



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
“DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”**

TÍTULO

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON COLESTASIS
CRÓNICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE ALAGILLE EN EL
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA

JESSICA ESTEFANÍA GUERRA GONZÁLEZ

TUTOR:

DRA. MARCELA CERVANTES GARDUÑO

**MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ
GARZA C.M.N. LA RAZA**

NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: R-2022-3502-073

CIUDAD DE MÉXICO, 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3302
HOSPITAL GENERAL DR. GALDENCO GONZALEZ GARZA, CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFOPRO 88 02 04 002 003
Registro CONSDETILA CONSDETICA 60 023 827 2657181

Fecha Viernes, 04 de septiembre de 2022

Dra. Marcela Cervantes Garduño

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON COLESTASIS CRÓNICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE ALAGILLE EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional
R-2022-3502-073

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Guillermo Castaño Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3302

Ingente

IMSS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3502 con número de registro 18 CI 09 002 001 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017101.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

FECHA Miércoles, 08 de febrero de 2023.

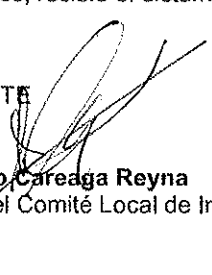
Dra. Marcela Cervantes Garduño
P R E S E N T E

Le notifico que su INFORME TÉCNICO DE SEGUIMIENTO, el cual tiene un estado actual de **Terminado**, correspondiente al protocolo de investigación con título:

CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON COLESTASIS CRÓNICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE ALAGILLE EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

fue sometido a evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud y de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, recibió el dictamen de **A P R O B A D O**.

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Careaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

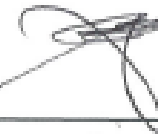
**CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON COLESTASIS
CRÓNICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE ALAGILLE EN EL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**



DRA. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
IMSS UMAE CMN LA RAZA
HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA



DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMÍREZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA
IMSS UMAE CMN LA RAZA
HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA



DRA. MARCELA CERVANTES GARDUÑO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA PEDIÁTRICA
IMSS UMAE CMN LA RAZA
HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA



DRA. JESSICA ESTEFANÍA GUERRA GONZÁLEZ
MÉDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRÍA
IMSS UMAE CMN LA RAZA
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

ÍNDICE	
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
MARCO TEÓRICO	8
Definición y clasificación de la enfermedad hepática colestásica	8
Definición de la enfermedad hepática colestásica	8
Clasificación de la colestasis	8
FISIOPATOLOGÍA DE LA COLESTASIS	9
ETIOLOGÍA DE LA COLESTASIS PEDIÁTRICA	9
Factores de riesgo para la colestasis pediátrica	10
DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA COLESTASIS PEDIÁTRICA	10
SÍNDROME DE ALAGILLE COMO CAUSA DE COLESTASIS PEDIÁTRICA 11	
Características generales del síndrome de Alagille	11
Fisiopatología de la colestasis en el síndrome de Alagille	13
Factores de riesgo del síndrome de Alagille	14
JUSTIFICACIÓN	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
OBJETIVOS	16
OBJETIVO GENERAL	16
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
HIPÓTESIS	17
MATERIAL Y MÉTODOS	17
TIPO DE ESTUDIO	17
CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	17
SEDE DEL ESTUDIO	17
POBLACIÓN DEL ESTUDIO	18
TAMAÑO DE LA MUESTRA	18
SELECCIÓN DE LA MUESTRA	18
CRITERIOS DE SELECCIÓN	18
Criterios de inclusión	18
Criterios de exclusión	18

Criterios de eliminación	18
VARIABLES	19
DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO	23
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	24
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	25
RECURSOS HUMANOS	25
RECURSOS MATERIALES	26
RECURSOS FINANCIEROS	26
FACTIBILIDAD	26
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES	41
BIBLIOGRAFÍA	42
ANEXOS	44
Anexo I. Tablas de crecimiento e IMC	44
Anexo II. Características Clínicas Síndrome de Alagille	47
Anexo III. Solicitud de excepción de carta de consentimiento informado	48
Anexo IV. Hoja de recolección de datos	50

RESUMEN.

Caracterización de los pacientes pediátricos con colestasis crónica para el diagnóstico de Síndrome de Alagille en el Centro Médico Nacional La Raza.

Introducción. Las enfermedades por colestasis son una causa importante de morbilidad y mortalidad en la etapa neonatal. Dentro de su etiología, se incluyen una amplia variedad de trastornos congénitos y adquiridos, destacando el síndrome de Alagille (SA), una condición genética autosómica dominante multisistémica con manifestaciones clínicas que van desde una presentación subclínica hasta una condición potencialmente mortal, con una tasa de mortalidad de hasta el 10%. Los factores de riesgo para su diagnóstico en pacientes con colestasis y su presentación clínica han sido escasamente evaluados en nuestro centro.

Metodología. Se determinaron las características clínicas presentes para el diagnóstico de SA en población pediátrica evaluada por colestasis crónica en el Centro Médico Nacional (CMN) La Raza, a través de un estudio analítico, observacional, transversal y retrospectivo. Se incluyeron pacientes menores de 18 años, ambos sexos, en el periodo entre 2017 y 2022. Se excluyeron aquellos con causas obstructivas, sistémicas o extrahepáticas. Se recabaron las principales características clínicas, y se contrastaron por medio de estadística inferencial. Una $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa.

Resultados. El estudio incluyó a 23 pacientes con antecedente de colestasis neonatal con reporte de hipoplasia de los conductos biliares, sin embargo, únicamente 20 pacientes cumplieron con 3 de 5 criterios mayores para el diagnóstico clínico del Síndrome de Alagille. En todos los pacientes con diagnóstico de síndrome de Alagille se encontraron ictericia, dismorfias faciales, mientras que un 83% presentó embriotoxón posterior, un 44% presentó estenosis de la arteria pulmonar y un 89% presentó vértebras en alas de mariposa

Conclusiones. El conocer la frecuencia de las características clínicas presentes en los pacientes con síndrome de Alagille nos permiten hacer un diagnóstico temprano, sin necesidad de una biopsia o una determinación de mutaciones genéticas para tener un impacto favorable en la calidad de vida de los pacientes que presenten criterios tanto mayores como menores.

ABSTRACT

Characterization of pediatric patients with chronic cholestasis for the diagnosis of Alagille Syndrome at CMN La Raza

Introduction. Cholestatic diseases are an important cause of morbidity and mortality in the neonatal stage. A wide variety of congenital and acquired disorders are included, such as Alagille Syndrome (SA), a multisystemic autosomal dominant genetic condition with clinical manifestations ranging from a subclinical presentation to a life-threatening condition, with a rate of mortality up to 10%. The risk factors for its diagnosis in patients with cholestasis and its clinical presentation have been poorly evaluated in our center.

Methodology. The clinical characteristics present for the diagnosis of SA in a pediatric population evaluated for chronic cholestasis at CMN La Raza were determined through an analytical, observational, cross-sectional and retrospective study. Patients under 18 years, both sexes, in the period between 2017 and 2022 were included. Those with obstructive, systemic or extrahepatic causes were excluded. The main clinical characteristics were collected and contrasted by means of inferential statistics. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results. The study included 23 patients with a history of neonatal cholestasis with a report of bile duct hypoplasia, however, only 20 patients fulfil 3 of 5 major criterias for the clinical diagnosis of Alagille Syndrome. Jaundice and facial dysmorphism were found in all patients diagnosed with Alagille Syndrome, while 83% presented embryotoxon, 44% presented pulmonary artery stenosis, and 89% presented butterfly-shaped vertebrae.

Conclusions. Knowing the frequency of the clinical characteristics present in patients with Alagille Syndrome allows us to make an early diagnosis, without the need for a biopsy or determination of genetic mutations to have a favorable impact on the quality of life of patients who present major and minor criteria.

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA COLESTÁSICA

Definición de la enfermedad hepática colestásica

La colestasis es un proceso en el que existe una alteración del flujo biliar, con evidencia histológica de depósito de pigmentos biliares en los hepatocitos y conductos biliares, y aumento de la concentración sérica de los productos excretados en la bilis.¹⁻³ Los criterios clínicos que definen la colestasis son el aumento de la bilirrubina directa (BD) >1 mg/dL o >20 % de la bilirrubina total (BT),^{2,4} y la elevación sérica de ácidos biliares, que suelen acompañarse de datos de ictericia patológica:

- Ictericia de inicio en las primeras 24 horas de vida,
- Ictericia asociada a síntomas de colestasis: coluria, hipocolia, acolia,
- BT que aumenta >5 mg/dL/día,
- BT en el recién nacido a término >13 mg/dL, y en el pretérmino >15 mg/dL,
- Ictericia prolongada, >14 días en el recién nacido a término y >21 días en el pretérmino.²

La colestasis afecta a uno de cada 2,500 recién nacidos;^{2,4} se debe sospechar en todo lactante con ictericia después de la segunda semana de vida o en caso de acolia, coluria o hepatomegalia.⁴

Clasificación de la colestasis

De acuerdo con su origen estructural, la colestasis puede ser intrahepática o extrahepática: la primera es más frecuente y puede ser debida a infecciones, malformaciones de la vía biliar, endocrinopatías, trastornos genéticos/metabólicos, toxinas y exposición a drogas;^{1,4} mientras que la colestasis de origen extrahepático puede deberse principalmente a malformaciones como atresia de vías biliares y quiste de colédoco.⁴

Por su etiología, la colestasis puede ser infecciosa, obstructiva, metabólica, sindromática o multifactorial (prematurez, uso de nutrición parenteral, ayuno, cardiopatía, cirugía, hipoxia, medicamentos, hemólisis, etc.).²

FISIOPATOLOGÍA DE LA COLESTASIS

La colestasis puede originarse por trastornos en la excreción y afectación hepatocelular, por alteraciones en el flujo biliar; secundario a afección del canalículo, de la vía biliar extrahepática o hepatocelular por disfunción metabólica, incluso por alteración del transporte o la embriogénesis.⁴

Aquellos casos debidos a infección pueden responder a la acción directa colestásica de toxinas bacterianas (en gramnegativos, principalmente *E. coli*), por liberación de citoquinas como interleucina (IL) 1 y factor de necrosis tisular (TNF) α que disminuyen el transporte y son fibrogénicos, o bien por compromiso directo al hígado.²

La nutrición parenteral (NPT) con uso por más de 15 días puede llevar a colestasis por interrupción de la circulación entero-hepática en el ayuno, que lleva a disminución de la producción y secreción de ácidos biliares; asimismo, causa disminución de la contracción de la vesícula biliar y disminución de la producción de hormonas intestinales como la colecistoquinina; la NPT además tiene componentes tóxicos como los fitosteroles, que favorecen la colestasis, y componentes lipídicos, que favorecen la liberación de leucotrienos B₄ que son proinflamatorios.²

Los fenómenos que subyacen a las distintas etiologías de la colestasis resultan en la retención de sales biliares, bilirrubina y lípidos en el hígado.⁴ Una importante proporción de pacientes desarrolla enfermedad colestásica crónica, en la que suele desarrollarse malnutrición, debido a la importante reducción de la absorción de grasas dependiente de ácidos biliares y debido también a la cirrosis desencadenada por el daño celular.¹ La retención de ácidos biliares en las células causa daño celular significativo, pudiendo progresar a disfunción hepática crónica y necesidad de trasplante hepático o la muerte.²

ETIOLOGÍA DE LA COLESTASIS PEDIÁTRICA

Se conocen múltiples causas, pero la principal es la atresia de vías biliares (25-55 %), seguida por las alteraciones genéticas monogénicas (10-20 %), las infecciones (12 %), las enfermedades metabólicas (4.4 %), y otras causas infrecuentes, e

incluso en la colestasis neonatal idiopática las causas pueden ser no determinadas.⁴

Factores de riesgo para la colestasis pediátrica

Se han identificado múltiples factores asociados con el desarrollo de colestasis. Los antecedentes heredofamiliares incluyen la endogamia y la consanguinidad, la colestasis neonatal en padres o hermanos y los abortos. Los antecedentes perinatales conocidos son el quiste de colédoco y la colelitiasis, así como la colestasis gestacional, las infecciones maternas, la edad gestacional, y el bajo peso para la edad gestacional. Asimismo, otras enfermedades, como las infecciones, las metabolopatías, la ceguera, la sordera, la cirugía abdominal, las dismorfias y la atresia de vías biliares, son otros factores conocidos.⁴

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA COLESTASIS PEDIÁTRICA

El estudio inicial incluye la determinación de la concentración de bilirrubina total, bilirrubina directa y bilirrubina indirecta; además del perfil hepático, que incluya aspartato aminotransferasa (AST) y aspartato alaninotransferasa (ALT), gammaglutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina, albúmina e índice internacional normalizado (INR). Tras descartar la atresia de vías biliares, deben identificarse infecciones por el complejo TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simple y VIH), hepatitis B o C, bacterias y hongos. Seguimiento de la búsqueda de la deficiencia de alfa 1-antitripsina o lipasa ácida, fibrosis quística y enfermedades de atesoramiento (glucogenosis, Wolman, Gaucher).⁴

Los trastornos metabólicos, genéticos y mitocondriales requieren de la determinación de las concentraciones de amonio, perfil tiroideo, tamiz metabólico ampliado, aminoácidos séricos, ácidos orgánicos, succinil-acetona y sustancias reductoras en orina, acilcarnitina, ácidos biliares séricos y lactato. Para el estudio de patologías autoinmunes se cuenta con el estudio de inmunoglobulina G, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti músculo liso (SMA), anti LKM1 y biopsia hepática. Para la enfermedad de Wilson deberán estudiarse la ceruloplasmina sérica y el cobre en orina de 24 horas, la evaluación oftalmológica y biopsia hepática. Finalmente se cuenta con secuenciación genética para

etiologías poco frecuentes, como colestasis intrahepática familiar progresiva, síndrome de Alagille, colangitis esclerosante, entre otras.⁴

El tratamiento de la colestasis incluye el manejo de sostén y el manejo de la causa, cuando esta pueda ser resuelta. El tratamiento base en pacientes con colestasis crónica es la suplementación dietética adecuada, asociando el uso de suplementos de vitaminas en una dieta que además sea hipercalórica, normoproteica, normograsa.²

Para favorecer el flujo biliar se dispone de medicamentos como el ácido ursodesoxicólico (AUDC), que es de primera elección y tiene efecto citoprotector y estabilizador de la membrana del hepatocito, al aumentar los ácidos biliares hidrofílicos que desplazan a los hidrofóbicos que son hepatotóxicos,² además de que disminuye el prurito, que suele afectar de forma importante a los pacientes.^{5,6}

También se han utilizado fenobarbital y resincolestiramina, pero tienen algunas limitaciones, ya que el primero aumenta el flujo biliar independiente de las sales biliares y no es claro si su principal efecto es sobre el flujo biliar o el efecto sedante, mientras que la colestiramina bloquea la absorción de sales biliares e interrumpe la circulación entero hepática, pero la dosis requerida para dicho efecto es muy alta y no es bien tolerada por recién nacidos.² El ácido ursodesoxicólico, un fármaco que recién se encuentra en estudios de fase 3 en menores de edad, es similar al AUDC, que induce la secreción de bicarbonato en la bilis y es resistente a la conjugación; disminuye la secreción de fosfolípidos y colesterol de los ácidos biliares en la bilis.⁷

SÍNDROME DE ALAGILLE COMO CAUSA DE COLESTASIS PEDIÁTRICA

Características generales del síndrome de Alagille

El síndrome de Alagille (SA) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, caracterizada por escasez progresiva de conductos interlobulillares, es una condición multisistémica con displasia arteriohepática,^{2,5} hay angiogénesis y morfogénesis vascular aberrantes.⁸ Es también llamado síndrome de Watson Alagille, es la principal forma sindrómica de colestasis intrahepática crónica.^{9,10} Tiene una incidencia estimada de uno por cada 30,000-70,000 recién nacidos.⁴

Fue descrita por primera vez por Alagille en 1969, y reportada de forma subsecuente por Watson y Miller en 1973.¹¹ Anteriormente se consideraba una enfermedad hepática, pero los estudios moleculares han demostrado que la afectación hepática es variable, incluida la ausencia de enfermedad hepática.⁵ El compromiso hepático se caracteriza por colestasis crónica en cerca del 95 % de los casos,¹² que suele ser evidente en el primer año de vida y muchos niños son evaluados desde la primera semana de vida por cursar con hiperbilirrubinemia conjugada e ictericia escleral.¹³

La severidad de la enfermedad es variable, los síntomas pueden ser desde moderados imperceptibles hasta graves.¹⁴ En general el SA suele expresarse clínicamente con ictericia, acolia, prurito, xantomas, talla baja, hipertelorismo, frente ancha, mentón puntiagudo, vértebras en alas de mariposa, embriotoxón posterior; asociados a enfermedad renal y malformaciones cardíacas (especialmente estenosis periférica de la arteria pulmonar y tetralogía de Fallot). Bioquímicamente cursa con hipercolesterolemia, elevación de ALT, bilirrubina directa y ácidos biliares, con GGT desproporcionadamente elevada; histológicamente presenta escasez de conductos biliares, que puede confundirse con atresia biliar.^{2,4,10,13}

El diagnóstico se realiza mediante secuenciación genética con mutación de *JAG1* y *NOTCH2*,^{2,7} que se encuentran mutados en el 95 y 5% de los pacientes, respectivamente.⁴ Asociada con hiperbilirrubinemia, elevación de ácidos biliares séricos, hipercolesterolemia, y elevación moderada de GGT y transaminasas.² En la ecografía hepática la distribución heterogénea de la escasez de vías biliares interlobulillares en el hígado provoca atrofia de las regiones sin vía biliar e hipertrofia de las que las poseen, lo cual confiere un aspecto nodular.¹⁰

Se deben cumplir al menos 3 de 5 características clínicas: colestasis, enfermedad cardíaca con estenosis pulmonar periférica, anomalías esqueléticas con vértebras torácicas en alas de mariposas, embriotoxón posterior y facies triangular.^{5,15,16} Actualmente, existe consenso creciente acerca de que la biopsia no es obligatoria si la evidencia clínica y de laboratorio de colestasis junto con el resto de manifestaciones se encuentran presentes.¹⁷

No existe un tratamiento específico para este síndrome, pero debe manejarse la colestasis, pues sin tratamiento progresan a desnutrición, raquitismo y talla baja.^{2,4} Cerca del 15 % pueden desarrollar hepatocarcinoma,^{2,4} cuyo riesgo se encuentra incrementado a cualquier edad y puede ocurrir aun en ausencia de cirrosis.¹⁸ Puede causar también insuficiencia hepática, pancreática, fibrosis hepática e hipertensión portal.⁵ Además, un 20 al 50 % de los casos requieren de trasplante hepático.^{2,4}

Fisiopatología de la colestasis en el síndrome de Alagille

El SA se debe a mutaciones en genes que alteran la señalización de Notch, una vía altamente conservada que es fundamental para la transcripción de genes para el destino celular y la diferenciación de múltiples sistemas de órganos.^{15,19} Esta vía es un sistema de señalización ampliamente utilizado durante el desarrollo embriológico, desempeñando un papel importante en la inducción del mesodermo y la determinación del destino celular. Continúa funcionando de una manera dependiente del contexto celular en el mantenimiento de tejidos y células madre, incluso en adultos. Esta señalización es necesaria para el contacto célula-célula ya que tanto los ligandos Notch como los receptores son proteínas integrales de membrana.²⁰

En la mayoría de los casos se debe a una mutación en el gen *JAG1* (20p12.2), y una pequeña tasa de pacientes tiene una mutación heterocigota en el receptor Notch, gen *NOTCH2* (1p13).¹⁵ Es una enfermedad con herencia autosómica dominante, pero son muy comunes las mutaciones *de novo*,² dentro de los cuales se encuentra: *SERPINA 1*, *ATP8B1*, *ABCB11* y *ABCB4*, habiéndose descrito hasta 53 mutaciones.^{15,19}

La expresión de *JAG1* en el mesénquima de las venas portales es necesaria para la formación de los ductos biliares; la señalización a través de *NOTCH2* es importante para la diferenciación de los hepatoblastos en células epiteliales biliares y su supervivencia. Por ello en el SA la manifestación clásica es la hepática con escasez de ductos biliares interlobulares por defectos de la morfogénesis.²¹

Factores de riesgo del síndrome de Alagille

Además de los factores conocidos para la colestasis hepática, el SA, debido a que se trata de una enfermedad de origen genético con patrón autosómico dominante, la descendencia de un individuo con SA tiene un 50 % de probabilidad de heredar la mutación; no obstante, en alrededor del 50 al 70 % de los casos la mutación es de novo.²² Asimismo, el riesgo no difiere entre hombres y mujeres.²⁰

JUSTIFICACIÓN

La colestasis hepática infantil es una entidad nosológica frecuente, en cuyo abordaje diagnóstico se debe considerar siempre etiologías infrecuentes, cuyo curso clínico puede afectar de forma importante la calidad de vida del paciente o incluso poner en riesgo su vida.

El síndrome de Alagille (SA) es una enfermedad hereditaria con patrón autosómico dominante, poco frecuente, que cursa con escasez progresiva de conductos interlobulillares y que causa colestasis de origen intrahepático. Se debe a mutaciones del gen *JAG1*, principalmente, pero también puede afectar al gen *NOTCH2* y se han detectado otras múltiples mutaciones, que además pueden ser *de novo*; es decir, que el SA debiera siempre estar presente en la actitud diagnóstica de todo paciente con síndrome colestásico, que en este caso suele ser de curso crónico.

El SA tiene implicaciones para la calidad de vida del paciente, ya que además suele acompañarse de otras condiciones como malformaciones cardíacas y renales. La colestasis, por acúmulo de ácidos biliares, a largo plazo puede devenir en hepatocarcinoma y alteraciones del desarrollo, lo que coloca al SA como un tema prioritario para el profesional especialista en pediatría.

El estudio sistemático de las características clínicas asociados con el SA y su prevalencia en el Centro Médico Nacional “La Raza”» permitirá conocer su comportamiento entre la población derechohabiente, para con ello orientar al equipo del servicio de Gastropediatría para llegar a un diagnóstico sobre un posible caso de SA.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de Alagille (SA) es una causa frecuente de colestasis crónica sindromática cuyo curso prolongado puede derivar en alteraciones nutricionales e incluso en carcinoma hepatocelular.

Las mutaciones en el gen *JAG1* y *NOTCH2* son las más frecuentes, y se presentan con un patrón autosómico dominante; no obstante, en múltiples casos el SA aparece a causa de mutaciones *de novo*.

Su incidencia se ha estimado en uno de cada 30 000 – 70 000 casos, sin embargo, estos datos son inconsistentes en la bibliografía. Derivado de la revisión bibliográfica, fue posible identificar que es escasa la documentación sobre la incidencia del SA en población mexicana y al margen de los factores de riesgo generales para colestasis, poco se ha indagado sobre los factores de riesgo asociados al SA, específicamente. Asimismo, estos aspectos del SA no han sido analizados de forma sistemática en el Centro Médico Nacional «La Raza».

Por lo tanto, se propone la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características clínicas para contar con el diagnóstico de síndrome de Alagille en la población pediátrica evaluada por colestasis crónica en el Centro Médico Nacional «La Raza»?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar qué características clínicas están presentes en la población pediátrica con colestasis crónica para presentar síndrome de Alagille en el Centro Médico Nacional «La Raza»

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes evaluados por colestasis crónica en el Centro Médico Nacional «La Raza».

HIPÓTESIS

Al ser un estudio descriptivo no requiere de hipótesis.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio analítico transversal.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Por la ceguera en la aplicación y evaluación de las maniobras: abierto.

Por el objetivo general: analítico.

Por la existencia de contraste entre grupos o condiciones: comparativo (ausencia o presencia de síndrome de Alagille).

Por el control de la maniobra hecha por los investigadores: observacional.

Por la medición del fenómeno en el tiempo: transversal.

De acuerdo con la direccionalidad: retrospectivo.

Por la captación de la información: retrolectivo (expedientes clínicos).

Por la conformación de los grupos: (población pediátrica evaluada por colestasis crónica).

Por el número de unidades médicas participantes: unicéntrico.

SEDE DEL ESTUDIO

El presente estudio se llevará a cabo por el servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital General «Dr. Gaudencio González Garza» del Centro Médico Nacional «La Raza», perteneciente a la Delegación Norte de la Ciudad de México del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Circuito Interior Avenida Paseo de las Jacarandas esquina con Calzada Vallejo sin número, colonia La Raza, alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México, México; código postal: 02990; posterior a su aprobación por parte del Comité Local de Investigación y Ética en Salud correspondiente, en un lapso aproximado de 6 meses.

POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Pacientes evaluados por colestasis crónica en el Centro Médico Nacional “La Raza”.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se analizaron las hojas de consulta externa y los cesos del servicio de Gastroenterología Pediátrica de 2017 a 2022, incluyendo a todos los pacientes con ictericia + hipoplasia de conductos biliares, con una n=20.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se revisaron los expedientes de los pacientes con colestasis que acuden a la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición, aplicando los criterios de selección y exclusión del estudio, así como la aplicación de la hoja de recolección de datos para contar con una base de datos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Ambos sexos.
- Evaluados por colestasis crónica por el servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital General «Dr. Gaudencio González Garza» del Centro Médico Nacional «La Raza».
- Entre 2017 y 2022.

Criterios de exclusión

- Colestasis de origen obstructivo.
- Colestasis de origen sistémico.
- Colestasis de origen extrahepático.

Criterios de eliminación

- Registros de casos que al momento del análisis cuenten con datos o valores implausibles.

VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Indicador
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Número de años cumplidos del participante al momento de la inclusión en el estudio.	De razón	Años con meses
Sexo	Conjunto de peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie, dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética	Categorización de los participantes en hombres y mujeres	Nominal	0.Hombre 1.Mujer
Peso	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad.	Cantidad de kilogramos que ha alcanzado el paciente, evaluado en su última consulta.	De razón	Kilogramos
Talla	Tamaño del individuo desde la coronilla de la cabeza hasta los pies (talones), el niño se mide de pie (parado). La talla se toma en niños mayores de 24 meses.	Cantidad de cm que ha alcanzado el paciente, evaluado en su última consulta.	De razón	Centímetros
Antecedente de síndrome de Alagille	Presencia de mutaciones genéticas causantes del síndrome de displasia hepatobiliar.	Reporte por parte del padre o la madre, quienes cuenten con dicho diagnóstico establecido.	Dicotómica	0.No 1.Si

Endogamia o consanguinidad de los padres	Matrimonio entre personas de la misma casta, raza, comunidad o condición social o bien parentesco natural de una persona con otra u otras que descienden de los mismos antepasados.	Reporte por parte del padre o tutor.	Dicotómica	0.No 1.Si
Infecciones perinatales	Invasión y multiplicación de agentes patógenos en los tejidos de un organismo, durante el embarazo, parto o puerperio.	Diagnóstico establecido por un médico, en el periodo referido.	Nominal	0.Ninguna 1.Complejo TORCH 2.Otra (____)
Edad gestacional	Período de tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento	Tiempo estimado por evaluación clínica al nacimiento.	De razón	Número de semanas
Bajo peso al nacer	Estimación de los kilogramos que pesa el producto al nacer menor a 2.5 kg	Cantidad de kilogramos de peso determinados al momento del nacimiento del paciente.	Dicotómica	0.No 1.Si
Cardiopatías congénitas	Toda anomalía estructural del corazón o de los grandes vasos. Las cardiopatías congénitas son consecuencia de las alteraciones del desarrollo embrionario del corazón, aproximadamente entre la 3ª y 10ª semana de gestación.	Reporte de ecocardiograma y valoración por cardiología en el expediente clínico	Nominal	0. Ausente 1.Estenosis pulmonar 2.Atresia pulmonar 3.Defectos septales ventriculares 4.Tetralogía de Fallot 5. Otras
Anormalidades esqueléticas	Toda anomalía estructural de la	Radiografía de columna en el	Nominal	0. Ausente 1.Vértebras en ala

	columna vertebral, canal vertebral o estructuras óseas consecuencia de las alteraciones del desarrollo embrionario.	sistema referente al expediente clínico		de mariposa 2. Fracturas patológicas 3. Fusión vertebral 4. Espina bífida oculta 5. Otras
Alteraciones oftalmológicas	Toda anomalía estructural de las estructuras oftálmicas consecuencia de las alteraciones del desarrollo embrionario.	Valoración por oftalmología con el reporte de hallazgos en el expediente clínico	Nominal	0. Ausente 1. Embriotoxón posterior 2. Microcórnea 3. Keratocono 4. Distrofia macular congénita 5. Otras
Dismorfias faciales	Son defectos de nacimiento de la cara o de la cabeza	Exploración física en el expediente clínico, así como valoración por Genéticas en el expediente clínico	Cualitativa	0. Ausente 1. Nariz bulbosa 2. Frente prominente 3. Hipertelorismo 4. Maxilar inferior pequeño 5. Otros
Alteraciones renales	Patologías que afectan al correcto funcionamiento de los riñones, que purifican la sangre y el organismo a través de la orina expulsando los desechos y sustancias potencialmente nocivas	Valoración por nefrología y USG Renal en el expediente clínico	Cualitativa	0. Ausente 1. Acidosis Tubular Renal 2. Reflujo vesicoureteral 3. Displasia Renal 4. Obstrucción ureteropielica 5. Otros
Malformaciones vasculares	Trastorno que afecta a las arterias o las venas.	Reporte de TAC o angio-RMN de encéfalo en el expediente	Dicotómica	0. No 1. Si
Complicaciones	Problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad o	Registro de las complicaciones del síndrome de Alagille en el expediente	Nominal	0. Malnutrición 1. Retraso en el crecimiento 2. Insuficiencia pancreática

	después de un procedimiento o tratamiento.	clínico.		3.Hepatocarcinoma 4.Otro (_____)
Estudio genético diagnóstico	Estudio de una muestra de ADN para identificar mutaciones	Resultados del estudio genético para hallar las alteraciones genéticas asociadas al síndrome de Alagille	Nominal	0.No realizado 1.Mutación NOTCH2 2.Mutación JAG1 3.Otro (_____)

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

Posterior a la revisión, autorización y registro del estudio, por parte del Comité Local de Investigación y Ética correspondiente, se hizo una revisión detallada de las hojas diarias de consulta externa del servicio de Gastropediatria para identificar al universo de estudio y aplicar los criterios de inclusión y exclusión, así como la aplicación de la hoja de recolección de datos y realizar la identificación a través del número de seguridad social.

Posterior a ello, se hizo un registro detallado de las variables de estudio en el formato de captura de datos, de acuerdo con los registros de los expedientes clínicos, en los cuales de forma rutinaria se asientan los resultados del seguimiento médico de los pacientes. Con dichos formatos se incorporaron los datos a una matriz en el programa Microsoft® Excel®, tras lo cual se realizará el análisis estadístico propuesto y se procedió a la integración del informe de resultados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos fueron analizados utilizando los *softwares* Prism® (GraphPad®, Estados Unidos), versión 8, para Windows® y SPSS® (IBM®, Estados Unidos), versión 25, para Windows®. Se empleó estadística descriptiva para los datos generales de la población en estudio y las características clínicas y sociodemográficas recabadas. Las variables cuantitativas con distribución normal se reportaron en media y desviación (\pm) o error estándar, mientras que las variables cuantitativas con distribución no normal fueron reportadas en mediana y rango intercuartílico (RIC).

Para determinar la normalidad en la distribución de las frecuencias, se ejecutó una prueba Kolmogorov-Smirnov en los grupos con más de 50 observaciones y una prueba de Shapiro-Wilk en aquellos con menos de 50. Las variables categóricas se describieron en porcentajes.

Para los análisis univariados, en el contraste en función de la ausencia o presencia del síndrome de Alagille, se empleó la prueba t de Student para analizar la diferencia de medias, para las medianas se utilizó la U de Mann Whitney, y la

prueba exacta de Fisher o la prueba χ^2 de Pearson para las variables cualitativas dicotómicas y politómicas, respectivamente.

Se usaron regresiones logísticas por pasos para analizar los posibles factores de riesgo asociados con el síndrome de Alagille. Las variables que presenten significación estadística ($p < 0.05$) en los análisis univariados se incluyeron en los modelos de regresión. Antes de realizar los análisis, la multicolinealidad entre covariables se estableció mediante el factor de inflación de la varianza. Las variables con índices de condición > 30 fueron eliminadas de los modelos. Además, se comprobó que se cumplan los principios de homocedasticidad, normalidad e independencia de errores. Se obtuvieron los valores de *odds ratio* (OR) e intervalo de confianza (IC) del 95 % para las variables categóricas.

Todas las pruebas se ejecutaron a dos colas y una $p < 0.05$ será considerada como estadísticamente significativa.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Este proyecto se realizó con base en los 4 principios básicos de bioética: no maleficencia, beneficencia, justicia y autonomía. En este estudio no se realizaron procedimientos que pusieran en riesgo la integridad de los pacientes. Además, se aseguró el adecuado manejo de los datos y resultados obtenidos, se protegió la confidencialidad.

Esta investigación, en todas sus etapas, está basada en los principios éticos del Informe Belmont de 1979, ya que se basa en mantener el respeto a su autonomía, confidencialidad y beneficencia, donde se aseguró que durante el proceso de la investigación se evitó el daño, se buscará intencionadamente un máximo beneficio y se procurará justicia bajo igualdad y sus necesidades individuales

El presente estudio se apegó al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación (Título segundo, De los aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”, Capítulo 1, artículos 13, 14, 16 y 17), a la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial (con última modificación

en octubre 2014), así como los códigos nacionales e internacionales vigentes para la buena práctica de la investigación clínica.

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los aspectos éticos de la Investigación en Seres Humanos. Capítulo I Artículo 17, Fracción II, este proyecto se clasificó como investigación **Sin riesgo o tipo I**, ya que se hizo revisión de expedientes y los datos obtenidos se vaciaron a un formato de captura de datos con un número de folio, sin nombres ni número de seguridad social, por lo que fueron anónimos.

El presente protocolo se apegó a la “Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares” publicada el 5 de julio del año 2010 en el Diario Oficial de la Federación: Capítulo I, Artículo 3 y sección VIII en sus disposiciones generales la protección de datos. La confidencialidad de los datos del paciente fue garantizada mediante la asignación de números o claves que solo los investigadores identifiquen, para brindar la seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.”

Durante el presente trabajo de investigación no se manipularon muestras biológicas ni tampoco se tuvo contacto directo con los pacientes, debido al diseño retrospectivo observacional del estudio, obteniéndose los datos en las fuentes primarias de información del expediente clínico. Los pacientes a partir de cuyos expedientes se realizó el presente estudio no fueron beneficiarios directos de los resultados, pero si aquellos pacientes que en fechas posteriores a la emisión del informe completo sean evaluados por colestasis crónica. Debido a esto, el estudio no representa riesgo ni beneficio directo para los pacientes.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS

- Tesista: Dra. Jessica Estefanía Guerra González.
- Investigadora principal: Dra. Marcela Cervantes Garduño.

- Personal médico y administrativo de los servicios de Pediatría y Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital General «Dr. Gaudencio González Garza».

RECURSOS MATERIALES

- Expedientes clínicos físicos y electrónicos.
- Formatos de captura de datos.
- Computadora para captura de datos.
- Mesas de trabajo.
- Unidad de almacenamiento electrónico.
- Impresora y cartuchos de tinta.
- Artículos de oficina (varios).

RECURSOS FINANCIEROS

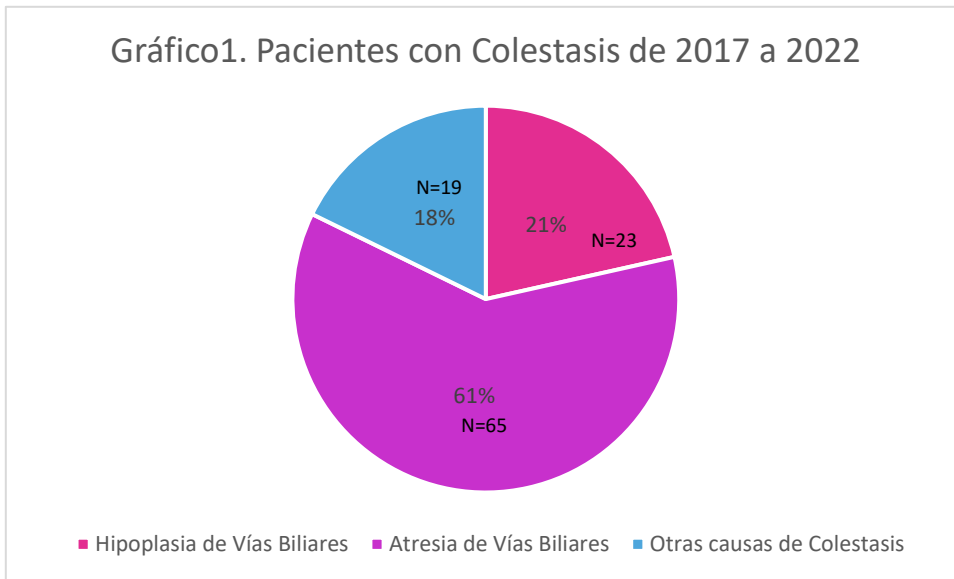
No se requirió financiamiento externo. Los gastos para la captura de datos corrieron a cargo de los investigadores. Todos los recursos tabulados no generaron ningún costo para algún paciente dentro del estudio.

FACTIBILIDAD

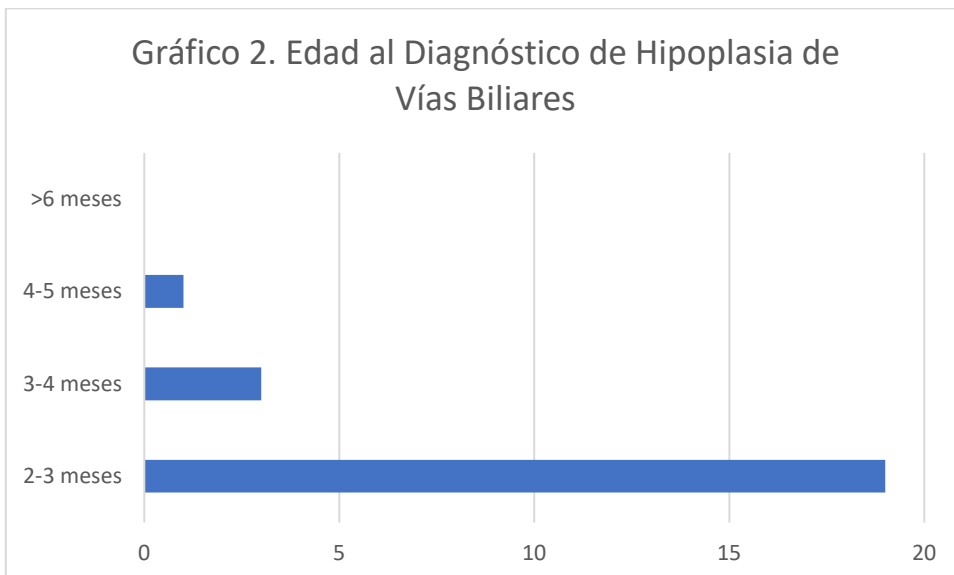
El presente estudio de investigación fue factible debido a que el servicio de Gastroenterología y Nutrición pediátrica cuenta con recursos humanos necesarios para el diagnóstico y tratamiento de pacientes en la edad pediátrica con Síndrome de Alagille. Asimismo, se cuenta con la experiencia y la capacidad técnica para la ejecución y análisis de estudios observacionales en esta población. Los consumibles fueron financiados por los investigadores.

RESULTADOS

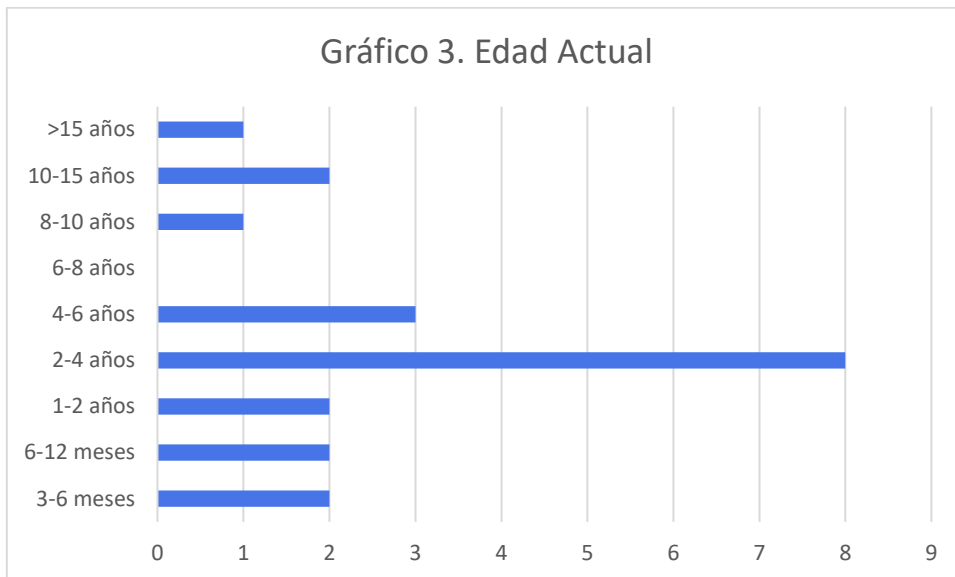
Se revisaron las hojas de consulta diaria y los censos del servicio de Gastroenterología Pediátrica del año 2017 al 2022. Se encontraron un total de 107 pacientes con colestasis, de los cuales 23 pacientes cumplían con criterio de hipoplasia de los conductos biliares en la biopsia hepática. Gráfico 1.



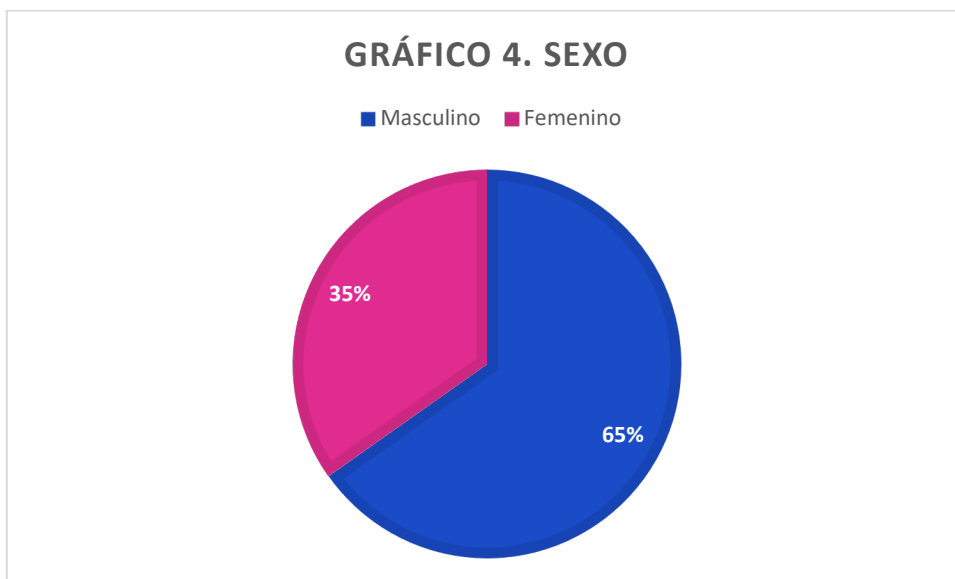
La edad promedio al diagnóstico de los pacientes con hipoplasia de los conductos biliares fue de 2.5 meses, con una edad máxima de 5 meses y una edad mínima de 64 días de vida. Gráfico 2.



La edad actual promedio fue de 4 años 3 meses, con una edad mínima de 3 meses y una edad máxima de 16 años. Gráfico 3.



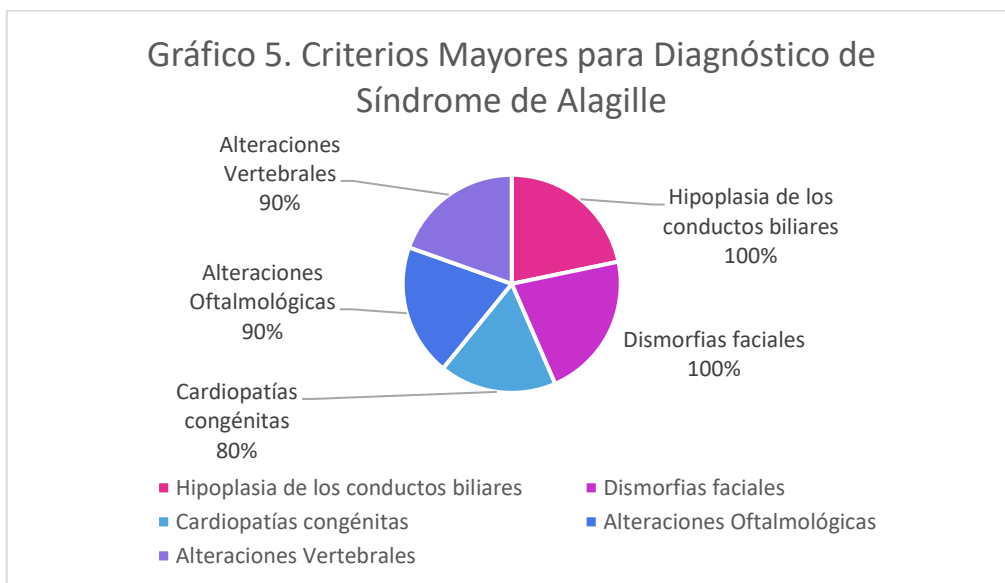
De los 23 pacientes con hipoplasia de los conductos biliares, el 65.21% (15/23) corresponden al sexo masculino, mientras que el 34.78% (8/23) al sexo femenino. Gráfico 4.



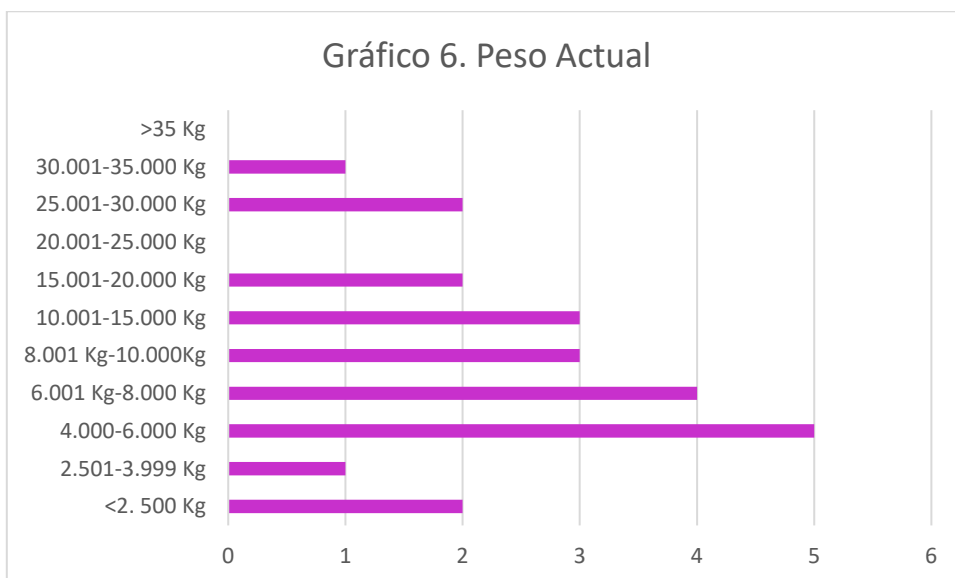
En cuanto a la caracterización de los pacientes con síndrome de Alagille, se analizaron y describieron cada una de ellas de manera detallada.

Se tomaron en cuenta los criterios mayores: hipoplasia de conductos biliares, facies característica, cardiopatía congénita, alteraciones oftalmológicas y alteraciones vertebrales.

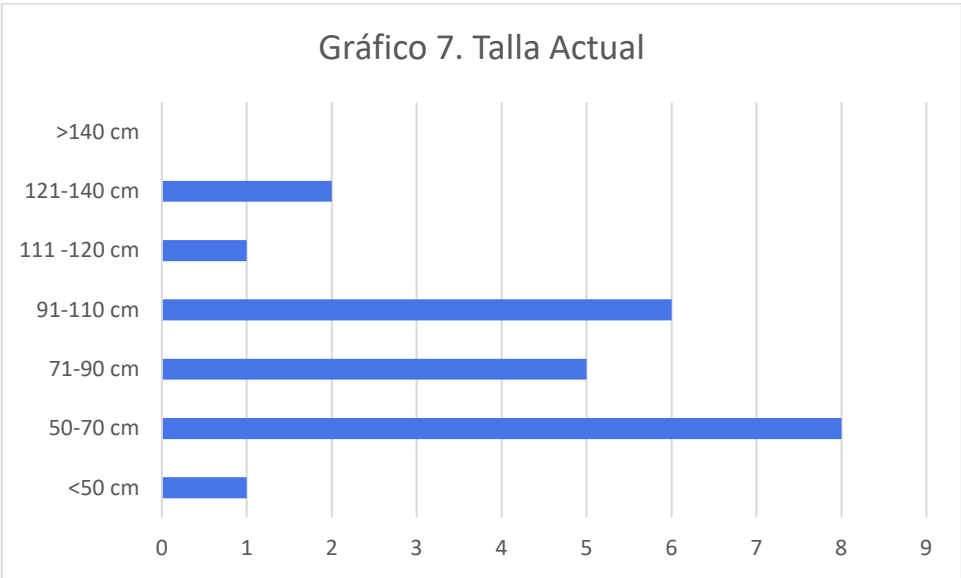
Los pacientes con síndrome de Alagille cursaron con hipoplasia de los conductos biliares en un 100%, sin embargo de los 23 pacientes que cursaron con hipoplasia de los conductos biliares, únicamente 20 pacientes cumplieron con 3 de 5 criterios mayores. Gráfico 5.



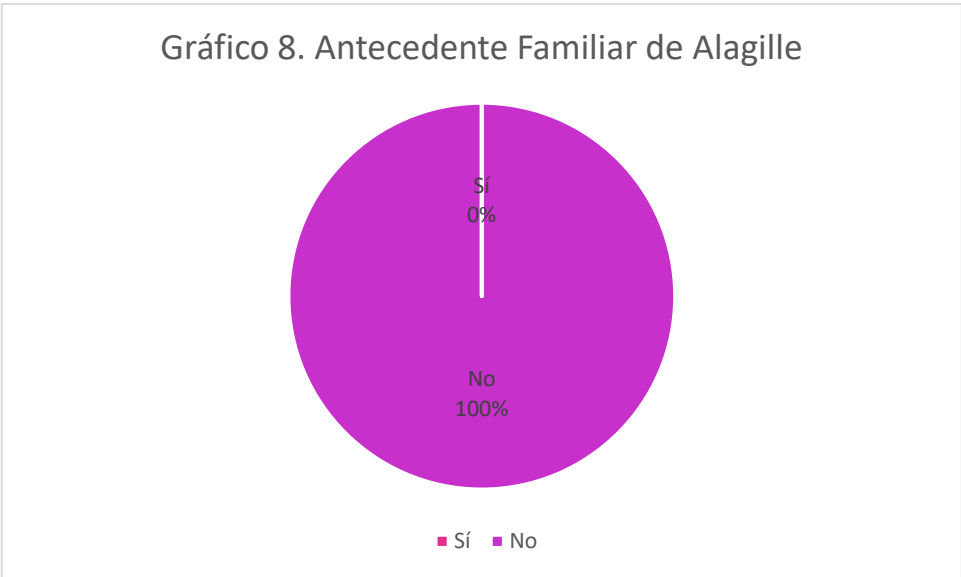
Se recabó el peso actual al momento de la consulta o del ingreso al piso de Gastroenterología Pediátrica, con peso promedio de 10.6 Kg, un peso mínimo de 2.2 Kg y el máximo de 32.6 Kg. Gráfico 6.



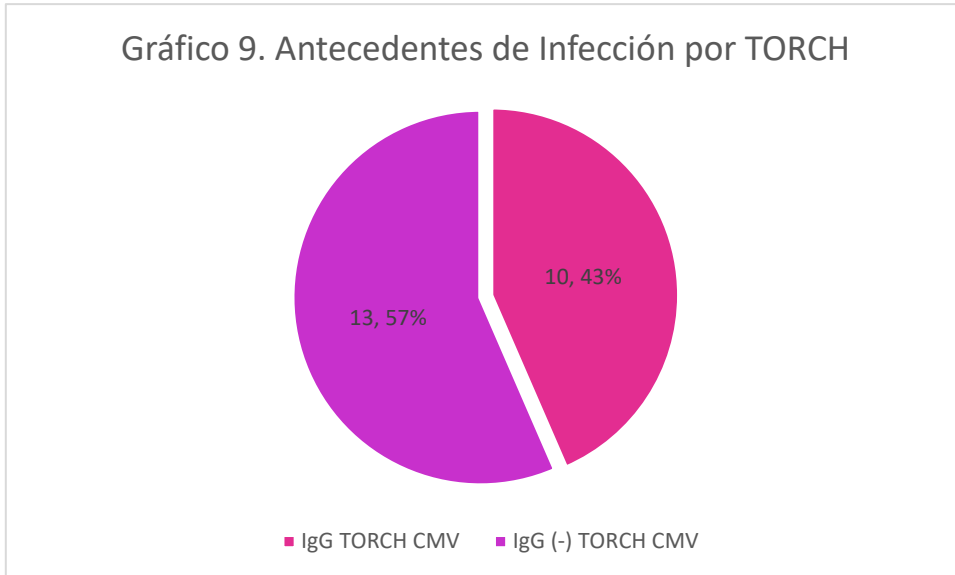
Con respecto a la talla actual al momento de la consulta o ingreso al piso de Gastroenterología Pediátrica, la talla mínima fue de 50 cm y la máxima de 137 cm, con un promedio de 82 cm. Gráfico 7.



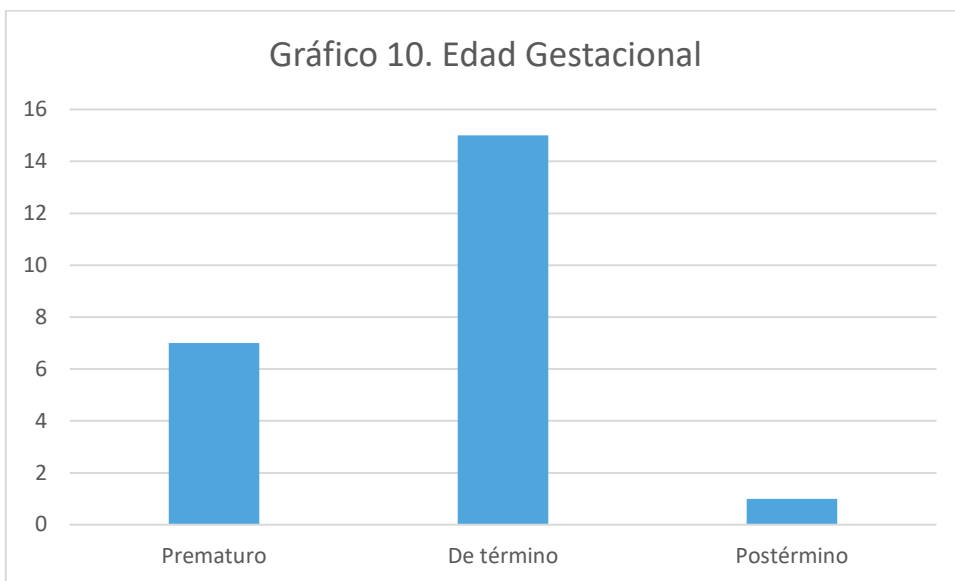
De los 23 pacientes con hipoplasia de los conductos biliares, el 100% negó tener algún antecedentes familiar de Alagille y de los 20 pacientes que cumplieron con los criterios para Síndrome de Alagille ninguno tuvo antecedente familiar de síndrome de Alagille, ni de consanguinidad. Gráfico 8.



De los 23 pacientes con hipoplasia de los conductos biliares, el 100% tuvieron anticuerpos IgM negativos en el perfil TORCH, únicamente el 43.4% tuvieron anticuerpos IgG para CMV, como parte del perfil TORCH que se les solicitó. Gráfico 9.



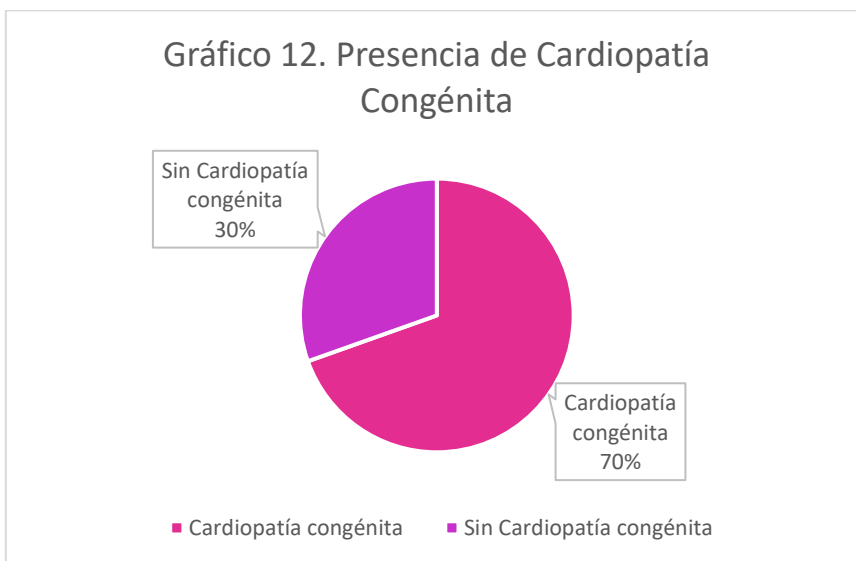
Respecto a los pacientes con hipoplasia de las vías biliares, al valorar la edad gestacional, el 30% fueron pacientes pretérmino; el 65% fueron pacientes de término, de ellos 2 nacieron de 37 SDG, 9 nacieron de 38 SDG y 3 fueron de 39 SDG; y tan solo un 4.3% fueron pacientes postérmino. Gráfico 10.

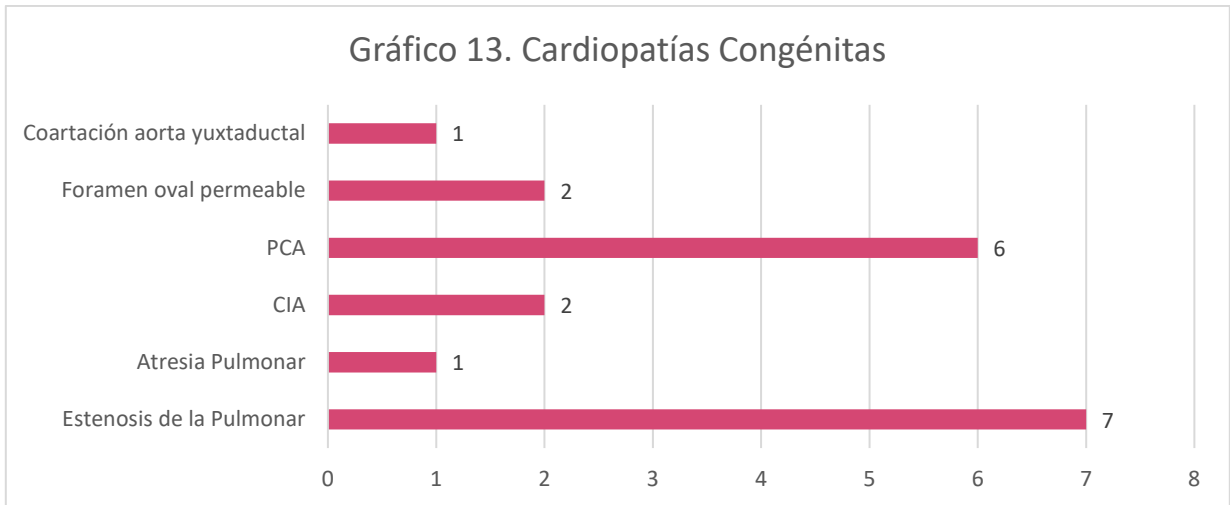


De los pacientes con hipoplasia de las vías biliares, el 47.8% fueron pacientes con un peso bajo al nacimiento, y el otro 52.1% fueron pacientes con un peso adecuado para la edad gestacional. Gráfico 11.



De los pacientes con hipoplasia de los conductos biliares, un 30.4% no presentaron ninguna cardiopatía congénita, mientras que el 73.9% presentaron cardiopatía congénita; de éstos el 18.7% presentó más de 2 defectos cardíacos. Dentro de las cardiopatías congénitas, las que se presentaron con mayor frecuencia fueron: la estenosis de la arteria pulmonar en un 43.75% (7/16), la persistencia del conducto arterioso 37.5% (6/16), la comunicación interauricular 12.5% (2/16) y el foramen oval permeable en un 12.5% (2/16), solo un caso de coartación de la aorta yuxtaductal (6.25%) y solo otro caso de atresia de la arteria pulmonar (6.25%). Gráfico 12 y Gráfico 13.





De los pacientes con hipoplasia de los conductos biliares, un 78.2% (18/23) presentaron alguna alteración esquelética, Gráfico 14; la más frecuentemente presentada fueron las vértebras en alas de mariposa 88.8% (16/18), otro paciente presentó escoliosis 5.5 % (1/18) y el otro paciente presentó espina bífida 5.5% (1/18). Gráfico 15.

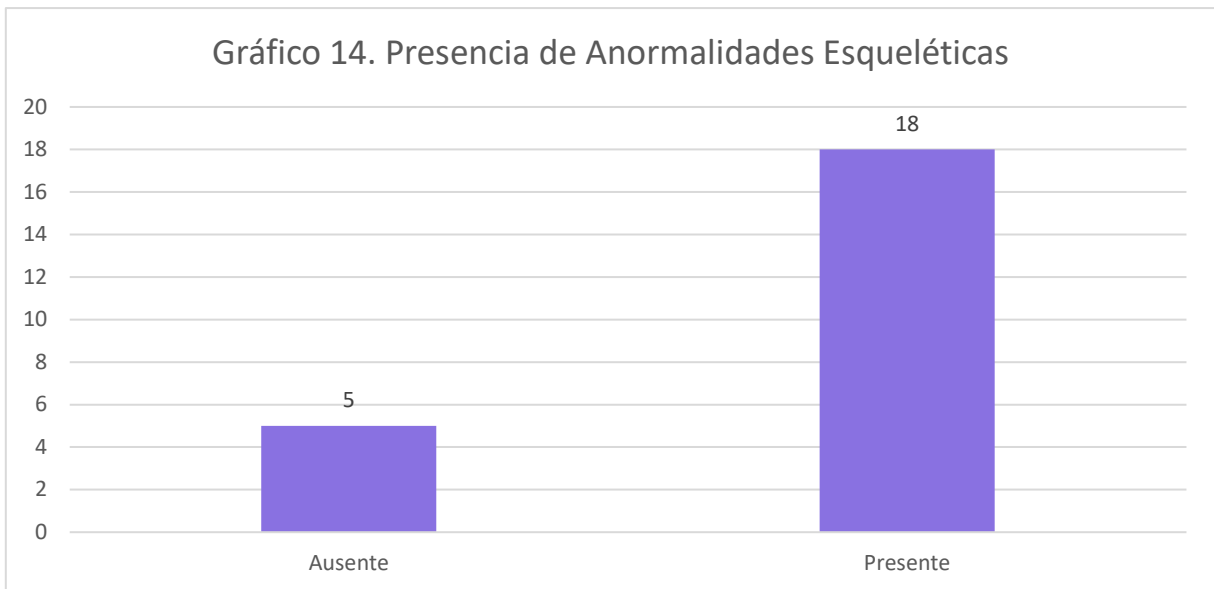
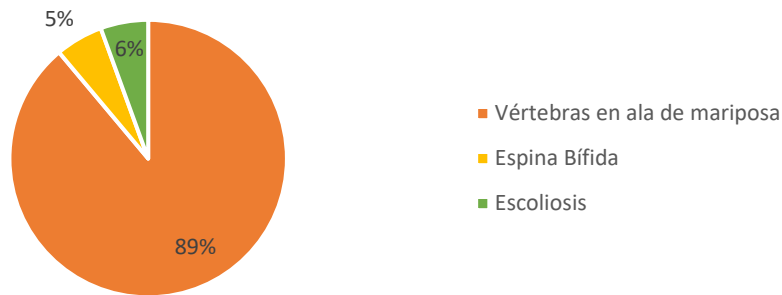


Gráfico 15. Anormalidades Esqueléticas



De los pacientes con hipoplasia de los conductos biliares, un 21.7% no presentaron alteraciones oftalmológicas, mientras que el 78.26% (18/23) si presentaron alteraciones a nivel oftalmológico, Gráfico 16. La alteración oftalmológica más frecuente fue el embriotoxón posterior en un 83.3% (15/18), seguido por retinopatía del prematuro en un 11.11% (2/18), mientras que un paciente presentó dos alteraciones 5.55% (embriotoxón posterior + glaucoma) y otro más presentó 5.5% hipoplasia del nervio óptico (1/18). Gráfico 17.

Gráfico 16. Presencia de Alteraciones Oftalmológicas

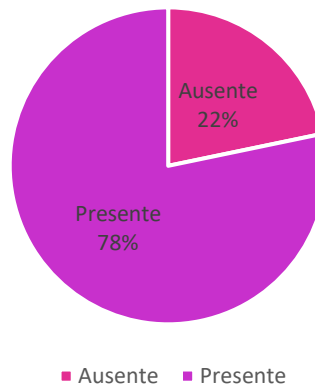
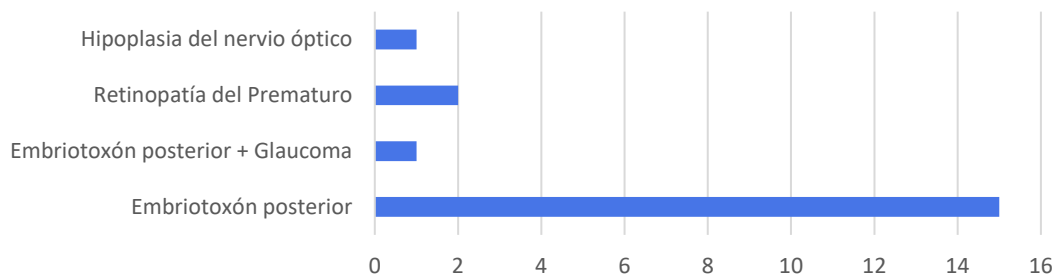


Gráfico 17. Alteraciones Oftalmológicas



De los pacientes con hipoplasia de los conductos biliares, un 13.04% no presentaron dismorfias faciales, mientras que el otro 86.9% (20/23) si presentaron, Gráfico 18. De los pacientes con dismorfias faciales el 95% (19/20) presentaron nariz bulbosa, el 100% (20/20) presentaron frente prominente e hipertelorismo, el 90% (18/20) presentaron maxilar inferior pequeño y el 90% (18/20) presentó puente nasal deprimido. Gráfico 19

Gráfico 18. Presencia de Dismorfias Faciales

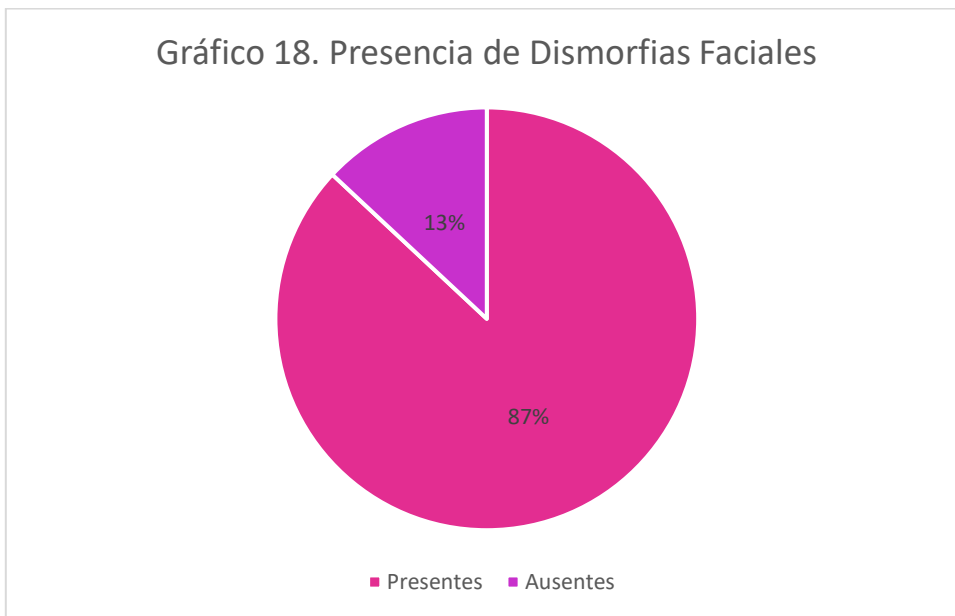
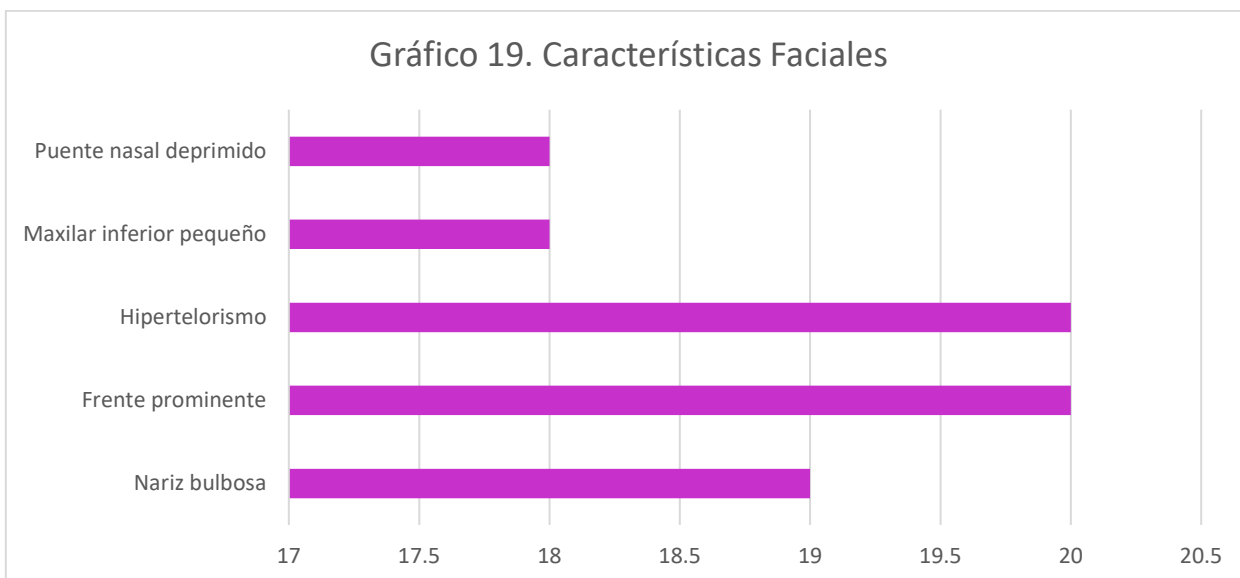


Gráfico 19. Características Faciales



De los pacientes con hipoplasia de los conductos biliares un 73.9% no presentaron alteraciones renales, Gráfico 20; de aquellos que presentaron alteraciones renales la que se presentó con mayor frecuencia fue la hipoplasia renal en un 66.6%, de los cuales el 75% fue bilateral y el 25% fue izquierdo, mientras que un 33.3% (2/6) presentó dos alteraciones renales simultáneas (hipoplasia renal + ERC estadio III) y (agenesia renal + ERC estadio III), un 33.6% (2/6) presentaron ERC estadio III, un 16.6% presentó agenesia renal y un 16.6% presentó nefrocalcinosis. Gráfico 21.

Gráfico 20. Presencia de Alteraciones Renales

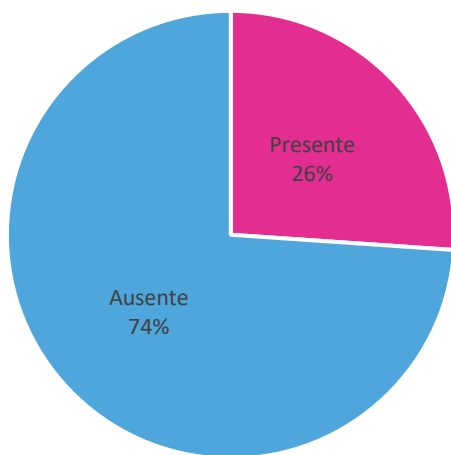
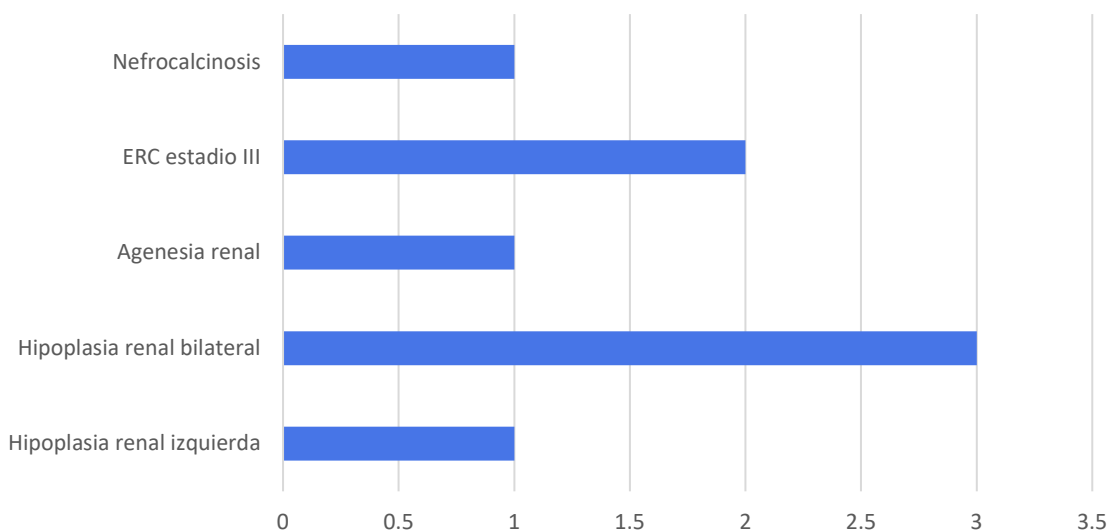
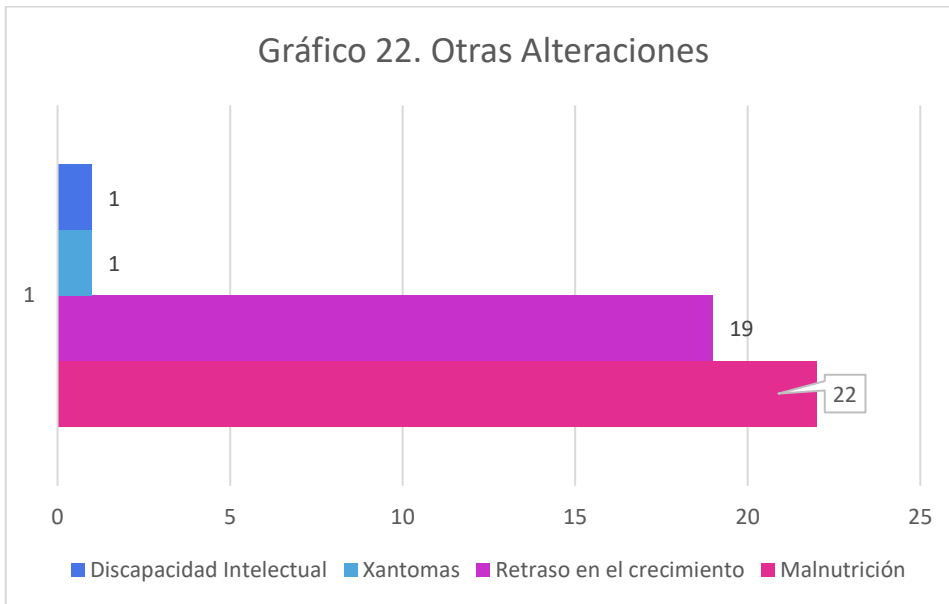


Gráfico 21. Alteraciones Renales

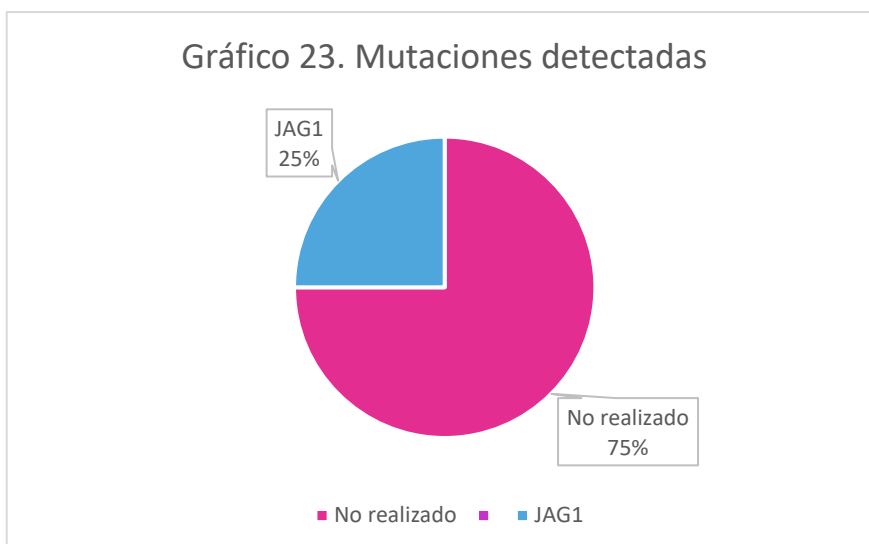


De los pacientes con hipoplasia de los conductos biliares en un 100% no presentaron malformaciones vasculares.

De las otras alteraciones que pueden presentar los pacientes con Síndrome de Alagille, se obtuvo que el 95.6% de los pacientes con hipoplasia de los conductos biliares presentó algún grado de malnutrición, mientras que un 82.6% presentó retraso en el crecimiento, un 4.3% presentó xantomas, un 4.3% presentó discapacidad intelectual. Gráfico 22.



De los 23 pacientes que presentaron hipoplasia de los conductos biliares y de los cuales 20 cumplieron con criterios para Síndrome de Alagille, al 75% de ellos no se les realizó un estudio genético mientras que al otro 25% que si se le realizó presentaron mutación en el gen JAG1. Gráfico 23.



DISCUSIÓN

El síndrome de Alagille (SA) es una causa frecuente de colestasis crónica sindromática, que afecta diferentes aparatos y sistemas, además de su curso prolongado puede derivar en alteraciones nutricionales e incluso en carcinoma hepatocelular, que nos llevan al deterioro en la calidad de vida de los pacientes, siendo candidatos a trasplante hepático y muerte temprana.

El síndrome de Alagille es una patología rara en nuestro país, su incidencia se ha estimado en uno de cada 30 000 – 70 000 casos, sin embargo, estos datos son inconsistentes en la bibliografía. Derivado de la revisión bibliográfica, fue posible identificar que es escasa la documentación sobre la incidencia del SA en la población mexicana y la caracterización del síndrome de Alagille no ha sido analizado de forma sistemática en el Centro Médico Nacional La Raza. Por ello al ser una patología aparentemente poco frecuente, no cuenta con una clave del CIE-10, teniendo que englobarse con la clave Q44 que hace referencia a malformaciones congénitas de la vía biliar.

Considerando este criterio, en el CMN La Raza se realizó el análisis de las hojas de consulta diaria y de los censos del servicio del año 2017 al año 2022 que contaban con síndrome colestásico, encontrándose 107 pacientes con síndrome colestásico, y buscando de manera intencionada la clave Q44, se encontraron 88 pacientes con esta clave, se analizó el expediente y el reporte de biopsia hepática, encontrando que 23 pacientes cumplían con los criterios de inclusión para Síndrome de Alagille por la presencia de hipoplasia de las vías biliares. Sin embargo al analizar los criterios mayores únicamente 20 pacientes cumplieron con estos criterios, los otros 3 pacientes se excluyeron del estudio, uno al hacer la exploración de la vía biliar se diagnosticó como atresia de vías biliares; el otro se reportó como una hipoplasia no sindromática; y el último no continuó el protocolo para abordaje de paciente colestásico y no se pudo determinar si contaba o no con los criterios para clasificarlo como Síndrome de Alagille.

En el CMN La Raza, se observó que el diagnóstico de Síndrome de Alagille, se realizó con una edad mínima de 64 días, una media de 2.5 meses, una mediana de 2 meses y una desviación estándar de 2.4 meses. Se observó que la detección fue de manera oportuna dentro del primer año de vida de acuerdo a la literatura para el tratamiento de complicaciones.¹³

En nuestra población encontramos predominio en pacientes con sexo masculino en un 65%, lo cual difiere de Jesina D, en donde encuentra que no hay diferencia relativa entre hombres y mujeres.²⁰

De acuerdo a Zarate et al, se han encontrado algunos factores de riesgo para presentar síndrome colestásico como la prematurez, el bajo peso al nacimiento, el antecedente de infección por TORCH durante la gestación y la consanguinidad durante el periodo neonatal y que se asocian al síndrome de Alagille. En la

población estudiada del CMN La Raza encontramos que ninguno de los pacientes con diagnóstico de SA presentó consanguinidad, antecedente familiar de Alagille y no se encontró una relación estadísticamente significativa entre la prematuridad (p 0.07), el bajo peso al nacimiento (p 0.06), ni la presencia de anticuerpos IgG para CMV (p 0.09) en los pacientes que tienen diagnóstico de Síndrome de Alagille.⁴

Se analizaron las características clínicas del síndrome de Alagille, tomando en cuenta los criterios mayores y los criterios menores.

De los criterios mayores el que se presentó en el 100% de nuestros pacientes fue la hipoplasia de los conductos biliares, lo cual coincide con la literatura de acuerdo a Kammath et al.⁶

De los 20 pacientes con diagnóstico de síndrome con Alagille, un 74% presentó cardiopatía congénita, observando que la que se presentó con mayor frecuencia fue la estenosis de la arteria pulmonar en un 44%, lo cual coincide con la literatura aunque en menor porcentaje respecto a lo referido por Kammath et al (67%),⁶ seguida de la persistencia del conducto arterioso en un 38%, la cual no fue reportada por este autor, aunque si fue reportado por De Rubens¹⁰, coincidiendo con los hallazgos de igual manera con la comunicación interauricular en un 13%. De acuerdo a la literatura. la cardiopatía compleja que se presenta con mayor frecuencia en estos pacientes es la Tetralogía de Fallot, sin embargo ninguno de nuestros pacientes presentó esta cardiopatía.^{6,10}

En nuestro estudio, de los pacientes con hipoplasia de las vías biliares, un 79% presentó alteraciones esqueléticas; siendo la presentación clínica más frecuente las vértebras en alas de mariposa, la cual de acuerdo a la literatura se presenta en un 80% de los pacientes con síndrome de Alagille, en nuestra población de estudio se presentó en un 89% siendo más elevada la incidencia en nuestra población de estudio, así como la presencia de escoliosis en un 6%, la cual no había sido reportada previamente en la literatura.⁶

El embriotoxón posterior, si bien no es un hallazgo patognomónico del síndrome de Alagille, nos hace pensar de manera muy alta la existencia de esta entidad, presentándose en un 78-89% de acuerdo a Kammath⁶, en la población de estudio encontramos que el 83.3% presentó embriotoxón posterior, por lo que los hallazgos fueron compatibles con la literatura, sin embargo los otros hallazgos no fueron compatibles con la literatura como la retinopatía del prematuro y el glaucoma, no obstante ambas manifestaciones clínicas están relacionadas con patologías en cámara anterior que sí coinciden con la literatura.⁶

De acuerdo a la literatura las facies características pueden ir desde el 20 hasta el 97%, siendo la mutación en el JAG1, donde se presenta hasta en un 97% las dismorfias faciales.^{14, 15}

Dentro de las dismorfias faciales, encontramos que en los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Alagille, el 100% de nuestra población estudiada

presentó dismorfias, siendo las que se presentaron con mayor frecuencia: la frente amplia y el hipertelorismo en un 100%; un 95% presentó la nariz bulbosa; el 90% presentaron el maxilar inferior pequeño y el puente nasal deprimido, no obstante dentro de la literatura no se ha descrito de manera específica la presentación de cada una de las dismorfias faciales. ^{4,5,14,15}

Para los criterios menores, encontramos que también pueden existir alteraciones renales, siendo la manifestación renal más frecuente la acidosis tubular renal hasta en un 74%; pero en nuestra población de estudio solo se presentaron alteraciones renales en un 26%, siendo la hipoplasia renal bilateral la que se presentó con mayor frecuencia, seguida de la enfermedad renal crónica estadio III, asociada a esta hipoplasia renal la cual si se encuentra reportada en la literatura. ⁶

Dentro de los criterios menores que encontramos en los pacientes con síndrome de Alagille hasta en un 97% fue la presencia del retraso pondo-estatural y la malnutrición la cual es de origen multifactorial, así como la presencia de xantomas y discapacidad intelectual en un 4.6% ya reportado en la literatura. ⁶

Para el diagnóstico de los pacientes con Síndrome de Alagille se puede realizar secuenciación genética con mutación de JAG1 en un 95% y del NOTCH2 en un 5%,^{2,4,7}. En nuestra población el estudio de la mutación no se realizó a los 20 pacientes que cumplían con 3 de 5 criterios mayores para síndrome de Alagille, únicamente se le realizaron a 5 pacientes, de los cuales el 100% presentó mutación en el gen JAG1, lo cual coincide con la literatura y con los hallazgos de la dismorfia facial. ⁶

CONCLUSIONES

El síndrome de Alagille es una entidad que causa colestasis en el periodo neonatal, teniendo como características la ictericia prolongada (mayor a 2 semanas), las dismorfias faciales, la presencia de alguna cardiopatía congénita, alteraciones oftalmológicas y alteraciones vertebrales; y es por esto por lo que el diagnóstico se realiza generalmente dentro del primer año de vida.

Sin embargo al ser una etiología poco frecuente y existir urgencia en el diagnóstico de atresia de vías biliares, muchas veces no se completa el protocolo, ni se realiza la búsqueda intencionada de los criterios mayores y menores para el diagnóstico de Síndrome de Alagille.

Si bien es importante contar con el estudio histopatológico en el que se describa la hipoplasia de los conductos biliares, así como el estudio de la mutación genética, estos son únicamente un apoyo para el diagnóstico, los cuales no son factores determinantes para el diagnóstico del Síndrome de Alagille.

Por eso la importancia de hacer una adecuada exploración física y contar con somatometría para identificar: ictericia, dismorfias faciales, soplos, alguna malformación esquelética, retraso pondo-estatural y poder referir con los especialistas correspondientes que nos pudieran orientar en el diagnóstico de Síndrome de Alagille.

La importancia de conocer la frecuencia de las características clínicas presentes en los pacientes con síndrome de Alagille nos permiten hacer un diagnóstico temprano y tener un impacto favorable en la calidad de vida de los pacientes que presenten criterios tanto mayores como menores. Y de esta manera hacer las intervenciones adecuadas para mejorar la calidad de vida en pacientes con asociaciones complejas, mejorar el crecimiento pondo-estatural, la malnutrición y disminuir el daño asociado a la colestasis prolongada que podría derivar en cirrosis, hepatocarcinoma y finalmente en un trasplante hepático o la misma muerte del paciente.

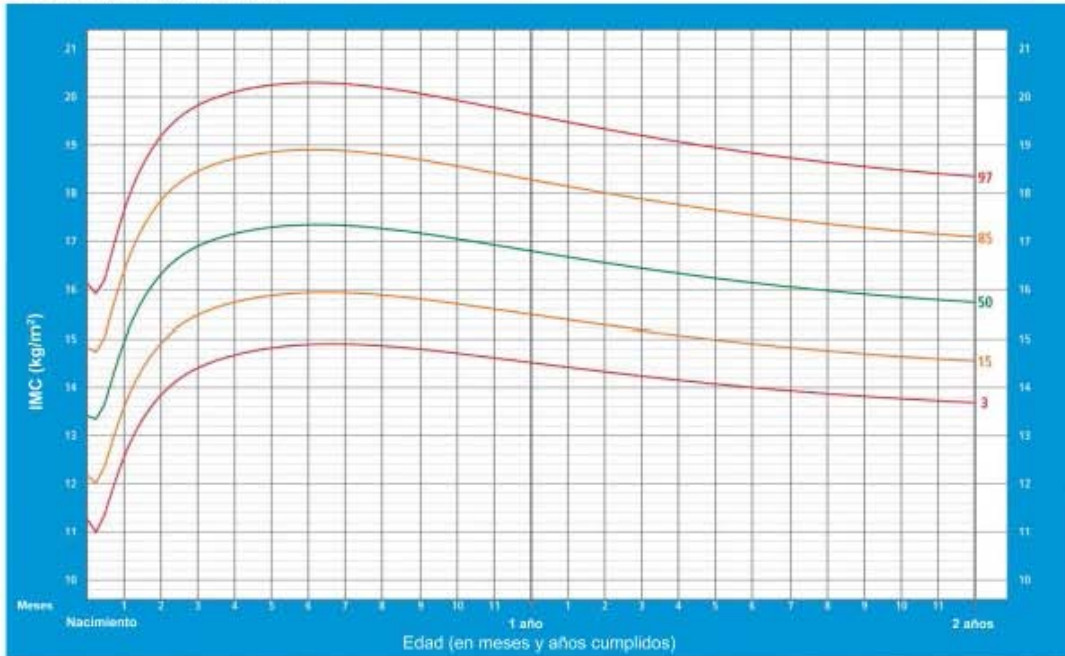
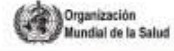
BIBLIOGRAFÍA

1. Tessitore M, Sorrentino E, Di Cola GS, Colucci A, Vajro P, Mandato C. Malnutrition in pediatric chronic cholestatic disease: An up-to-date overview. *Nutrients*. 2021;13(8):1–23.
2. D’Amato M, Ruíz P, Aguirre K, Gómez S. Colestasis en pediatría. *Rev Col Gastroenterol*. 2016;31(4):409–17.
3. Karpen S. Pediatric Cholestasis: Epidemiology, Genetics, Diagnosis, and Current Management. *An Off Learn Resour AASLD*. 2020;15(3):115–9.
4. Zárate F, Casas L, Ayala A. Síndrome colestásico. *Acta Pediatr Mex*. 2021;42(5):260–7.
5. Meneses K, Pinilla A, Zárate A, Tirado I. Síndrome de Alagille. *Rev Pediátrica Electrónica*. 2019;16(1):18–24.
6. Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerkar N. Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Aug;67(2):148–56.
7. Kriegermeier A, Green R. Pediatric Cholestatic Liver Disease: Review of Bile Acid Metabolism and Discussion of Current and Emerging Therapies. *Front Med*. 2020 May 5;7.
8. Delaney S, O’Connor G, Reardon W, Murphy SJX, Tierney S, Ryan BM, et al. Extracranial and Intracranial Vasculopathy With “Moyamoya Phenomenon” in Association With Alagille Syndrome. *Front Neurol*. 2019 Jan 29;9.
9. Gilbert MA, Loomes KM. Alagille syndrome and non-syndromic paucity of the intrahepatic bile ducts. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr;6:22–22.
10. De Rubens J, Vázquez P, Montijo E. Características de las alteraciones cardiovasculares en niños con síndrome de Alagille. *Acta Pediatr Mex*. 2021;42(4):163–9.
11. Diniz B, Floriani M, Ferreira MA, Gonzáles JF. Increased levels of chitotriosidase in a patient with Alagille syndrome: association or coincidence? *J Bras Patol Med Lab*. 2018;54(1):37–9.
12. Coronado AK, Araúz M. Escasez de conductos biliares: etiología de colestasis neonatal. *Rev Pediátrica Panamá*. 2021 Oct 5;33–6.
13. Ayoub MD, Kamath BM. Alagille Syndrome: Diagnostic Challenges and Advances in Management. *Diagnostics*. 2020 Nov 6;10(11):907.
14. Nassur C, Alexandria A, Salazar S, Pomarico L. Alagille syndrome: facial characteristics, rare oral manifestations, and management of the case. *Rev Científica do CRO-RJ (Rio Janeiro Dent Journal)*. 2020;5(3):61–5.
15. Fischetto R, Palmieri V V., Tripaldi ME, Gaeta A, Michelucci A, Delvecchio M, et al. Alagille Syndrome: A Novel Mutation in JAG1 Gene. *Front Pediatr*. 2019 May 15;7.
16. Di Pinto D, Adragna M. Anomalías renales en niños con síndrome de Alagille. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(2):149–53.

17. Singh SP, Pati GK. Alagille Syndrome and the Liver: Current Insights. *Euroasian J Hepato-Gastroenterology*. 2018 Dec 1;8(2):140–7.
18. Valampampil JJ, Shanmugam N, Vij M, Reddy MS, Rela M. Hepatocellular Carcinoma in Paediatric Patients with Alagille Syndrome: Case Series and Review of Literature. *J Gastrointest Cancer*. 2020 Sep 16;51(3):1047–52.
19. Reyes-de la Rosa A del P, Varela-Fascinetto G, García-Delgado C, Vázquez-Martínez ER, Valencia-Mayoral P, Cerbón M, et al. A Novel c.91dupG JAG1 Gene Mutation Is Associated with Early Onset and Severe Alagille Syndrome. *Case Rep Genet*. 2018 Jun 25;2018:1–3.
20. Jesina D. Alagille Syndrome: An Overview. *Neonatal Netw*. 2017;36(6):343–7.
21. Menon J, Shanmugam N, Vij M, Rammohan A, Rela M. Multidisciplinary Management of Alagille Syndrome. *J Multidiscip Healthc*. 2022 Feb;Volume 15:353–64.
22. Chitayat D, Kamath B, Saleh M. Alagille syndrome: clinical perspectives. *Appl Clin Genet*. 2016 Jun;Volume 9:75–82.

IMC para la edad Niños

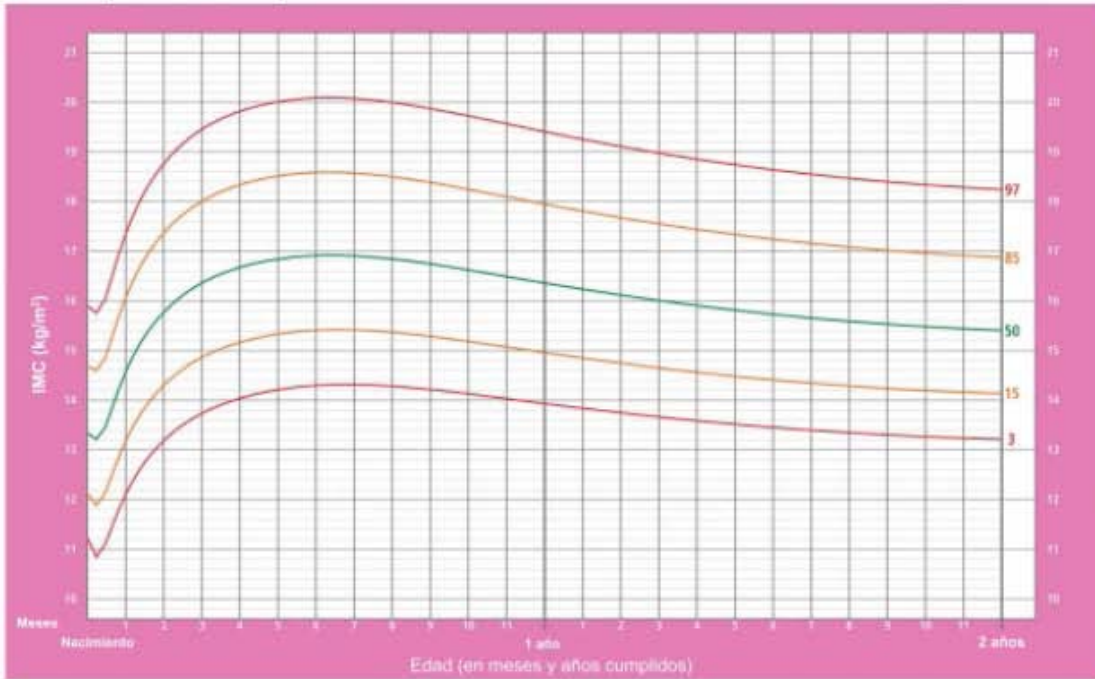
Percentiles (Nacimiento a 2 años)



Patrones de crecimiento infantil de la OMS

IMC para la edad Niñas

Percentiles (Nacimiento a 2 años)



Patrones de crecimiento infantil de la OMS

ANEXO II. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS SÍNDROME DE ALAGILLE

Característica Clínica		
Histología	Escasez de conductos biliares intrahepáticos. Relación entre conductos interlobulillares y los espacios porta menor de 0.9	
Cardiopatías congénitas	0. Ausente 1. Estenosis pulmonar 2. Atresia pulmonar 3. Defectos septales ventriculares 4. Tetralogía de Fallot	5. Otros
Alteraciones oftalmológicas	0. Ausente 1. Embriotoxón posterior 2. Microcórnea 3. Keratocono 4. Distrofia macular congénita	5. Otros
Alteraciones Esqueléticas	0. Ausente 1. Vértebras en ala de mariposa 2. Fracturas patológicas 3. Fusión vertebral 4. Espina bífida oculta	5. Otros
Alteraciones Hepáticas	0. Ausente 1. Colestasis 2. Prurito 3. Red venosa colateral 4. Hepatomegalia	5. Otros
Facies características	0. Ausente 1. Nariz bulbosa 2. Frente prominente 3. Hipertelorismo 4. Maxilar inferior pequeño	5. Otros
Renales	0. Ausente 1. Acidosis Tubular Renal 2. Reflujo vesiculoureteral 3. Displasia Renal 4. Obstrucción ureteropíelica	5. Otros
SNC	0. Ausente 1. Presente	
Afectación Pancreática	0. Ausente 1. Presente	

ANEXO III. SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha: _____

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital General «Dr. Gaudencio González Garza» del Centro Médico Nacional «La Raza», que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **«CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON COLESTASIS CRÓNICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE ALAGILLE EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”»**, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos y contenidos en los expedientes clínicos:

- Número de expediente
- Edad en años
- Sexo
- Peso en kg
- Talla en cm
- Antecedente de síndrome de Alagille
- Endogamia o consanguinidad de los padres
- Infecciones perinatales
- Edad gestacional en semanas
- Bajo peso al nacer
- Cardiopatías congénitas
- Anormalidades esqueléticas
- Alteraciones oftalmológicas
- Dismorfias faciales
- Alteraciones renales
- Malformaciones vasculares
- Complicaciones
- Estudio genético diagnóstico

Manifiesto de confidencialidad y protección de datos:

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso

o compartirla con personas ajenas a este protocolo. La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo título del protocolo propuesto cuyo propósito es producto comprometido (tesis, artículo, cartel, presentación, etc.) Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

El presente protocolo se apega a la “Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares” publicada el 5 de julio del año 2010 en el Diario Oficial de la Federación: Capítulo I, Artículo 3 y sección VIII en sus disposiciones generales la protección de datos. La confidencialidad de los datos del paciente será garantizada mediante la asignación de números o claves que solo los investigadores identifiquen, para brindar la seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.”

Atentamente

Nombre: Dra. Jessica Estefanía Guerra González.

Categoría contractual: Residente de especialidad médica en pediatría

Investigador(a) Responsable: Dra. Marcela Cervantes Garduño

ANEXO IV. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos del paciente	
Número de expediente	
Edad en años	
Sexo	0.Hombre 1.Mujer
Peso en kg	
Talla en cm	
Aspectos clínicos	
Antecedente de síndrome de Alagille	0.No 1.Si
Endogamia o consanguinidad de los padres	0.No 1.Si
Infecciones perinatales	0.Ninguna 1.Complejo TORCH 2.Otra (_____)
Edad gestacional en semanas	
Bajo peso al nacer	0.No 1.Si
Cardiopatías congénitas	0. Ausente 1.Estenosis pulmonar 2.Atesia pulmonar 3.Defectos septales ventriculares 4.Tetralogía de Fallot 5. Otras
Anormalidades esqueléticas	0. Ausente 1.Vértabras en ala de mariposa 2.Fracturas patológicas 3.Fusión vertebral 4.Espina bífida oculta 5 Otras
Alteraciones oftalmológicas	0. Ausente 1. Embriotoxón posterior 2. Microcórnea 3.Keratocono 4.Distrofia macular congénita 5. Otras
Dismorfias faciales	0. Ausente 1.Nariz bulbosa 2.Frente prominente 3.Hipertelorismo 4.Maxilar inferior pequeño 5. Otros
Alteraciones renales	0. Ausente 1. Acidosis Tubular Renal 2.Reflujo vesiculoureteral 3.Displasia Renal 4.Obstrucción ureteropélica 5. Otros
Malformaciones vasculares	0.No 1.Si
Complicaciones	0.Malnutrición 1.Retraso en el crecimiento 2.Insuficiencia pancreática 3.Hepatocarcinoma 4.Otro (_____)
Estudio genético diagnóstico	0.No realizado 1.Mutación NOTCH2 2.Mutación JAG1 3.Otro (_____)