determinados metabolitos en una muestra de sangre capilar. En el caso del hipotiroidismo, se mide la TSH, y en algunas comunidades también la T4. Si los resultados salen alterados, deberá realizarse un estudio de confirmación mediante la medición de los niveles séricos de T4 libre.

En la fibrosis quística se medirá la tripsina inmunoreactiva, elevada en caso de enfermedad. La enfermedad se confirmará con la detección de la mutación del gen CFTR en el cromosoma 7.

Las hepatitis se diagnosticarán mediante la realización de serologías.

Con respecto a la galactosemia, en muchos países del mundo se incluye en el cribado neonatal, al igual que el hipotiroidismo congénito. En caso de no incluirse en el cribado, el diagnóstico se realiza mediante la clínica de retraso del crecimiento, problemas de alimentación y clínica de daño hepático (ictericia, hipoglucemias...) (23). El análisis de sangre también es útil para valorar la función y el daño hepáticos mediante la medición de albúmina, parámetros de la coagulación, transaminasas etc.

c. Pruebas de imagen

Existen numerosas pruebas de imagen para comprobar el estado del árbol biliar hepático.

La prueba de imagen más utilizada es la ecografía, que permite la visualización del parénquima hepático, las vías biliares extrahepáticas y la vesícula biliar. En los pacientes con atresia pueden aparecer quistes de colédoco y dilataciones de la vía biliar, junto con anomalías vasculares y signos de hipertensión portal. La visualización mediante ecografía de un cordón fibroso triangular en el área periportal es un signo muy específico de atresia biliar (23).

Destaca también la gammagrafía HIDA también llamada colescintigrafía o gammagrafía hepatobiliar. En ella se estudia el recorrido que realiza la bilis desde el hígado hasta el intestino delgado, mediante el empleo de un radiomarcador que llega al hígado, desde donde pasará a la bilis. En la atresia biliar, y en otras colestasis, el marcador no podrá llegar hasta el intestino, puesto que existe una obstrucción. Si se produce la excreción de la bilis al intestino, se excluye el diagnóstico de atresia biliar. En algunos casos se puede administrar fenobarbital los días previos a la realización de la prueba, ya que este aumenta la producción de ácidos biliares.

Otra prueba que se puede emplear es la resonancia magnética del árbol biliar, capaz de diagnosticar entre el 70 y 80% de los casos.

Para visualizar de manera directa las vías biliares habrá que recurrir a la colangiografía, bien por vía endoscópica o por vía percutánea. La colangiografía permite comprobar la permeabilidad del árbol biliar.

En los casos de atresia biliar a la hora de realizar una colangiografía se visualizará el tracto biliar obstruido.

Por último, destaca la colangiografía intraoperatoria, considerada como gold-standard para el diagnóstico de la atresia biliar (11).

d. Análisis histológico

Numerosos trabajos han demostrado la utilidad de la biopsia hepática en el diagnóstico de la ictericia neonatal. En la atresia biliar, muchos de los hallazgos histopatológicos se encuentran presentes también en otras enfermedades colestáticas y la biopsia hepática es capaz de diagnosticar entre el 93 y el 94% de los casos de obstrucción biliar.

Las alteraciones de la biopsia están presentes ya en las primeras semanas de vida en la mayoría de los casos, si bien no en todos, por lo que la realización de la biopsia en los primeros días de vida puede resultar falsamente negativa. Por ello se recomienda reservar la biopsia para el momento de la intervención quirúrgica, y realizar antes otras pruebas con mayor rendimiento diagnóstico.

Al tratarse de una enfermedad progresiva, los hallazgos histológicos se modifican con el paso del tiempo. Inicialmente se produce la lesión de las vías biliares extrahepáticas, que termina obstruyendo la luz biliar y, como consecuencia de ello, más adelante, los canalículos biliares obstruidos que carecen de actividad funcional terminarán por destruirse. Consecuentemente se produce una ductopenia que, en

ausencia de tratamiento, conlleva una disfunción hepática progresiva hasta producir insuficiencia y fallo hepático que requerirá del trasplante como tratamiento definitivo. Los hallazgos histológicos típicos de la biopsia hepática en la atresia biliar se localizan en el espacio porta, simulando a los descritos en otras colangiopatías obstructivas. Hay expansión del espacio porta con fibrosis y proliferación de pequeños conductos biliares anastomosados entre sí, localizados en la periferia de los tractos portales. Es característica de esta colestasis la presencia de tapones de bilis estancada en la luz de los canalículos biliares junto con edema del estroma portal y periductal.

A su vez los canalículos biliares se encontrarán dilatados y aumentados de tamaño. Como signos de daño epitelial en el canalículo biliar, se pueden observar infiltración por linfocitos, aumento de tamaño del núcleo, pérdida de polaridad nuclear, núcleos estratificados y vacuolización citoplasmática, que finalmente conducen a la destrucción del conducto biliar. También es frecuente encontrar infiltración por eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos. Dentro de las diferentes formas de atresia biliar, destaca la forma BASM, porque cursa con intensa inflamación portal. Es frecuente observar en el espacio porta células hematopoyéticas, generalmente de predominio mieloide, a diferencia de las células eritroides que están relacionadas con las agrupaciones de células hematopoyéticas en el hígado del recién nacido, puesto que, en el desarrollo embriológico, la función hematopoyética es llevada a cabo por el hígado.

En cuanto a la fibrosis, diversos estudios revelan que juega un papel muy importante en su desarrollo la transformación de las células estrelladas hepáticas en miofibroblastos, así como el depósito de matriz extracelular. La progresión de la fibrosis se correlaciona con el deterioro de la función hepática y con la aparición de hipertensión portal, de modo que, a mayor fibrosis, mayor grado de hipertensión portal.

El conjunto de todas estas reacciones (proliferación de células inflamatorias, miofibroblastos y canalículos biliares) recibe el nombre de reacción ductal. Se trata de un fenómeno característico, pero no exclusivo de la atresia biliar, también presente en otras patologías hepáticas obstructivas, y no obstructivas. En el caso de estas últimas, la reacción ductal es más leve, como ocurre en el caso de las hepatitis neonatales de diversas etiologías.

Por otro lado, en el parénquima hepático se producen también algunas modificaciones, aunque estas no son tan específicas, y resultan menos útiles que los cambios portales a la hora de diagnosticar la atresia biliar. En este caso, la colestasis se manifiesta mediante la retención de sales biliares en los hepatocitos, que aparecerán aumentados de tamaño y en los que se acumularán también cuerpos de Mallory. Otro hallazgo característico es la proliferación de células gigantes multinucleadas, balonización celular, así como focos de inflamación y necrosis parcheada.

En ocasiones, en la biopsia se ven estructuras biliares circulares en el tejido conectivo de los tractos portales, que recuerdan a la malformación de la placa ductal. Estas estructuras corresponden a las vías biliares primitivas que, en un proceso de remodelamiento ordenado dan lugar a los conductos biliares intrahepáticos. Por lo tanto, las malformaciones de la placa ductal afectan al correcto desarrollo de las vías biliares intrahepáticas. En algunos pacientes, las malformaciones de la placa ductal coexisten con la atresia biliar, especialmente en el subtipo BASM, lo cual les confiere un peor pronóstico, pues las malformaciones de la placa ductal cursan con fibrosis hepática congénita. Además, se asocian con peores resultados tras la cirugía de Kasai. (9), (11), (23).

7. TRATAMIENTO

7.1 Tratamiento quirúrgico

La técnica empleada en el tratamiento de la atresia de vías biliares es la hepatoportoenterostomía de Kasai, descrita por el cirujano japonés Morio Kasai en los años 50.

El procedimiento se lleva a cabo mediante la resección de la vesícula biliar y todo el árbol biliar extrahepático remanente, quedando el hilio hepático con los canalículos biliares intrahepáticos al descubierto, y anastomosándole un asa de intestino delgado en Y de Roux hasta el duodeno. El objetivo de la hepatoportoenterostomía de Kasai es la restauración del flujo de bilis del hígado al intestino, disminuir la ictericia y revertir, no en todos los casos, la fibrosis hepática.

La clave del éxito en esta cirugía es la correcta preparación del hilio hepático y para ello, es necesario realizar una disección minuciosa de todo el tejido fibroso, y los restos de conductos biliares extrahepáticos (11).

En primer lugar, habrá que movilizar el hígado, para poder acceder con mayor facilidad al hilio hepático. Se recomienda que el espacio que comprende al hilio portal sea amplio, y abarque (de izquierda a derecha) desde la unión de la vena umbilical con la vena porta izquierda, hasta la bifurcación de las ramas anterior y posterior de la vena porta derecha. Se va disecando tejido hasta llegar a la bifurcación portal, donde se visualiza el hilio hepático. El siguiente paso es la realización de la anastomosis entre el hilio hepático y el asa en Y de Roux, de aproximadamente unos 40 cm de longitud, que será la encargada de drenar la bilis desde las vías biliares intrahepáticas hasta el intestino.

En cuanto a las técnicas de cirugía mínimamente invasiva como la laparoscopia, su uso no está muy extendido en la cirugía de Kasai. Ello se debe, en parte, a las dificultades técnicas que conlleva la laparoscopia a la hora de realizar una correcta disección del remanente biliar (24).

Algunos estudios revelan que los resultados de la cirugía laparoscópica, son similares a los de la cirugía abierta, aportando la laparoscopia únicamente beneficios estéticos, y una recuperación postoperatoria más corta (11).

En los casos de atresia biliar tipo 1 y tipo 2 que se manifiesten en forma de atresia biliar quística, sería posible la realización de una hepaticoyeyunostomía, pues todavía conservan vía biliar viable. La hepaticoyeyunostomía consiste en la anastomosis entre el conducto hepático común, o una de sus ramas y un asa de yeyuno en Y de Roux.

Con respecto a los resultados, la cirugía de Kasai consigue el adecuado drenaje de la bilis en aproximadamente el 50% de los pacientes, aunque existe gran variabilidad según la serie.

Para la medición de resultados de la cirugía, se emplean frecuentemente los siguientes elementos:

a. Edad media a la que se realiza la intervención de Kasai

Refleja la capacidad de los pediatras de atención primaria para detectar casos potenciales, así como la eficacia y el rendimiento de las pruebas diagnósticas y/o de screening.

b. Disminución de la ictericia y alcance de valores normales de bilirrubina en los 6 meses posteriores a la operación

Este parámetro muestra la calidad de la técnica quirúrgica.

c. **Supervivencia con hígado nativo a 5 y 10 años, y supervivencia global**

En la supervivencia influye tanto el éxito de la cirugía, como el manejo terapéutico posterior.

Tras la cirugía, pueden aparecer diversas **COMPLICACIONES**. Con frecuencia se trata de complicaciones de carácter infeccioso, fundamentalmente, la colangitis.

La aparición de colangitis postquirúrgica ocurre aproximadamente en el 50% de los pacientes intervenidos, siendo el riesgo de desarrollarla mayor en los 2 primeros años tras la intervención.

Se producen por el ascenso de gérmenes a través del asa en Y de Roux hasta las vías biliares intrahepáticas. Y también hay factores favorecedores como los cambios producidos en la defensa inmunológica local en los colangiolos residuales (24).

La etiología es principalmente por gérmenes propios de la flora entérica, generalmente Gram negativos. Destacan: *Klebsiella spp*, *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia cloacae*, *A. Baumannii*, *Streptococcus mitis* y *Salmonella typhi*. (25)

En cuanto a la clínica, debe sospecharse colangitis ante un empeoramiento del estado general, acompañado de pirexia, ictericia, acolia y alteración de la función hepática. El diagnóstico se confirma mediante la realización de hemocultivos.

Se debe tratar con antibioterapia intravenosa de amplio espectro, que cubra principalmente bacterias Gram negativas. Existen distintas posibilidades como: gentamicina, meropenem, o piperacilina-tazobactam (11).

Si la colangitis aparece de manera tardía, años después de la cirugía, en pacientes que habían conseguido erradicar la ictericia, se debe sospechar de problemas mecánicos derivados de la anastomosis en Y de Roux. Se deberán practicar pruebas de imagen (RNM, ecografía etc.). La presencia de dilatación proximal a la obstrucción, con estasis biliar, confirma el diagnóstico. El tratamiento de estos casos es la cirugía (11) (24) (25).

A pesar de los grandes resultados obtenidos con esta técnica, se trata de un procedimiento paliativo, que en muchas ocasiones no puede frenar la progresión de la enfermedad. Dicha progresión, se manifiesta en forma de complicaciones (reaparición o empeoramiento de la ictericia, hipertensión portal, ascitis, varices esofágicas, fallo de medro, desnutrición etc). En estos pacientes, habrá que valorar la realización de un trasplante hepático (24).

7.2 Terapia adyuvante

a. Corticoides

Los corticoides son de utilidad en el tratamiento postquirúrgico de la atresia biliar. Su eficacia se debe, por un lado, a su potente capacidad antiinflamatoria, ya que actúan inhibiendo la respuesta inflamatoria presente en la atresia biliar. Y, por otro lado, el uso de corticoides está indicado también por su efecto colerético, que contribuye a aumentar la fracción libre de sales biliares presente en la bilis (24) (25).

Actualmente existe evidencia científica que apoya el uso de corticoides como tratamiento adyuvante de la atresia biliar. Entre ella destaca un ensayo clínico realizado en 2007 en 2 centros hospitalarios de Reino Unido, en el que participaron 71 pacientes. Se observó un aumento de la desaparición de ictericia con el uso de corticoides en el primer mes. Se trataba de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego en el que a uno de los grupos se les administró 2mg/kg/día de prednisona, frente al grupo control que recibió placebo. A pesar de encontrarse diferencias significativas en el aclaramiento de la ictericia al mes de la cirugía, los corticoides no demostraron reducir el aclaramiento de bilirrubina a

largo plazo, la tasa de supervivencia global, ni la de necesidad de trasplante hepático (26).

En un estudio más actual, publicado en 2013 se evaluó la utilidad de los corticoides en función de la dosis utilizada.

Participaron 153 niños con atresia biliar aislada y operados con la técnica de Kasai a una edad inferior a los 70 días de vida, entre los años 2000 y 2011.

Se dividieron en 3 grupos de manera aleatorizada. Un grupo recibió dosis altas de corticoides (5mg/kg/día de prednisolona desde el 5º al 9º día post-cirugía seguido de una pauta descendiente durante un total de 35 días), otro grupo dosis bajas de corticoides (prednisona a 2mg/kg/día entre el día 7 y 21 post-cirugía seguido de 1mg/kg/día durante los días 22 a 28) y, por último, el tercer grupo fue tratado con placebo. Se observaron diferencias en la reducción de los niveles de bilirrubina entre el grupo placebo y los grupos que recibieron corticoides a dosis altas. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la supervivencia global, o en la supervivencia con hígado nativo.

También se identificaron diferencias en la reducción de los niveles de AST y en el índice APRI (AST to Platelet Ratio Index) al mes de la cirugía en el grupo que recibió corticoides a altas dosis. Sin embargo, no se hallaron diferencias en la supervivencia con hígado nativo o en la tasa de trasplante hepático (27).

El ensayo clínico norteamericano START (STeroids in biliary Atresia Randomised Trial) en el cual participaron 140 niños con atresia biliar también compara la utilización de placebo frente a altas dosis de corticoides (2 semanas de metilprednisolona 4mg/kg/día por vía intravenosa, seguido de 9 semanas con prednisona 2mg/kg/día por vía oral). Para medir los resultados se emplearon la reducción de los niveles de bilirrubina (<1,5mg/dL en a los 6 meses) y la supervivencia con hígado nativo a los 6 meses. No se encontraron diferencias en el aclaramiento de bilirrubina (49% con placebo frente a 59% con corticoides) (28).

En un metaanálisis publicado en 2015 en el que se incluyeron 259 pacientes procedentes de 2 ensayos clínicos y 5 estudios observacionales se encontraron diferencias clínicamente significativas en el aclaramiento de bilirrubina a los 6 meses de realizar la cirugía de Kasai en aquellos pacientes que recibieron dosis moderadas-altas de corticoides, frente a placebo (29).

En conclusión, existe evidencia que apoya el efecto del tratamiento con corticoides a dosis altas sobre la corrección de la ictericia. Pero no existe evidencia científica que demuestre beneficios en la supervivencia, ni con hígado nativo, ni global.

b. Ácido ursodesoxicólico

El ácido ursodesoxicólico es un ácido biliar hidrofílico que supone entre el 1 y el 4% del total de ácidos biliares. Es utilizado como tratamiento de primera línea en la colangitis biliar primaria en adultos y también se emplea en múltiples enfermedades colestásicas de la infancia.

Al igual que los corticoides, presenta un efecto colerético, mejorando la composición de la bilis, al aumentar la expresión del transportador de ácidos biliares BSEP (Bile Salt Export Pump). Además, también reduce la producción de inmunoglobulinas y citoquinas, gracias a su efecto inmunomodulador sobre las células mononucleares, lo cual contribuye a reducir la inflamación. También modifica los antígenos de HLA clase I en los hepatocitos.

También se ha observado que concentraciones elevadas de ácido ursodesoxicólico se correlacionan con la disminución de sales biliares endógenas tóxicas (24) (25). Se realizó un estudio en niños menores de 1 año, a los cuales, tras practicarles la cirugía de Kasai, se les administró ácido ursodesoxicólico (25 mg/kg/día), durante 18 meses. Pasado este tiempo se retiró el tratamiento, se evaluó a los pacientes clínica y analíticamente y finalmente, tras 6 meses de descanso, se reintrodujo el fármaco. De esta forma se pretendía valorar el impacto del ácido ursodesoxicólico sobre la función hepática.

De los 16 niños que participaron en el estudio, solo uno de ellos presentó recurrencia de su ictericia. Mientras que en 14 de ellos se observó un aumento en los niveles de enzimas hepáticas, que mejoró al reintroducir el fármaco.

En cuanto a las manifestaciones clínicas (prurito, hepatomegalia o colangitis), el abandono del tratamiento no ha mostrado un empeoramiento de las mismas (30). Por lo tanto, está recomendado el uso de AUDC en atresia biliar, a pesar de que la evidencia existente es menor que en el caso del uso de corticoides.

c. Antibióticos

Se usan de manera profiláctica para la prevención de colangitis, dado que la supervivencia con hígado nativo disminuye drásticamente en aquellos pacientes que presentan colangitis de repetición.

No existe consenso acerca de qué antibiótico elegir, ni cuál debe ser la duración del tratamiento. Habitualmente se escoge amoxicilina, cefalexina o cotrimoxazol por vía oral y piperacilina-tazobactam o gentamicina si se emplea la vía intravenosa. Y la duración del tratamiento es generalmente de 1 año.

Algunos estudios sugieren que la terapia antibiótica debe ser concomitante al tratamiento corticoideo, debido a la inmunosupresión producida por los esteroides (25).

Existe poca literatura acerca del uso de antibióticos como profilaxis primaria de la colangitis, y los resultados obtenidos son contradictorios (31).

Sin embargo, sí que se ha demostrado la efectividad de los antibióticos como profilaxis secundaria de nuevos casos en aquellos pacientes que ya han sufrido uno o más episodios de colangitis (32).

El uso de probióticos también está extendido en algunos países, ya que inducen cambios en la microbiota intestinal hacia una flora menos patogénica. Sin embargo, la evidencia acerca de su utilización es limitada (25).

d. Antivirales

Su uso estaría indicado en aquellos casos de atresia biliar asociada a infección por citomegalovirus. La infección por citomegalovirus es capaz de destruir los canalículos biliares presentes en etapas perinatales. Además, de manera secundaria induce una reacción inflamatoria, responsable del mantenimiento y la progresión del daño hepático.

A pesar de su mal pronóstico, la evidencia científica acerca del uso de tratamiento con antiviral para estos pacientes, no es clara.

El uso de ganciclovir en pacientes afectados de infección congénita por CMV (con o sin atresia biliar) es capaz de frenar la progresión de la enfermedad, pero presenta efectos adversos como la neutropenia en dos tercios de los tratados.

En cuanto a su uso específico en atresia biliar, existe poca literatura al respecto (25).

En un estudio llevado a cabo en 36 pacientes con atresia biliar, 8 de ellos recibieron terapia antiviral con ganciclovir o valganciclovir. En este grupo tanto el aclaramiento de bilirrubina como la supervivencia con hígado nativo fue mayor. Sin embargo, no se obtuvieron diferencias en la supervivencia global (33).

e. Suplementos nutricionales

Debido al déficit de ácidos biliares se produce una malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles (A, D, E y K), lo que puede conducir a déficits y sus correspondientes síndromes carenciales (coagulopatías, raquitismo...)

Para evitarlo, se deben tomar suplementos vitamínicos de estas vitaminas y monitorizar sus niveles periódicamente.

Habitualmente con la suplementación oral es suficiente, pero en casos refractarios será necesario administrarlas por vía parenteral (25).

Para la esteatorrea producida por la malabsorción de las grasas se recomienda que el 40-60% del aporte de grasas de la dieta se haga en forma de triglicéridos de cadena media.

En cuanto a la malnutrición, y el posible fallo de medro derivado de esta, recomiendan realizar una dieta hipercalórica e hiperproteica, que cubra entre el 110 y 160% de la cantidad diaria recomendada (11).

f. Inmunoglobulinas intravenosas

El uso de inmunoglobulinas está extendido en múltiples enfermedades que cursan con un componente autoinmune inflamatorio, y también en inmunodeficiencias. Las inmunoglobulinas son capaces de reducir las citoquinas inflamatorias y aumentar el número de células antiinflamatorias (células T reguladoras). Si bien, su uso en atresia biliar no está bien estudiado (25).

El ensayo clínico PRIME (Post-Portoenterostomy in Infants with Biliary Atresia) llevado a cabo por The Children Liver Disease Research and Education Network (ChiLDREN) tenía como objetivo demostrar la seguridad, tolerancia y viabilidad del tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas en niños con atresia biliar post cirugía de Kasai.

Se trata de un ensayo clínico multicéntrico prospectivo en fase 1/2A en el que participaron 30 pacientes con atresia biliar a los que se les administraron tres dosis de inmunoglobulinas intravenosas (1g/kg) a los 60 días de la intervención. El grupo control fue tratado con placebo. No se encontraron diferencias en la desaparición de la ictericia, ni en los requerimientos de trasplante hepático. Por lo tanto, en el momento actual, no se ha demostrado su eficacia en la atresia biliar (34).

g. Ácido obeticólico

El ácido obeticólico es un ácido biliar modificado derivado del ácido quenodesoxicólico. Se trata de un agonista del receptor FXR, expresado en grandes cantidades en intestino e hígado. La activación de FXR libera FGF-19 que es capaz de disminuir la concentración de ácidos biliares en los hepatocitos, al suprimir la síntesis de colesterol. El FXR también aumenta el transporte de los ácidos biliares hacia el exterior, al aumentar la síntesis de transportadores BSEP. A su vez, la activación de FXR inhibe al factor nuclear NF-kB, encargado de inducir mediadores inflamatorios.

Por lo tanto, presenta un efecto colerético, y antiinflamatorio.

Se emplea en el tratamiento de la colangitis biliar primaria, y está siendo estudiado su utilización en la atresia biliar (25).

7.3 Trasplante hepático

La atresia biliar constituye la primera causa de trasplante hepático en niños. A pesar de realizar una HPE de Kasai precoz, la enfermedad suele progresar en forma de inflamación y colangitis hacia las vías biliares intrahepáticas, lo que conduce a una enfermedad hepática terminal con necesidad de trasplante en algún momento a lo largo de la vida.

Otras veces, cuando el diagnóstico se realiza en un estadio avanzado, se recurre al trasplante hepático como primera opción terapéutica.

Cuando la cirugía de Kasai fracasa, se recomienda realizar el trasplante hepático entre los 6 meses y los 2 años de vida.

En las atresias biliares sindrómicas, las anomalías asociadas pueden suponer un aumento del riesgo de morbimortalidad, especialmente cuando se trata de anomalías cardíacas. En estos niños, la necesidad de trasplante hepático es aún mayor. Teniendo siempre en cuenta que las posibles variantes anatómicas, pueden implicar modificaciones en las técnicas quirúrgicas.

En niños, el retraso en el crecimiento es una de las causas más frecuentes de trasplante hepático, mientras que en adultos destacan las colangitis recurrentes y refractarias y las complicaciones derivadas de la cirrosis hepática.

Otras indicaciones de trasplante hepático son:

- Fallo de la HPE de Kasai
- Complicaciones de la hipertensión portal refractarias al tratamiento (sangrados de varices recurrentes, ascitis refractarias, síndrome hepatopulmonar...)
- Colestasis progresiva con prurito intratable
- Coagulopatías

El trasplante hepático supone una mejoría en el estado de salud del niño, mejorando su estado nutricional, y produciéndose el fenómeno de catch-up en el crecimiento (11).

8. PRONÓSTICO

Se han identificado distintos factores que contribuyen a determinar el pronóstico de la atresia biliar, y la supervivencia con hígado nativo tras la cirugía de Kasai.

8.1 Edad a la que se realizó la cirugía de Kasai

Dado el carácter progresivo de la enfermedad, cuanto antes se realice la cirugía mayor probabilidad de obtener resultados exitosos porque cuando se alcanza el estadio de cirrosis la enfermedad ya no es reversible y los pacientes no podrán beneficiarse de la cirugía de Kasai, siendo el trasplante hepático el único tratamiento disponible en esta situación.

Si bien, la enfermedad no sigue una progresión lineal, y por lo tanto es complicado determinar cuál es el momento óptimo para realizar la intervención. Además, en función del subtipo de atresia biliar la progresión puede variar (24).

Así lo demuestra un estudio de cohortes retrospectivo llevado a cabo en el Kings College Hospital. Se partió de una cohorte de 225 pacientes diagnosticados de atresia biliar entre 1994 y 2005, sometidos a la cirugía de Kasai. El resultado de la cirugía de Kasai venía expresado por dos variables: disminución de la bilirrubina por debajo de 20 $\mu\text{mol/L}$ y supervivencia con hígado nativo a los dos años.

Para poder evaluar mejor los resultados se dividió a los pacientes en 3 grupos en función del subtipo de atresia biliar (Quística, BASM y aislada).

En el subgrupo de atresia biliar aislada no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la disminución de la bilirrubina, ni en la supervivencia con hígado nativo en función de la edad a la que se realizó la cirugía (35).

Sin embargo, sí que se observaron diferencias en los otros dos subgrupos cuando se combinaban. En el caso de la atresia biliar quística, ningún paciente operado por encima de los 70 días de vida consiguió la remisión de la ictericia. No se encontraron diferencias tampoco en la supervivencia con hígado nativo.

Recientemente se ha publicado una actualización de esta misma serie, que incluye a pacientes diagnosticados entre 2006 y 2014. A estos niños, además de practicarles la cirugía de Kasai antes del día 70 de vida, recibieron tratamiento con corticoides a altas dosis (prednisolona vía oral 5mg/kg/día). Posteriormente se dividió a los pacientes en varias cohortes en función de la edad a la que se les operó (menores de 30 días, 31-40, 41-50... así hasta 70). Se analizó en cada uno de ellos el porcentaje de niños que habían corregido la ictericia (bilirrubina <20µmol/L) a los 6 meses. La edad media a la que se operó a los pacientes fue 45 días de vida.

De los 104 pacientes que participaron en el estudio 71 (68%) mostraron mejoría en las cifras de bilirrubina y de la ictericia a los 6 meses post-cirugía.

El análisis en función de la edad encontró diferencias significativas en los resultados (P=0,03). El 100% (n=11) de los sometidos a cirugía con menos de 30 días corrigió la ictericia, frente al 67% de los operados entre el día 61 y 70 de vida.

En cambio, cuando se realizó el análisis por subgrupos en función del tipo de atresia biliar, no se logró demostrar diferencias significativas en el grupo mayoritario, la atresia biliar aislada (n=80).

Como novedad respecto al estudio practicado anteriormente, en este estudio se obtuvieron diferencias significativas en la supervivencia con hígado nativo en función de la edad de la cirugía. Se dividió a los pacientes en 2 grupos: cirugía antes del día 45 y cirugía después del día 45. La supervivencia en <45 días fue del 69% frente al 46% en >45 con una p de 0,05.

Este estudio, además de demostrar el efecto que tiene la edad sobre la supervivencia con hígado nativo o en el aclaramiento de bilirrubina, demuestra la asociación entre la edad de la intervención y la respuesta al tratamiento con corticoides. Se cree que la disminución de la respuesta a corticoides con la edad, es debido a la progresión de la enfermedad con la sustitución de inflamación por fibrosis y cirrosis (36).

8.2 Experiencia del centro donde se realizó la cirugía

El número de cirugías que practica un centro al año contribuye en el pronóstico de la enfermedad. A mayor número, mejores resultados.

Entre 1993 y 1995 se compararon en Reino Unido los resultados de las cirugías practicadas en 15 centros. De ellos, solo 2 realizaron 5 o más cirugías al año. La supervivencia a 5 años en este grupo fue del 61% frente a 14% en el otro grupo. Este hecho, fue lo que llevo al Departamento de Salud del Reino Unido a centralizar la cirugía de la atresia biliar (37).

La centralización de la cirugía es un concepto practicado ya en numerosos países europeos como Inglaterra, Gales, Finlandia o Dinamarca, y que consiste en que únicamente unos pocos centros especializados en ello, lleven a cabo la intervención. Es decir, todas las cirugías de atresia biliar que se llevan a cabo en un país a lo largo de un año, se concentran en uno o dos centros de referencia para dicha cirugía (11), (24).

8.3 Características histológicas hepáticas previas a la cirugía

Se ha observado que los resultados son mejores en la atresia biliar de tipo 1 y 2 en comparación con el tipo 3. Así como también son mejores los resultados en las formas quísticas, que en el resto.

Esto es debido a que tanto en las formas quísticas, como en los subtipos 1 y 2 de atresia biliar, se conservan todavía algunas conexiones entre las vías biliares intra y extra hepáticas. Por ello, las formas BASM, en las cuales apenas quedan restos de vía biliar tienen un peor pronóstico.

Algunos estudios sugieren que únicamente aquellos casos en los que en la histología se visualicen canalículos biliares de gran tamaño (mayores de 300µm) presentan un claro mejor pronóstico.

Las características macroscópicas del hígado en el momento de la operación, no se correlacionan con el pronóstico de la enfermedad, según revelan diversos estudios (24).

8.4 Atresia biliar asociada a infección por CMV

Con respecto a la atresia biliar asociada infección por citomegalovirus, probablemente se trate del subtipo de atresia biliar con peor pronóstico. La causa de ello es la capacidad inflamatoria del virus, que desencadena reacciones inmunológicas, mediante las cuales se destruye progresivamente el tejido intrahepático, a pesar de haberse realizado una correcta intervención quirúrgica.

En un estudio de cohortes prospectivo se dividió a los pacientes con atresia biliar en dos grupos: pacientes con IgM positiva para CMV (n=20) y pacientes IgM negativa (n=111) y se les siguió durante 7 años. Se observó que los pacientes con CMV fueron sometidos a la cirugía de Kasai a una edad más tardía. Obtuvieron peores resultados tras la cirugía con peor función hepática, un índice APRI mayor, y mayor grado de esplenomegalia, inflamación y fibrosis. Además de tener una menor tasa de corrección de la ictericia y mayor tasa de mortalidad (14).

8.5 Niveles de bilirrubina tras la cirugía

Numerosos estudios sugieren que los niveles de bilirrubina total a los 3 meses de la HPE de Kasai pueden predecir la supervivencia con hígado nativo.

Así ocurre en un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico con 137 pacientes intervenidos con el procedimiento de Kasai entre 2004 y 2011. El 50% de ellos consiguió disminuir los niveles de bilirrubina por debajo de 2mg/dL a los 3 meses. Este grupo tuvo una supervivencia a 2 años con hígado nativo del 86% frente al 20% de los pacientes con bilirrubina >2mg/dL. (38)

9. MANEJO A LARGO PLAZO: RESULTADOS Y COMPLICACIONES

Gracias a la aparición de la cirugía de Kasai, y los avances en el manejo de las complicaciones de la enfermedad hepática crónica, se ha conseguido aumentar la supervivencia de los pacientes con atresia biliar. En la actualidad, un importante número de pacientes nacidos en los años 60-70 con atresia biliar ha conseguido llegar a la edad adulta.

Los resultados a largo plazo del trasplante hepático no son tan conocidos como los de la cirugía de Kasai. Esto es debido a que hasta los años 80, no se obtuvieron resultados exitosos en el trasplante hepático. A esto se suma que el trasplante hepático en pacientes con atresia biliar se realiza generalmente pasados unos años el diagnóstico inicial, por lo

que la mayoría de estos pacientes no alcanza los 30 años en la actualidad, y su supervivencia no ha sido estudiada tan a largo plazo como la de la cirugía de Kasai.

9.1 Resultados de la hepatoportoenterostomía de Kasai

Actualmente, el superviviente más longevo de las series del Kings College Hospital se sometió a la intervención de Kasai en 1974, habiendo alcanzado la edad de 40, con apenas manifestaciones clínicas de su enfermedad. Si bien, el récord del mundo está en la ciudad japonesa de Sendai, con una paciente intervenida en 1955 que actualmente ha superado los 60 años de edad (39).

En 2012 se publicó un estudio con datos del Tohoku University Hospital en Sendai. El estudio recoge los datos de 277 niños intervenidos entre 1955 y 1991. De ellos, un 33% (n=92) sobrevivió más de 20 años con su hígado nativo y 72 todavía continúan viviendo con su propio hígado.

En cuanto a las complicaciones, 17 sufrieron varices esofágicas tratadas con escleroterapia, a 11 de ellos se les practicó una embolización esplénica, 20 desarrollaron ictericia persistente a los 10 años y a 10 de ellos se les trasplantó (40).

Respecto a los datos obtenidos en el Kings College Hospital, en un estudio que recoge los resultados de las cirugías de Kasai practicadas a 338 niños entre 1973 y 1995 se observó que la supervivencia a 10 años con hígado nativo en estos pacientes era del 41% (41).

En Francia se registraron 1004 pacientes entre 1986 y 2009, en ellos la supervivencia a 5 años con hígado nativo fue del 40% (42).

En cuanto a la supervivencia a largo plazo, otro estudio francés mostró una supervivencia a 20 años sin trasplante del 23%. (43)

Mientras que los datos aportados por Inglaterra y Gales revelan una supervivencia a 10 años con hígado nativo del 44% (44).

Por último, cabe destacar los resultados del Japanese Biliary Atresia Registry (JBAR), que supone la mayor cohorte estudiada, con 1381 pacientes intervenidos entre 1989 y 1999. De ellos, la cohorte comprendida entre 1989 y 1994 contaba con 716 pacientes, de los cuales el 64% sobrevivió a 5 años con su hígado nativo (45).

Cabe destacar, a pesar de obtener mejores resultados de la cirugía de Kasai en las series japonesas, la supervivencia global es mejor en los países occidentales gracias al trasplante hepático. Por razones culturales, ni en Japón ni en Corea se usan donantes cadáver, por lo que el trasplante únicamente se hace de donante vivo (39).

9.2 Complicaciones a largo plazo de la cirugía de Kasai

Los resultados referidos anteriormente están condicionados por las complicaciones que estos pacientes presentan a largo plazo, porque a medida que evoluciona la enfermedad, es frecuente que estas aparezcan incluso en aquellos casos en los que la cirugía de Kasai consiguió corregir la ictericia. Están relacionadas con la progresión de la fibrosis, la aparición de cirrosis y la hipertensión portal.

Sin embargo, existe un pequeño porcentaje de pacientes que no desarrollan en ningún momento signos de hepatopatía crónica. Y, según un estudio realizado en el Kings College Hospital, este grupo de pacientes asintomáticos representan aproximadamente el 11% del total de pacientes con atresia biliar sometidos a la cirugía de Kasai (46).

En aquellos pacientes que no requieren trasplante hepático precoz, y sobreviven durante años con su hígado nativo pueden aparecer diversas complicaciones a lo largo de este tiempo.

a. **Colangitis**

A pesar de ser más frecuente en los primeros años tras la cirugía de Kasai, puede aparecer colangitis en cualquier momento de la vida. Según revela un estudio japonés, el 22% de los pacientes supervivientes a largo plazo, sufrió colangitis a una edad de 20 años o superior (47).

Las colangitis recurrentes afectan a la calidad de vida de los pacientes, y en ocasiones se consideran indicación de trasplante hepático, a pesar tener una función hepática normal.

Las colangitis de instauración tardía pueden desencadenar un fallo hepático, y algunos estudios sugieren que episodios de colangitis recurrentes pueden constituir un factor de riesgo en sí mismos, acortando la supervivencia con hígado nativo por el desarrollo de cirrosis hepática secundaria (48).

b. **Hipertensión portal y varices esofágicas**

En el momento de la cirugía, el 70% de los niños tienen hipertensión portal establecida. La hipertensión portal guarda relación con el grado de fibrosis, la edad del paciente, los niveles de bilirrubina y el tamaño esplénico.

Sin embargo, no se ha demostrado que el hecho de presentar hipertensión portal sea un factor pronóstico ni del resultado de la cirugía, ni del desarrollo de varices esofágicas (24).

Así lo refleja un estudio llevado a cabo por el Kings College Hospital en el que se analizó en 71 pacientes la relación entre el grado histológico de fibrosis hepática previo a la cirugía y la aparición de varices esofágicas en los 2-4 años siguientes. La conclusión obtenida fue que el estadio de fibrosis previo a la cirugía no se relaciona con la aparición de varices y que lo que determina la aparición de las mismas, son los resultados de la cirugía de Kasai. Se considera que la cirugía ha sido exitosa cuando la ictericia disminuye progresivamente, hasta desaparecer, y se atenúa la fibrosis hepática (49).

El principal riesgo de las varices esofágicas la hemorragia por rotura de las mismas. Antes de los 9 meses es muy raro que las varices sangren. En caso de sangrar, habitualmente ocurre entre los 2 y 3 años de edad. Aproximadamente un 60% de los niños mayores de 2 años presentarán en algún momento varices esofágicas, y de ellos un 20-30% sangrarán (24).

Por lo tanto, es recomendable realizar un seguimiento endoscópico para la detección temprana de las varices, y la prevención de su sangrado.

Se recomienda realizar profilaxis primaria de la hemorragia por rotura de las varices en aquellos pacientes que presenten:

- Varices esofágicas pequeñas y rectas, con signos rojos
- Varices esofágicas de mediano y gran tamaño
- Deterioro de la función hepática (estadio Child B o C)
- Varices gástricas

En adultos, la profilaxis puede realizarse bien con tratamiento farmacológico o endoscópico. Como tratamiento médico se emplean betabloqueantes, generalmente propranolol vía oral (1-2 mg/kg/día). Aunque algunos clínicos utilizan betabloqueantes no cardio selectivos en niños mayores, basados en los resultados de los estudios realizados en adultos, no hay claras recomendaciones basadas en la evidencia, para su uso generalizado en niños (50).

El tratamiento endoscópico, reservado para aquellos casos en los que no se pueden utilizar beta-bloqueantes (hipotensión, bradicardia, cardiopatía, enfermedad pulmonar o vascular periférica...) consiste en la ligadura de las varices esofágicas.

El sangrado de las varices esofágicas es una complicación muy grave que requiere un manejo especializado con la combinación de tratamiento farmacológico y endoscópico. Se trata con vasopresina o análogos de somatostatina. Y, además, se realiza tratamiento endoscópico mediante ligadura o escleroterapia (24), (51).

La trombocitopenia también es un factor de riesgo de sangrado, y además, es indicativo de hiperesplenismo en el contexto de una hipertensión portal. En algunos pacientes se practica una esplenectomía o embolización parcial esplénica para corregir la trombocitopenia, y disminuir el riesgo de sangrado (48).

Cuanto más años viva el paciente con la enfermedad, mayor es la probabilidad de desarrollar hipertensión portal y varices esofágicas. Por ello se recomienda seguimiento periódico con ecografía y gastroscopias. Según datos aportados por diversos estudios, la prevalencia de hipertensión portal en supervivientes se sitúa en torno al 40-70% (43), (52).

c. **Ascitis**

La ascitis no aparece hasta fases finales de la enfermedad, y generalmente lo hace acompañada de malnutrición.

Hay diversos factores que contribuyen a la formación de ascitis, destacando entre ellos la hipertensión portal, la hipoalbuminemia y la hiponatremia.

El manejo de la ascitis incluye medidas higiénico-dietéticas como una dieta hiposódica y restricción hídrica, junto con diuréticos como la espironolactona.

La presencia de ascitis y malnutrición predisponen a la aparición de peritonitis bacteriana espontánea (PBE). La PBE consiste en la infección bacteriana del líquido ascítico y se trata de una complicación grave y frecuente en pacientes cirróticos y con ascitis.

La infección, producida generalmente por gérmenes Gram negativos procedentes de la translocación bacteriana de gérmenes de origen entérico, se manifiesta en forma de ascitis, fiebre y empeoramiento tanto del estado general como de la función hepática. La PBE también es una complicación grave, que ensombrece el pronóstico y que requiere un tratamiento temprano e intensivo. Debe tratarse con antibioterapia empírica con cefotaxima intravenosa hasta obtener los resultados del cultivo de líquido ascítico. Y administración de albúmina IV hasta la resolución de la infección. Una vez que se ha curado, hay indicación de profilaxis secundaria, habitualmente con norfloxacino oral indefinido, y deberá valorarse la indicación de trasplante hepático (24).

d. **Colestasis de instauración tardía**

En algunos pacientes que lograron corregir la colestasis con la cirugía de Kasai puede aparecer de nuevo a lo largo de los años. Se manifiesta en forma de ictericia y prurito, y en ocasiones puede ir acompañada de síntomas de colangitis como fiebre o leucocitosis. Puede aparecer de forma aislada o desencadenada por alguna otra complicación, como el sangrado gastrointestinal.

Cuando ocurre sin pródromos, debe considerarse como un aviso de un posible deterioro rápido en la función hepática en un futuro próximo.

La aparición de colestasis tardía puede ser una indicación de trasplante hepático en la adolescencia o edad adulta (48).

e. **Síndrome hepatopulmonar**

El síndrome hepatopulmonar se desarrolla en el contexto de una enfermedad hepática avanzada con hipertensión portal. Todo ello provoca la vasodilatación anormal del

árbol pulmonar, que a su vez produce un shunt vascular que impide el correcto intercambio gaseoso. En la patogénesis de la enfermedad participan algunas sustancias mediadoras como la endotelina-1, el óxido nítrico o el TNF-alfa

Clínicamente se manifiesta en forma de disnea, cianosis, acropaquias con hipoxemia refractaria al tratamiento con oxígeno.

Se puede hacer screening de esta entidad mediante pulsioximetría, pero para establecer el diagnóstico es necesario practicar una gasometría arterial que determine la gravedad del shunt. Para la confirmación diagnóstica se emplea también el ecocardiograma con burbujas, que consiste en realizar una ecocardiografía inyectando por vía intravenosa suero salino agitado. Pasado un tiempo, se observa dónde están las burbujas. En condiciones normales las burbujas son atrapadas por los alveolos, pero en presencia de shunt, éstas pasan directamente a las cavidades izquierdas, pudiendo visualizarse pasados 3 o más ciclos cardiacos.

El tratamiento del síndrome hepatopulmonar son las medidas de soporte y el trasplante hepático, con carácter prioritario (53).

f. **Hipertensión portopulmonar**

Al contrario que en el síndrome hepatopulmonar, la base fisiopatológica de la hipertensión portopulmonar es la vasoconstricción junto con el remodelado vascular. En este caso, la gravedad de la hipertensión, no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad hepática.

Se cree que el sexo femenino y variaciones en la señalización estrogénica y en genes reguladores del crecimiento pueden ser factores de riesgo.

Existen diversas teorías acerca de la patogénesis de la enfermedad. La primera de ellas es que debido al aumento del gasto cardiaco presente en la hipertensión portal, se produzca un mayor estrés en las paredes vasculares pulmonares, originando un incremento en las resistencias vasculares.

Otra teoría, es que debido a los shunts portosistémicos, se produzca el paso de sustancias vasoactivas directamente desde la circulación esplácnica ejerciendo su efecto en la vascularización pulmonar. Entre ellas destacan: endotelina 1, péptido vasoactivo intestinal, serotonina, tromboxano A₂, IL-1 etc.

Destaca especialmente la endotelina 1, cuyos niveles se encuentran elevados en pacientes con cirrosis e hipertensión portal.

Inicialmente la hipertensión es asintomática, y siendo la disnea de esfuerzos el primer síntoma en aparecer. Posteriormente se transformará en disnea en reposo, ortopnea, fatiga, debilidad etc.

Para diagnosticarla es necesario realizar una gasometría arterial que muestre un gradiente alveolo-arterial aumentado. En el electrocardiograma puede haber signos de hipertrofia ventricular derecha, y en el ecocardiograma se puede evidenciar una elevación de las presiones en cavidades derechas con insuficiencia tricuspídea.

La confirmación diagnóstica se obtiene con medición de la presión de la arteria pulmonar mediante cateterización cardiaca: Una elevación de la presión arterial media en la arteria pulmonar (>25mmHg) con aumento de la resistencia vascular pulmonar (>240 dynas/s/cm⁻⁵) en presencia de una presión de enclavamiento normal (<15 mmHg).

El tratamiento definitivo es con trasplante hepático, pero para obtener buenos resultados es necesario que la presión de la arteria pulmonar sea <35 en el momento de la operación, ya que presiones más elevadas se relacionan con peores resultados del trasplante hepático. Además, presiones por encima de los 50mmHg contraindican totalmente el trasplante.

Para reducir la presión pulmonar se emplea tratamiento médico, como terapia puente al trasplante. El manejo de la hipertensión pulmonar asociada a hipertensión portal es complicado, puesto que la mayoría de tratamientos empleados en la hipertensión portal empeoran la hipertensión pulmonar. Los fármacos más prometedores son aquellos cuya diana específica es la arteria pulmonar como son los prostanoïdes, los antagonistas de los receptores de la endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (53).

g. **Malignización**

Como en la mayoría de hepatopatías crónicas, en la atresia biliar puede darse la malignización del tejido hepático. Si esto ocurre, lo más frecuente es la transformación a hepatocarcinoma. También se han diagnosticado hepatoblastomas y colangiocarcinoma, aunque únicamente en la infancia.

De acuerdo con datos aportados por el Kings College Hospital sobre un estudio realizado en una cohorte de 387 pacientes con atresia biliar diagnosticados entre 1990 y 2008, únicamente en un 0,8% se produjo una transformación maligna (54).

Aunque el riesgo sea bajo, se recomienda realizar un screening periódicamente, que consiste en ecografía junto con medición de los niveles de alfa-fetoproteína.

h. **Fallo de crecimiento**

Los pacientes con atresia biliar debido a sus requerimientos nutricionales especiales, pueden presentar un fallo de medro si no se alimentan correctamente. Incluso los fallos de crecimiento en estos pacientes pueden constituir una indicación de trasplante hepático durante su infancia.

Sin embargo, se ha visto que el desarrollo y crecimiento final del individuo no se encuentra comprometido en los supervivientes a largo plazo con hígado nativo. Así lo revela el estudio de Bicêtre, en Francia, en el cual, el 78% de los supervivientes a largo plazo tuvieron un desarrollo puberal normal, llegando a la edad adulta con peso y altura normales también (43).

i. **Embarazo**

El embarazo no es una complicación en sí, pero puede agravar, o desencadenar complicaciones relacionadas con la enfermedad como fallo hepático, colangitis o sangrados gastrointestinales. Las complicaciones pueden aparecer durante el embarazo o después del parto.

Hay que incidir especialmente en las pacientes con hígados cirróticos, historia previa de colangitis y/o sangrado de varices esofágicas, así como recuento plaquetario bajo. En ellas, el riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la enfermedad durante el embarazo es mayor.

En la serie de Sendai, 11 de 14 embarazos finalizaron con un recién nacido vivo sano (40).

En otro estudio se observaron 25 embarazos en 16 mujeres. De ellos, 3 (18,8%) cursó sin complicaciones, y en 2 se produjeron abortos debidos a hemorragias masivas por varices esofágicas. Además de las hemorragias se dieron casos de colangitis, deterioro de la función hepática o placenta previa (55).

Las pacientes embarazadas deberán llevar un seguimiento y monitorización estrictos durante el embarazo y el postparto. Se aconseja la realización de endoscopia digestiva en el segundo trimestre de gestación para valorar la existencia, y el riesgo de sangrado de las varices esofágicas.

9.3 Resultados del trasplante hepático

En relación al trasplante hepático, existe menos literatura acerca de sus resultados.

A pesar de la mejoría de la supervivencia lograda con la cirugía de Kasai, la progresión de la fibrosis y la aparición de complicaciones conduce a bastantes pacientes a la necesidad de trasplante hepático.

Una revisión sistemática que incluía 4254 pacientes de 9 estudios diferentes mostró una supervivencia entre el 71 y 90% a 10 años tras el trasplante hepático (56).

En una serie de 72 pacientes del Samsung Medical Center en Seúl, 13 recibieron el trasplante hepático como tratamiento primario, mientras que 27 lo recibieron posterior a la cirugía de Kasai. En cuanto a la supervivencia, se sitúa en el 39% con hígado nativo, y el 95% de forma general (57).

Entre los factores pronósticos en el trasplante hepático destacan el IMC del donante, la edad del receptor, la compatibilidad de grupo sanguíneo, las características del injerto o la experiencia del centro.

Respecto a las características del injerto, destaca el tamaño del injerto. Generalmente, los receptores adultos necesitan un injerto de mayor tamaño. Para ello se puede utilizar todo el hígado o el lóbulo derecho con el segmento IV. En niños es suficiente con emplear los segmentos laterales izquierdos II y III. La utilización de injertos procedentes del lóbulo derecho se asocian con peor pronóstico, especialmente en trasplantes de donante vivo (48), (39).

En relación a la supervivencia del injerto, los peores datos se dan en adolescentes con una edad comprendida entre los 12 y los 18 años. Lo cual podría estar relacionado con peor adherencia al tratamiento o la transición del pediatra a la medicina general.

CONCLUSIONES

1. La atresia biliar es la principal causa de ictericia neonatal con indicación quirúrgica y de trasplante hepático en niños, por lo que, ante una ictericia de duración superior a 14 días, debe tenerse en cuenta dentro del diagnóstico diferencial, especialmente si se acompaña de datos clínicos y analíticos de colestasis.
2. Las investigaciones genéticas han ayudado a tipificar mejor los distintos tipos de atresia biliar, especialmente las atresias biliares sindrómicas. Además, el mejor conocimiento de las alteraciones genéticas asociadas podría ser de ayuda en el diagnóstico prenatal.
3. Hay varias teorías patogénicas que abarcan mecanismos diversos (infecciones, productos tóxicos, alteraciones genéticas, respuesta inmune) cuyo conocimiento podría ayudar a encontrar en el futuro nuevas dianas terapéuticas para prevención y freno de la progresión.
4. El diagnóstico puede ser complejo y, si bien hay pruebas con gran rendimiento diagnóstico, que evitan la realización precoz de la biopsia, en ocasiones es necesario recurrir a ella, siendo aconsejable también hacerla en el momento de la cirugía, por el valor pronóstico que tiene.
5. La necesidad de una cirugía precoz y compleja requiere la derivación de los niños con atresia biliar a centros especializados, con la finalidad de asegurar la mejor atención y supervivencia.
6. El trasplante hepático no es la primera opción de tratamiento, entre otros motivos por las dificultades técnicas que supone la cirugía en niños tan pequeños, pero ha de tenerse en cuenta si la evolución a pesar de la cirugía no es buena y aparecen complicaciones o se desarrolla cirrosis hepática avanzada.
7. El avance en las técnicas quirúrgicas, así como la disponibilidad de trasplante hepático, han mejorado notablemente la supervivencia de estos niños que alcanzan la edad adulta, pero no están exentas de complicaciones, por lo que el seguimiento también ha de llevarse a cabo en centros cualificados.
8. La coordinación entre obstetras, pediatras especialistas y cirujanos pediátricos, es esencial para el diagnóstico y tratamiento precoces de la enfermedad, lo cual repercute positivamente en el pronóstico.
9. Una adecuada transición a la atención especializada de adultos asegurará la prevención de complicaciones, su detección y tratamiento más adecuados.

Bibliografia

1. Lakshminarayanan B, Davenport M. Biliary atresia: A comprehensive Review. *J Autoimmun.* 2016; 73: 1-9.
2. Muraji T, Tanaka H, Ieri S. Ethnic variation in the incidence of biliary atresia correlates with the frequency of the most prevalent haplotype in its population. *Hum Immunol.* 2018; 79(9): 668-71.
3. Asai A, Miethke A, Bezerra JA. Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jun; 12(6): 342-52.
4. Sadler TW. *Langman Embriología Médica.* 14th ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2019.
5. Scottoni F, Davenport M. Biliary atresia: Potential for a new decade. *Semin. Pediatr. Surg.* 2020; 29(4).
6. Strazzabosco M, Fabris L. Development of the bile ducts: essentials for the clinical hepatologist. *Journals of Hepatology.* 2012; 56(5): 1159-70.
7. Ando H. Embryology of the Biliary Tract. *Dig Surg.* 2010; 27: 87-9.
8. Keplinger K, Bloomston M. Anatomy and Embryology of the Biliary Tract. *Surg Clin N Am.* 2014; 94(2): 203-17.
9. Vij M, Rela M. Biliary atresia: pathology, ethiology and pathogenesis. *Future Sci Oa.* 2020 Marzo 17; 35(2): 73-81.
10. Petersen C, Davenport M. Aetiology of biliary atresia: what is actually known? *Orphanet. J. Rare Dis.* 2013; 8(128).
11. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet.* 2009; 374(9702): 1704-13.
12. Clemente MG, Patton JT, Yolken R, Whittington PF, Parashar UD et al. Prevalence of groups A and C rotavirus antibodies in infants with biliary atresia and cholestatic controls. *J. Pediatr.* 2015; 166(1): 79-84.
13. Xu Y, Yu J, Zhang R, Yin Y, Ye J, Tan L, Xia H. The perinatal infection of cytomegalovirus is an important etiology for biliary atresia in China. *Clin Pediatr (Phila).* 2012; 51: 109-13.
14. Zani A, Quaglia A, Hadzic N, Zuckerman M, Davenport M. Cytomegalovirus-associated biliary atresia: An aetiological and prognostic subgroup. *J. Pediatr Surg.* 2015; 50(10): 1739-45.
15. Girard M, Panasyuk G. Genetics in biliary atresia. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019. 2018; 35(2): 1163-73.
16. Bezerra JA, Wells RG, Mack CL, Karpen SJ, Hoofnagle JH, Doo E, et al. Biliary Atresia: Clinical and Research Challenges for the Twenty - First Century. *Hepatology.* 2018; 68(3): 1163-73.
17. Mack CL, Tucker RM, Sokol RJ, Karrer FM, Kotzin BL, Miller SD. Biliary atresia is associated with CD4(+) Th1 cell-mediated portal tract inflammation. *Pediatr. Res.* ; 56(1): 79-87.
18. Koukoura O, Kelesidou V, Delianidou M, Athanasiadis A, Dagklis T. Prenatal sonographic diagnosis of biliary tract malformations. *J Clin Ultrasound.* 2019; 47: 292-7.

19. Mysore KR, Shneider L, Harpavat S. Biliary Atresia as a Disease Starting in Utero: implications for Treatment, Diagnosis and Pathogenesis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 October; 69(4): 396-403.
20. Krantz I, Piccoli DA, Spinner NB. Clinical and molecular genetics of Alagille syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 1999; 11: 558-64.
21. Shen O, Sela HY, Nagar H, Rabinowitz R, Jacobovich E, Chen D et al. Prenatal diagnosis of biliary atresia: a case series. *Early Hum Dev.* 2017; 111: 16-9.
22. Rodriguez J, Figueras J. Ictericia neonatal. En: *Protocolos de Neonatología. Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de Neonatología.* 2008: 371-3.
23. Klein R, Cabral R, Cowles R, Lobritto S. Biliary Atresia. A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management. *Arch Pathol Lab Med.* 2012; 136: 746-60.
24. Davenport M. Biliary atresia: clinical aspects. *Semin Pediatr Surg.* 2012; 21(3): 175-84.
25. Burns J, Davenport M. Adjuvant treatments for biliary atresia. *Transl Pediatr.* 2020; 9(3): 253-65.
26. Davenport M, Stringer MD, Tizzard S, Mieli-Vergani G, Hadzic N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids after kasai portoenterostomy for biliary atresia. *Hepatology.* 2007; 46(6): 1821-7.
27. Davenport M, Parsons C, Tizzard S, Hadzic N. Steroids in biliary atresia: single surgeon, single centre, prospective study. *J Hepatol.* 2013; 59: 054-8.
28. Bezerra J, Spino C, Magee J, Shneider BL, Rosenthal P, Wang KS et al. Use of corticosteroids after hepatportoenterostomy for bile drainage in infants with biliary atresia: the START randomised control trial. *JAMA.* 2014; 311: 1750-9.
29. Chen Y, Nah S, Chiang L. Postoperative steroid therapy for biliary atresia: systematic review and metaanalysis. *J Pediatr Surg.* 2015; 50: 1590-94.
30. Willot S, Uhlen S, Michaud L, Briand G, Bonnevalle M, Sfeir R et al. Effect of ursodeoxycholic acid on liver function in children after successful surgery for biliary atresia. *Pediatrics.* 2008; 122(6): 1236-41.
31. Decharun K, Leys C, West K, Finnell S. Prophylactic Antibiotics for Prevention of Cholangitis in Patients With Biliary Atresia Status Post-Kasai Portoenterostomy: A Systematic Review. *Clin Pediatr (Phil).* 2016; 55(1): 66-72.
32. Bu L, Chen H, Chang C, Ni Y, Hsu H, Lai H, et al. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg.* 2003; 38(4): 590-3.
33. Parolini, Hadzic N, Davenport M. Adjuvant therapy of cytomegalovirus IgM + ve associated biliary atresia: Prima facie evidence of effect. *J Pediatr Surg.* 2019; 54(9): 1941-5.
34. Mack C, Spino C, Alonso E, Bezerra J, Moore J, Goodhue C, et al. The ChiLDReN Network. A Phase I/IIa Trial of Intravenous Immunoglobulin Following Portoenterostomy in Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019; 69(4): 495-501.
35. Davenport M, Caponceli E, Livesey E, Hadzic N, Howard E. Surgical outcome in biliary atresia: Etiology affects the influence of age at surgery. *Ann Surg.* 2008; 247(4): 694-8.

36. Tyraskis A, Davenport M. Steroids after the Kasai procedure for biliary atresia: the effect of age at Kasai portoenterostomy. *Pediatr Surg Int.* 2016; 32(3): 193-200.
37. McKiernan P, Baker A, Kelly D. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet.* 2000; 355: 25-9.
38. Shneider B, Magee J, Karpen S, Rand E, Narkewicz M, Bass L, et al. Total Serum Bilirubin within 3 Months of Hepatoportoenterostomy Predicts Short-Term Outcomes in Biliary Atresia. *J Pediatr.* 2016: 170-211.
39. Kelay A, Davenport M. Long-term outlook in biliary atresia. *Semin Pediatr Surg.* 2017; 26: 295-300.
40. Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Okamura A. Risk factors affecting late-presenting liver failure in adult patients with biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2012; 47(12).
41. 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): 479-85.
42. Chardot C, Buet C, Serinet MO, Golmard JL, Lachaux A, Roquelaure B et al. Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009. *J Hepatol.* 2013; 58(6): 1209-17.
43. Lykavieris P, Chardot C, Sokhn M, Gauthier F, Valayer J, Bernard O. Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver. *Hepatology.* 2005; 41(2): 366-71.
44. Davenport M, Ong E, Sharif K, Alizai N, McClean P, Hadzic N, et al. Biliary atresia in England and Wales: results of centralization and new benchmark. *J Pediatr Surg.* 2011; 46(9): 1689-94.
45. Nio M, Ohi R, Miyano T, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K; Japanese Biliary Atresia Registry. Five- and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese Biliary Atresia Registry. *J Pediatr Surg.* 2003; 38 (7): 997-1000.
46. Hadzic N, Davenport M, Tizzard S, Singer J, Howard ER, Mieli-Vergani G. Long-term survival following Kasai portoenterostomy: is chronic liver disease inevitable? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37: 430-3.
47. Nio M, Sano N, Ishii T, Sasaki H, Hayashi Y, Ohi R. Cholangitis as a late complication in long-term survivors after surgery for biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2004; 39: 1159-64.
48. Bessho K. Complications and Quality of Life in Long-Term Survivors of Biliary Atresia with Their Native Livers. *J Pediatr.* 2015; 167(6): 1202-6.
49. Kang N, Davenport M, Driver M, Howard ER. Hepatic histology and the development of esophageal varices in biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1993; 28: 63-6.
50. Chapin C, Bass L. Cirrhosis and Portal Hypertension in the Pediatric Population. *Clin Liver Dis.* 2018; 22(4): 735-52.
51. Shneider BL, de Ville de Goyet J, Leung DH, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in children and the role of MesoRex Bypass: Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. *Hepatology.* 2016; 63(4): 1368-80.
52. Nio M, Ohi R, Shimaoka S, Iwami D, Sano N. The outcome of surgery for biliary atresia and the current status of long-term survivors. *Tohoku J Exp Med.* 1997; 181: 235-44.

53. Karrer F, Wallace B, Estrada A. Late complications of biliary atresia: hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Pediatr Surg Int.* 2017; 33(12): 1335-40.
54. Hadzic N, Quaglia A, Portmann B, Paramalingam S, Heaton ND, REla M, Mieli-Vergani G et al. Hepatocellular carcinoma in biliary atresia: King's College Hospital experience. *J Pediatr.* 2011; 159: 617-22.
55. Shimaoka S, Ohi R, Saeki M, Miyano T, Tanaka K, Shiraki K. Problems during and after pregnancy of former biliary atresia patients treated successfully by the Kasai procedure. *J Pediatr Surg.* 2001; 36: 349-51.
56. Kasahara M, Umeshita K, Sakamoto S, Fukuda A, Furukawa H, Uemoto S. Liver transplantation for biliary atresia: a systematic review. *Pediatr Surg Int.* 2017; 33(12): 1289-95.
57. Lee S, Park H, Moon S, Jung S, Kim J, Kwon C, et al. Long-term results of biliary atresia in the era of liver transplantation. *Pediatr Surg Int.* 2013; 29(12): 1297-301.