



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TERAPÉUTICA DE LA ATRESIA BILIAR EN
NEONATOS**

Autor: Judit Darías Mesa

Fecha: 19 de febrero de 2019

Tutor: Blanca María Herrera González

ÍNDICE:

	<u>Página</u>
1. Resumen.....	2
2. Abstract.....	2
3. Introducción.....	3
3.1: Tipos de atresia.....	3,4
3.2: Etiología.....	4
3.3: Patogenia.....	4
3.4: Diagnóstico.....	5,6,
4. Objetivos.....	6
5. Materiales y métodos.....	6
6. Resultados y discusión.....	7
6.1: Portoenterostomía de Kasai (KPE).....	7,8
6.1.1: Factores pronósticos.....	8,9
6.1.2: Complicaciones postoperatorias.....	9,10
6.1.3: Tratamiento postoperatorio.....	10,11
6.1.4: Indicación.....	11
6.2: Trasplante de hígado.....	11,12
6.2.1: Trasplante tras KPE.....	12
6.2.2 Trasplante como primera opción	13
7. Conclusiones.....	13
8. Bibliografía	14,15

1. RESUMEN:

La atresia biliar es una enfermedad rara cuya incidencia es de 1 entre 15.000-19.000 nacidos vivos. Es la principal indicación de trasplante hepático pediátrico (40-50%) y su etiología es desconocida. Es una enfermedad fibroobliterante del árbol biliar intra- y extrahepático. Los síntomas se desarrollan en las primeras semanas de vida y el cuadro clínico cursa con ictericia, coluria y acolia.

Su diagnóstico precoz es importante para la supervivencia del hígado nativo. El tratamiento de primera línea es la portoenterostomía de Kasai (KPE), que restablece el flujo de bilis desde el hígado hasta el intestino delgado proximal. El momento de la operación es crucial para la supervivencia del hígado nativo. Esta ha de realizarse entre los 51 y 60 días de vida y dependiendo de la experiencia del cirujano, la forma anatomía de la atresia y el estado previo del hígado, los pacientes tendrán mejor o peor aclaramiento de la ictericia y supervivencia nativa del hígado.

Las complicaciones postoperatorias como las lagunas biliares, la colangitis recurrente, o el fallo de la operación, son las principales causas de derivación de los pacientes al trasplante de hígado pediátrico.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica del estado actual del tratamiento de la atresia biliar y la importancia de su diagnóstico precoz.

Palabras clave: atresia biliar, portoenterostomía de Kasai

2. ABSTRACT:

Biliary atresia is a rare disease whose incidence is 1 in 15,000-19,000 live child births. It is the main indication for pediatric liver transplantation (40-50% cases) and the ethology is unknown. It is a fibro-absorptive disease of the intra- and extrahepatic biliary tree. Symptoms could develop in the first weeks of life and the clinical picture is jaundiced, coluria and acolia. The early diagnosis is important for the survival of the native liver.

The first line treatment is Kasai portoenterostomy (KPE), which restores the fixed bile from the liver to the proximal small intestine. The timing of the operation is crucial for the survival of the native liver.

This surgery has been done between 51 and 60 days of life and depending on the experience of the surgeon, the anatomy of the atresia and the previous state of the liver, patients will have better or worse clearance of jaundice and native liver survival.

Postoperative complications such as biliary gaps, recurrent cholangitis, or failure of the operation, are the causes of referral of patients to pediatric liver transplantation.

The objective of this work is to carry out a bibliographic review of the current state of treatment of biliary atresia and the importance of the early diagnosis.

Keywords: biliary atresia, Kasai portoenterostomy

3. INTRODUCCIÓN:

La colestasis neonatal se define generalmente como hiperbilirrubinemia conjugada que ocurre en el recién nacido. Esta se debe a una disminución de la formación de y/o excreción de bilis que suelen ocasionar una serie de trastornos en el recién nacido y que se desarrollan en los primeros meses de vida. La causa de colestasis neonatal más importante, sobretodo por la necesidad de hacer detección precoz, es la atresia biliar¹.

La atresia biliar es una enfermedad progresiva grave, idiopática (de origen desconocido) y fibroobliterante (obstrucción por fibrosis) del árbol biliar intra- y extrahepático. El resultado final del proceso inflamatorio, es la obstrucción de los conductos biliares, producción de daño hepático, aparición de fibrosis que da lugar a cirrosis biliar con hipertensión portal y fallo hepático. La muerte de un paciente sin tratamiento se produce a la edad de dos años.

Los síntomas de la enfermedad se desarrollan en torno a las dos y ocho semanas tras el nacimiento. El cuadro clínico cursa con ictericia, coluria por la presencia de bilis en orina y acolia (heces de color pardo) por falta de drenaje en la bilis^{2,3,4,5}.

Es una enfermedad rara que únicamente cursa en el periodo neonatal. Es de etiología desconocida y la incidencia es baja, aproximadamente 1 de cada 15.000 a 19.000 nacidos vivos⁶. La tasa europea es de 1 entre 10.000-19.000 nacidos vivos en un año. Es más frecuente en el sexo femenino y en países asiáticos⁴. La atresia biliar es la causa más común de ictericia obstructiva en el primer trimestre de vida para la cual está indicada la cirugía y es la principal indicación de trasplante hepático pediátrico (40 a 50%). Por todo ello su detección precoz es importante para el diagnóstico y tratamiento^{3,6}.

3.1 Tipos de atresia biliar: ^{3,4,5,6}

- La forma fetal o embrionaria ocurre en el 10-20% de los neonatos con atresia biliar. Está asociada a otras malformaciones congénitas que incluyen: atresia intestinal, ano imperforado, anomalías renales y/o malformaciones cardíacas. La más común, es la malformación esplénica de atresia biliar (BASM), son malformaciones de lateralidad e incluyen poliesplenia, asplenia, doble bazo, situs inversus y malrotación visceral, malformaciones venosas y anomalías cardíacas. Se considera que la anomalía del conducto biliar ocurre al mismo tiempo que las otras malformaciones congénitas mencionadas.
- La forma perinatal o postnatal, representa el 70-80% de las atresias biliares. Estas ocurren de forma aislada y se clasifican en función de la obstrucción del árbol biliar (Figura1):
 - Tipo I (5%): el conducto biliar común está obstruido. El colédoco está cerrado, pero hay libre tránsito por los conductos proximales.
 - Tipo II (2%): obstrucción del conducto hepático a nivel del hilio hepático. Se produce una dilatación de los conductos.
 - IIa: libre tránsito por los conductos cístico y colédoco.
 - IIb: obstrucción de ambos conductos.
 - Tipo III (>90%): todo el árbol biliar está obstruido. No se identifican conductos hepáticos o hilos dilatados o con libre tránsito.

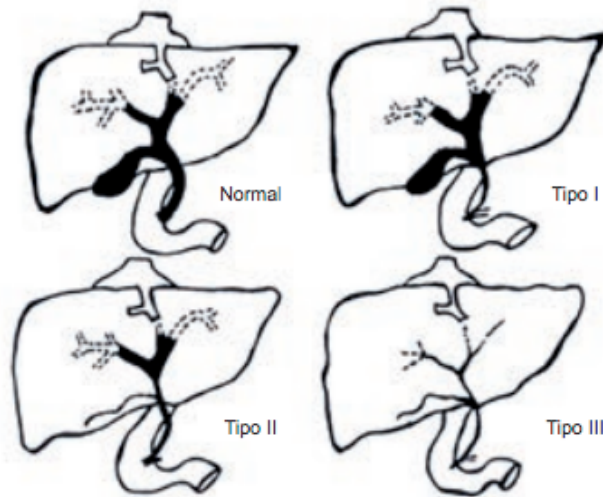


Figura 1: Tipos de atresia de vías biliares basado en la clasificación de la Sociedad Japonesa de Cirujanos Pediatras. Monrey-Teniza, Z. Flores-Calderón, J. Keever, M. (2015). Factores pronósticos relacionados con la mortalidad de niños con atresia de vías biliares. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 53(Supl3), s270-s283.

- Atresia biliar asociada a citomegalovirus (CMV): en ciertos casos de atresia biliar, se han hallado en suero porcentajes significativos del anticuerpo contra el CMV, lo que sugiere que la infección perinatal por CMV es una causa potencial de atresia biliar.
- Atresia biliar quística: atresia biliar asociada con quiste en el conducto biliar.

3.2. Etiología:

La atresia biliar es una enfermedad idiopática, es decir, de origen desconocido⁷. Se sabe que no es una enfermedad genética y que el 20% de los casos se asocian a otras malformaciones. Ha sido relacionada también con la exposición prenatal a algunos virus, como el citomegalovirus, a toxinas ambientales o debido a una reacción inmune neonatal desregulada.

3.3. Patogenia

La mayoría de los neonatos con atresia biliar nacen a término, con peso adecuado y sin ningún signo o síntoma. El primer signo es la ictericia. La bilirrubina conjugada es superior a 2mg/dl y la bilirrubina total superior al 20%. Esta bilirrubina se acumula en el plasma, causando hiperbilirrubinemia y otorgando una coloración amarilla en la piel y la esclera de los ojos. Esta ictericia se intensifica a lo largo que pasan las semanas, a diferencia de los neonatos que nacen con inmadurez del hígado, que esta ictericia disminuye con el tiempo. Las heces pueden ser acólicas, por falta de bilis, pero pueden pasar desapercibidas porque son de color pálido y no totalmente blancas. La orina presenta coloración oscura debido a la eliminación de la bilirrubina conjugada (coluria). También presentan desnutrición, bajo peso y falta de crecimiento.

Si la ictericia no ha sido detectada, puede producirse esplenomegalia y hepatomegalia. Si no se lleva a cabo el tratamiento médico y quirúrgico, progresa invariablemente a cirrosis con hipertensión portal, fallo hepático y muerte a los 2-3 años de vida⁸.

3.4. Diagnóstico: ^{3,4,5,6,9}

El diagnóstico debe realizarse en cualquier neonato que presente cualquier síntoma de los mencionados anteriormente. El proceso del diagnóstico no debe retrasarse dado que es muy importante su detección temprana para poder llevar a cabo el tratamiento quirúrgico y evitar el desarrollo de alteraciones hepáticas.

- Estudio de coloración de heces: el uso de tarjetas de coloración de heces, es una prueba de detección potencial de atresia biliar. En Taiwán la tasa de atresia biliar es relativamente alta, por ello se les dieron a los padres de todos los niños nacidos, tarjetas de coloración de heces para que midieran la coloración y reportaran las tarjetas al pediatra. El 65% devolvió las tarjetas, gracias a las cuales se detectaron 91 niños que presentaban heces acólicas y el 31% presento atresia biliar. El 90% fue diagnosticado de atresia biliar antes de los 90 días de vida. En Japón realizan *screening* con tarjetas de coloración de heces, siendo 26 de los 34 nacidos diagnosticados con AB, detectados a través del cribado¹⁰.
- Estudios de laboratorio: se observa un aumento significativo de la bilirrubina conjugada y aumento leve o moderado de las aminotransferasas séricas. En estudios realizados se ha observado que los niveles de bilirrubina conjugada son más elevados al nacer en los pacientes que desarrollan atresia biliar, que en los neonatos que no la desarrollan, aunque estos niveles pueden pasar desapercibidos por no ser superiores al 20% de bilirrubina total. La medición de la bilirrubina conjugada podría ser una prueba de detección precoz en el diagnóstico de la atresia biliar^{10,11}.
- Ecografía abdominal: la evaluación de la anatomía biliar comienza con la ecografía abdominal. Esta se debe realizar tras 4 horas en ayuno para poder visualizar el tamaño, la forma o la ausencia de la vesícula biliar. Puede visualizarse un remanente de la vía biliar extrahepática a la altura del hilio hepático, dependiendo del tipo de atresia biliar. Este aparece como una estructura ecogénica triangular o tubular, justo por encima de la bifurcación de la vena porta. Este hallazgo se conoce como el “cordón triangular” y se correlaciona con el tejido fibroso que se encuentra en el hilio en el examen histológico. Este signo es relativamente específico para la atresia biliar extrahepática, con una especificidad del 100% y una sensibilidad del 85%¹².

Además también se pueden observar otro tipo de malformaciones vasculares y otras patologías biliares, lo que ayuda al diagnóstico de la atresia biliar.

- Gammagrafía hepatobiliar: es un estudio por imágenes para diagnosticar alteraciones en el hígado, la vesícula biliar y los conductos biliares. Se utiliza un marcador radioactivo para hacer un seguimiento del flujo de la bilis desde el hígado hasta la vesícula biliar y el intestino delgado. El estudio ayuda en el diagnóstico de enfermedades y afecciones, como inflamación de la vesícula biliar, obstrucción de los conductos biliares, anomalías en los conductos biliares y complicaciones posoperatorias. Se puede utilizar fenobarbital para mejorar la excreción de radioisótopos. La ausencia de excreción del marcador sugiere atresia biliar, pero no excluye otras alteraciones.

- Biopsia hepática: se realiza tras la sospecha de atresia biliar, con el fin de diferenciar otras causas de colestasis mediante la identificación histológica. Las características histológicas de la atresia biliar son colestasis, proliferación ductal y fibrosis portal. La sensibilidad de la biopsia es del 99% y la especificidad del 92%, pero dado que es una enfermedad progresiva, las biopsias tempranas pueden dar lugar a falsos negativos, por lo que en ocasiones es necesario repetir la biopsia unas semanas más tarde.
- Colangiograma intraoperatorio: es la prueba final del proceso de diagnóstico. Es una técnica intraoperatoria que mide la permeabilidad en el hígado y el intestino con el fin de determinar si hay presencia de atresia biliar. Se inyecta un colorante en la vesícula biliar y se monitorea el flujo de la bilis. Una alternativa para evitar la cirugía, es realizar una CPRE.
- Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)¹³: es una herramienta diagnóstica y terapéutica importante en la detección de atresia biliar en neonatos. Se está convirtiendo en el procedimiento de elección para diagnosticar la atresia biliar. Es un enfoque alternativo para la obtención de imágenes del sistema biliar y se realiza cuando las pruebas diagnósticas, anteriormente descritas, son insuficientes y el endoscopista tiene la experiencia necesaria para realizarla, ya que su realización es compleja. Varios estudios han demostrado la eficacia de esta técnica para diferenciar la atresia biliar de otras colestasis y por tanto evitar la cirugía innecesaria. En un estudio con 140 pacientes la CPRE fue un 87% exitosa en pacientes con atresia biliar. En otro estudio fue un 86% sensible y un 94% específico para atresia biliar y 100% sensible y 90% específico para quistes del colédoco. Es por todo ello que la CPRE realizada por profesionales es un procedimiento con alta especificidad y sensibilidad para detectar anomalías de las vías biliares y puede prevenir laparotomías diagnósticas.

Si el diagnóstico definitivo es atresia biliar, se ha de realizar una hepatoportoenterostomía de Kasai, como tratamiento de primera línea.

4. OBJETIVOS:

La finalidad de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica de las terapias llevadas a cabo en la atresia biliar, centrada en la importancia de la portoenterostomía de Kasai como terapia principal de la enfermedad. En él se pretende revisar las técnicas de detección precoz de la enfermedad así como las posibles variables de la intervención quirúrgica, que aseguren un mejor pronóstico y evitar en mayor medida el trasplante hepático, dado que esta enfermedad es la principal causa de trasplante hepático en neonatos.

5. MATERIALES Y METODOS:

Para llevar a cabo este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando diversas bases de datos científicas entre las que destacan Pubmed, Medline, Intranet, Scielo, Intramed, Google Scholar. Se realizó una búsqueda con las palabras clave: Atresia biliar, biliary atresia, tratamiento, treatment, Portoenterostomía de Kasai, Kasai portoenterostomy. Entre los artículos encontrados, se seleccionaron aquellos más recientes de los últimos 10 años y con evidencia científica demostrada.

6. RESULTADO Y DISCUSION:

6.1 Portoenterostomía de Kasai (KPE):

La portoenterostomía de Kasai permanece como el tratamiento quirúrgico de primera línea en la atresia biliar. Esta operación fue descrita en 1959 y se realiza para intentar restablecer el flujo de bilis desde el hígado hasta el intestino delgado proximal^{3,4}.

En esta técnica se disecciona el hilio hepático y se realiza una anastomosis en Y de Roux del yeyuno en una posición situada a 10-15 centímetros de distancia para evitar la colangitis ascendente¹⁴.(Figura2)

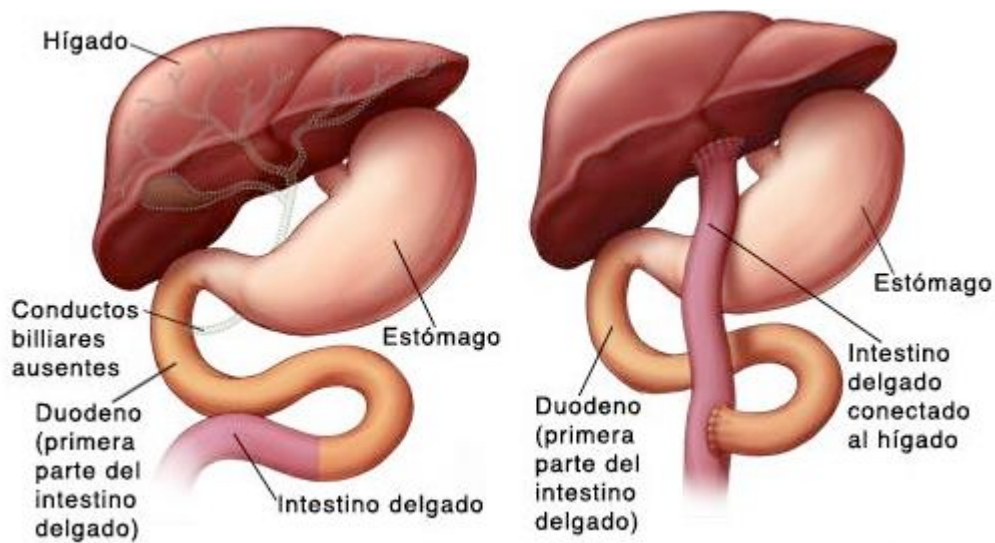


Figura 2: Portoenterostomía de Kasai. 2000-2015 The StayWell Company, LLC. 780 Township Line Road, Yardley, PA 19067.

Se puede realizar una KPE abierta o por laparoscopia (LKPE). En un estudio multicéntrico en centros japoneses especializados se observó entre los años 2012 y 2015 las diferencias entre ambos procedimientos en pacientes con atresia biliar tipo III. La LKPE se asoció a varios resultados preoperatorios favorables, pero la tasa de depuración de ictericia y la supervivencia hepática nativa al año no tuvo diferencias significativas¹⁵. En Europa tras realizar una encuesta multicéntrica en 2018, se observó que los cirujanos europeos emplean KPE abierta¹⁶.

- LKPE modificada¹⁷: se trata de una modificación de la KPE para mejorar la exposición de la vena porta en pacientes con atresia biliar tipo III. En un estudio realizado entre los años 2012-2016 en 25 pacientes con atresia biliar tipo III, se observó la ausencia de complicaciones intraoperatorias en todos los pacientes y todos sobrevivieron a la intervención. El tiempo medio de seguimiento fue de 25,3 meses y la bilirrubina total bajó en 18 pacientes a niveles basales, por lo que se demostró que es una modificación exitosa con mejores resultados en pacientes con atresia biliar tipo III.

Los resultados de la KPE son evaluados en función de la eliminación de la ictericia, se considera exitosa la operación cuando los niveles de bilirrubina disminuyen por debajo de los 2mg/dl. En general más de la mitad de los pacientes normalizan los niveles de bilirrubina entre los 3 y 6 meses tras la operación, debido al restablecimiento del flujo hepático.

Estudios	Restablecimiento del flujo biliar
Saez ⁸	38%
Ramonet ⁴	50%
Gemma ²	60%
Parakinen ⁶	70%

También se evalúa la supervivencia nativa del hígado a 5 años, es decir, el tiempo medido en años que un paciente con atresia biliar sobrevive con su propio hígado. Las tasas de supervivencia oscilan entre el 30% y 60%^{4,6}. Actualmente un 20% de los pacientes con KPE mantienen su hígado nativo hasta la edad adulta^{2,4,6}. La media de un hígado nativo oscila entre los 7 y 9,6 años⁸. El 80% de los pacientes tratados con KPE requieren trasplante alrededor de los 10 años tras la operación¹⁰.

• **6.1.1 Factores pronósticos:** existen diversos factores previos a la KPE que determinan en cierta medida su éxito:

- **Edad del paciente:** la edad en la operación de Kasai es un factor muy importante. Diversos estudios han demostrado que, en función de la edad de la operación, los pacientes tienen un mejor pronóstico y es por ello por lo que su detección precoz es muy importante. En un estudio realizado entre los años 2004 y 2010 se observó el aclaramiento de la ictericia, la tasas de supervivencia del hígado nativo en 2 años y la aparición de colangitis en pacientes que se sometieron a KPE en función de su edad¹⁸.

Edad (días)	% aclaramiento	% supervivencia	% colangitis
<40	46,4%	42,8%	46,4%
41-50	58,9%	55,4%	41,1%
51-60	75,7%	62,1%	33,8%

Observamos que la edad óptima para realizar la operación es entre los 51 y 60 días de vida, dado que hay una mejor depuración de ictericia, una mejor supervivencia del hígado nativo a los dos años y una disminución significativa de incidencia de colangitis. A una edad muy temprana (<40 días) la operación muestra un peor pronóstico¹⁸.

En otros estudios se observa que el restablecimiento del flujo hepático es de un 70% si la operación se realiza entre las primeras 6-8 semanas de vida y de un 30% si se realiza entre las 8-12 semanas⁹. La tasa de supervivencia del hígado nativo a los 10 años es de un 71% si se realiza antes de los 60 días de vida, mientras que si la intervención quirúrgica se realiza después de los 90 días, desciende hasta el 11%, por lo que el tratamiento tardío también conlleva un peor pronóstico. El tratamiento tardío se asocia con fallo hepático, deterioro del desarrollo neurológico y un pobre estado nutricional¹⁰.

- **Forma anatómica de la atresia:** en función del tipo de atresia el pronóstico del paciente varía. En estudios recientes¹⁸ se observó que la atresia biliar quística es la que tiene un mejor pronóstico ya que tiene la tasa de depuración de ictericia más alta (75-100%) y una menor incidencia de colangitis. La atresia con peor pronóstico es la asociada a CMV debido a que presentaba la tasa de depuración de ictericia más baja y una mayor incidencia de colangitis. En todos los tipos de atresia el pronóstico mejora cuando la operación se realiza entre los 51-60 días de vida.

Edad (días)	AB quística	AB con CMV	AB con malformaciones
<40	75% (3/4)	25% (1/4)	25% (1/4)
41-50	72,7%(8/11)	50% (5/10)	50% (7/4)
51-60	100% (4/4)	76,2% (16/21)	77,8% (14/18)

- **Estado previo del hígado:** la fibrosis intrahepática y cirrosis previa suelen estar asociadas a una atresia biliar avanzada. Se suele producir cuando la detección es tardía y hay daño hepático, lo que supone un peor pronóstico^{3,6}.
- **Estenosis de los ductos biliares:** el grosor de los conductos después de la disección es un buen predictor de fracaso, si el diámetro es >150 micras hay un 86% de éxito, mientras que si el diámetro es <150 micras desciende hasta el 12%^{3,6}.
- **Malformaciones esplénicas asociadas:** conllevan un peor pronóstico.
- **Experiencia del cirujano:** diversos estudios han demostrado que la experiencia quirúrgica del cirujano es un factor predictor positivo^{2,3,6}. En un mismo centro de Corea¹⁹ se estudio la tasa de supervivencia nativa y la depuración de ictericia comparando dos periodos de tiempo; entre 1997-2006 y 2007-2016. Se observo un incremento del 8,8% en la depuración de ictericia en el segundo periodo y un ligero aumento de la tasa de supervivencia nativa. Los resultados de KPE mejoran con la experiencia del cirujano y la mejora del tratamiento médico.

n	Periodo (años)	% depuración	% supervivencia
92	1997-2006	66,7%	62,5%
150	2007-2016	75,5%	64%

• 6.1.2. Complicaciones postoperatorias:

La mayoría de las complicaciones se deben a fallos de la anastomosis, por ello varios autores han sugerido como tratamiento la reoperación por KPE en aquellos pacientes en los que se restableció el flujo biliar tras KPE, pero pasado un mes el flujo se vió estancado².

- **Lagunas biliares:** son dilataciones quísticas de las vías biliares y son frecuentes en Kasai. La alteración del drenaje de la vía biliar, las infecciones recurrentes y anomalías estructurales biliares intrahepáticas contribuyen a su desarrollo⁸. Diversos estudios asocian la presencia de lagunas biliares con episodios de colangitis recurrente, aunque no hay relación causal. La presencia de lagunas biliares es un

factor de riesgo para la colangitis recurrente, lo que supone un mal pronóstico para el paciente dado que reduce la supervivencia del hígado nativo^{6,8,10,20}.

- Colangitis^{8,20}: es la infección de los conductos biliares. Se suele producir semanas después de la KPE y cursa con fiebre, parámetros de inflamación altos y parámetros variables de bilirrubina conjugada, GGT y aminotransferasas. La colangitis es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes tras la KPE. A pesar del tratamiento profiláctico antibiótico, más del 60% de los pacientes tiene al menos un episodio de colangitis con una media de 3 episodios.

Otras complicaciones postoperatorias se producen por el curso de la enfermedad, dado que la operación no ha sido exitosa. Estas alteraciones son las principales causas que derivan a los pacientes hacia el trasplante hepático.

- Hipertensión portal (HTP)^{2,3,4}: se produce por un aumento de la presión en la vena porta hepática y es la principal causa de trasplante tras KPE. Se puede desarrollar precozmente por fallo de la intervención. La inflamación hepatobiliar conduce a una cirrosis biliar progresiva que causa hipertensión portal que puede llevar a sangrado variceal y ascitis. En un estudio en 163 pacientes con atresia biliar se observó que el 50% presentaba hipertensión portal definitiva, de estos, el 53% tenía sangrado variceal y el 17% presentaba ascitis. Estas complicaciones de la hipertensión portal son indicaciones para el trasplante de hígado.
- Fibrosis: La fibrosis hepática es la acumulación de tejido cicatricial, resultado de la inflamación del hígado y muerte de células hepáticas. La fibrosis del hígado puede llevar a cirrosis, fallo hepático, y cáncer de hígado.
- Cirrosis y alteración de la función hepática^{2,8,21}: en torno al 50% de los pacientes presentan alteraciones hepáticas, siendo las mayoritarias, la ictericia y la cirrosis, dado que es el resultado final del daño crónico hepático. Un 20% desarrolla insuficiencia hepática aguda o crónica, lo que eleva la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

• **6.1.3. Tratamiento post operatorio:** la terapia médica adyuvante se usa comúnmente tras la KPE y se establece con el fin de estimular el flujo biliar, prevenir la colangitis y disminuir la inflamación hepática y fibrosis progresiva^{4,6}.

- Antibióticos: la profilaxis oral con antibióticos se utiliza para disminuir la frecuencia de colangitis. Los antibióticos utilizados son variados (trimetopim-sulfametazol, piperacilina-tazobacama, neomicina...) y no hay datos que establezcan una terapia favorable frente a otra. La duración de la profilaxis varía entre 4 y 52 semanas, incluso durante el primer año tras la operación^{2,3,4,6,16,22}.
- Glucocorticoides: el uso de corticoides es un tema que crea controversia. A parte de su acción antiinflamatoria e inmunomoduladora, favorece el flujo biliar, por lo que su administración podría contribuir a la mejora del flujo hepático. En estudios realizados en los que se comparan su uso o no uso, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad, la aparición de complicaciones, la

eliminación de ictericia o de derivación de trasplante^{6,23}. Incluso hay autores que desaconsejan su uso por las complicaciones derivadas del uso de corticoides en neonatos³.

- **Ácido ursodeoxicólico (UDCA):** Es un ácido biliar hidrófilo usado debido a su acción estimulante del flujo biliar y posible efecto protector hepático por disminución de la generación de radicales libres. En diversos ensayos se observó que producía la disminución de los niveles plasmáticos de aminotransferasas, mejoró la histología hepática y disminuyó la necesidad de trasplante hepático. Su uso a largo plazo con dosis elevadas sugiere efectos negativos^{2,3,4,6,16}.
- **Fenobarbital^{2,16}:** se utiliza para la disminución de la producción de bilirrubina, aunque su uso es controvertido por falta de evidencia.
- **Terapia antiviral¹⁶:** es usada en el caso de atresia biliar asociada a CMV cuando este virus ha dado positivo en suero. Diversos estudios avalan su efecto positivo tras la KPE.
- **Suplementación con vitaminas liposolubles^{2,3}:** Los pacientes con atresia biliar presentan deficiencia en vitaminas liposolubles, por ellos los niveles de vitaminas han de monitorizarse con frecuencia para implementar una suplementación adecuada y evitar deficiencias y toxicidades. Una deficiencia muy común; es la deficiencia en vitamina K, su monitorización es importante para evitar la aparición de coagulopatías.
- **Nutrición³:** las necesidades calóricas son importantes en los pacientes con atresia biliar debido a la malabsorción y las alteraciones metabólicas. Se utilizan suplementos de alta energía para fortificar las leches de formulación o la leche materna.

• **6.1.4. Indicación de KPE como primera opción:**

Cuando la intervención es exitosa se reducen los niveles de bilirrubina, incluso llegan a normalizarse (<2mg/dl). Esta operación prolonga la supervivencia del hígado nativo en pacientes con atresia biliar, de esta forma se consigue retrasar la indicación de trasplante hasta la infancia, la adolescencia o la adultez.

El crecimiento del niño reduce las complicaciones técnicas y quirúrgicas del trasplante y hace que sea más fácil encontrar donantes⁴. Es por ello que la mayoría de los autores recomiendan la KPE como tratamiento de primera línea en los pacientes con atresia biliar, aunque algunos proponen como primera opción el trasplante².

6.2. Trasplante de hígado:

La atresia biliar es la indicación más frecuente de trasplante de hígado en niños. Un fracaso en el procedimiento de Kasai o complicaciones derivadas de KPE derivan a los pacientes al trasplante hepático. En la actualidad al menos el 60-80% de los pacientes con AB necesitarán un trasplante hepático³.

Las indicaciones para el trasplante de hígado en pacientes con atresia biliar se deben a fallo primario de la KPE, fallo refractario del crecimiento y complicaciones como la recurrencia de colangitis y la presencia de hipertensión portal con hemorragia varicosa o ascitis.

Los pacientes pueden recibir trasplantes de donantes fallecidos. El hígado donado puede trasplantarse completo o segmentado, así como segmentos de donantes vivos. España tiene un 1,7 % de donantes pediátricos para trasplante pediátrico. Esta situación hace que mayoritariamente se use el trasplante de donantes vivos, siendo más común por parte de los padres o familiares³.

La cirugía se complica en pacientes con presencia de adherencias intraabdominales, dado que son bandas fibrosas de tejido cicatricial que provocan la unión entre estructuras que en condiciones normales deberían estar separadas. Esto puede desencadenar un cuadro de obstrucción intestinal.

Los resultados postoperatorios son menos favorables en aquellos pacientes con atresia biliar asociada a malformaciones de lateralidad (BASM). La mala nutrición es también un factor negativo de mortalidad³.

La supervivencia anual de pacientes con AB trasplantados ha progresado desde un 75% en los años 80 a más del 90% actualmente³.

La supervivencia del hígado trasplantado es de 81% en 5 años, 80% en 10 años y 77% en 20 años⁴.

• 6.2.1: Trasplante tras KPE

Tras KPE en un 60% de los pacientes se consigue un aumento de la depuración de ictericia y una mejora del flujo biliar, pero un 40% no presenta un drenaje correcto y por ello son derivados a trasplante antes del año de vida^{2,4}.

En un estudio retrospectivo⁸ con 13 pacientes que presentaban AB y que fueron sometidos a Kasai, se observó que el 64% derivó en trasplante hepático a la media de 16 meses. De estos pacientes un 56% presentaba cirrosis, un 33% lagunas biliares y colangitis recurrentes y un 1% fallo hepático. Se observó que las complicaciones de la operación son determinantes en la supervivencia del hígado nativo y el requerimiento del trasplante.

Numerosos autores recomiendan como primer tratamiento la KPE debido a que prologan la edad a la que reciben los pacientes el trasplante. Los resultados de trasplantes mejoran con la edad y se evitan los efectos nocivos de un trasplante en niños pequeños, como por ejemplo el tratamiento con glucocorticoides².

En un estudio realizado²² entre los años 2006 y 2014 en 150 niños con AB que fueron tratados en China con trasplante de hígado y a los cuales se les dividió en dos grupos, en función de si se habían sometido previamente a KPE, se observó que el procedimiento de Kasai podría mejorar significativamente la supervivencia sin trasplante y retrasa efectivamente el requerimiento de trasplante de hígado.

En una serie de estudios se observó la supervivencia del trasplante a 5 años en pacientes que fueron trasplantados antes y después de los dos años, demostrando que la supervivencia es de un 97,1% cuando el trasplante se realiza después de los dos años, frente al 93,8% de supervivencia cuando el trasplante se realiza antes de los dos años. Se concluyó que el trasplante a una edad más avanzada es mejor para la supervivencia del mismo³.

Las KPE con fallo hepático tardío tienen efecto protector en la supervivencia del trasplante dado que tiene un 55% menos de posibilidades de ser retrasplantados y un 84% menos de posibilidades de fallecer².

La KPE con fallo hepático precoz tiene un efecto negativo en la supervivencia del trasplante².

• 6.2.2: Trasplante como primera opción:

Varios autores consideran el trasplante como primera opción en casos con fallo hepático, malformación; sobretodo esplénicas y en atresia biliar asociada a CMV, dado que la KPE presenta mayor índice de fracaso².

Se basan en la mejoría de las técnicas de trasplantes, en una mortalidad similar y en que la supervivencia con hígado nativo a los 20 años es del 20%, por lo que un 80% de los pacientes con KPE requerirán trasplante².

Un estudio realizado durante 15 años en un solo centro de Taiwán²⁴ en 134 pacientes sometidos a trasplantes durante los años 2001 y 2015, observó el riesgo de complicaciones y mortalidad tras el trasplante. 21 pacientes (15, 7%) presentaron complicaciones biliares, de estos, 9 pacientes tuvieron complicaciones tempranas y 12 complicaciones tardías. La mortalidad fue de 5 pacientes (55,5%) en las complicaciones tempranas y 2 pacientes (16,6%) en las complicaciones tardías. Por lo que el desarrollo de complicaciones tempranas produce una disminución de la supervivencia.

7. CONCLUSIONES:

La atresia biliar es una enfermedad poco común que únicamente cursa en recién nacidos. Aunque en la última década se han mejorado las técnicas de diagnóstico, el diagnóstico precoz sigue siendo un factor positivo muy importante para el tratamiento y por ello es necesario implantar medidas de *screening*. Países asiáticos han sido los primeros en implantar dichas medidas, dado que la prevalencia es mayor, y con ello han conseguido el diagnóstico precoz en pacientes con atresia biliar, lo que es fundamental para que el tratamiento por KPE sea más efectivo y se consigan mejores resultados y una mayor supervivencia del hígado nativo. Esta medida debería incluirse en todos los países, aunque esto conlleve un elevado coste.

Diversos estudios avalan que la edad a la que la operación de Kasai da lugar a mejores resultados es a los 51-60 días de vida, pero aún hay que seguir con estudios y mejorar la técnica para evitar las complicaciones como las colangitis recurrentes, la fibrosis y la hipertensión portal e intentar prolongar lo máximo posible el hígado nativo del paciente, dado que el trasplante tiene mejor pronóstico a edades más avanzadas. El trasplante de donantes pediátricos es escaso, por lo que sería conveniente concienciar sobre la donación de órganos.

La experiencia de los cirujanos y las nuevas técnicas y avances científicos supondrán en el futuro un mejor pronóstico para estos pacientes con atresia biliar, aunque queda por estudiar y conocer mejor las causas de la enfermedad, para así de esta manera mejorar la supervivencia del hígado y la calidad de vida de los pacientes.

8. BIBLIOGRAFÍA:

1. Erlichman J, Loomes K. (2018) Causes of cholestasis in neonates and young adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>
2. Crehuet Gramatyka D, Navarro Rubio G. (2016) Manejo terapéutico de la atresia de vías biliares. *Rev Pediatr Aten Primaria*.18:e141-e147.
3. Erlichman J, Loomes K. (2018) Biliary atresia. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>
4. Ramonet M, Ciocca M, Alvarez F. (2014). Atresia biliar: una enfermedad grave. *Archivos argentinos de pediatría*, 112(6), 542-547.
5. García, M. Atresia de vías biliares, ausencia o bloqueo de los conductos para la bilis. Disponible en: <http://infogen.org.mx>
6. Pakarinen MP, Rintala RJ.(2011) Surgery of biliary atresia. *Scand J Surg*;100:49-53.
7. Crehuet Gramatyka D, Navarro Rubio G. (2016). Manejo terapéutico de la atresia de vías biliares. *Rev Pediatr Aten Primaria*;18:e141-e147.
8. Sáez J, Almeida J, Gana J, Vuletin J, Pattillo J. (2017). Seguimiento de pacientes con atresia biliar: cirugía tardía y desarrollo de lagunas biliares. *Revista chilena de pediatría*, 88(5), 629-634.
9. Remacha E, Muñoz G.(2010). Colestasis en el lactante. *Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Asociación Española de Pediatría; Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. Ergón S.A; 2ª edición. 177-87.
10. Asper S. Wang, M. (2015). *Pediatrics* ;136;el 663
11. Sanjiv Harpavat, Milton J. Finegold, Saul J.(2011). *Karpen Pediatrics*, 128;el428.
12. Kippes, I.(2015) La ecografía clínica permite visualizar la causa de la ictericia patológica en lactantes y niños. *Pediatric Integral*; XIX (3): 224.e1–224.e10
13. Guerlred M. (2017) ECRP for biliary disease in children. Disponible en Intranet
14. Beltran-Brown F.(2008) tratamiento quirúrgico de la atresia de las vías biliares extrahepáticas. *Pediatric Mex*; 29(2):114-6
15. Murase N, Hinoki A, Shirota C, Tomita H, Shimojima N, Sasaki H, Nio M, Tahara K, Kanamori Y, Shinkai M, Yamamoto H, Sugawara Y, Hibi T, Ishimaru T, Kawashima H, Koga H, Yamataka A, Uchida H. (2018). Multicenter, retrospective, comparative study of laparoscopic and open Kasai portoenterostomy in children with biliary atresia from Japanese high-volume centers. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. doi: 10.1002/jhbp.594.
16. Wong ZH, Davenport M.(2019).What Happens after Kasai for Biliary Atresia? A European Multicenter Survey. *Eur J pediatric Surgery*;29(1):1-6. doi: 10.1055/s-0038-1668146.
17. Bing L, Wei-Bing C, Xia H, Shun-Lin X, Feng-Nian Z, Shou-Qing W, Ye-Bo W.J Surg Res. (2019); Modifications to Expose Porta Hepatis for Laparoscopic Portoenterostomy Easier in Biliary Atresia. *J Surg Reg*; doi:10.1016/j.jss.2018.08.013.
18. Song Z, Dong R, Shen Z, Chen G, Yang Y, Zheng S. (2017)Surgical outcome and etiologic heterogeneity of infants with biliary atresia who received Kasai operation less than 60 days after birth. *Medicine (Baltimore)*;96(26):e7267. doi:10.1097/MD.0000000000007267.

19. Ihn, K., Na, Y., Ho, I.G.(2010). A periodic comparison of the survival and prognostic factors of biliary atresia after Kasai portoenterostomy: a single-center study in Korea. *Pediatr Surg Internat*;1-8. doi:10.1007
20. Ginström DA, Hukkinen M, Kivisaari R, Pakarinen MP.(2019) Cholangitis associated with biliary atresia: the central role and effective management of biliary lakes. *J Pediatr Gastroent Nutr*.Ene 4. doi: 10.1097.
21. D'Souza R, Grammatikopoulos T, Pradhan A.(2019). Acute-on-chronic liver failure in children with biliary atresia awaiting liver transplantation. *Pediatric Transplant*;00:e13339.
22. Li S, Ma N, Meng X, Zhang W, Sun C, Dong C, Wang K, Wu B, Gao W. (2018). *J Pediatric Surgery*. pii: S0022-3468(18)30491-3. Doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.07.022
23. Tyraskis A, Parsons C, Davenport, M.(2018). Glucocorticosteroids for infants with biliary atresia following Kasai portoenterostomy. *Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 5*. Art. N°;CD008735. doi: 10.1002/14651858.CD008735.pub3.
24. Hsiao CY, Ho CM, Wu YM, Ho MC, Hu RH, Lee PH.(2019). Biliary Complication in Pediatric Liver Transplantation: a Single-Center 15-Year Experience. *J Gastrointestinal Surgery*. doi: 10.1007/s11605-018-04076-x.