



Guía de Práctica Clínica

Evaluación del Lactante

con Ictericia Colestática

2009

Redactor: Dr. Colletti Pablo Ignacio

Miembros del ETI: Dr. Colletti Pablo Ignacio; Dra. García Graciela

Revisión Externa: Dr. Molini Walter Juan
Comité Docencia e Investigación.
Hospital Castro Rendon

Servicio de Pediatría
Hospital Castro Rendon

INDICE

INTRODUCCION.....	3
JUSTIFICACION.....	4
ALCANCE	4
OBJETIVO	4
POBLACION DIANA	4
POBLACION DE USUARIOS	4
PLANTEO DEL PROBLEMA	4
BENEFICIOS ESPERADOS	4
METODO	5
TABLA DE PREGUNTAS CLINICAS	6
RESUMEN DE PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES	7
SINTESIS DE LA EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES	8
ANEXO I – Algoritmo de evaluación del lactante icterico.....	12
REFERENCIAS	13

INTRODUCCION

La ictericia es una situación común durante las primeras semanas de vida de un recién nacido. Entre el 2,4 % y 15 % de los lactantes de dos semanas presentarán ictericia¹. Sabiendo que en la Provincia de Neuquén se producen casi diez mil nacimientos por año, tanto en el sistema público como privado de salud, hasta mil quinientos lactantes estarán ictericos a las dos semanas de vida.

El aumento de bilirrubina indirecta es la causa más frecuente de ictericia y está debida principalmente a la ictericia fisiológica y a la ictericia por leche materna. La ictericia colestática, caracterizada por el aumento de la bilirrubina conjugada en suero, es una condición mucho menos frecuente, aunque potencialmente seria, que indica disfunción hepatobiliar. La colestasis afecta a 1 de cada 2500 recién nacidos aproximadamente²⁻³. Las causas más frecuentes de colestasis neonatal son la atresia de vías biliares y la hepatitis neonatal. Otras causas se detallan en el cuadro 1.

La detección de los lactantes con colestasis resulta de vital importancia para poder implementar una estrategia de estudio del paciente, arribar a un diagnóstico etiológico lo más precozmente posible y proceder con la terapéutica adecuada. Abundante evidencia sugiere que la reparación precoz de la atresia de vía biliar con la cirugía de Kasai tiene mayor éxito mientras más temprano se realiza⁴⁻⁵⁻⁶. El diagnóstico precoz de otras enfermedades también se asocia a mejor sobrevida dado que la terapéutica implementada en el lactante puede prevenir el daño hepático⁷.

CUADRO 1. Causas de colestasis neonatal

Colestasis obstructiva
Atresia de vías biliares
Quiste de colédoco
Litiasis biliar
Síndrome de Alagille
Bilis espesa
Fibrosis quística
Colangitis esclerosante neonatal
Fibrosis hepática congénita/Enfermedad de Caroli
Colestasis hepatocelular
Hepatitis neonatal idiopática
Infección Viral
Citomegalovirus
HIV
Infección bacteriana
Infección urinaria
Sepsis
Sífilis
Desordenes metabólicos/Genéticos
Déficit de alfa 1 antitripsina
Tirosinemia
Galactosemia
Hipotiroidismo
Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva
Fibrosis quística
Panhipopituitarismo
Toxica/secundarias
Asociado a nutrición parenteral

JUSTIFICACION

La ictericia es una situación común durante las primeras semanas de vida de un recién nacido. La ictericia a predominio de bilirrubina indirecta es la causa más frecuente y está debida principalmente a la ictericia fisiológica y a la ictericia por leche materna. La ictericia colestática, caracterizada por el aumento de la bilirrubina conjugada en suero, es una condición mucho menos frecuente, aunque potencialmente seria, que indica disfunción hepatobiliar. La colestasis afecta a 1 de cada 2500 recién nacidos aproximadamente. Las causas más frecuentes de colestasis neonatal son la atresia de vías biliares y la hepatitis neonatal.

La detección precoz de los lactantes con colestasis resulta de vital importancia. Abundante evidencia sugiere que se logra mayor sobrevivencia de los pacientes con la implementación precoz y oportuna de la terapéutica adecuada.

ALCANCE

OBJETIVO

El objetivo de esta Guía de Práctica Clínica es generar recomendaciones basadas en evidencia de alta calidad, orientadas a disminuir la variabilidad en el uso de alternativas diagnósticas de esta patología y mejorar la precisión y oportunidad diagnóstica.

POBLACION DIANA

La población diana está constituida por los lactantes colestáticos mayores de dos semanas y menores de dos meses.

POBLACION DE USUARIOS

El uso de esta guía está dirigida principalmente a profesionales con actividad asistencial en hospitales de baja, mediana y alta complejidad del Sistema de Salud de la Provincia del Neuquén: médicos generales y pediatras.

PLANTEO DEL PROBLEMA

Se observa un inadecuado manejo del lactante colestático, con alto índice de derivación al especialista o a centros de mayor complejidad. Muchas veces el lactante es incompleta o incorrectamente estudiado en el lugar de origen, dando lugar a una pérdida de tiempo y de recursos. Si bien la colestasis del lactante es infrecuente, es común que se subestime el estudio del niño icterico, atribuyendo la ictericia a hiperbilirrubinemia indirecta y el diagnóstico es tardío.

BENEFICIOS ESPERADOS

Se espera que con la implementación de esta guía disminuya el número de pacientes que se derivan tardía, incorrecta o incompletamente estudiados al especialista o a centros de mayor complejidad. También se espera lograr disminuir la variabilidad de conductas en el manejo de los lactantes colestáticos que existe en la actualidad.

METODOLOGIA

Esta guía se elaboró a través de un proceso de adaptación de guías internacionales de elevada calidad, teniendo en cuenta los estándares metodológicos propuestos por la Colaboración AGREE (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe). Dichos estándares incluyen: la definición del alcance y objetivos de la guía, desarrollo y revisión por un equipo multidisciplinario, identificación sistemática de la evidencia científica, formulación explícita de las recomendaciones, claridad en la presentación de la guía y sus recomendaciones, aplicabilidad en el medio, actualización periódica e independencia editorial

Para la realización de la presente guía clínica se procedió a realizar una búsqueda bibliográfica en diversas bibliotecas virtuales (Lilacs, Cochrane, Pubmed). Se utilizaron los siguientes términos: ictericia, colestasis, bilirrubina, atresia vía biliar, ecografía, biopsia, GGT, lipoproteína X, aspirado duodenal, centellograma, ERCP, MRCP. La búsqueda se realizó tanto en español como en inglés.

Se seleccionaron guías clínicas, metaanálisis, revisiones sistemáticas y artículos originales. Se excluyeron aquellos artículos de los que no se pudo obtener el texto completo y aquellos que eran simples revisiones bibliográficas del tema o presentación de casos.

Para los niveles de evidencia y los grados de recomendación de la presente guía clínica se utilizaron los criterios SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network).

NIVELES DE EVIDENCIA

- **1++** Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
- **1+** Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
- **2++** Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo, y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
- **2+** Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
- **3** Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
- **4** Opinión de expertos.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

- **A** Al menos un Metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la Guía; o un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
- **B** Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicables a la población diana de la Guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ ó 1+.
- **C** Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2 + directamente aplicables a la población diana de la Guía que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2 ++.
- **D** Evidencia de nivel 3 ó 4; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

TABLA DE PREGUNTAS CLINICAS

1	¿A que pacientes con ictericia se debe estudiar?
2	¿Son útiles la GGT y la lipoproteína X en la evaluación de la colestasis neonatal?
3	¿Es útil el aspirado duodenal en la evaluación de la colestasis neonatal?
4	¿Es útil la ecografía en la evaluación de la colestasis neonatal?
5	¿Es útil el centellograma en la evaluación de la colestasis neonatal?
6	¿Son útiles la MRCP y la ERCP en la evaluación de la colestasis neonatal?
7	¿Es útil la biopsia hepática en la evaluación de la colestasis neonatal?

RESUMEN DE PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES

1	<p><u>¿A que pacientes con ictericia se debe estudiar?</u></p> <p>Se recomienda que todo lactante icterico a las 2 semanas de vida sea evaluado para colestasis mediante la medición de bilirrubinemia total y directa en suero. Sin embargo, en un niño sano, alimentado a pecho exclusivamente, sin coluria ni acolia, la evaluación de la ictericia puede demorarse hasta la tercer semana de vida.</p> <p>Grado de Recomendación C</p> <p>Reevaluar a todo lactante que una vez estudiado y tratado persiste icterico a pesar de un correcto manejo de la patología inicial.</p> <p>Grado de Recomendación D</p>
2	<p><u>¿Son útiles la GGT y la lipoproteína X en la evaluación de la colestasis neonatal?</u></p> <p>La GGT y la lipoproteína X no están recomendadas en la evaluación de un lactante colestático.</p> <p>Grado de Recomendación C</p>
3	<p><u>¿Es útil el aspirado duodenal en la evaluación de la colestasis neonatal?</u></p> <p>El aspirado duodenal no se recomienda de rutina en la evaluación de un lactante colestático, aunque puede ser útil en situaciones en donde no se dispone de otros métodos diagnósticos.</p> <p>Grado de Recomendación A</p>
4	<p><u>¿Es útil la ecografía en la evaluación de la colestasis neonatal?</u></p> <p>La ecografía esta recomendada en la evaluación de un lactante colestático.</p> <p>Grado de Recomendación A</p>
5	<p><u>¿Es útil el centellograma en la evaluación de la colestasis neonatal?</u></p> <p>El centellograma no se recomienda de rutina en la evaluación de un lactante colestático, aunque puede ser útil en situaciones en donde no se dispone de otros métodos diagnósticos.</p> <p>Grado de Recomendación A</p>
6	<p><u>¿Son útiles la MRCP y la ERCP en la evaluación de la colestasis neonatal?</u></p> <p>La MRCP y la ERCP no se recomiendan de rutina en la evaluación de un lactante colestático, aunque la ERCP puede ser útil en manos experimentadas.</p> <p>Grado de Recomendación C</p>
7	<p><u>¿Es útil la biopsia hepática en la evaluación de la colestasis neonatal?</u></p> <p>La biopsia hepática está recomendada para la mayoría de los lactantes colestáticos de causa desconocida.</p> <p>Grado de Recomendación A</p>

SINTESIS DE LA EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES

1 ¿A que pacientes con ictericia se debe estudiar?

EVALUACION DEL LACTANTE ICTERICO

La valoración del estado general del niño nos permitirá distinguir si se trata de un niño agudamente enfermo (sepsis, infección) o no y si requiere atención médica inmediata o puede procederse con la evaluación de la colestasis.

La anamnesis y el examen físico nos permitirán obtener mayor información sobre el paciente. Se deben recabar datos en relación a enfermedades maternas durante el embarazo, antecedentes de hermanos enfermos y/o fallecidos (que puedan orientarnos a errores congénitos del metabolismo y/o enfermedades genéticas) y sobre cosanguinidad. Se debe tener en cuenta el peso de al nacer, la curva de progresión de peso del niño, actitud y tolerancia alimentaria. Otros datos importantes incluyen la eliminación de meconio, la presencia de vómitos, masas abdominales, los antecedentes perinatólogicos (infecciones, nutrición parenteral, drogas, hipoglucemia).

No existe ningún test que pueda predecir que lactante se pondrá icterico. Por lo tanto, la detección de la ictericia depende del criterio clínico del médico así como de la observación por parte de los padres. Tanto la valoración subjetiva de la ictericia como el reconocimiento de heces pálidas y orinas oscuras son métodos imperfectos de detección de colestasis.

La presencia de heces acólicas persistentes tiene una alta especificidad para detectar patología. Sin embargo se ha observado que la atresia de vías biliares puede tener heces coloreadas y que en otras enfermedades colestáticas el color de la materia fecal es variable⁸. Una escala colorimétrica para valoración del color de las heces ha mejorado la sensibilidad de la detección de obstrucción de la vía biliar⁹.

No se encontró bibliografía que hable de la sensibilidad o especificidad de la orina colúrica para detección de enfermedad colestática.

Si bien sólo 1 de cada 60 a 375 lactantes con ictericia tendrán colestasis a las dos semanas de vida, y dado que los siguientes controles pediátricos ocurren recién al mes de vida, se sugiere el estudio de todo lactante icterico con dos semanas de vida. En un niño sano, alimentado a pecho exclusivamente, sin coluria ni acolia, la evaluación de la ictericia puede demorarse hasta la tercera semana de vida¹⁰.

Se recomienda que todo lactante icterico a las 2 semanas de vida sea evaluado para colestasis mediante la medición de bilirrubinemia total y directa en suero. Sin embargo, en un niño sano, alimentado a pecho exclusivamente, sin coluria ni acolia, la evaluación de la ictericia puede demorarse hasta la tercer semana de vida.

Grado de Recomendación C

EVALUACION DEL LACTANTE CON COLESTASIS

Se define colestasis como un valor de bilirrubina conjugada mayor de 1.0 mg/dL si el valor de bilirrubinemia total es menor de 5 mg/dL, o si el valor de bilirrubinemia directa representa más del 20% de la bilirrubinemia total si esta es mayor de 5 mg/dL. La evaluación subsiguiente del lactante colestático es de cierta urgencia. Dado que la atresia de vías biliares es una posible causa de colestasis, el objetivo del manejo es realizar una completa evaluación diagnóstica, o por lo menos excluir atresia de vía biliar, entre los 45 y 60 días de vida.

Distintos métodos complementarios han sido utilizados para la evolución del lactante colestático. Estos se pueden dividir en tres grandes grupos: exámenes de laboratorio específicos, estudios por imágenes y anatomía patológica.

Exámenes de laboratorio

En este apartado se mencionan algunos exámenes específicos que han sido utilizados para evaluar a un lactante colestáticos. No se mencionaran exámenes complementarios generales que deben ser solicitados para descartar otras etiologías (hemograma, glucemia, estado ácido-base, screening neonatal, etc.)

2 ¿Son útiles la GGT y la lipoproteína X en la evaluación de la colestasis neonatal?

La **Gamma-Glutamil-Transferasa (GGT)** ha sido utilizada para distinguir entre atresia de vía biliar y hepatitis neonatal. La variabilidad de resultados obtenidos hace dificultosa su interpretación. El grado de elevación de la GGT no es útil para discernir la etiología de la colestasis. Un estudio mostró que la GGT se eleva en la colestasis y que esta elevación es mayor en la colestasis extrahepática en comparación con la colestasis intrahepática. La GGT no mostró ser superior a la Fosfatasa Alcalina (FAL) en la evaluación de la enfermedad colestática¹¹. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, la baja especificidad que tiene la GGT para detectar enfermedad hepatobiliar, pues elevaciones de GGT pueden observarse en pancreatitis, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes e infarto agudo de miocardio.

La **Lipoproteína X** es una proteína que puede hallarse en el suero de los pacientes con colestasis. Si bien se halla frecuentemente citada en varios artículos médicos, no permite la discriminación entre patología extrahepática o intrahepática¹². Es un estudio que ha caído en desuso. Los pocos estudios sobre Lipoproteína-X son de baja calidad y sugieren que posee una baja sensibilidad y especificidad para diferenciar entre atresia de vía biliar y hepatitis neonatal¹³.

La GGT y la lipoproteína X no están recomendadas en la evaluación de un lactante colestático.

Grado de Recomendación C

3 ¿Es útil el aspirado duodenal en la evaluación de la colestasis neonatal?

El **aspirado duodenal** es un examen que consiste en la aspiración del contenido duodenal mediante una sonda. Un test positivo para obstrucción del a vía biliar es aquel en que la concentración de bilirrubina del aspirado duodenal no es mayor que la concentración de bilirrubina plasmática. Es un examen con una sensibilidad similar a la del centellograma para detectar atresia biliar¹⁴. Es relativamente simple de realizar, poco invasivo y puede resultar una alternativa al centellograma en aquellos lugares en que este último no está disponible.

El aspirado duodenal no se recomienda de rutina en la evaluación de un lactante colestático, aunque puede ser útil en situaciones en donde no se dispone de otros métodos diagnósticos.

Grado de Recomendación A

Imágenes

4 ¿Es útil la ecografía en la evaluación de la colestasis neonatal?

La **ecografía** es útil para identificar anomalías anatómicas. La ausencia de vesícula biliar (o una muy pequeña) pueden sugerir atresia biliar, pero la baja sensibilidad reportada en algunos estudios indica que no puede utilizarse para descartar este diagnóstico. Un grosor mayor a 4 mm. de la pared anterior de la vena portal derecha define al signo del cordón triangular¹⁵. Varios reportes de sensibilidad y especificidad respecto al signo del cordón triangular sugieren que la ecografía es útil para el diagnóstico de atresia de vías biliares¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸. El único punto reportado contra la ecografía es el hecho de ser un método operador-dependiente.

La ecografía esta recomendada en la evaluación de un lactante colestático.

Grado de Recomendación A

5 ¿Es útil el centellograma en la evaluación de la colestasis neonatal?

El **centellograma radioisotópico** ha sido utilizado para el estudio del lactante colestático. Consiste en la inyección de material radioactivo por vía endovenosa y la posterior visualización de la eliminación del mismo a la luz intestinal. La no eliminación de material radioactivo orienta a pensar en obstrucción anatómica. En los estudios revisados se observa gran variabilidad en cuanto a material radioisotópico y criterios diagnósticos utilizados. No se halló ningún estudio que compare al centellograma con la biopsia hepática. En los estudios disponibles, la sensibilidad del centellograma es alta para diagnóstico de atresia de vía biliar. Prácticamente todos los pacientes con obstrucción biliar completa no excretan material radioactivo a la luz intestinal. La especificidad, en cambio, es más baja. Muchos pacientes sin alteración anatómica no eliminaran material radioactivo a la luz intestinal¹⁹. El centellograma es un estudio costoso y que conlleva tiempo para su realización. Puede ser de utilidad para la evaluación del lactante con colestasis, aunque no se recomienda de rutina.

El centellograma no se recomienda de rutina en la evaluación de un lactante colestático, aunque puede ser útil en situaciones en donde no se dispone de otros métodos diagnósticos.

Grado de Recomendación A

6 ¿Son útiles la MRCP y la ERCP en la evaluación de la colestasis neonatal?

Hay pocos estudios (y con poca cantidad de pacientes cada uno) que hayan estudiado la **colangiografía resonancia (MRCP)** como método diagnóstico en el lactante colestático. Si bien los resultados son esperanzadores, no pueden aún sacarse conclusiones firmes en relación con su utilidad. Algo similar ocurre con la **Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP)**. La evidencia disponible es escasa. La sensibilidad y especificidad reportadas son excelentes, aunque diversos estudios muestran que en casi el 10 % de los pacientes no se logra canular la vía biliar o no se logra una adecuada observación. No hay estudios que demuestren que la implementación de ERCP altere el diagnóstico final del lactante colestático. Al momento no pueden recomendarse la MRCP y la ERCP de rutina en el manejo de un paciente con colestasis.

La MRCP y la ERCP no se recomiendan de rutina en la evaluación de un lactante colestático, aunque la ERCP puede ser útil en manos experimentadas.

Grado de Recomendación C

Anatomía patológica

7 ¿Es útil la biopsia hepática en la evaluación de la colestasis neonatal?

Brough y Bernstein demostraron la utilidad de la **biopsia percutánea de hígado** para el diagnóstico de atresia de vía biliar y establecieron criterios diagnósticos que aún hoy están en vigencia²⁰. La sensibilidad y especificidad reportadas fueron de 99 y 92 % respectivamente. En el 93.7 % de los pacientes se logró el diagnóstico con la biopsia. En los 10 pacientes en los que se erró el diagnóstico, en ningún caso se obvio el diagnóstico de atresia de vía biliar.

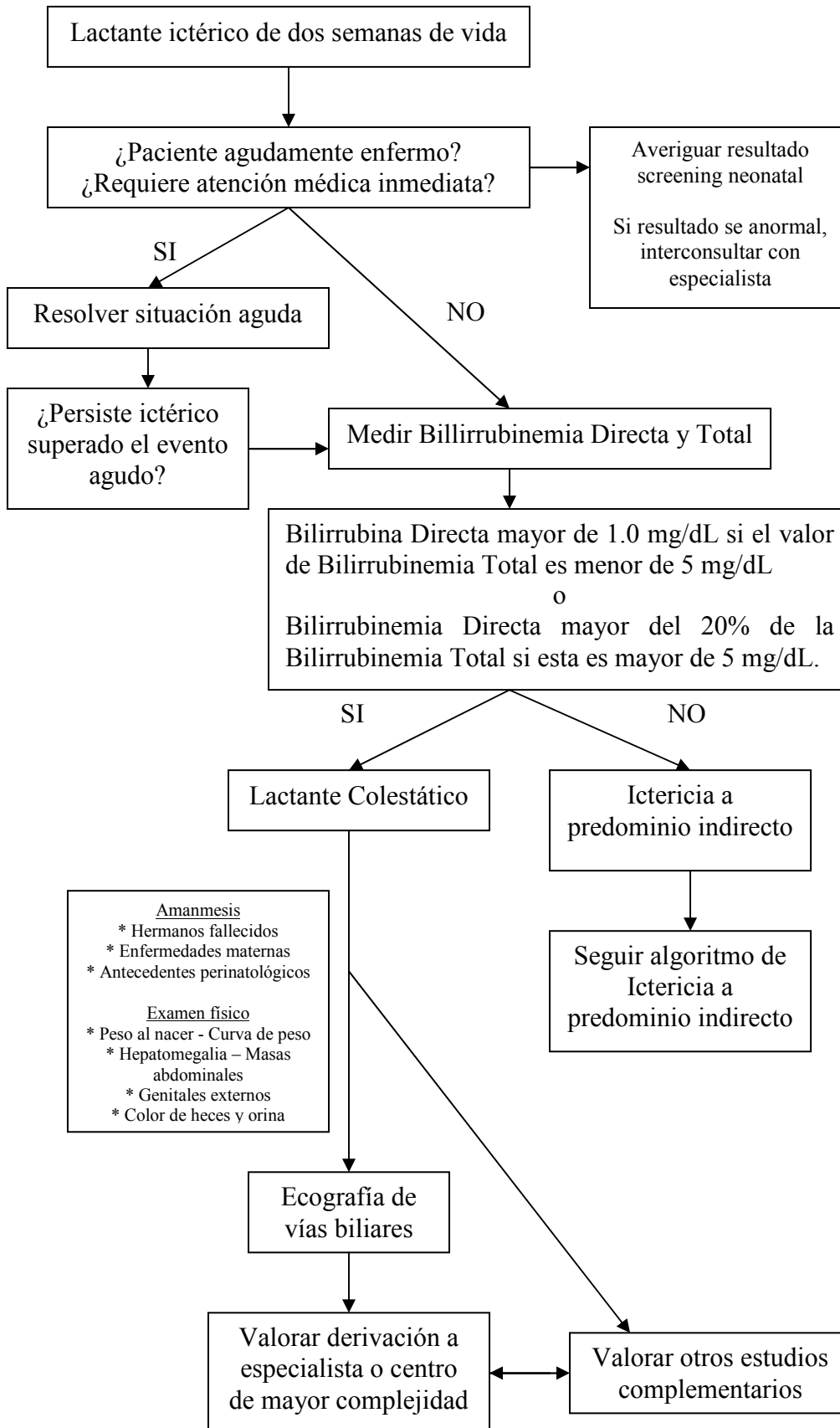
Estudios posteriores de mejor calidad que utilizaron los criterios de Brough y Bernstein demostraron también buenas sensibilidad y especificidad.

Debe tenerse presente que la enfermedad colestática neonatal es algo dinámico, pudiendo tener expresividad variable según el tiempo transcurrido. Biopsias hepáticas obtenidas en estadios tempranos de la atresia de vía biliar pueden resultar indistinguibles de la hepatitis neonatal. Si la biopsia arroja resultados no concluyentes y fue hecha de antes de las seis semanas de vida, debería considerarse la posibilidad de repetir la misma²¹.

La biopsia hepática está recomendada para la mayoría de los lactantes colestáticos de causa desconocida.
--

Grado de Recomendación A

ANEXO I – Algoritmo de evaluación del lactante icterico



REFERENCIAS

- 1 Kelly DA, Stanton A. Jaundice in babies: implications for community screening for biliary atresia. *BMJ* 1995;310:1172-3.
- 2 - Dick MC, Mowat AP. Hepatitis syndrome in infancy: an epidemiologic survey with 10-year follow up. *Arch Dis Child* 1985;60:512-6.
- 3 - Balistreri WF. Neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1985;106:171-84.
- 4 - Chardot C, Carton M, Spire-Benelac N, et al. Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia? *J Pediatr* 2001;138:224-8.
- 5 - Mieli-Vergani G, Howard ER, Portman B, et al. Late referral for biliary atresia—missed opportunities for effective surgery. *Lancet* 1989;1:421-3.
- 6 - Mowat AP, Davidson LL, Dick MC. Earlier identification of biliary atresia and hepatobiliary disease: selective screening in the third week of life. *Arch Dis Child* 1995;72:90-2.
- 7 - Psacharopoulos HT, Mowat AP, Cook PJJ, et al. Outcome of liver disease associated with α -1-antitrypsin deficiency (PiZ): implications for genetic counseling and antenatal diagnosis. *ArchDis Child* 1983;58:882-7.
- 8 - Burton EM, Babcock DS, Heubi JE, et al. Neonatal jaundice: clinical and ultrasonographic findings. *South Med J* 1990;83:294-302.
- 9 - Matsui A, Dodoriki M. Screening for biliary atresia. *Lancet* 1995; 345:1181
- 10 - American Academy of Pediatrics Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994;94:558-65
- 11 - K Chand, S Thakur. Significance of serum gamma glutamyl transpeptidase in cholestatic jaundice. *Indian Journal of Medical Science*; 1997; Vol 51; Issue 8; 270-4
- 12 - S Narayanan. Biochemistry and clinical relevance of lipoprotein X. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, Vol 14, Issue 5, 371-374
- 13 - Deutsch J, Kurz R, Muller WD, Becker H. Lipoprotein X, gamma-glutamyltranspeptidase and biliary atresia. *Eur J Pediatr* 1987;146:313-4.
- 14 - I. Meisheri, L. Kasat, Anil Kumar, G. Bahety, V. Sawant, P. Kothari . Duodenal intubation and test for bile - a reliable method to rule out biliary atresia. *Pediatric Surgery International* Vol 18, Numbers 5-6; july 2002; 392-395
- 15 - Lee HJ, Lee SM, Park WH, Choi SO. Objective criteria of triangular cord sign in biliary atresia on US scans. *Radiology*. 2003 Nov;229(2):395-400.
- 16 - 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.
- 17 - Tan Kendrick AP, Phua KB, Ooi BC, et al. Making the diagnosis of biliary atresia using the triangular cord sign and gallbladder length. *Pediatr Radiol* 2000;30:69-73.
- 18 - Kotb MA, Kotb A, Sheba MF, et al. Evaluation of the triangular cord sign in the diagnosis of biliary atresia. *Pediatrics* 2001;108:416-20.
- 19 - Esmaili, Javad; Izadyar, Sina; Karegar, Iraj; Gholamrezanezhad, Ali. Biliary atresia in infants with prolonged cholestatic jaundice: diagnostic accuracy of hepatobiliary scintigraphy. *Abdominal Imaging*, Volume 32, Number 2, April 2007 , pp. 243-247(5)
- 20 - Brough AJ, Bernstein J. Conjugated hyperbilirubinemia in early infancy: a reassessment of liver biopsy. *Hum Pathol* 1974;5:507-16.
- 21 - Landing BH, Wells TR, Ramicone E. Time course of the intrahepatic lesion of extrahepatic biliary atresia: a morphometric study. *Pediatr Pathol* 1985;4:309-19.