



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MEXICO FEDERICO
GOMEZ EN PACIENTES CON
SINDROME DE ALAGILLE E
HIPOPLASIA DE RAMAS
PULMONARES

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dra. Jimena Gil Briseño

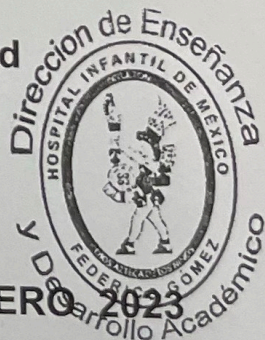
TUTOR:

Dra. Begoña Segura Stanford
D. EN C. Dr Alfonso Reyes



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

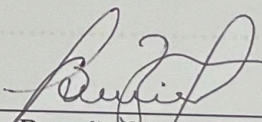
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

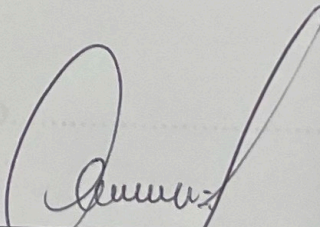
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

“EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ EN
PACIENTES CON SINDROME DE ALAGILLE E HIPOPLASIA DE RAMAS
PULMONARES”

I. ANTECEDENTES.....	5
II. MARCO TEORICO.....	6
III. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	13
V. JUSTIFICACIÓN.....	17
VI. HIPÓTESIS.....	13
VII. OBJETIVOS.....	13
A. GENERALES	
B. SECUNDARIOS	
VIII. METODOLOGÍA.....	13
A. DISEÑO DEL ESTUDIO	
B. POBLACIÓN	
1. DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN	
a) CRITERIOS INCLUSIÓN	
b) CRITERIOS EXCLUSIÓN	
c) CRITERIOS ELIMINACIÓN	
C. ESTRATEGIA DE MUESTREO	
1. TAMAÑO MUESTRA	
IX. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	14
X. DESCRIPCIÓN DE VARIABLE.....	13
XI. RESULTADOS.....	17

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico


Dra. Begoña Segura Stanford
Tutora de la Investigación


Dr. Alfonso Reyes
Tutor Metodologico

ÍNDICE

I. ANTECEDENTES.....	6
II. MARCO TEÓRICO.....	6
III. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
V. JUSTIFICACIÓN.....	12
VI. HIPÓTESIS.....	13
VII.OBJETIVOS.....	13
A. GENERALES	
B. SECUNDARIOS	
VIII.METODOLOGÍA.....	13
A. DISEÑO DEL ESTUDIO	
B. POBLACIÓN	
1. DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN	
a) CRITERIOS INCLUSIÓN	
b) CRITERIOS EXCLUSIÓN	
c) CRITERIOS ELIMINACIÓN	
C. ESTRATEGIA DE MUESTREO	
1. TAMAÑO MUESTRA	
IX. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	14
X. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	15
XI. RESULTADOS.....	17
XII. DISCUSION.....	22
XIII.CONCLUSION.....	23

XIV.CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....17

XV. ALCANCES Y LIMITACIONES.....18

XVI.REFERENCIAS.....18

I. ANTECEDENTES

La estenosis/hipoplasia de las ramas pulmonares es una forma rara de malformación cardíaca congénita que es frecuentemente asociada con el síndrome de Alagille. A los pacientes con esta enfermedad es típico la elevación de la presión del ventrículo derecho, secundario a la obstrucción lobar, segmentaria o de las ramas.

En los pacientes con síndrome de Alagille la estenosis/hipoplasia de ramas pulmonares representa un aumento en la morbilidad, además de una controversia en el manejo tanto de la estenosis, como de la necesidad de trasplante hepático y las posibles complicaciones del procedimiento debido a las malformaciones cardíacas concomitantes. Se han hecho varios estudios en cuanto a las complicaciones de pacientes con trasplante hepático y estenosis de las ramas pulmonares. Para este procedimiento en la mayoría de los estudios se encuentran pacientes con Síndrome de Alagille con estadios leve y moderado de estenosis pulmonar, pocos estudios han demostrado supervivientes de este tratamiento con estenosis severas.

En cuanto al tratamiento de la estenosis de ramas pulmonares existe una controversia tanto del tiempo de hacer dicho manejo como de la propia técnica, se ha llegado a estudiar las técnicas de angioplastia de doble balón o colocación de stent. En el síndrome de Alagille, las técnicas de angioplastia con balón no han tenido la respuesta esperada y la aplicación de stents ha tenido una experiencia pequeña en pacientes con este síndrome, por lo que todavía faltan estudios para estandarizar un manejo.

En cuanto a la supervivencia de los pacientes con síndrome de Alagille y malformaciones congénitas cardíacas existen pocos estudios. En una serie de 92 pacientes, se demostró estadísticamente ($P < 0.001$) que la característica que se asociaba con mortalidad en los pacientes con síndrome de Alagille era la presencia de malformaciones cardíacas congénitas, con una supervivencia estimada a 20 años del 40%, comparada con los pacientes con ausencia de malformaciones cardíacas los cuales contaban con una supervivencia del 80% a 20 años.

II. MARCO TEÓRICO

SINDROME DE ALAGILLE

El síndrome de Alagille, también conocido como displasia arteriohepática o síndrome de Watson-Miller es un desorden autosómico dominante multisistémico con numerosas manifestaciones clínicas.

En el año de 1973 Watson y Miller describieron la relación que había en algunos pacientes entre hipoplasia de ramas pulmonares y enfermedad hepática neonatal, posteriormente en 1975 Daniel Alagille describió por primera vez un síndrome en el cual se caracterizaba por colestasis crónica, estenosis pulmonar, defectos en las vértebras en alas de mariposa, embriotoxon posterior y peculiaridades faciales.

A. EPIDEMIOLOGIA

El síndrome de Alagille presenta una prevalencia de 1 caso en 70,000 nacidos vivos, sin embargo se piensa actualmente que esta es una subestimación debido a que originalmente se calculó con exclusivamente la presencia de enfermedad hepática neonatal. Posteriormente con el descubrimiento de la mutación del JAG1 como responsable del síndrome se ha estimado que la verdadera incidencia es probablemente 1 en 30,000 nacidos vivos.

B. ETIOLOGIA

La vía de señalización de NOTCH tiene un rol central en la fisiopatología del síndrome de Alagille. En esta vía los receptores NOTCH interactúan con ligandos específicos y desencadenan una cascada de señales intracelulares que regulan actividades celulares, como el crecimiento, la diferenciación celular, la migración celular y apoptosis por lo que la mutación de esta vía está relacionada con múltiples malformaciones congénitas. En el síndrome de Alagille del 94 a 96% de los casos existe una mutación en el JAG1 (cromosoma 20p12.2), este es un ligando de NOTCH que codifica las proteínas ligandos para el receptor NOTCH2. En el 1 a 2% de los casos en el síndrome de Alagille la mutación se encuentra en el receptor NOTCH2 (cromosoma 1p11-p12). Se hereda autosómico dominante, aunque del 50-70% de los individuos son mutaciones *de novo*.

C. MANIFESTACIONES CLINICAS

Una amplia gama de manifestaciones clínicas han sido reconocidas en el síndrome de Alagille.

MANIFESTACIONES CARDIACAS

Se estima que la presencia de anomalías cardíacas es de hasta 94%, siendo la mayoría de estas del lado derecho. La anomalía más comúnmente reportada es la estenosis o

hipoplasia de ramas pulmonares hasta en un 76% de los casos, seguida de la tetralogía de Fallot en 12%. La afectación izquierda incluye la estenosis valvular y supra valvular aortica en 7% de los casos o coartación de la Aorta. Las manifestaciones cardiacas están asociadas a una supervivencia del 40% en 6 años.

MANIFESTACIONES HEPATICAS

Clásicamente el hígado es un órgano afectado en el síndrome de Alagille, se estima una frecuencia de 89-100% de los casos. Usualmente se presenta como colestasis (hiperbilirrubinemia conjugada, con aumento de GGT, colesterol y triglicéridos) durante el primer año de vida. Se ha encontrado ictericia en un 89% de los casos. Hepatomegalia en 80-100% de los casos. En el primer año de vida la coagulopatía no suele deberse a falla hepática sino a deficiencia de vitaminas liposolubles, la que se corrige con suplementos. El síntoma más debilitante de la colestasis en niños con síndrome de Alagille es el prurito que está asociado con el aumento de sales biliares, causando trastornos del sueño y escoriaciones en la piel. Otro síntoma suelen ser los xantomas, resultado de hipercolesterolemia >500mg/dl, los cuales aparecen en las superficies extensoras de manos, rodillas, entre otros lugares.

Una biopsia hepática típica demuestra disminución de los conductos biliares intrahepaticos.

En el caso de colestasis la cual no remite o enfermedad hepática progresiva, necesitaran trasplante de hígado en un 15% de los casos.

MANIFESTACIONES OCULARES

En el síndrome de Alagille la manifestación más común ocular es la del embriotoxon posterior, la cual es diagnosticada por lámpara de hendidura. Éste es un defecto de la cámara anterior, un anillo de Schwalbe prominente, ha sido reportado del 78-89% de los casos, no es patognomónico, hasta el 22% de la población general lo tiene, este defecto no tiene repercusiones clínicas. Otro defecto ocular en el Síndrome de Alagille es la anomalía de Axenfeld-Rieger, la cual es caracterizada por una pupila anormal fuera del centro (corectopia) o un iris que luce como múltiples pupilas (policoria).

MANIFESTACIONES ESQUELETICAS

La anomalía esquelética más comúnmente reportada en síndrome de Alagille, son la vertebras en mariposa, las cuales se deben a la fusión incompleta del arco anterior y van del 33-87% de los casos. Otra anomalía son las fracturas patológicas, se reporta

que hasta un 28% de los pacientes con síndrome de Alagille ha sufrido una fractura en dos tercios de los casos en extremidades inferiores.

MANIFESTACIONES FACIALES

El síndrome de Alagille tiene facies distintivas entre un 70-96% de los casos, las cuales incluyen: la cara en forma de triángulo invertido, con frente prominente y mentón puntiagudo, ojos hundidos con hipertelorismo moderado, nariz recta con punta bulbosa.

MANIFESTACIONES RENALES

La prevalencia de la enfermedad renal va desde el 20-73%. Las anomalías renales más comunes son: displasia renal, acidosis tubular renal y reflujo vesicoureteral. La progresión a enfermedad renal crónica o trasplante es rara.

MANIFESTACIONES VASCULARES

Malformaciones vasculares del sistema nervioso central son comunes en síndrome de Alagille se han reportado hasta en un 38%. Se ha reportado sangrado intracraneal en un 15% de los pacientes y es responsable de 25-50% de las muertes. Las anomalías pueden incluir la ausencia de arteria carótida interna, aneurisma medio cerebrales o basilares, M

Moyamoya, hemorragia subdural, epidural o subaracnoidea.

OTRAS MANIFESTACIONES

En gran proporción de los pacientes con síndrome de Alagille tienen retraso en el crecimiento principalmente debido a malabsorción y malnutrición. El hipotiroidismo ha sido descrito en pacientes con síndrome de Alagille, así como el retraso puberal y la insensibilidad a la hormona del crecimiento.

La insuficiencia pancreática puede ocurrir hasta en un 40% de los pacientes con síndrome de Alagille, sin embargo su valoración es difícil debido a que la disminución de los conductos biliares tradicionalmente se cuenta como la causa de esteatorrea. El tratamiento con suplementación de enzimas pancreáticas ha sido beneficioso. Algunos pacientes llegan a tener diabetes mellitus insulino dependiente.

D. DIAGNOSTICO

El diagnóstico de síndrome de Alagille es en gran parte clínico, clásicamente estaba basado en los 5 criterios de los sistemas originalmente descritos (tabla 1), en los cuales si se contaba con los 5 criterios y una biopsia hepática con disminución de los conductos biliares se daba el diagnóstico completo, si únicamente contaba con 3 o 4 criterios era un síndrome parcial.

SISTEMA/PROBLEMA	DESCRIPCION
Hígado/ Colestasis	Usualmente presente como ictericia con hiperbilirrubinemia conjugada en el periodo neonatal, con heces pálidas.
Facies dismórficas	Cara de triángulo invertido, frente ancha, ojos hundidos, orejas prominentes, nariz recta con punta bulbosa
Malformaciones cardíacas congénitas	Estenosis o hipoplasia periférica de arteria pulmonares, atresia pulmonar, tetralogía de Fallot
Esqueleto axial/ anomalías vertebrales	Vertebras en alas de mariposa en radiografía antero-posterior, hemivertebras o espina bífida oculta.
Oculares	Defectos de la cámara anterior, más comúnmente el embriotoxon posterior.

Actualmente el diagnóstico se basa en los criterios propuestos por Kamath et al, en la que se agregan las manifestaciones renales y vasculares como criterios clínicos, por lo que únicamente se necesitan 3 criterios de 7 para diagnosticar síndrome de Alagille clínico. Se menciona que no se requiere biopsia de hígado para completar el diagnóstico. El diagnóstico en el caso de no cumplir los 5 criterios puede ser confirmado con exámenes moleculares genéticos que demuestren mutación de JAG1 o NOTCH2.

E. TRATAMIENTO

El tratamiento en el síndrome de Alagille está basado hacia los síntomas específicos de cada paciente. El manejo debe de ser multidisciplinario. Se debe de tener de base un ecocardiograma, ultrasonido abdominal, evaluación oftalmológica, resonancia magnética de cráneo. En la gran parte de los pacientes de deben de suplementar con vitaminas y

nutrientes esenciales para la malnutrición, así como las formulas con triglicéridos de cadena media son útiles en los pacientes con colestasis, para mayor absorción de estos. En casos severos que progresan a cirrosis o falla hepática el trasplante hepático puede ser necesario.

ESTENOSIS/HIPOPLASIA PULMONAR

La estenosis periférica de la arteria pulmonar es una malformación congénita cardíaca relativamente rara, encontrada en menos del 1% de los pacientes con malformaciones cardíacas. Aunque rara es frecuentemente asociada con los síndromes de Williams y Alagille. En estos síndromes la estenosis puede ser central o periférica. Sin embargo la obstrucción distal es en la que típicamente predomina el efecto fisiológico. El resultado de la obstrucción puede variar en diferentes grados de hipertensión ventricular derecha (leve, moderado, severa). Las consecuencias adversas de esta hipertensión pueden ser hipertrofia, disfunción diastólica y sistólica y pueden llevar a falla ventricular.

En el caso de estenosis pulmonar periférica pueden existir constricciones únicas o múltiples en cualquier localización a lo largo del trayecto de las ramas principales y pueden oscilar de leve a graves y pueden ser localizadas o extensas. Con frecuencia se asocian a otro tipo de cardiopatías.

Dentro de la morfología pueden existir 4 tipos (Imagen 1): I. Una lesión constrictiva de variable longitud en las ramas principales izquierdas o derechas. II. Lesiones que ocurren en la bifurcación que abarca desde la parte distal de la arteria pulmonar principal y el origen de la arteria pulmonar izquierda o derecha. III. Son múltiples estenosis segmentarias con región postestenótica dilatada. IV. Múltiples lesiones de estenosis que involucra múltiples segmentos así como las arterias pulmonares centrales.

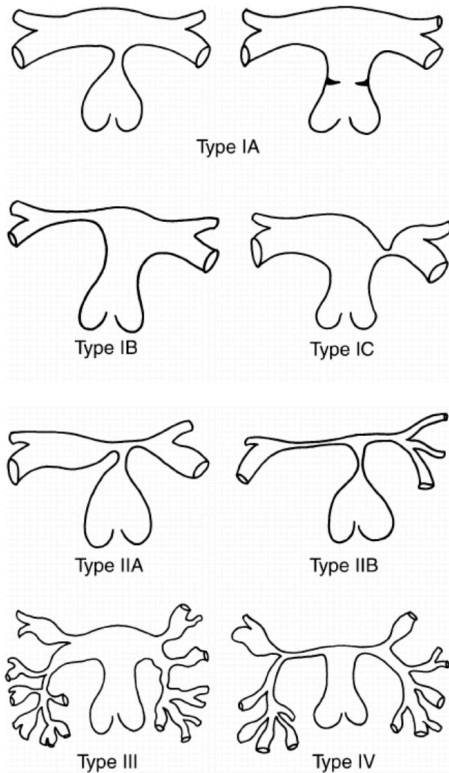


Imagen 1. Morfología de estenosis de ramas pulmonares. Imagen extraída de Trivedi KR, Benson LN. Interventional strategies in the management of peripheral pulmonary artery stenosis. J Interv Cardiol. 2003

Cuando la anomalía es aislada el diagnóstico se puede sospechar por la presencia de soplos en regiones amplias del tórax, tanto anteriores como posteriores y pueden ser de eyección sistólica o continuos. El manejo continúa siendo variable, se pueden tratar mediante la dilatación de catéter con globo o en ocasiones con colocación de prótesis endovascular.

III. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

Gran porcentaje de los casos de síndrome de Alagille padecen de enfermedades cardíacas, siendo en su mayoría defectos en las ramas pulmonares con estenosis o hipoplasia.

Esta afección cardíaca se relaciona con la mortalidad, la supervivencia a 6 años llega a ser de hasta 40 % en pacientes con cardiopatía, comparado con 95% en pacientes sin cardiopatía.

Por lo que nos interesa conocer si existe relación entre el grado de afectación de las ramas pulmonares con el desenlace y manejo de los pacientes con Síndrome de Alagille.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe alguna relación entre la presencia de hipoplasia de ramas pulmonares en síndrome de Alagille y la supervivencia de los pacientes?

V. JUSTIFICACIÓN

Las alteraciones cardiacas van de un 85-94% de los casos, siendo en su mayoría hipoplasia/estenosis de ramas pulmonares. Las manifestaciones cardiacas se relacionan con un aumento de la mortalidad, así como también se puede relacionar con el desenlace en pacientes con necesidad de trasplante hepático.

Al encontrar una relación entre la presencia de hipoplasia de ramas pulmonares y la supervivencia del paciente, tiene beneficios pronósticos para el paciente y el manejo de este.

VI. HIPÓTESIS

Entre mayor grado de hipoplasia/estenosis de ramas pulmonares, existe una disminución de la supervivencia en los pacientes con síndrome de Alagille.

VII.OBJETIVOS

A. GENERALES

Evaluar la asociación entre la presencia de hipoplasia de ramas pulmonares en síndrome de Alagille y la supervivencia del paciente.

B. SECUNDARIOS

Identificar posibles resultados en el manejo del paciente con síndrome de Alagille dependiendo de la presencia o ausencia de hipoplasia/estenosis de ramas pulmonares.

VIII.METODOLOGÍA

A. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de serie de casos, transversal, descriptivo, retrospectivo.

B. POBLACIÓN

Pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez los cuales cuenten con diagnóstico de Síndrome de Alagille además de evaluación cardiológica y ecocardiograma, entre los años de 2015 a 2020.

1. DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN

a) CRITERIOS INCLUSIÓN

Se incluye a la población con expediente del Hospital Infantil de México Federico Gómez que cuenten con diagnóstico confirmatorio de síndrome de Alagille.

b) CRITERIOS EXCLUSIÓN

Se excluyen los casos de pacientes los cuales no tengan valoración cardiológica.

c) CRITERIOS ELIMINACIÓN

Se eliminarán los casos en los cuales el expediente este incompleto o perdido.

C. ESTRATEGIA DE MUESTREO

1. TAMAÑO MUESTRA

Dado que se trata de una enfermedad rara presentándose en 1/70,000 nacidos vivos incluiremos a todos los pacientes con Síndrome de Alagille que hayan sido atendidos en el Hospital Infantil de México en los últimos 10 años, por lo que no se realizara el cálculo del tamaño de muestra.

IX. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

ANALISIS DESCRIPTIVO:

Se obtendrán medidas de tendencia central y de dispersión de todas aquellas variables en escala continua, mientras que se calcularan frecuencias relativas para las variables cualitativas. Los resultados de este análisis se presentaran de forma tabular.

ANALISIS INFERENCIAL:

Se realizaran comparaciones entre grupos ya sea mediante tablas de contingencia para las variables categóricas (con la prueba exacta de FISHER), o bien mediante pruebas de hipótesis para la comparación de promedios o medianas en el caso de las variables cuantitativas discretas o continuas.

ANALISIS DE SUPERVIVENCIA:

Se utilizara el método actuarial (Kaplan- Meier) para estimar la función de supervivencia global y estratificada de acuerdo con los grupos de comparación; así mismo se estimaran las funciones de riesgo acumulativo (de Nelson- Aalen) y la de riesgo basal mediante la técnica de suavizamiento. Las comparaciones entre funciones de supervivencia se realizaran usando la prueba del logaritmo del rango; y se ajustaran modelos de regresión de COX para evaluar el efecto de ciertas covariables sobre la supervivencia.

SOFTWARE:

Todos los procedimientos estadísticos se realizaran con el programa SPSS versión 21.

X. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
----------	--------------------------	---------------------	-----------------------

EDAD DEL PACIENTE A DIAGNOSTICO	Tiempo de vida de paciente hasta diagnóstico	Cuantitativa independiente	Razón
SEXO	Característica fenotípicas de individuo	Cualitativa independiente	N o m i n a dicotómica
MANIFESTACIONES OCULARES	Característica clínica propia de la enfermedad	Cualitativa independiente	N o m i n a dicotómica
MANIFESTACIONES RENALES	Característica clínica propia de la enfermedad	Cualitativa independiente	N o m i n a dicotómica
MANIFESTACIONES VASCULARES	Característica clínica propia de la enfermedad	Cualitativa independiente	N o m i n a dicotómica
MANIFESTACIONES HEPATICAS	Característica clínica propia de la enfermedad	Cualitativa independiente	N o m i n a dicotómica
MANIFESTACIONES ENDOCRINOLOGICAS	Característica clínica propia de la enfermedad	Cualitativa independiente	N o m i n a dicotómica
VARIABLES CARDIACAS			
PRESENCIA DE ESTENOSIS/HIPOPLASIA DE RAMAS PULMONARES	Característica de enfermedad estudiada	Cualitativa independiente	N o m i n a dicotómica
PRESENCIA DE CARDIOPATIA CONGENITA ASOCIADA A HIPOPLASIA DE RAMAS PULMONARES	Asociaciones entre cardiopatías.	Cualitativa independiente	N o m i n a dicotómica
VALOR Z DE LA RAMAS PULMONARES	Valor medible a partir de ecocardiograma, en el que se mide el diámetro de las estructuras y se relaciona con respecto a la normalidad	Cuantitativa independiente	Continua

GRADO DE HIPERTENSION PULMONAR	Valor estimado en milímetros de mercurio por ecocardiograma a partir de PSVD	Cuantitativa independiente	Continua
VARIABLES DE MANEJO			
LA HIPOPLASIA ESTENOSIS AMERITO MANEJO INTERVENCIONISTA	Manejo individual de hipoplasia de rama pulmonares.	Cualitativa independiente	N o m i n a dicotómica
SE REALIZO COLOCACION DE STENT	Manejo individual de hipoplasia de rama pulmonares.	Cualitativa independiente	N o m i n a dicotómica
SE REALIZO DILATACION CORDON BALON	Manejo individual de hipoplasia de rama pulmonares.	Cualitativa independiente	N o m i n a dicotómica
AMERITO TRASPLANTE HEPATICO	Manejo de la manifestacione hepáticas en casos severos	Cualitativa independiente	N o m i n a dicotómica
SE REALIZO TRASPLANTE HEPATICO	Manejo de la manifestacione hepáticas en casos severos	Cualitativa independiente	N o m i n a dicotómica
VARIABLES DE MORTALIDAD			
EDAD DE LA MUERTE	Variable la cual valora edad de muerte	Cuantitativa independiente	Razon
CAUSA DE MUERTE	Variable la cual observa causas de muerte	Cualitativa independiente	N o m i n a dicotómica

XI. RESULTADOS DEL ESTUDIO

La muestra del estudio estuvo conformada por 22 pacientes diagnosticados con síndrome de Alagille en seguimiento durante los años 2015-2020 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. De los cuales 16 fueron del sexo masculino

(72.7%) y 6 femenino (27.3%), relación 2.6:1. La edad media del diagnóstico fue 1 año 4 meses, siendo la edad mínima de 1 mes y máxima 5 años.

Dentro de las manifestaciones clínicas se encontraron:

MANIFESTACIONES CLINICAS	RECUESTO	PORCENTAJE
OCULARES	14	63.6%
RENALES	12	54.5%
VASCULARES	5	22.7%
HEPATICAS	22	100.0%
ENDOCRINOLOGICAS	12	54.5%
CARDIOPATIAS NO ESTENOSIS	7	31.8%
ESTENOSIS / HIPOPLASIA DE RAMAS PULMONARES	10	45.5%

En cuanto a los 10 pacientes con estenosis/hipoplasia de ramas pulmonares, se observaron las variables ecocardiografías del sitio de la lesión, el SCORE Z, la PSVD que nos ayuda a estimar hipertensión pulmonar asociada y si existe cardiopatía asociada.

ESTENOSIS/HIPOPLASIA DE RAMAS PULMONARES			
LATERALIDAD	BILATERAL	5	50%
	DERECHA	0	0%
	IZQUIERDA	4	40%
VALOR Z	< - 2.5	5	50%
PRESENCIA DE HAP	NO	5	50%
	SI	5	50%

CARDIOPATIAS	NO	7	70%
NO ESTENOSIS	SI	3	30%

El manejo intervencionista de la hipoplasia de ramas pulmonares se realizó a 1 paciente con balón y stent. Para el manejo de las manifestaciones hepáticas de los pacientes se valora la necesidad de trasplante y si se realiza.

MANEJO		AMERITA TRASPLANTE HEPATICO	
		NO	SI
		Recuento	Recuento
SE REALIZA TRASPLANTE	NO	2	9
	SI	0	10
RECHAZO AL TRASPLANTE	NO		17
	SI		2

De los pacientes que ameritaron manejo con trasplante hepático 9 tenían estenosis/hipoplasia de ramas pulmonares. Se compara la asociación del procedimiento realizado con la presencia de estenosis/hipoplasia de ramas pulmonares.

COMPARACION DE ESTENOSIS HIPOPLASIA CON TRASPLANTE REALIZADO

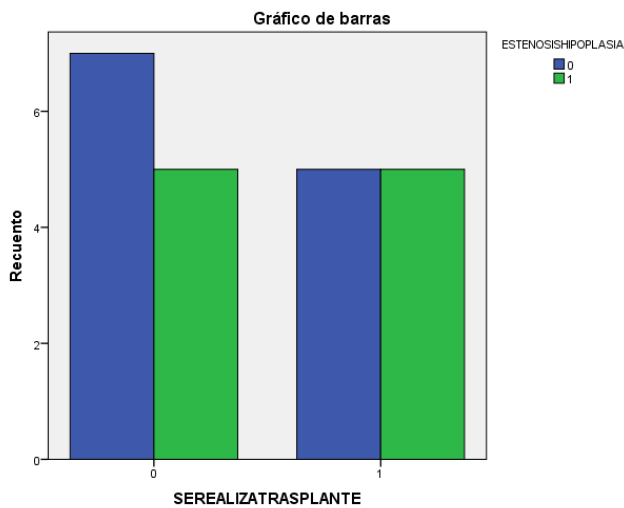
			ESTENOSIS/ HIPOPLASIA		Total
			NO	SI	
SE REALIZA TRASPLANTE	NO	Recuento	7	5	12
		% dentro de SEREALIZATRASPLANTE	58.3%	41.7%	100.0%
	SI	Recuento	5	5	10
		% dentro de SEREALIZATRASPLANTE	50.0%	50.0%	100.0%
Total		Recuento	12	10	22
		% dentro de SEREALIZATRASPLANTE	54.5%	45.5%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de	.153 ^a	1	.696	1.000	.515
Corrección por continuidad ^b	.000	1	1.000		
Razón de Estadístico exacto de Fisher	.153	1	.696	1.000	.515
N de casos válidos	22				

a. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.



ESTENOSIS / HIPOPLASIA	Nº total	Nº de muertes	Censurado	
			Nº	Porcentaje
NO	12	1	11	91.7 %
SI	10	3	7	70.0 %

Global	22	4	18	81.8 %
--------	----	---	----	-----------

Se valora la supervivencia de los pacientes con síndrome de Alagille con estenosis/hipoplasia de ramas pulmonares.

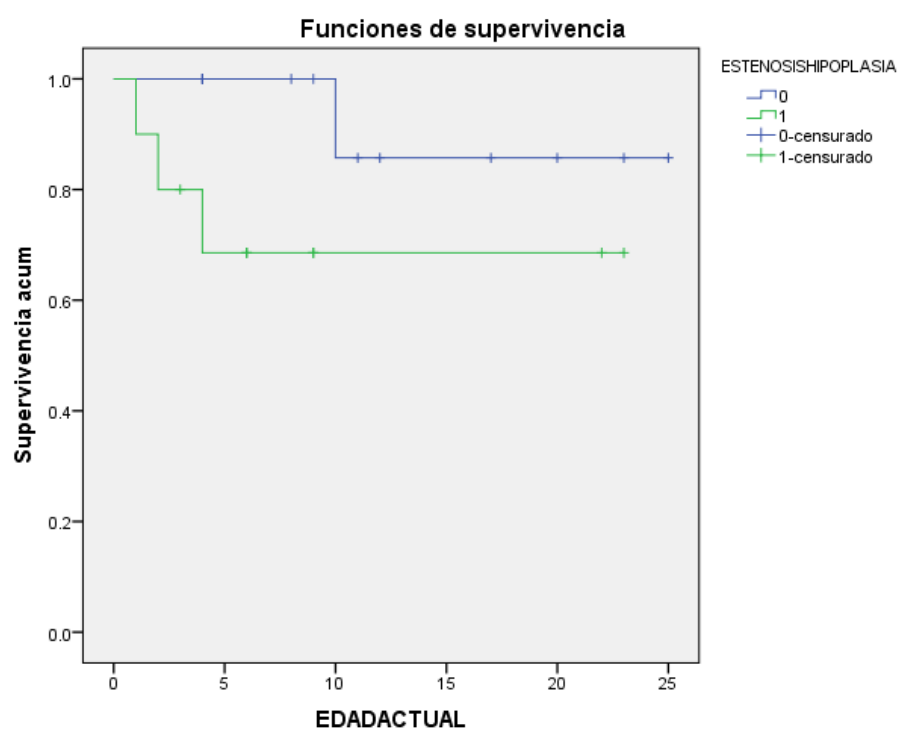
Medias del tiempo de supervivencia

ESTENOSIS/ HIPOPLASIA	MEDIA			
	ESTIMACION	ERROR TIPOICO	INTERVALO DE CONFIANZA 95%	
			LÍMITE INFERIOR	LÍMITE SUPERIOR
NO	22.857	1.984	18.969	26.746
SI	16.529	3.113	10.426	22.631
Global	20.423	2.067	16.373	24.474

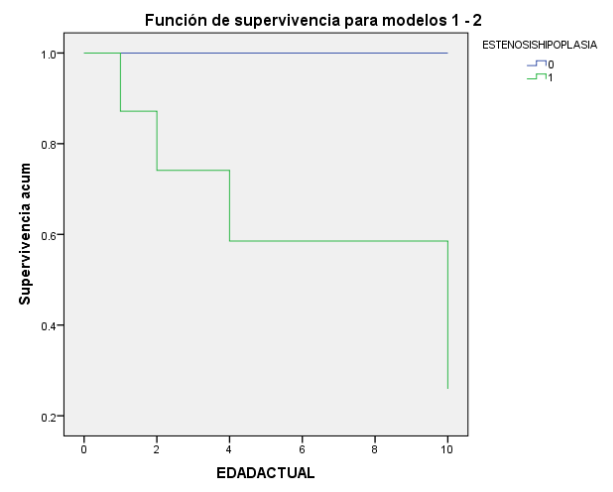
a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

		ESTENOSIS/ HIPOPLASIA			
		SIN		CON	
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS	NO	0	0.0%	3	42.9%
	SI	8	100.0%	4	57.1%
	Tota	8	100.0%	7	100.0%
SUPERVIVENCIA A LOS 10 AÑOS	NO	0	0.0%	3	50.0%
	SI	6	100.0%	3	50.0%
	Tota	6	100.0%	6	100.0%
SUPERVIVENCIA A	NO	1	25.0%	3	75.0%

LOS 20 AÑOS	SO	3	75.0%	1	25.0%
-------------	----	---	-------	---	-------



Se obtuvieron resultados comparando la supervivencia en pacientes con síndrome de Alagille con hipoplasia/estenosis de ramas pulmonares, contra comorbidos como manifestaciones renales, vasculares y trasplante hepático realizado.



MEDIAS DE LAS COVARIABLES Y VALORES DE LOS PATRONES			
	Media	Patrón	
		1	2
ESTENOSIS/ HIPOPLASIA	.545	1.000	.000
MANIFESTACIONES RENALES	.455	.455	.455
MANIFESTACIONES VASCULARES	.773	.773	.773
SE REALIZA TRASPLANTE HEPATICO	.545	.545	.545

XII.DISCUSION

El Síndrome de Alagille o displasia arteriohepática, es una enfermedad con baja prevalencia 1/70,000 nacidos vivos que cuenta con numerosas manifestaciones clínicas: oculares, esqueléticas, hepáticas, endocrinológicas, vasculares y cardíacas. En nuestro estudio nos enfocamos en las manifestaciones cardíacas, siendo específicamente la hipoplasia/estenosis de las ramas pulmonares, la cual se considera la más común en este síndrome. Nuestro objetivo general es evaluar si existe alguna asociación entre la hipoplasia/estenosis de ramas pulmonares en síndrome de Alagille y su supervivencia. Para esto evaluamos retrospectivamente pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez de 2015-2020, siendo una muestra de 22 pacientes los cuales se encuentran entre edades de 1 año y máximo 25 años; en estos, encontramos una media de 22 años de supervivencia en pacientes sin hipoplasia de ramas pulmonares, contra una supervivencia media de 16 años en pacientes con estenosis/hipoplasia de ramas pulmonares. Con una supervivencia a los 5 años del 57.2% en pacientes con estenosis/hipoplasia de ramas pulmonares y en 20 años de 25%, contra 75% en pacientes sin esta cardiopatía. Nuestros resultados concuerdan con otros estudios como el de Emerick Et al el cual observó una serie de 92 casos obteniendo una mayor mortalidad en pacientes con cardiopatía congénita asociada a síndrome de Alagille, con una supervivencia de 40% a los 20 años en pacientes con cardiopatía y de 80% en pacientes sin cardiopatía. Por lo tanto, en nuestros resultados

como en los de otros estudios se observa una disminución en la supervivencia en pacientes con estenosis/hipoplasia de ramas pulmonares presente.

En muchos casos el manejo de la hepatopatía crónica en síndrome de Alagille amerita trasplante hepático, el objetivo secundario de nuestro estudio se basa en identificar posibles resultados en el manejo de nuestros pacientes con síndrome de Alagille e hipoplasia de ramas pulmonares. En nuestros resultados encontramos que a 50% de los pacientes con hipoplasia de ramas pulmonares que ameritaron trasplante se les realizó, porcentaje similar a los pacientes sin esta cardiopatía. En cuanto a la supervivencia de los pacientes con trasplante hepático tienen una media de supervivencia de 22.7 años. En estudios anteriores existe controversia acerca de estos factores con los posibles resultados de realizar trasplante hepático, sobretodo en estenosis/hipoplasia de ramas pulmonares severa. Nuestros resultados de pacientes con esta cardiopatía en relación con el trasplante hepático fueron similares a los de pacientes sin estenosis/hipoplasia de ramas pulmonares, aunado a la controversia en estudios anteriores sugerimos la realización de nuevos estudios más extensos para esta finalidad.

XIII.CONCLUSION

En esta tesis se evaluó la asociación existente entre la supervivencia en pacientes con síndrome de Alagille e hipoplasia/estenosis de ramas pulmonares, ya que esta es la cardiopatía más común en estos pacientes y las cardiopatías se han asociado con un aumento de la mortalidad en los pacientes con Síndrome de Alagille. En nuestro estudio se observa la disminución de la supervivencia en estos pacientes llegando a ser del 25% en 20 años, sin embargo se cuenta con una muestra pequeña sin poder llegar a la mediana mínima para los resultados de supervivencia, por lo que sugerimos realizar más estudios con este objetivo.

En nuestra tesis también se identificaron posibles resultados en el manejo en pacientes con hipoplasia de ramas pulmonares y Síndrome de Alagille, hablando específicamente de la realización de trasplante hepático y supervivencia de estos pacientes, ya que este es un manejo para la hepatopatía crónica que varios pacientes ameritan. Llegamos a ser resultados similares a los de pacientes sin hipoplasia/estenosis de ramas pulmonares, sin embargo debido a que la enfermedad es de baja prevalencia y nuestra muestra es pequeña, se sugiere realizar nuevos estudios.

XIV.CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	JUNIO 2020	AGOSTO 2020	SEPTIEMBRE 2020 - JUNIO 2021	JULIO 2021 - DICIEMBRE 2021	ENERO 2022	FEBRERO 2022 - ABRIL
Selección de tema de tesis	X					
Pregunta de investigación hipótesis objetivos		X				
Búsqueda de bibliografías			X			
Marco teórico y antecedentes			X			
Revisión de expedientes				X		
Captura de información					X	
Análisis de resultados conclusiones						X

XV. ALCANCES Y LIMITACIONES

Nuestro estudio se realizara en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, hospital de 3° nivel.

La limitación más significativa a la que nos enfrentamos en este estudio es la baja prevalencia de la enfermedad, siendo aproximadamente 1/70.000 nacidos vivos, aunado al hecho de que únicamente se realizara en un centro pediátrico.

XVI. REFERENCIAS

1. Diaz-Frias J, Kondamudi NP. Alagille Syndrome. [Updated 2021 Feb 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.

2. Hadchouel M. Alagille syndrome. *Indian J Pediatr.* 2002 Sep;69(9):815-8. doi: 10.1007/BF02723697. PMID: 12420916.
3. Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2012 Mar;20(3):251-7. doi: 10.1038/ejhg.2011.181. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21934706; PMCID: PMC3283172.
4. Ayoub MD, Kamath BM. Alagille Syndrome: Diagnostic Challenges and Advances in Management. *Diagnostics (Basel).* 2020 Nov 6;10(11):907. doi: 10.3390/diagnostics10110907. PMID: 33172025; PMCID: PMC7694636.
5. Spinner NB, Gilbert MA, Loomes KM, et al. Alagille Syndrome. 2000 May 19 [Updated 2019 Dec 12]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
6. Kehl T, Biermann D, Briem-Richter A, Schoen G, Olfe J, Sachweh JS, Fischer L, Schaefer H, Kozlik-Feldmann R, Gottschalk U. Impact of hepatopathy in pediatric patients after surgery for complex congenital heart disease. *PLoS One.* 2021 Mar 25;16(3):e0248776. doi: 10.1371/journal.pone.0248776. PMID: 33765046; PMCID: PMC7993827
7. Rajagopalan R, Gilbert MA, McEldrew DA, Nassur JA, Loomes KM, Piccoli DA, Krantz ID, Conlin LK, Spinner NB. Genome sequencing increases diagnostic yield in clinically diagnosed Alagille syndrome patients with previously negative test results. *Genet Med.* 2021 Feb;23(2):323-330. doi: 10.1038/s41436-020-00989-8. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33077891; PMCID: PMC7862053
8. Kamath BM, Spinner NB, Piccoli DA. Alagille syndrome. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. *Liver Disease in Children*, 3rd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2007:326–45.
9. Subramaniam P, Knisely A, Portmann B, Qureshi SA, Aclimandos WA, Karani JB, Baker AJ. Diagnosis of Alagille syndrome-25 years of experience at King's

College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Jan;52(1):84-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181f1572d. PMID: 21119543.

10. Monge MC, Mainwaring RD, Sheikh AY, Punn R, Reddy VM, Hanley FL. Surgical reconstruction of peripheral pulmonary artery stenosis in Williams and Alagille syndromes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Feb;145(2):476-81. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.102. Epub 2012 Dec 8. PMID: 23228407.
11. Mainwaring RD, Hanley FL. Surgical Techniques for Repair of Peripheral Pulmonary Artery Stenosis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Summer;28(2):418-424. doi: 10.1053/j.semtcvs.2016.07.003. Epub 2016 Jul 18. PMID: 28043454
12. Yang W, Hanley FL, Chan FP, Marsden AL, Vignon-Clementel IE, Feinstein JA. Computational simulation of postoperative pulmonary flow distribution in Alagille patients with peripheral pulmonary artery stenosis. *Congenit Heart Dis.* 2018 Mar;13(2):241-250. doi: 10.1111/chd.12556. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29194961
13. Luong R, Feinstein JA, Ma M, Ebel NH, Wise-Faberowski L, Zhang Y, Peng LF, Yarlagadda VV, Shek J, Hanley FL, McElhinney DB. Outcomes in Patients with Alagille Syndrome and Complex Pulmonary Artery Disease. *J Pediatr.* 2021 Feb;229:86-94.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.09.053. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32980376.
14. Rodriguez RM, Feinstein JA, Chan FP. CT-defined phenotype of pulmonary artery stenoses in Alagille syndrome. *Pediatr Radiol.* 2016 Jul;46(8):1120-7. doi: 10.1007/s00247-016-3580-4. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27041277.
15. Mainwaring RD, Hanley FL. Surgical Techniques for Repair of Peripheral Pulmonary Artery Stenosis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Summer;29(2):198-205. doi: 10.1053/j.semtcvs.2017.05.001. Epub 2017 May 17. PMID: 28823329.
16. Akagi K, Tanaka T, Baba S. Successful living donor liver transplantation after stent implantation in a patient with Alagille syndrome and severe bilateral

- pulmonary artery stenosis. *Cardiol Young*. 2018 Dec;28(12):1465-1467. doi: 10.1017/S1047951118001476. Epub 2018 Aug 30. PMID: 30160645.
17. Zussman M, Hirsch R, Beekman RH 3rd, Goldstein BH. Impact of Percutaneous Interventions for Pulmonary Artery Stenosis in Alagille Syndrome. *Congenit Heart Dis*. 2015 Jul-Aug;10(4):310-6. doi: 10.1111/chd.12219. Epub 2014 Sep 16. PMID: 25227273.
 18. Cunningham JW, McElhinney DB, Gauvreau K, Bergersen L, Lacro RV, Marshall AC, Smoot L, Lock JE. Outcomes after primary transcatheter therapy in infants and young children with severe bilateral peripheral pulmonary artery stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013 Aug;6(4):460-7. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000061. Epub 2013 Aug 13. PMID: 23941859.
 19. Ozçay F, Varan B, Tokel K, Cetin I, Dalgıç A, Haberal M. Severe peripheral pulmonary artery stenosis is not a contraindication to liver transplantation in Alagille syndrome. *Pediatr Transplant*. 2006 Feb;10(1):108-11. doi: 10.1111/j.1399-3046.2005.00390.x. PMID: 16499598.
 20. Yang WH, Zhang L, Xue FS, Riaz A, Zhu ZJ. Pediatric Liver Transplantation for Alagille Syndrome: Anesthetic Evaluation and Perioperative Management. *Ann Transplant*. 2020 Oct 13;25:e924282. doi: 10.12659/AOT.924282. PMID: 33046687; PMCID: PMC7568439.
 21. Trivedi KR, Benson LN. Interventional strategies in the management of peripheral pulmonary artery stenosis. *J Interv Cardiol*. 2003 Apr;16(2):171-88. doi: 10.1046/j.1540-8183.2003.08031.x. PMID: 12768922.