

## Patrón clínico y epidemiológico de la atresia de vías biliares en Cuba

### Clinical and epidemiological pattern of biliary atresia in Cuba

César Emilio Silverio García<sup>1\*</sup>

Diana Cristina Pérez Valencia<sup>2</sup>

Ramón Villamil Martínez<sup>3</sup>

Oramis Sosa Palacios<sup>2</sup>

Yanisleidy Cobas Torres<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hepatología. Hospital Pediátrico Universitario “William Soler”. La Habana, Cuba. .

<sup>2</sup>Departamento de Pediatría. Hospital Pediátrico Universitario “William Soler”. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Servicio de Trasplante Hepático. Hospital Pediátrico Universitario “William Soler”. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [cesarsg@infomed.sld.cu](mailto:cesarsg@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** La atresia de vías biliares es una colangiopatía infrecuente que se presenta en recién nacidos entre la segunda y cuarta semana de vida.

**Objetivo:** Determinar el patrón clínico-epidemiológico de la atresia de vías biliares en Cuba.

**Método:** Estudio descriptivo en la población con atresia de vías biliares (n= 30) atendida en el Hospital “William Soler” (enero 2011-diciembre 2015). Se midieron los rasgos clínicos, humorales y variables epidemiológicas con análisis de incidencia (por 1 000 nacidos vivos) y pruebas estadísticas con significación para  $p < 0,05$ .

**Resultados:** La incidencia en Cuba es de 0,47x 10 000 nacidos vivos (1: 21 078 nacidos vivos), en Mayabeque, la más alta con 1: 6 784. Todos tuvieron ictericia y 96,7 % coluria.

Se presentaron concentraciones elevadas de bilirrubina total (media= 184,9  $\mu\text{mol/L}$ ), ligera elevación de alaninoaminotransferasa (media= 201,8 U/L) y aspartatoaminotransferasa (media= 279,5 U/L), mayor aumento en la concentración de gammaglutamiltransferasa (media= 588 U/L) que de fosfatasa alcalina (media=1 557,1 u/L) e incremento del colesterol (6,8 mmol/L) con triglicéridos normales. El 70 % de los sometidos a intervención quirúrgica antes de los 60 días de nacido restablecieron el flujo biliar contra 35,5 % que no lo lograron cuando se intervinieron posteriormente.

**Conclusiones:** La incidencia en la enfermedad en Cuba asciende, sin preferencia de género y es superior en Mayabeque. Son típicas las manifestaciones de ictericia, coluria, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia ligera, hipercolesterolemia con alteración de gammaglutamiltransferasa más que de la fosfatasa alcalina y restablecimiento del flujo biliar en operados antes de los 60 días de nacido.

**Palabras clave:** atresia de vías biliares; colangiopatía; colestasis neonatal; ictericia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Biliary atresia is an infrequent colangiopathy that it is present in newborns among the second and the forth weeks of life.

**Objective:** To determine the clinical and epidemiological pattern of biliary atresia in Cuba.

**Method:** Descriptive study in the population presenting biliary atresia (n= 30) attended in "William Soler" Hospital (from January, 2011 to December, 2015). Clinical and humoral features, and epidemiological variables were measured by an incidence analysis (per 1 000 live births) and statistical tests with significance of  $p < 0,05$ .

**Results:** Incidence in Cuba is of 0.47 x 10 000 live births (1: 21 078 live births); in Mayabeque province, it is registered the highest incidence 1: 6 784. All the patients presented icterus and 96.7 % presented choluria. High concentrations of total bilirubine (mean= 184.9  $\mu\text{mol/L}$ ), slight increase of alaninoaminotransferasa (mean= 201.8 U/L) and aspartatoaminotransferasa (mean= 27.5 U/L) than in the alkaline fosfatase (mean= 1 557.1 U/L); and cholesterol increase (6.8 mmol/L) with normal triglycerides were present. 70 % of the patients that underwent surgeries before reaching 60 days of life could reestablish the biliar flow. 35 % did not achieve this while underwent a surgery after 60 days of life.

**Conclusions:** The incidence of this disease is increasing in Cuba, not having gender preferences and it is higher in Mayabeque province. Manifestations of icterus, choluria, hyperbilirubinemia, light hypertransaminasemia, hypercholesterolemia with

gammaglutamiltransferasa alteration higher than alkaline fosfatase, and the reestablishment of the biliary flow in patients being operated before the 60 days of life, are common.

**Keywords:** biliary atresia; colangiopathy; neonatal cholestasis; icterus.

Recibido: 21/07/2017

Aprobado: 20/07/2018

## INTRODUCCIÓN

La atresia de vías biliares (AVB) es una colangiopatía. Se caracteriza por un cuadro obstructivo progresivo tanto de la vía intrahepática como extrahepática que a su vez, genera interrupción del flujo biliar y conduce finalmente a fibrosis hepática, obliteración de la vía biliar y cirrosis;<sup>(1)</sup> es la causa más importante de colestasis neonatal en Cuba<sup>(2,3)</sup> como en el mundo y la principal indicación de trasplante hepático en niños.<sup>(1)</sup>

La morbilidad registrada a nivel mundial es diversa, se ajusta en el intervalo de 1 cada 9 000 a 12 000 nacidos vivos (NV) e incluso hasta 16 700.

Es una enfermedad poco frecuente y se presenta en recién nacidos entre la segunda y cuarta semana de vida aunque su diagnóstico no siempre se hace de forma temprana. Lo anterior está condicionado, entre otros motivos, a la alta incidencia de ictericia fisiológica, que en muchas ocasiones es sobrediagnosticada, aunque existen diferencias sustanciales en la forma de presentación de la ictericia fisiológica que se deben tomar en cuenta (realizar la determinación de la bilirrubina directa), con el fin de realizar el diagnóstico y tratamiento precoz de la AVB para favorecer su buen pronóstico.<sup>(4)</sup>

Lo más frecuente es que la AVB se manifieste con la presencia de ictericia tardía, generalmente después de las dos primeras semanas de vida. Si el diagnóstico y el restablecimiento del flujo biliar no es precoz, se presenta una marcada disfunción hepática y progresión a cirrosis. Así, el diagnóstico y tratamiento temprano reviste gran importancia para el restablecimiento de flujo biliar antes de los 60 días de nacido.<sup>(4)</sup>

El Hospital Pediátrico Universitario “William Soler” es el Centro Nacional de Referencia de enfermedades hepáticas, por lo que todo paciente con sospecha de AVB debe ser remitido desde los respectivos hospitales pediátricos del país hacia esta institución para su confirmación diagnóstica y tratamiento definitivo. El protocolo para la AVB se estableció

por la Dirección Nacional de Atención Materno Infantil una vez que se creó en el 2004 el Servicio de Hepatología con sede en este hospital.

Esta investigación constituye un medio de actualizar epidemiológicamente la situación actual en el país, con argumentos científicos y elementos clínicos y humorales que permitan sospechar la presencia de la enfermedad de forma precoz.

El objetivo de este trabajo es determinar el patrón clínico-epidemiológico de la AVB en Cuba.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal en 16 pacientes del sexo femenino y 14 del masculino con diagnóstico de AVB que durante el período de enero de 2011 hasta diciembre de 2015 ingresaron en el Servicio de Hepatología del Hospital Pediátrico Universitario “William Soler” y se sometieron a una intervención quirúrgica.

No se tomaron datos de las historias clínicas incompletas. Las variables analizadas fueron:

- Patrón epidemiológico: años, provincias, y edad en el momento de la cirugía.
- Patrón clínico: comprende las variables clínicas y humorales. Entre las clínicas, el fenotipo, manifestaciones clínicas y restablecimiento del flujo biliar; entre las humorales, las concentraciones séricas de bilirrubina, alaninoaminotransferasa (ALAT), aspartatoaminotransferasa (ASAT), gammaglutamiltransferasa (GGT), fosfatasa alcalina sérica (FAS), colesterol y triglicéridos.

Se creó una base de datos automatizada en Microsoft Excel, se utilizó el paquete estadístico SPSS 11.5. Se comprobó que para cada variable registrada no existieron valores extremos, inconsistentes o perdidos.

Las técnicas estadísticas descriptivas permitieron que se emplearan unidades de resumen según la naturaleza de las variables seleccionadas, para las cualitativas el porcentaje y para las cuantitativas la media como medida central y desviación estándar como medida de dispersión. Además, se expresó una aproximación de la tendencia por el método de estimación de la recta de regresión.

Se utilizaron varios indicadores de morbilidad según la incidencia que expresa el riesgo de contraer una enfermedad calculado a partir de casos nuevos en una población. La tasa de

incidencia general para el quinquenio 2011 a 2015 en Cuba se calculó como sigue: número de pacientes con AVB/ población de nacidos vivos (NV) x 10 000.

También se calculó la proporción de incidencia general, por años y provincias.

El análisis inferencial se realizó con las pruebas de hipótesis Ji-cuadrada de homogeneidad (para variables cualitativas) y t de Student (para variables cuantitativas) para identificar diferencias entre categorías de una misma variable.

El nivel de significación que se tuvo en cuenta fue 0,05 para tomar la decisión estadística (sí  $p < 0,05$  entonces fue significativo). El análisis estadístico en general se realizó en el programa SPSS11.5.

## RESULTADOS

Se determinó para Cuba una incidencia de 0,47 x 10 000 NV y en proporción general 1 AVB por cada 21 078 NV (tabla 1).

**Tabla 1** - Atresia de vías biliares por años en Cuba. 2011 a 2015

Años	NV	ABV	Incidencia	
			Proporción	Tasa
2011	133 067	5	1:26 613	0,37
2012	125 674	2	1:62 837	0,15
2013	125 880	6	1:20 980	0,47
2014	122 643	7	1:17 520	0,57
2015	125 064	10	1:12 506	0,79
General	632 328	30	1:21 078	0,47

NV: nacidos vivos; AVB: atresia de vías biliares; Tasa de incidencia x10 000NV.

Fuentes: NV del Anuario Estadístico y AVB del Registro de ingresos del Servicio de Hepatología del Hospital Pediátrico Universitario "William Soler".

La provincia de Mayabeque presentó mayor proporción respecto al resto de las provincias (1:6 784) seguido por Guantánamo (1:9 175) y Artemisa (1:9 644) (tabla 2).

Por regiones, la occidental mostró mayor incidencia respecto a las restantes.

Hubo provincias como Granma, Cienfuegos, Pinar del Río, así como el municipio especial Isla de la Juventud, donde no se registraron enfermos.

En Santiago de Cuba y La Habana se observó menor proporción de AVB con 1:70 014 y 1:24 757, respectivamente. Se excluyeron los NV de las provincias Granma, Cienfuegos y Pinar del Río porque no hubo AVB.

**Tabla 2** - Atresia de vías biliares según provincias de Cuba. 2011 a 2015

Provincias	NV	AVB	Proporción
La Habana	99 026	4	1:24 757
Artemisa	28 931	3	1:9 644
Mayabeque	20 352	3	1:6 784
Matanzas	37 699	2	1:18 850
Región occidental	186 008	12	1:15 501
Villa Clara	39 873	2	1:19 937
Sancti Spiritus	25 446	2	1:12 723
Ciego de Ávila	24 616	1	1:24 616
Camagüey	43 959	3	1:14 653
Región central	133 894	8	1:16 737
Las Tunas	32 245	2	1:16 123
Holguín	59 036	3	1:19 679
Santiago de Cuba	70 014	1	1:70 014
Guantánamo	36 699	4	1:9 175
Región oriental	197 994	10	1:19 799

NV: nacidos vivos; AVB: atresia de vías biliares; n= 30.

Fuentes: NV del Anuario Estadístico y AVB del Registro de ingresos del Servicio de Hepatología del Hospital Pediátrico Universitario "William Soler".

La forma perinatal de AVB se presentó en 27 pacientes (n= 27/90 %) y hubo diferencia significativa ( $p= 0,009$ ) con respecto a la forma embrionaria (n= 3) (tabla 3).

A propósito de las manifestaciones clínicas, todos presentaron ictericia y 96,7 % coluria (n= 29). La acolia y hepatomegalia se detectaron en 73,3 y 70 % de los pacientes respectivamente (tabla 3).

**Tabla 3** - Atresia de vías biliares en Cuba según formas y manifestaciones clínicas. 2011 a 2015

Clínica		n	%
Fenotipo	Embrionario	3	10,0
	Perinatal	27	90,0*
Manifestaciones	Ictericia	30	100,0
	Coluria	29	96,7
	Acolia	22	73,3
	Hepatomegalia	21	70,0
	Esplenomegalia	11	36,7
	Ascitis	1	3,3

Prueba Ji-cuadrada de homogeneidad: \*diferencia significativa  $\chi^2= 6,915$ ;  $p= 0,009$ ; n= 30.

Fuente: Historia clínica.

La concentración media de los marcadores humorales, excepto los triglicéridos, excedieron los valores de referencia. En tanto la concentración media de triglicéridos estuvo en la

normalidad (2 mmol/L), la del colesterol superó aproximadamente 1,4 veces el límite superior aceptado (tabla 4).

Por otro lado, la media de bilirrubina total se excedió alrededor de 11 veces; en ALAT y ASAT aunque ambas aumentaron aproximadamente 3,6 veces llegando a elevación ligera (menos de 5 veces el valor normal), el valor medio de la ASAT fue mayor que en la ALAT; mientras que la GGT -en promedio- se incrementó alrededor de 2,9 veces del valor normal, incluso mayor que el aumento de la FAS (1,4 veces el valor normal) (tabla 4).

**Tabla 4** - Atresia de vías biliares en Cuba según patrón humoral. 2011 a 2015

Valores humorales	Media	Desviación estándar	Valores de referencia
Bilirrubina total (umol/L)	201,8	150,5	<17,0
ALAT(u/L)	201,8	150,5	<56,0
ASAT(u/L)	279,5	179,7	<77,0
GGT (u/L)	588,0	363,6	<204,0
FAS(u/L)	1 557,1	576,3	<1 076,0
Colesterol (mmol/L)	6,8	2,9	1,6 - 4,9
Triglicéridos (mmol/L)	2,0	0,8	<2,3

ALAT: alaninoaminotransferasa; ASAT: aspartatoaminotransferasa; GGT: gammaglutamiltransferasa; FAS: fosfatasa alcalina sérica; n= 30.

Fuente: Historia clínica.

De los 30 pacientes con AVB, 10 (33,3 %) con menos de 60 días de nacidos, se sometieron a intervención quirúrgica y el 70 % logró restablecimiento de flujo biliar. De los operados con 60 días o más de nacidos, 20 (66,7 %) solo 35,5 % alcanzó restablecer el flujo biliar (tabla 5).

**Tabla 5** - Atresia de vías biliares en Cuba según tiempo de la intervención quirúrgica y restablecimiento del flujo biliar. 2011 a 2015

Edad (días) de la intervención quirúrgica	Restablecimiento de flujo biliar				Total	
	sí		no		n	%
	n	%	n	%		
<60	7	70,0	3	30,0	10	33,3
≥ 60	7	35,5	13	65,0	20	66,7
Total	14	46,7	16	53,3	30	100,0

n= 30.

Fuente: Historia clínica.

## DISCUSIÓN

La incidencia global de todas las causas de colestasis varía de 1 por cada 2 500 NV a 1 por cada 5 000 NV donde casi 50 % corresponden con AVB y el resto a las demás causas.<sup>(3,5)</sup>

La AVB contempla una incidencia variable en el mundo (1,11-0,83 por 10 000 NV), superada por los países asiáticos respecto a los occidentales.<sup>(6,7,8)</sup>

La incidencia en Cuba en el quinquenio que se analizó (2011-2015) a partir de los estándares obtenidos en esta investigación, se encuentra por debajo de la morbilidad registrada de manera general a nivel mundial,<sup>1</sup> y parecida a la informada por Croacia y Norte de África (0,42 y 0,5 por 10 000 NV respectivamente).<sup>(4,9)</sup>

En el 2012 la incidencia anual de AVB estuvo muy por debajo con respecto a los otros años, a partir de 2013 se produjo un incremento tal que en 2015 llegó a estar por encima -incluso- de la incidencia registrada en Cuba en 2004 y 2005 (1:15 000 NV= 0,66 por 10 000 NV).<sup>(2)</sup>

La AVB aunque poco frecuente, en este estudio hubo representatividad en las provincias Mayabeque, Guantánamo y Artemisa, que fueron las que contribuyeron con mayor número de pacientes afectados. No existe causa aparente que explique este suceso, aunque en La Habana, al igual que en Guantánamo, hubo un máximo en el número de pacientes, pero fue proporcional a la mayor población de NV; y en general, la región occidental fue quien más aportó a la incidencia general.

La presencia de pacientes con AVB en algunas zonas de la geografía cubana y en otras no como Pinar del Río, Cienfuegos, Granma e Isla de la Juventud; así como las diferencias en la incidencia por provincias y por regiones (mayor en la occidental) no tiene un argumento concreto que lo explique. De esta forma, la presentación de AVB no siguió un patrón geográfico específico y cuando no hubo AVB, también fue indefinido en cuanto a causas. Aunque Cuba se considera un país con características demográficas parecidas entre provincias, y existe equidad en los servicios y la cobertura de salud, es importante destacar que por regiones los estilos de vida varían, elemento que pudo intervenir en la distribución geográfica de AVB observada en esta investigación.

Se han descrito dos fenotipos clínicos asociados a esta enfermedad: la forma perinatal o aislada y la embrionaria, que está asociada a otras malformaciones congénitas. En esta investigación, la presentación perinatal o aislada alcanzó altos porcentajes (90 %), similar a la informada por otros autores que es entre 70 y 90 % de los pacientes.<sup>(10,11)</sup> En cambio, la forma embrionaria se observa con mucho menos frecuencia.<sup>(12,13)</sup>

El íctero es un signo patognomónico en la AVB. Este signo al igual que la presentación de coluria fue representativo en la serie de pacientes cubanos.

Lo más frecuente es que la AVB se manifieste con ictericia tardía, generalmente después de las dos primeras semanas de vida, razón por la que no debe considerarse como



fisiológica.<sup>(14)</sup> Además, se acompaña con deposiciones acólicas y coluria. Si bien estos últimos elementos pueden presentarse desde el nacimiento, lo más frecuente es desde la segunda semana de vida.<sup>(15)</sup>

Los resultados obtenidos están en acuerdo con las investigaciones referidas entre ellas, *Vivas-Colmenares* donde la ictericia está representada en la totalidad de los pacientes <sup>(10)</sup> al igual que *Rendón Macías*.<sup>(16)</sup>

En Barcelona se informa igualmente ictericia prolongada acompañada de hipocolia o acolia, excepto un solo paciente, y en 68,7 % hepatomegalia,<sup>(1)</sup> la que en ocasiones se presenta acompañada de esplenomegalia.<sup>(17)</sup>

Otro autor informa acolia en la totalidad de los pacientes, hepatomegalia en 74 % y esplenomegalia en 24 %<sup>(18)</sup> en tanto *Rendón Macías* informa coluria (58,3 %) acolia/hipocolia (75 %) en pacientes con hepatomegalia.<sup>(16)</sup>

En todos los pacientes con AVB debido a la obstrucción en las vías biliares, es de esperar elevados valores de bilirrubina sérica a expensas de su fracción directa o conjugada.<sup>(18)</sup>

Los valores encontrados de bilirrubina sérica son similares a los publicados en la literatura médica que registran cifras entre 40-200  $\mu\text{mol/L}$  <sup>(16)</sup>

En la serie de pacientes estudiados en la presente investigación, la concentración de las transaminasas fue ligeramente elevada, con mayores cifras de la ASAT que ALAT. La mayor elevación de la ASAT se debe a la mitocondriopatía secundaria que produce la colestasis.<sup>18</sup> Los ácidos biliares promueven la permeabilidad en la membrana mitocondrial, y generan estrés oxidativo.<sup>(19)</sup>

Se informa que las concentraciones de transaminasas en los pacientes con AVB comportan una elevación ligera (menos de 5 veces el valor normal) o moderada de 5 a 10 veces el valor normal), a diferencia de la hepatitis neonatal donde aparecen concentraciones mayores.<sup>(20)</sup>

La elevación de las concentraciones séricas de transaminasas suele indicar lesión o necrosis de los hepatocitos. En el caso de la AVB esto ocurre secundario a la obstrucción del flujo biliar, la retención de ácidos biliares provoca alteraciones citológicas por su acción detergente intracelular.<sup>(21)</sup>

En cuanto a las enzimas colestásicas, se observó mayor elevación de la GGT (2,8 veces) frente a la FAS (1,4 veces) respecto a sus valores normales. Múltiples estudios coinciden con este patrón, y le dan importancia a la hora de realizar el diagnóstico diferencial de hepatitis neonatal, donde la elevación de la GGT es mucho mayor en la AVB.<sup>(18)</sup>

Se encontró elevación de la concentración de colesterol mientras que la de los de los triglicéridos fue normal. Este comportamiento ha sido informado por otros autores.<sup>(21)</sup>

Los factores que influyen en el pronóstico de la portoenteroanastomosis (técnica de Kasai) se pueden clasificar en factores no modificables, dependientes de la enfermedad o del paciente (coexistencia de malformaciones esplénicas, la forma anatómica completa de atresia, el diámetro menor de 150 $\mu$  de los ductos biliares en la portahepatis y la presencia de mayor fibrosis hepática), y en factores modificables, relacionados con el manejo de la enfermedad (edad del paciente en el momento de la cirugía, la experiencia del equipo quirúrgico y el manejo médico posoperatorio).<sup>(22,23)</sup>

El factor modificable con mayor influencia en el pronóstico es la experiencia del centro quirúrgico. Desde el 2004 se crearon en el hospital "William Soler" los servicios de Hepatología y Cirugía Hepatobiliar y todos los pacientes del país con sospecha de AVB se remiten a este centro, reciben intervención quirúrgica y seguimiento por un personal médico entrenado.

La edad en el momento de la cirugía es un factor pronóstico muy importante. En esta investigación los resultados con respecto a esto fueron similares a los publicados en el mundo, hasta 70 % de restablecimiento de flujo biliar en la cirugía realizada antes de las 8 semanas, frente a 30 % en los niños operados entre las 8 y 12 semanas de vida; a partir de los 3 meses de vida los resultados son desalentadores.<sup>(24,25,26)</sup>

Se concluye que la incidencia de atresia de vías biliares en Cuba entre 2011 y 2015 aunque no excede el estándar aceptado aumenta. Por provincias, Mayabeque tiene la incidencia mayor así mismo la región occidental. Es distintiva la atresia de vía biliar perinatal, y las manifestaciones de ictericia, coluria y acolia. En los indicadores humorales todos presentan hiperbilirrubinemia con mayor alteración de la gammaglutamiltransferasa que de la fosfatasa alcalina sérica, la hipertransaminasemia es ligera, con hipercolesterolemia y normalidad de los triglicéridos. El flujo biliar se restablece mayormente cuando la cirugía se realiza antes de los 60 días de nacido.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Donat Aliaga E, Polo Miguel B, Ribes Koninckx C. Atresia de vías biliares. An Pediatr. 2003;58(2):168-73.

2. Silverio García CE. Colestasis del recién nacido y el lactante. En: Colectivo de autores, editores. Hepatología 2006. Ciudad de La Habana: Editorial CIMEQ; 2006. p. 284-90.
3. Rengifo Esquivel RM. Colestasis en el lactante: Principales causas, rasgos clínico–humorales. Hospital Pediátrico Universitario William Soler, 2012–2014 &#91;tesis&#93;. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas; 2015.
4. Grizelj R, Vuković J, Novak M, Batinica S. Biliary atresia: the Croatian experience 1992-2006. Eur J Pediatr. 2010;169(12):1529-34.
5. Silverio García CE. Colestasis neonatal y del lactante. En: Paniagua Estévez ME, Piñol Jiménez FN, editores. Gastroenterología y Hepatología Clínica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014. p. 2369.
6. Vries de W, de Langen ZJ, Groen H, Scheenstra R, Peeters PM, Hulscher JB, et al. Biliary atresia in the Netherlands: outcome of patients diagnosed between 1987 and 2008. J Pediatr. 2012;160:638-44.
7. Lee M, Chen SC, Yang HY, Huang JH, Yeung CY, Lee HC. Infant stool color card screening helps reduce the hospitalization and mortality of biliary atresia: A 14-year nation wide cohort study in Taiwan. Med Baltimore. 2016;95(12):e3166.
8. Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, Martin SR; Canadian Pediatric Hepatology Research Group. Biliary atresia in Canada: the effect of centre case load experience on outcome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;51:61-5.
9. Kerkeni Y, Ksiai A, Belghith M, Sahnoun L, Maazoun K, Krichene, et al. Biliary atresia: experience of a nordafrican center. Tunis Med. 2015;93(11):683-6.
10. Vivas-Colmenares GV, De Agustín JC, Cabello R. Análisis de los factores pronósticos en la atresia de vías biliares. Cir Pediatr. 2014;27(1):31-5.
11. Zhan J, Feng J, Chen Y, Liu J, Wang B. Incidence of biliary atresia associated congenital malformations: A retrospective multicenter study in China. Asian J Sur. 2016;39(2):1-5.
12. Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, Martin SR, Alvarez F, Smith L, et al. Biliary atresia: the Canadian experience. J Pediatr. 2007;151(6):659-65.
13. Asai A, Miethke A, Bezerra JA. Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12:342-52.
14. Davenport M. Biliary atresia: clinical aspects. In: Davenport M, editor. Seminars in pediatric surgery. Washington, D. C.: Saunders; 2012 p. 175-84.
15. Ramachandran A. Neonatal hyperbilirubinemia. Paediatr Child Health. 2015;26(4):162-8.

16. Rendón Macías ME, Villasís-Keever MA, Castañeda Muciño G, Sandoval-Mex AM. Improvement in accuracy of gamma-glutamyltransferase for differential diagnosis of biliary atresia by correlation with age. *Turk J Pediatr.* 2008;50(3):253-9
17. Ramoneta M, Ciocca M, Álvarez F. Atresia biliar: una enfermedad grave. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112(6):542-7.
18. Ağın M, Tümgör G, Alkan M, Özden O, Satar M, Tuncer R. Clues to the diagnosis of biliary atresia in neonatal cholestasis. *Turk J Gastroenterol.* 2016;27:37-41.
19. Shah I, Bhatnagar S, Dhabe H. Clinical and biochemical factors associated with biliary atresia. *Trop Gastroenterol.* 2012;33(3):214-7.
20. Robie DK, Overfelt SR, Xie L. Differentiating biliary atresia from other causes of cholestatic jaundice. *Am Surg.* 2014;80(9):827-31.
21. Liu CS, Chin TW, Wei CF. Value of gamma-glutamyltranspeptidase for early diagnosis of biliary atresia. *Zhonghua Yi XueZaZhi Taipei.* 1998;61(12):716-20.
22. Volpert D, White F, Finegold MJ, Molleston J, De Baun M, Perlmutter DH, et al. The impact of hepatic portoenterostomy on liver transplantation for the treatment of biliary atresia: early failure adversely affects outcome. *Pediatr Transplant.* 2012;16(4):373-8.
23. Chang HK, Chang EY, Ryu S, Han SJ. Cyclooxygenase-2 Inhibitor Reduces Hepatic Stiffness in Pediatric Chronic Liver Disease Patients Following Kasai Portoenterostomy. *Yonsei Med J.* 2016;57(4):893-9.
24. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in neonates: Types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: A Narrative Review Article. *Iran J Public Health.* 2016;45(5):558-68.
25. Bolun Liu M, Bui Huong T, Hoang X, Doan L, Trinh S, Anh Nguyen HP, et al. Biliary atresia in Vietnam: Management and the burden of disease. *Surgery.* 2017;161:533-7.
26. Omar H, Siglin S, Laurie T, Kavin H. 26-year-old survivor of Kasai procedure with native liver. *ACG Case Rep J.* 2016;3(3):221-3.

### **Conflictos de intereses**

Los autores declaran que no existen conflictos de ningún tipo.