

Atresia de vías biliares

E. Donat Aliaga, B. Polo Miquel y C. Ribes-Koninckx

Sección de Gastroenterología. Hospital Infantil La Fe. Valencia. España.

DEFINICIÓN

La atresia de vías biliares es una colangiopatía obstructiva neonatal, consecuencia de un proceso inflamatorio destructivo idiopático que afecta a los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos; esto conlleva a una fibrosis y obliteración del tracto biliar con obstrucción del flujo y posterior desarrollo de una cirrosis biliar secundaria¹⁻³.

La atresia de vías biliares es una entidad poco frecuente, se estima que afecta a 1 de cada 12.000 nacidos vivos en el ámbito mundial⁴. Sin embargo, es la causa más frecuente de ictericia neonatal obstructiva extrahepática y la causa más frecuente de trasplante hepático pediátrico de forma aislada².

Recientemente se han identificado dos fenotipos clínicos:

1. *Aislada*. Supone el 70-80% de los casos. La ictericia y la acolia aparecen durante las primeras 2 semanas de vida, sin otras anomalías asociadas⁵.

2. *Asociada a otras alteraciones extrahepáticas*. Poliesplenía, anomalías de la vena porta, malrotación, *situs inversus* y cardiopatía congénita. Representa el 15-30% de los casos.

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

La etiología y patogénesis de la atresia de vías biliares se desconoce, aunque se ha relacionado con varios mecanismos que actuarían en el período perinatal:

1. *Viriasis prenatal*. Virus como el reovirus tipo 3, rotavirus grupo C, o el citomegalovirus actuarían produciendo una agresión al tracto biliar, desencadenando el proceso inflamatorio y la obstrucción biliar^{6,7}. No se observan diferencias significativas en cuanto a la distribución de los pacientes según los meses de nacimiento⁸. Se ha referido una mayor incidencia entre los niños pretérminos y con bajo peso al nacimiento^{2,9-11}.

2. *Factores genéticos*. No se trata de una enfermedad hereditaria, pero se ha descrito una asociación con determinados antígenos del sistema de histocompatibilidad: HLA B12 y otros haplotipos: A9-B5 y A28-A35¹².

3. *Factores inmunológicos*. Diferentes estudios apuntan a una vulnerabilidad inmunogenética en la patogénesis de la atresia de vías biliares ante factores precipitantes como los virus¹³.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

1. Peso al nacimiento adecuado, sin antecedentes gestacionales de interés.

2. Ictericia: a partir de las 2 semanas de vida no debe considerarse fisiológica.

3. Hipocolia o acolia: en algunos casos las deposiciones son acólicas desde el nacimiento, pero por lo general se observará en las siguientes semanas.

4. Coluria. En la exploración abdominal, la *hepatomegalia* constituye el signo más constante y precoz. Esta es dura y firme.

En la atresia de vías biliares con poliesplenía también es constante la *esplenomegalia*, en cambio, en la aislada se aprecia en los casos con una evolución más larga.

Otras malformaciones: *situs inversus*, cardiopatías, anomalías de tracto gastrointestinal, etc.

En aquellos niños en los que el diagnóstico se ha retrasado o en los que la cirugía no ha conseguido restablecer el flujo biliar hay una marcada progresión de la disfunción hepática con el desarrollo de una cirrosis biliar secundaria. Clínicamente los pacientes presentan un estancamiento ponderal derivado de la malabsorción y una coloración icterico-verdínica. Ocasionalmente puede aparecer prurito, en ocasiones refractario al tratamiento médico convencional, como otro signo de colestasis. En la exploración abdominal destaca la hepatomegalia de consistencia dura y la esplenomegalia como signo de hipertensión portal^{3,13}.

Correspondencia: Dra. E. Donat Aliaga.
Sección de Gastroenterología. Hospital Infantil La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: ribes_car@qva.es

Recibido en octubre de 2002.
Aceptado para su publicación en noviembre de 2002.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Laboratorio

No hay ningún dato bioquímico patognomónico¹³.

Al inicio del cuadro, los hallazgos más habituales son:

1. Hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina directa (más de 2,0 mg/dl o superior al 15% de la bilirrubina total). Presencia de bilirrubina en orina.
2. Aumento de las transaminasas (alanino aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]), este ascenso puede ser muy discreto.
3. Elevación de la gammaglutamil transpeptidasa (GGT) de forma muy marcada desde el inicio del cuadro, superando en 3 el valor normal de referencia^{14,15}.
4. Elevación de los niveles de fosfatasa alcalina.
5. Elevación de los ácidos biliares.
6. Normalidad o leve alteración de la función de síntesis hepática. Si hay alteración de las pruebas de coagulación se debe a una malabsorción de vitamina K que se resuelve con la administración parenteral de la misma.
7. Aumento de la alfafetoproteína.

Posteriormente, a lo largo de la evolución se observará:

1. Aumento progresivo de la bilirrubina directa y de las transaminasas (glutamicopirúvica [ALAT] y glutamicooxalacética [ASAT]) y de la GGT.
2. Deterioro de la capacidad de síntesis hepática con hipoalbuminemia y disminución de los factores de la coagulación.
3. Trombocitopenia secundaria a hiperesplenismo por hipertensión portal.
4. Déficit de vitaminas liposolubles (A, E, D y K).

Ecografía hepatobiliar¹⁶⁻¹⁸

Prueba diagnóstica de gran utilidad que permite diferenciar la atresia de vías biliares de otras causas de colestasis, como quiste de colédoco, litiasis, etc. Valora:

1. La ausencia o hipoplasia de la vesícula biliar y la falta de contractilidad de ésta. La exploración debe efectuarse tras un período de ayuno.
2. El signo de la cuerda triangular: cono de fibrosis en forma tubular o de triángulo, con aumento de ecogenicidad a nivel de la porta hepatitis. Este signo tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 100%.
3. Ecografía-Doppler: permite evaluar signos de hipertensión portal, malformaciones vasculares, etc.

Gammagrafía hepatobiliar (ácido diisopropil iminodiacético, marcado con tecnecio-99)¹⁶⁻¹⁸

Se realiza tras administrar fenobarbital por un período de 3 a 5 días (5 mg/kg/día) para maximizar la excreción biliar. La visualización del radioisótopo marcado en el in-

testino a las 24 h de iniciada la prueba confirma la presencia de conductos biliares y excluye la existencia de atresia de vías biliares. La ausencia de excreción no necesariamente confirma la presencia de este proceso, como puede ocurrir en el caso de una hepatitis neonatal. La sensibilidad de esta prueba es aproximadamente del 82%, con una especificidad del 91%. Los casos de falsos negativos pueden deberse a diversos motivos, por lo general de tipo técnico.

Biopsia hepática^{16,19}

Permite el diagnóstico definitivo en un 97-98% de los casos. Los hallazgos más característicos son:

1. Proliferación de los conductos biliares.
2. Fibrosis portal.
3. Estasis biliar en los canaliculos.
4. Transformación gigantomcelular, menos intensa que en la hepatitis neonatal a células gigantes.

Cabe destacar que en algunos casos de diagnóstico precoz, antes de las 6-9 semanas de vida, en la biopsia pueden verse escasos conductos biliares, en vez de la típica proliferación ductulillar. Se recomienda en estos casos la realización de biopsias seriadas²⁰. A nivel histológico, el diagnóstico diferencial más importante se establece con el déficit de α_1 -antitripsina y la hepatitis neonatal.

Colangiografía^{21,22}

Entre éstas se incluyen intraoperatoria, transhepática percutánea, colangiografía retrógrada endoscópica (CRE) o colangiorresonancia.

Dibujan el árbol biliar, permitiendo la visualización de la vía biliar extrahepática. Puede ser determinante para el diagnóstico, cuando los hallazgos histológicos no son característicos.

DIAGNÓSTICO

En todo niño con ictericia que sobrepase los 14 días de vida debe investigarse la presencia de bilirrubina directa en sangre y orina, y pensar en primer lugar en la atresia de vías biliares, ya que es una causa de colestasis neonatal en la que el diagnóstico precoz es fundamental para indicar una intervención quirúrgica temprana y obtener un pronóstico más favorable^{4,9,23}.

La sistemática diagnóstica es similar a la seguida en cualquier proceso médico.

1. *Historia clínica exhaustiva.* Comprobar si se asocia a otros signos de colestasis como acolia o coluria; así como valorar posibles signos de disfunción hepática como sangrado (p. ej., sangrado persistente del cordón umbilical).
2. *Exploración física:*
– Ictericia.

– Signos de malnutrición: panículo adiposo escaso, tumor cutáneo disminuido, etc.

– Hepatomegalia y esplenomegalia, no inicialmente y sí en los casos de diagnóstico tardío o más evolucionados.

– Otras malformaciones.

3. *Analítica sanguínea:*

– Hemograma.

– Bioquímica sanguínea inicial: ASAT, ALAT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y directa. Proteínas totales, albumina, alfafetoproteína.

– Estudio de coagulación.

4. *Técnicas de imagen:*

– Ecografía hepatobiliar: visualización de vía biliar (vesícula biliar presente, ausente o hipoplásica, contractilidad de ésta), signo de la cuerda triangular.

– Gammagrafía hepatobiliar: no visualización del trazador tras 24 h de su administración.

– Si las exploraciones en este momento orientan al diagnóstico de atresia de vías biliares es imperativa la realización de una biopsia junto con o seguida de una colangiografía. De estos hallazgos dependerá la indicación de una portoenterostomía.

– Si se descarta la atresia de vías biliares se estudiarán las otras posibles causas de colestasis.

5. *Biopsia hepática.*

6. *Colangiografía.*

7. *Laparotomía:* exploradora y/o correctora.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La corrección quirúrgica utilizada es la hepatoportoenterostomía, mediante la técnica de Kasai; tiene como objetivo el restablecer el flujo biliar y evitar el desarrollo de cirrosis biliar y fallo hepático secundario. Consiste en diseccionar la *porta hepatis* hasta conseguir una zona con drenaje biliar, que se anastomosa en Y de Roux a un asa de yeyuno. En los raros casos en que persiste una vía biliar residual puede plantearse como alternativa el realizar una hepatoportocolecistostomía^{24,25}.

La eficacia de la corrección quirúrgica está directamente relacionada con la precocidad de ésta, de modo que los mejores resultados se obtienen si se realiza antes de los 2 meses de vida, siendo óptimos antes de los 45 días^{26,27}. El éxito de esta intervención depende asimismo de otros factores determinantes como: la realización de una técnica quirúrgica correcta, la presencia de una mínima fibrosis y la intensidad de la lesión hepática en el momento de la cirugía y la prevención de episodios de colangitis de repetición^{28,29}. En una revisión reciente de nuestra serie de pacientes observamos que el 80% presentaban un valor de bilirrubina directa dentro del rango de referencia a los 3 meses postintervención. Otras series refieren porcentajes algo inferiores: el 55% en el Reino Unido y el 60% en Japón²⁹. Aunque los resultados referidos por los distintos grupos son muy variables, en general el porcentaje de fracasos se sitúa entre el 25 y el 50%. Los pacientes en los

que no se restablece el flujo biliar y persiste la ictericia evolucionan a un fallo hepático, precisando el 90-100% un trasplante antes de los 10 años de edad. La supervivencia sin trasplante en los pacientes que permanecen anictéricos es, sin embargo, del 90-100% a los 10 años^{30,31}.

Tras la intervención quirúrgica puede ser útil la administración de corticoides durante 8-10 días para disminuir la inflamación a nivel de la *porta hepatis* y facilitar el flujo biliar³², asociando tratamiento a más largo plazo, con ácido ursodesoxicólico y resinas captadoras de ácidos biliares por su potencial efecto colerético. También se ha propuesto la administración de antibióticos (trimetoprim-sulfametoxazol, cefalosporinas, etc.) por vía oral como profilaxis de los episodios de colangitis ascendentes, con resultados dispares.

TRATAMIENTO MÉDICO

Es el tratamiento propio del paciente con enfermedad colestásica crónica y dependerá del grado de colestasis intrahepática y de disfunción. Si no se consigue mediante corrección quirúrgica el restablecimiento del flujo biliar, el tratamiento médico paliativo deberá afrontar los siguientes problemas: evitar el desarrollo de un estado de malnutrición, tratar las complicaciones como la hiperlipemia, el prurito, la hipertensión portal y las complicaciones secundarias a la cirugía, especialmente los episodios de colangitis.

Manejo nutricional

La malnutrición es un riesgo principalmente del lactante pequeño con colestasis, puesto que en él concurren: una ingesta calórica deficiente como consecuencia de la anorexia, procesos intercurrentes banales, infecciones graves, enfermedades asociadas, etc., y una malabsorción de grasas que puede evolucionar hacia un síndrome malabsortivo complejo, frente a un incremento de los requerimientos debido al crecimiento, enfermedades intercurrentes, situaciones de estrés, etc.^{33,34}. Se debe aportar el 125-150% de las necesidades energéticas, según las recomendaciones de aporte dietético, representando los lípidos el 35-45% de las calorías, con el 30-50% en forma de triglicéridos de cadena media. La intervención nutricional en estos pacientes está contemplada exhaustivamente en el apartado siguiente: "Tratamiento médico y soporte nutricional del paciente con enfermedad colestásica crónica".

Tratamiento colerético

Su objetivo es favorecer la excreción biliar tras la cirugía y mejorar el pronóstico de la enfermedad³⁵. Los más utilizados son:

1. *Ácido ursodesoxicólico.* Su uso se justifica por un efecto estabilizador sobre la membrana del hepatocito (ci-

toprotector) junto con su efecto colerético. Las dosis habituales son 10-20 mg/kg/día, repartido en 3-4 tomas. Se acepta su utilización de forma sistemática tras la corrección quirúrgica.

2. *Resinas de intercambio iónico*. Disminuyen el reservorio de ácidos biliares al interferir en su absorción intestinal. Su administración por vía oral no debe coincidir con la ingesta de alimentos, otros fármacos o vitaminas. La resincolestiramina (Resincolestiramina®), en dosis de 0,5-1 g/kg/día dividida en 3 o 4 dosis, es el fármaco de mayor eficacia, pero es mal tolerado por su sabor. Como alternativa puede utilizarse el colestipol (Lismol®) a la dosis de 5-20 g/día.

3. *Fenobarbital*. En dosis de 3-5 mg/kg/día, repartido en 3 tomas, ejerce un efecto colerético actuando como inductor enzimático a nivel hepático. En su utilización a medio-largo plazo deben valorarse tanto el efecto sedante como la alteración del metabolismo del calcio y el fósforo.

Tratamiento del prurito

Puede aparecer precozmente en aquellos pacientes en los que no se ha conseguido restablecer el flujo biliar y ser especialmente refractario al tratamiento farmacológico, lo cual incide de forma muy negativa en la calidad de vida de estos niños.

Aunque puede influir la concentración sérica de sales biliares, no hay una correlación estricta entre niveles de sales biliares e intensidad del prurito y tampoco hay una respuesta completa al tratamiento con coleréticos o resinas, que al bloquear su absorción disminuyen el reservorio total de estos ácidos³⁶. Estudios recientes sugieren una alteración en diferentes mecanismos neurotransmisores centrales³⁷. Por ello, además de la utilización de fármacos como fenobarbital, ácido ursodesoxicólico y resinas captadoras de sales biliares, en algunos casos se han revelado útiles los antagonistas de los opiáceos como naloxona, nalmefene y naltrexona, aunque la experiencia en pediatría es reducida. También se ha revelado ocasionalmente eficaz el *ondansetron*, a través de su efecto antagonista de los receptores de la serotonina. Se utiliza por vía oral, a dosis de 0,8 mg/kg/día. En nuestra experiencia tiene una eficacia variable, en algunos pacientes sólo de forma transitoria y en otros mejorando la eficacia con incrementos sucesivos de dosis. Como efectos secundarios reseñables se encuentran: anorexia y molestias gastrointestinales leves.

La *rifampicina* se ha utilizado asimismo con resultados variables, presentando como efectos adversos una elevación de las transaminasas, fotosensibilización y exantema cutáneo³⁸. En estos pacientes el prurito no responde al tratamiento con antihistamínicos.

En los casos refractarios al tratamiento farmacológico combinado y con repercusión grave en la calidad de vida del paciente está justificado la indicación de una diálisis hepática con el sistema MARS (recirculación de absor-

bentes moleculares) de reciente desarrollo³⁹; este sistema permite una diálisis selectiva de las moléculas que circulan en la sangre unidas a la albúmina, como los ácidos biliares, bilirrubina y otras no identificadas, y ha demostrado una alta eficacia en la disminución del prurito, cuyo beneficio puede prolongarse tras una única sesión durante varias semanas o incluso meses. Como inconveniente presenta la necesidad de la canalización de una vía central; sin embargo, la tolerancia del tratamiento en nuestra experiencia es buena, incluso en lactantes menores de un año, sin haber observado efectos adversos relevantes^{37,40}.

Hipertensión portal

La mayoría de los pacientes desarrollarán a lo largo de los años una hipertensión portal sin que exista tratamiento médico eficaz para evitar o controlar su aparición, siendo las técnicas de imagen (ecografía-Doppler, tomografía computarizada [TC] o angio-RM) junto con la endoscopia, extremadamente útiles como técnicas diagnósticas y de seguimiento. No existe ningún estudio pediátrico controlado sobre la utilidad de los *bloqueadores beta*. Los episodios de sangrado se controlarán mediante embolización o escleroterapia de las varices. Por otra parte, si se prevé un trasplante a medio plazo debe desestimarse la realización de derivaciones portosistémicas.

Colangitis

La principal complicación a la que nos vamos a enfrentar tras la corrección quirúrgica es la aparición de cuadros de colangitis ascendentes, aislados o recurrentes, que agravarán la disfunción hepática ya existente. Por ello es fundamental el diagnóstico precoz, sospechándolo en pacientes con hipertermia, elevación de los parámetros bioquímicos de colestasis, velocidad de sedimentación elevada y eventualmente con hallazgos ecográficos compatibles (dilatación de la vía biliar intrahepática). Pueden producirse inmediatamente después de la corrección quirúrgica, pero también en cualquier momento de la evolución. Aunque en la mayoría de casos está implicado un germen gramnegativo deberá intentar identificarse el agente causal (gérmenes grampositivos, hongos). Elegiremos antibióticos con eliminación preferente por vía biliar como amoxicilina-ácido clavulánico, siendo igualmente una buena opción en espera de antibiograma, la combinación de un aminoglucósido con una *cefalosporina de tercera generación*. La falta de respuesta al tratamiento o el tratamiento inadecuado puede conducir a una situación de colangitis crónica con deterioro rápido y progresivo de la función hepática. La existencia de un lago biliar infectado, puede requerir antibióticos por vía parenteral de forma prolongada; otra posible complicación es la formación de un absceso, tributario de drenaje quirúrgico. Ambas situaciones se identificarán mediante estudios ecográficos.

TRASPLANTE HEPÁTICO

La atresia de vías biliares es la causa más frecuente de trasplante hepático pediátrico. Hasta el 60% de los pacientes pueden requerir un trasplante en los primeros 10 años de vida e, incluso, aquellos en los que la cirugía consigue restablecer el flujo biliar pueden precisar un trasplante en la segunda o tercera década.

Los resultados en este grupo de pacientes son excelentes. La manipulación quirúrgica previa no empeora su pronóstico. Por ello aunque se ha sugerido la posibilidad de un trasplante hepático como primera opción terapéutica en los pacientes con diagnóstico tardío e insuficiencia hepática al diagnóstico, la actitud general es la realización de una hepatoportoenterostomía, con objeto de retrasar la necesidad de un trasplante hasta edades más tardías.

BIBLIOGRAFÍA

- Vázquez J, Hernández-Cano AM, Díez JA, Lilly JR. Atresia de vías biliares. Estado actual. *An Esp Pediatr* 1987;26:407-9.
- Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ. Epidemiology of biliary atresia: A population-based study. *Pediatrics* 1997;99:376-82.
- Whittington PF. Chronic Cholestasis of infancy. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:1-27.
- D'Agata ID, Balistreri WF. Evaluation of liver disease in the pediatric patient. *Pediatr Rev* 1999;20:376-90.
- Davenport M, Savage M, Mowat AP, Howard ER. Biliary atresia splenic malformation syndromes: An etiologic and prognostic subgroup. *Surgery* 1993;113:662-8.
- A-Kader HH, Nowicki MJ, Kuramoto KI, Baroudy B, Zeldis JB, Balistreri WF. Evaluation of the role of hepatitis C virus in biliary atresia. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:657-8.
- Sokol RJ, Mack C. Etiopathogenesis of biliary atresia. *Semin Liver Dis* 2001;21:517-24.
- Fischler B, Haglund B, Hjern A. A population-based study on the incidence and possible pre-and perinatal etiologic risk factors of biliary atresia. *J Pediatr* 2002;141:217-22.
- Andres JM. Neonatal hepatobiliary disorders. *Clin Perinatol* 1996;23:321-52.
- Fitzgerald JF. Cholestatic disorders of infancy. *Pediatr Clin North Am* 1988;35:357-75.
- Silveria TR, Salzano FM, Donaldson PT, Donaldson PT, Mieli-Vergani G, Howard ER, et al. Association between HLA and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:114-7.
- Schreiber RA, Kleinman RE. Genetics, immunology and biliary atresia: An opening or a diversion? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:111-3.
- Camillus L, Witzleben MD, Piccoli DA. Extrahepatic bile ducts. En: Walker-Smith JA, Hamilton JR, Allan-Walker WA, editors. *Pediatric gastrointestinal disease*, 3rd ed. Canadá: BC Decker, 2000; p. 915-27.
- Fung KP, Lau SP. Gamma-glutamyl transpeptidase activity and its serial measurement in differentiation between extrahepatic biliary atresia and neonatal hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:208-13.
- Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Lemmonier A, Alagille D. Diagnostic value of serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in liver diseases in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:21-6.
- Altman RP, Abramson S. Potential errors in the diagnosis and surgical management of neonatal jaundice. *J Pediatr Surg* 1985;20:529-34.
- Choi SO, Park WH, Lee HJ. Ultrasonographic "Triangular Cord": the most definitive finding for noninvasive diagnosis of extrahepatic biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg* 1998;8:12-6.
- Park WH, Choi SO, Lee HJ, Kim SP, Zeon SK, Lee SL. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: comparison ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver need biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. *J Pediatr Surg* 1997;32:1555-9.
- Manolaki AG, Larcher VF, Mowat AP, Barrett JJ, Portmann B, Howard ER. The prelaparotomy diagnosis of extrahepatic biliary atresia. *Arch Dis Child* 1983;58:591-4.
- Azar G, Benecck D, Lane B, Markowitz J, Daum F, Kahn E. Atypical morphologic presentation of biliary atresia and value of serial liver biopsies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:212-5.
- Heyman MB, Shapiro HL, Thaler MM. Endoscopic retrograde cholangiography in the diagnosis of biliary malformations in children. *Gastrointest Endosc* 1988;34:449-53.
- Guelrud M, Jean D, Mendoza S, Plaz J, Torres P. ERCP in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia. *Gastrointest Endosc* 1991;37:522-6.
- Logan S, Stanton A. Screening for biliary atresia. *Lancet* 1993;342:256.
- Lilly JR. The surgery of "correctable" biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1985;20:522-5.
- Suruga K, Tsunoda S, Deguchi E, Kimura K, Miyano T. The future role of hepatic portoenterostomy as treatment of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1992;20:707-9.
- Oh M, Hobeldin M, Chen T, Thomas DW, Atkinson JB. The kasai procedure in the treatment of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1995;30:1077-81.
- Emblem R, Shake, Monclan I. Progress in the treatment of biliary atresia: A plea for surgical intervention within the first two months of life in infants with persistent cholestasis. *Acta Pediatr* 1993;82:971-4.
- Martinez V, Boix-Ochoa J, Lloret J, Broto J. Paediatric liver transplantation: Life after portoenterostomy in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1992;27:830-2.
- Mc Kiernan PJ, Backer AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000;355:25-9.
- Lin JN, Wang KL, Chuang JH. The efficacy of Kasai operation for biliary atresia: A single institutional experience. *J Pediatr Surg* 1992;20:704-6.
- DeConti RW, Craver RD, Willis GW, Hill CB, Hayes DH, Arensman RM. Extrahepatic biliary atresia: From diagnosis to liver transplantation. *Pediatr Surg Int* 1992;7:337-40.
- Muraji T, Higgashimoto Y. The improved outlook of biliary atresia with corticosteroid therapy. *J Pediatr Surg* 1997;9:1103-6.
- Manzanares J, Urruzuno P, Medina E. Tratamiento médico del niño con enfermedad colestática crónica. Soporte nutricional y tratamiento sustitutivo. *An Esp Pediatr* 1998;(Supl 116):18-21.
- Ramaccioni V, Soriano HE, Arumugam R, Klish WJ. Nutritional aspects of chronic liver disease and liver transplantation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:361-7.

35. Vajro P, Couturier M, Lemmonier F, Odievre M. Effects of post-operative cholestyramine and phenobarbital administration on bile flow restoration in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1986;21:36236-5.
36. Jones EA, Bregaza NV. The pruritus of colestasis. *Hepatology* 1999;29:1003-6.
37. Hofmann AF. Cholestatic liver disease: pathophysiology and therapeutic options. *Liver* 2002;22(Suppl 2):14-9.
38. Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith D, Karrer FM. Use of rifampicin for severe pruritus in children with chronic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:442-7.
39. Steiner C, Mitzner S. Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: Analysis of 176 patients of the International MARS Registry. *Liver* 2002;(Suppl 2):20-5.
40. Ribes-Koninckx C, Polo B, Sanchis R, Donat E. Application of an extracorporeal hepatic support device (MARS) in pediatric patients. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:440.