



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

**“DILATACIÓN DISTAL A LA AORTA ASCENDENTE EN
PACIENTES CON SÍNDROME DE MARFAN”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. BENIGNO VALDERRÁBANO SALAS

TUTOR

DRA. GABRIELA MELENDEZ RAMÍREZ

MÉXICO, D.F, AGOSTO DE 2014



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

TESIS DE TITULACIÓN DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA

TÍTULO:

**"DILATACIÓN DISTAL A LA AORTA ASCEDENTE EN PACIENTES CON SÍNDROME
DE MARFAN"**

PRESENTA:

RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA

DR. BENIGNO VALDERRÁBANO SALAS

DIRECTO DE ENSEÑANZA

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO

ASESOR DE TESIS

DRA. GABRIELA MELENDEZ RAMÍREZ

MÉXICO, D.F, AGOSTO DE 2014

AGRADECIMIENTOS

A mi hija por toda la felicidad que ha dado a nuestras vidas.

A mi esposa por su amor y apoyo incondicional.

A mis padres que sin su esfuerzo no hubiera llegado aquí.

A mi hermano por su apoyo.

A mi familia y amigos por su apoyo y confianza.

A mis maestros que ayudaron a mi formación como médico.

A la Dra. Gabriela Meléndez por su tiempo, trabajo y dedicación a esta tesis.

ÍNDICE

SECCIÓN	PÁGINA
Resumen	4
Marco Teórico	5
Planteamiento del problema	16
Justificación.....	16
Pregunta de investigación.....	17
Objetivos.....	17
Material y métodos.....	17
Resultados.....	22
Discusión.....	26
Conclusiones.....	28
Bibliografía.....	28

RESUMEN

OBJETIVO: El pronóstico en el Síndrome de Marfan (SMF) está determinado principalmente por las complicaciones aórticas, por lo tanto una de las metas terapéuticas en la actualidad es la disminución de la progresión de la dilatación además del tratamiento quirúrgico oportuno. La terapia quirúrgica de la enfermedad proximal en el SMF está bien descrita y produce unos excelentes resultados a largo plazo, con una sobrevida de aproximadamente el 80% a 10 años. Sin embargo, esta prolongación de la sobrevida de estos pacientes después del remplazo de la raíz aórtica ha llevado a un aumento del número de pacientes que experimentan complicaciones aórticas más allá de la raíz aórtica. La progresión de la enfermedad aórtica distal no es rara en pacientes con SMF. A pesar de que se ha descrito que hasta una tercera parte de los eventos aórticos (aneurisma aórtico o disección aortica) en los pacientes con SMF se presentan en la aorta distal, la evaluación de la aorta toraco-abdominal en su totalidad mediante estudios de imagen como la resonancia magnética no se realiza en todos los pacientes. Conocer el porcentaje de pacientes con SMF con dilatación de la aorta distal y las variables relacionadas con el desarrollo de la misma, puede permitir identificar y probablemente prevenir los eventos aórticos distales.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio descriptivo, retrolectivo, transversal para identificar los factores asociados a la presencia de dilatación de la aorta distal en 51 pacientes con SMF. De la totalidad de pacientes incluidos en el estudio, 35 pacientes (68.6%) tenían dilatación de la raíz aórtica/aorta ascendente antes de la cirugía de sustitución de la raíz aórtica, de los cuales 21 (60%) eran mujeres, mientras que de los 16 pacientes sin dilatación en raíz aórtica-aorta ascendente sólo 4 (25%) eran mujeres, $p=0.02$. No se encontró diferencia en cuanto a la edad entre los pacientes sin y con dilatación de la raíz aórtica-aorta ascendente previa a la cirugía de sustitución de la raíz aortica: dilatados 25.1 ± 10 años vs no dilatados 24.7 ± 18.4 , $p=0.19$. Quince de los 51 pacientes iniciales (29.4%) tuvieron dilatación en la aorta distal, de los cuales 10 (66.7%) eran mujeres, mientras que de los 36 pacientes sin dilatación de la aorta distal 15 (41.7%) fueron mujeres, $p=0.1$. Sin embargo, se encontró que los pacientes con dilatación distal eran de mayor edad: dilatados 33.5 ± 11.6 vs no dilatados 21.4 ± 12 , $p<0.001$. Se observó relación entre la presencia de dilatación de la raíz aórtica-aorta ascendente y la aparición de dilatación aórtica distal posterior a la cirugía de sustitución de la raíz aortica y/o aorta ascendente. De los 15 pacientes que no tenían dilatación en la raíz aórtica-aorta ascendente de forma inicial, solo 1 paciente (6.3%) tuvo durante su seguimiento dilatación en aorta distal, mientras que 14 de los 36 pacientes (40%) con dilatación de la raíz aórtica-aorta ascendente previa a la cirugía de sustitución de la raíz ascendente y/o aorta ascendente, tuvo también dilatación en aorta distal durante su seguimiento. No se encontró alguna relación estadísticamente significativa entre alguno de los regímenes terapéuticos y la presencia de dilatación aortica distal. Se realizó análisis de regresión logística para determinar los factores relacionados con dilatación de la aorta distal, el único factor relacionado fue la edad

CONCLUSIONES: La dilatación de la aorta distal a la aorta ascendente se presentó en un poco más de la cuarta parte de pacientes con SMF. La presencia de dilatación distal se asoció a mayor edad y dilatación de la raíz aórtica, así como a mayor número de nuevos eventos aórticos. Por lo anterior es importante insistir en la evaluación de la totalidad de la aorta en pacientes con SMF de mayor edad y en aquellos con dilatación de la raíz aórtica. Se necesitan más estudios para esclarecer cual es el verdadero motivo de la mayor frecuencia de eventos aórticos en la aorta distal después de la sustitución de la raíz aórtica.

I. MARCO TEÓRICO

1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Marfan (SMF) es uno de los desórdenes del tejido conectivo más comunes con una incidencia de 1 en 3000 personas (1). La mutación del gen *FBN1* es usualmente el mecanismo subyacente del SMF y tal vez puede ser heredado vía un mecanismo autosómico dominante, aunque la mutaciones *de novo* ocurren en 25% de los casos. (2) Sin embargo el 10% de los pacientes con fenotipo de SMF pueden no tener mutación en el gen *FBN1* pero tienen una mutación en el receptor 1 o 2 del TGF- β .

El SMF fue descrito por primera vez en 1896 por el pediatra francés Antoine-Bernard Marfan (3), e incluido en 1955 en una clasificación de enfermedades del tejido conectivo. (4) En 1986 un panel internacional de expertos definió un conjunto de criterios clínicos (nosología de Berlín) para el diagnóstico del SMF (5), con una modificación posterior en 1996 (6), referida desde entonces como nosología de Gante (*Ghent nosology*). (Ilustración 1) Esta última, que incluyó la presencia de mutaciones en el gen *FBN1*, y con unos criterios más restrictivos que los de la nosología de Berlín, tuvo como objetivos disminuir el sobre-diagnóstico del síndrome y facilitar mejores guías para diferenciarlo de otras entidades que se superponían. Sin embargo, presenta también limitaciones, tales como el hecho de no tener suficientemente en cuenta la dependencia de la edad en algunas manifestaciones clínicas (haciendo difícil el diagnóstico en niños), o incluir algunas manifestaciones físicas no específicas o con valor diagnóstico escasamente validado. Esto puede dar lugar a diagnosticar erróneamente de SMF a pacientes con síndrome de ectopia lentis (SEL), síndrome de prolapso de válvula mitral (SPVM) o el fenotipo MASS, o por el contrario, no hacerlo en pacientes con ectopia lentis y dilatación aórtica sin suficientes manifestaciones esqueléticas.

Con objeto de salvar las limitaciones que se han detectado en la nosología de Gante, así como por la necesidad de definir mejor ciertas categorías diagnósticas, identificar individuos que podrían tener diagnóstico alternativo o concretar guías de manejo para varios grupos de pacientes, tales como niños que no reúnen criterios suficientes pero que pueden hacerlo en el futuro, se realizó una revisión de la nosología Gante.

Un panel internacional de expertos en el diagnóstico y manejo del SMF convocado en Bruselas por la *National Marfan Foundation* (EE.UU.) propuso y publicó en 2010 la nosología Gante revisada (*the revised Ghent nosology*) basándose en la revisión crítica de amplias cohortes de pacientes publicadas y las opiniones expertas de los miembros

del panel, con extensa experiencia en la aplicación de los criterios clásicos, en el diagnóstico diferencial del SMF, y en la solidez y las limitaciones del estudio genético.

Estos criterios revisados dan más peso a la dilatación aórtica, mutación de la FBN1, y otros genes relevantes y la ectopia lentis. Las otras características se convirtieron en criterios menores (descritas como un score sistémico). De acuerdo a estos criterios revisados de Ghent, el diagnóstico de SMF se establece en la presencia de: 1) dilatación aórtica (score $Z \geq 2$) y ectopia lentis; o 2) dilatación aórtica (score $Z \geq 2$) y mutación en la FBN1 ; o 3) dilatación aórtica (score $Z \geq 2$) y de características sistémicas de SMF resultado de un puntaje en el score sistémico ≥ 7 puntos; o 4) ectopia lentis y mutación de la FBN1 que está asociada con enfermedad aórtica en SMF.

Ilustración 1. Criterios diagnósticos del Síndrome de Marfan.

Criterios Ghent revisados para diagnóstico de síndrome de Marfan
En ausencia de historia familiar de síndrome de Marfan
1. Ao ($Z \geq 2$) y EL = SMF ^a
2. Ao ($Z \geq 2$) y mutación FBN1 = SMF
3. Ao ($Z \geq 2$) y score sistémico (≥ 7 puntos) = SMF ^a
4. EL y FBN1 identificada en individuos con aneurisma aórtico = SMF
• EL con o sin score sistémico, sin mutación en FBN1, o con mutación FBN1 no relacionada con aneurisma/disección aórtica = SEL
• Ao ($Z \geq 2$) y score sistémico ($Z \geq 5$) sin EL = MASS
• PVM y Ao ($Z < 2$) y score sistémico (< 5) sin EL = SPVM
En presencia de historia familiar (HF) de síndrome de Marfan
5. EL y HF de SMF = SMF
6. Score sistémico ≥ 7 puntos y HF de SMF = SMF ^a
7. Ao ($Z \geq 2$ en mayores de 20 años, $Z \geq 3$ en menores de 20 años) e HF de SMF = SMF ^a
Ao: diámetro aórtico en senos de Valsalva (indicado por Z-score) o disección; mutación FBN1: mutación en fibrilina 1; EL: ectopia lentis; MASS: fenotipo con miopía, prolapso mitral, dilatación limitrofe de raíz aórtica ($Z < 2$), estrías y hallazgos esqueléticos; PVM: prolapso de válvula mitral; SEL: síndrome de ectopia lentis; SMF: indica síndrome de Marfan; SPVM: síndrome de prolapso de válvula mitral; Z: Z-score.
^a Advertencia: descartar síndrome de Shprintzen-Goldberg, síndrome de Loeys-Dietz o Ehlers-Danlos tipo vascular y tras estudio de mutaciones en TGFBR1/2, COL3A1 y bioquímica de colágeno.

Ilustración 2. Score de hallazgos sistémicos del Síndrome de Marfan.

Score de hallazgos sistémicos
Signo de la muñeca y el pulgar: 3 (signo de la muñeca o pulgar: 1)
<i>Pectus carinatum</i> : 2 (<i>pectus excavatum</i> o asimetría pectoral: 1)
Deformidad retropié: 2 (pie plano: 1)
Neumotórax: 2
Ectasia dural: 2
Protrusión acetabular: 2
SS/SI reducida y ratio brazo/estatura incrementada y escoliosis no severa: 1
Escoliosis o cifosis toracolumbar: 1
Extensión reducida del codo: 1
Hallazgos faciales (3/5): 1 (dolicocefalia, enoftalmos, fisura palpebral baja, hipoplasia malar, retrognatia)
Estría cutánea: 1
Miopía >3 dioptrías: 1
Prolapso mitral (todos los tipos): 1

Total máximo 20 puntos; un score ≥ 7 indica afectación sistémica.
MS/MI: ratio segmento superior/inferior.

2. MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES DEL SÍNDROME DE MARFAN

Las manifestaciones cardiovasculares del SMF comprenden la dilatación aórtica con o sin insuficiencia valvular aórtica (que está presente en 80% de los pacientes con SMF), engrosamiento y prolapso de las válvulas atrioventriculares con o sin insuficiencia y disección aórtica. Menos comunes son las arritmias, la disfunción sistólica y/o diastólica y la calcificación de la válvula aórtica y válvulas atrioventriculares. En adición a estas características, la elasticidad aórtica es generalmente afectada.

Arriba del 50% de los niños y 80% de los adultos con SMF presentan dilatación de la raíz aórtica en el estudio ecocardiográfico. (7) Los pacientes con SMF que no son adecuadamente manejados, pueden sufrir disección aórtica que está asociada con una alta morbilidad y mortalidad. Januzzi y colaboradores en un análisis de los estudios de imagen (ecocardiografía, tomografía, resonancia magnética y aortografía) de 951 pacientes del *International Registry of Aortic Dissection* (IRAD) encontraron presente el SMF en la mitad de los pacientes con disección aórtica.(8)

3. FISIOPATOLOGÍA

Histopatología y vías bioquímicas

El sustrato patológico de la enfermedad aórtica en el SMF consiste en apoptosis del músculo vascular liso, inflamación en la adventicia, depósito intersticial mucoso y degeneración de las fibras de elastina además de la acumulación de colágeno comúnmente llamado “degeneración de la media” (9-11)

La fibrilina-1 constituye al componente mayor de la microfibrillas en la matriz extracelular y tiene un rol en el mantenimiento de la integridad estructural y en el desarrollo celular en las arterias. Esta compleja glicoproteína confiere elasticidad a la pared arterial y permite a los vasos conservar su geometría original después de la expansión debido a las fuerzas hemodinámicas cíclicas repetitivas mediante el enlace de las células del músculo vascular liso a las fibras de elastina (12, 13) Además las microfibrillas ricas en fibrilina-1 tiene un rol en la modulación del desarrollo celular y de la homeostasis a través de la regulación del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β por las siglas en inglés de transforming growth factor beta) y de las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMPS por las siglas en inglés de matrix metalloproteinases) . Una deficiencia de la fibrilina-1 normal en tejidos de pacientes con SMF puede conducir a una reparación tisular inefectiva debido a la intensa elastólisis y al incremento en la expresión de TGF- β . La consecuencia final de esta cascada es el desarrollo de la degeneración de la media. La sobreexpresión del TGF- β en los ratones con deficiencia de fibrilina-1 conduce a características fenotípicas que también se presentan en los pacientes con SMF, como cambios mixomatosos en la válvula mitral, dilatación aórtica y enfisema pulmonar. (14-16)

Además de las anomalías en la fibrilina-1, la angiotensina II puede contribuir al desarrollo de degeneración de la media mediante la producción de disfunción endotelial, hipertrofia de la pared aórtica y la inducción de respuestas proinflamatorias (17-20). Generalmente el efecto de la angiotensina II es mediado por dos receptores. El receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1R) incrementa la expresión del TGF- β mediante la estimulación de la producción autócrina en los fibroblastos cardíacos y la expresión de las smads (principales proteínas transductoras de las vías de señalización intracelular del TGF- β) (21-22). La señalización del receptor de angiotensina tipo2 (AT2R) puede inducir apoptosis de las células del músculo vascular liso y se expresa significativamente mayor en la aorta de los pacientes con SMF (23) La señalización de los AT2R tiene la capacidad

de atenuar la cascada de señalización del TGF- β mediada por las proteincinasas activadoras de mitógeno y las smad, más notablemente la señalización por quinasas reguladas por señales extracelulares (*ERK* por las siglas en inglés de *extracellular signal-regulated kinase*) (24-25). Sin embargo en algunos tipos de células y tejidos, la señalización por AT2R se ha encontrado que se opone a la expresión de TGF- β mediada por AT1R (26). En consecuencia, la estimulación de AT1R conduce a la activación de ERK1/2, mientras que la señalización por AT2R puede tanto aumentar como inhibir la formación de aneurismas en modelos preclínicos (27)

Una tercera vía que contribuye al desarrollo de la degeneración de la media es la sobreexpresión de MMP. Estudios en aneurismas de aorta abdominal condujeron a la hipótesis de que el incremento en la producción de proteinasas en la pared de la aneurisma está involucrado en este fenómeno, especialmente la MMP-2 y la MMP-9 (28-33). Las MMPs representan una familia dependiente de zinc, activadas por calcio y localmente producidas de endopeptidasas que se expresan débilmente en el tejido aórtico normal. La fragmentación del FBN1 lleva a la sobreexpresión de MMPs, en particular la MMP-2 y la MMP-9 en los pacientes con SMF y son secretadas por células mesenquimales así como los macrófagos que infiltran la aneurisma (34-37). La expresión elevada de MMPs resulta en la degeneración extensa de fibras elásticas, disfunción endotelial, reducción de la contractilidad del músculo liso, degradación de la elastina arterial y se correlaciona con el diámetro del aneurisma (38-42). La degeneración de la media no sólo ocurre exclusivamente en el SMF. Más bien se considera como una etapa final en múltiples condiciones incluyendo el proceso de envejecimiento normal, en enfermedad valvular aórtica por aorta bivalva, aterosclerosis e hipertensión (43).

Contribución hemodinámica a la dilatación aórtica

Sobrepuesto a las anomalías tisulares aórticas propias del SMF, está el estrés hemodinámico normal en la aorta proximal a través del ciclo cardíaco. Estos cambios incluyen las fuerzas de tensión dirigidas hacia el exterior de la pared aórtica, las fuerzas de torsión, y el estrés mural intrínseco (relacionado al diámetro aórtico y al grosor parietal aórtico) y las fuerzas de cizallamiento endotelial. El estrés hemodinámico normal está acentuado en estados de sobrecarga de presión o volumen de enfermedades concomitantes como la hipertensión arterial o insuficiencia aórtica. El estrés hemodinámico normal por sí mismo causa daño al tejido aórtico, independientemente de las anomalías tisulares de la pared aórtica. Incluso en tejido aórtico normal, la

mecano-transducción del estrés hemodinámico resulta en la activación de segundos mensajeros y factores de crecimiento endotelial y de la media. En el SMF, la mecano-transducción del estrés hemodinámico además exacerba la activación tisular de las células musculares lisas, las MMPs y el TGF β . Las anomalías tisulares de la raíz aórtica en el SMF – adelgazamiento aórtico, dilatación aórtica y la pérdida de la distensibilidad) incrementan el estrés parietal aórtico además de aumentar el estrés hemodinámico. Este círculo vicioso conduce cada vez más a una progresión de la dilatación aórtica, un círculo aumentado por el desarrollo de la insuficiencia aórtica. La dilatación aórtica finalmente predispone a la disección y ruptura aórtica con el potencial riesgo que esto implica para el paciente. Los intentos en romper este ciclo vicioso a través del manejo médico es esencial para disminuir la enfermedad aórtica, retardar la necesidad de cirugía aórtica y reducir la incidencia de eventos catastróficos

4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL SINDROME DE MARFAN

El diámetro de la raíz aórtica a nivel de los senos de Valsava es considerado el mejor predictor de ocurrencia de un evento aórtico (44). Pacientes con un diámetro aórtico absoluto de >50 mm, un valor > 1.3 del diámetro observado/ diámetro esperado (*aortic ratio*) o un score Z >3 (el score Z es el número de desviaciones estándar sobre la media) son considerados con alto riesgo de complicaciones catastróficas. Además, un crecimiento rápido de la raíz aórtica (>0.5 cm/año) y una historia familiar de disección son también predictores de mal pronóstico en pacientes con SMF. Por lo tanto, el monitoreo de rutina del diámetro aórtico es necesario para determinar la necesidad de cirugía.

La terapia médica adjunta es obligatoria e incluye el evitar el ejercicio isométrico, limitación en la práctica de deportes y medicamentos preventivos como betabloqueadores (45).

Betabloqueadores

El uso de betabloqueadores para disminuir el estrés hemodinámico en la aorta ascendente se describió desde los años 70s (47). El primer ensayo clínico aleatorizado se publicó en 1994 (48). En este estudio la tasa de cambio del diámetro en la raíz aórtica y los puntos primarios (insuficiencia aórtica, disección aórtica, cirugía, falla cardíaca y muerte) se compararon entre 32 pacientes asignados aleatoriamente a recibir propranolol y 38 como controles. De forma basal, los diámetros aórticos absolutos fueron mayores en

el grupo tratado que en el grupo sin tratamiento (34.6 vs 30.2 mm) pero el *aortic ratio* fue similar (1.4 vs 1.3, no significativo). Después de una década de seguimiento, el cambio promedio en el *aortic ratio* sobre el tiempo fue significativamente menor en el grupo tratado (0.02/año) que en el grupo control (0.084/año). No se observó diferencia estadística significativa entre grupos con respecto a la supervivencia libre de eventos, pero la tasa de eventos clínicos fue mayor en el grupo control que en el grupo con tratamiento. Estudios retrospectivos en niños han demostrado el rol benéfico de los betabloqueadores, con una reducción en tasa de cambio en diámetro aórtico de 0.16 mm/año y una disminución en el número de complicaciones aórticas (49-50).

Desde un punto de vista teórico, la eficacia de los betabloqueadores depende de sus propiedades hemodinámicas, reduciendo la fuerza en la eyección del ventrículo izquierdo (ejemplo dp/dt) mediante un efecto inotrópico negativo y el número de latidos debido a la bradicardia, particularmente durante el estrés y el ejercicio. La mayoría de las series también han demostrado un incremento en los índices de la distensibilidad de la pared arterial (que está disminuida básicamente en pacientes con SMF con betabloqueadores) (51-54). Sin embargo, la ausencia de un incremento en la distensibilidad aórtica con terapia con betabloqueador se ha observado en pacientes con crecimiento aórtico o sobrepeso, lo cual nos habla de la importancia de iniciar tratamiento de forma temprana en el curso de la enfermedad, con una optimización de la dosis (55-57)

Bloqueadores del AT1R

Los bloqueadores del AT1R como losartán e irbersartán son usados para el tratamiento de la hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares cuando los IECAs no son tolerados por los efectos adversos relacionados a las bradicininas como la tos. Los bloqueadores de AT1R han despertado intereses para el tratamiento del SMF desde que Habashi y colaboradores en un modelo animal de SMF con ratones positivos para FBN1C1039G la mutación más común de la FBN1, demostraron que la degeneración de la media en la aorta y la señalización a través de la vía del TGF- β se disminuía con losartán. (58) En adición, Habashi y colaboradores observaron que la dilatación aórtica y el diámetro absoluto de la raíz aórtica era indistinguible entre el grupo de ratones con la mutación genética de la FBN1 tratados con losartán y el grupo de ratones control, además de que el losartán parecía evitar la fragmentación de las fibras elásticas que es crucial en la preservación de la arquitectura parietal aórtica. Siguiendo a este estudio, Brooke y colaboradores valoraron – en un estudio retrospectivo, no cegado- el efecto de

los bloqueadores de AT1R en 18 pacientes pediátricos con respecto a 65 pacientes tratados con betabloqueador. (59) En este estudio la terapia con bloqueadores de AT1R - losartán (n=17) o irbersartán- fue prescrito en casos de dilatación aórtica rápida a pesar de otra terapia médica (n=11), en casos en el cual el diámetro en la raíz aórtica cumpliera criterios para tratamiento quirúrgico (n=6) o en casos en los cuales existiera presencia de efectos adversos con la terapia farmacológica convencional(n=1). Brooke y colaboradores observaron una disminución significativa en la tasa de crecimiento de la raíz aórtica y el diámetro absoluto de la unión sinotubular en todos los pacientes tratados con bloqueadores del AT1R

A diferencia de los estudios en los que se utiliza ratones positivos para el gen FBN1C1039G, Nistala y colaboradores demostraron un efecto menos pronunciado con el tratamiento con losartán en la degradación aórtica en ratones positivos para el gen FBN1mgR/mgR, en los cuales el efecto en la expansión de la aneurisma fue comparable con el tratamiento con betabloqueador. Nistala sugirió con ello que la inhibición de la degeneración de la media aórtica es SMF severo requiere una dosis mayor de losartán. (60) Actualmente se encuentran en desarrollo estudios clínicos sobre el efecto del uso de losartán en humanos con SM (61-62).

4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL SINDROME DE MARFAN

El momento adecuado para una intervención quirúrgica en el SMF es materia de suma importancia para prevenir la morbilidad y mortalidad asociada a la disección de la aorta ascendente. El riesgo de disección aórtica tipo A en el SMF es proporcional al diámetro de la raíz aórtica, al igual que otras causas no inflamatorias de aneurismas de la aorta proximal. La mortalidad y la tasa de eventos aórticos es significativamente mayor en adultos con SMF cuando el diámetro absoluto de la raíz aórtica es >5cm, tiene un *aortic ratio* >3 o tiene un tamaño aórtico indexado de >4.25 cm/m². La tasa de dilatación es un factor de riesgo adicional para disección o muerte; el cambio en el *aortic ratio* de >5% por año augura un mal pronóstico. Una historia familiar de disección aórtica es otro factor de riesgo reconocido. En consecuencia, se recomienda la sustitución de la raíz aórtica y la aorta ascendente en el SMF con un injerto compuesto (tubo válvado) cuando el diámetro máximo de la aorta proximal alcanza 5cm en adultos. (63,64)

Cuando la tasa de cambio de diámetro de la aorta es rápido o cuando el paciente ha tenido familiares que tuvieron una disección aórtica, la cirugía electiva debe considerarse con un diámetro máximo de 4.5 cm. (65-67) Los criterios para los niños son menos definidos. Afortunadamente, los niños con síndrome de Marfan rara vez necesitan reparación de la raíz aórtica y la disección en menores de 12 años es poco común. El retraso de la cirugía para evitar un *mismatch* válvula-paciente en el futuro debe equilibrarse con el riesgo de disección. Por lo general, la cirugía se debe considerar si el aortic ratio es >3

Las opciones actuales para la reparación quirúrgica de la raíz aórtica en SMF son diversas con riesgos aceptables. La sustitución con un injerto compuesto de raíz y válvula aórtica ha tenido excelentes resultados a corto y largo plazo. (68) Esta técnica se ha complementado con técnicas de preservación de válvulas nuevas, incluyendo la remodelación Yacoub y técnicas de reimplantación de David. (69) Aunque las diferencias se pueden ver a largo plazo con respecto a la sobrevida libre de tener insuficiencia aórtica entre las 2 técnicas de preservación de la válvula aórtica, con el enfoque de la reimplantación siendo más favorable, los resultados en cuanto a mortalidad de ambas técnicas son excelentes. (70)

La reparación quirúrgica electiva o el reemplazo de la aorta proximal en el SMF lleva consigo una morbilidad muy baja y la mortalidad (1,5% de mortalidad a 30 días, incluso menor en los centros con mayor experiencia) muy comparable a la cirugía realizada de sustitución de aorta en pacientes sin Marfan. La sustitución de la aorta de forma urgente por otro lado está asociada con un incremento marcado en la mortalidad a 30 días en pacientes con SMF (11.7%). (71)

Por lo tanto, el objetivo del médico de cabecera o especialista cardiovascular en el manejo de estos pacientes es elegir el momento adecuado para la intervención quirúrgica electiva para evitar la alta morbilidad y mortalidad asociadas con la disección aórtica y cirugía de emergencia.

5. DILATACIÓN AÓRTICA DISTAL EN PACIENTES CON SINDROME DE MARFAN

La incidencia de la dilatación aneurismática de la aorta distal después de la cirugía de reemplazo de la raíz aórtica no está bien definida, pero se conoce que ocurre de una

manera no tan infrecuente. (72) Se ha reportado que entre el 5% hasta el 35% de los pacientes con SMF que fueron sometidos a una cirugía de reemplazo de la raíz aórtica requerirá en un futuro más operaciones de la aorta, dependiendo de la extensión de la cirugía previa y de la calidad del seguimiento.(73) Un análisis reciente de la base de datos Euro Heart Survey demostró que el diámetro de la aorta distal fue mayor en pacientes con SMF que tenían el antecedente de cirugía de reemplazo de la raíz aórtica en comparación de los pacientes sin dicha cirugía. La explicación más plausible de este hallazgo es la afección más profunda de manifestaciones cardiovasculares en estos pacientes con Marfan, lo que subraya la necesidad de clasificarlos como una población de alto riesgo para sufrir nuevos eventos aórticos en la aorta distal.

Por otra parte, Scharfschwerdt y colegas encontraron aumentada significativamente la tensión de la pared y tasa de aumento de presión en la aorta residual después de la colocación de prótesis para reemplazo de la aorta ascendente en un modelo in vitro, que también puede aumentar el riesgo de necesitar cirugía de la aorta distal. (74)

Los factores de riesgo conocidos para la reoperación aórtica tardía en pacientes con SMF, incluyen la disección aórtica en el momento de inicial la historia de la cirugía, la hipertensión y el tabaquismo.(75) Girdauskas y colaboradores realizaron un estudio el cual reveló que la disección aórtica fue el evento inicial en el 80% de los pacientes con SMF que requieren reoperación distal. Por otra parte, las reintervenciones distales en su estudio, se requirieron con mayor frecuencia en paciente con disección tipo A que en pacientes que inicialmente fueron sometidos electiva a la cirugía de la raíz aórtica por enfermedad aneurismática (44,4%frente a 9,7%, $p= 0,003$). (76) Además de identificar la disección aórtica como el único riesgo significativo factor para la reoperación aórtica distal en pacientes con Marfan (HH 3,8).

Predictores para la formación de aneurismas

Es ampliamente conocido que el incremento el diámetro de la aorta proximal es el más fuerte predictor de efectos adversos. De forma similar, en la aorta distal, el incremento de sus diámetros se ha demostrado estar asociado con un alto riesgo de eventos aórticos. Nollen et al. han demostrado que la distensibilidad reducida de la aorta torácica descendente es un predictor de la dilatación progresiva de la aorta torácica descendente (77). Una disminución de $10^{-3} \text{ mmHg}^{-1} \text{ mmHg}$ se asoció a un incremento en cuatro veces

del riesgo independiente del diámetro aórtico. Ninguno de los pacientes con una distensibilidad torácica $> 3 \cdot 10^{-3} \text{ mmHg}^{-1} \text{ mmHg}$ tuvo dilatación progresiva de la aorta torácica descendente. No se observó diferencia de la elasticidad de la aorta distal entre los pacientes con o sin cirugía electiva de la raíz aórtica. (78)

La tasa de crecimiento aórtico natural y la formación de aneurismas ha sido estudiada en tanto en niños como en adultos con SMF (79-84). El crecimiento aórtico rápido puede ocurrir en una pequeña proporción de pacientes y ha demostrado ser un factor de riesgo para disección aórtica. El diámetro aórtico inicial, la distensibilidad $< 3 \cdot 10^{-3} \text{ mmHg}^{-1} \text{ mmHg}$ en la aorta torácica descendente, el reemplazo de la raíz aórtica previo, hipertensión arterial y la presencia de insuficiencia aórtica todos han sido identificados como predictores de crecimiento aórtico rápido (85). En un estudio de 23 mujeres con SMF y 33 embarazadas, el embarazo parece tener solo una pequeña pero significativa influencia a largo plazo en el crecimiento aórtico en mujeres con una raíz aórtica $\geq 4.0 \text{ cm}$ (86)

Disección aórtica

Los pacientes que sobrevivieron a una disección aórtica aguda permanecen con un riesgo de formación de aneurismas aórticos, ruptura aórtica y recurrencia de disección aórtica a largo plazo. Esto aplica tanto para pacientes con disección tipo B no reparada y pacientes con disección tipo A reparada. Después de la reparación exitosa de una disección aórtica aguda tipo A, los pacientes a menudo quedan con disección de los segmentos aórticos distales de forma persistente, anatómicamente equivalente a una disección tipo B.

Después de una disección aórtica, los pacientes con SMF tienen un riesgo incrementado de desarrollar aneurisma tardío comparado con pacientes sin SMF (87)

La supervivencia y la tasa de dilatación de la aorta distal después del alta hospitalaria se ha demostrado ser similar en pacientes con todos los tipos de disección aórtica y los modos de terapia. (88) Una tasa de dilatación aórtica similar entre varios tipos de cirugía puede ser al menos explicada por el hecho que el lumen falso permanece comúnmente permeable después de la cirugía de aorta ascendente para la disección tipo A.

En un estudio de 168 sobrevivientes a una disección aórtica tipo A, el diámetro aórtico, la presión arterial sistólica elevada y la presencia de una luz falsa permeable fueron factores de riesgo independiente para el crecimiento aórtico (89). Song et al. hallaron que el

diámetro inicial del lumen falso a nivel de la aorta torácica es el más fuerte predictor independiente de formación de aneurisma tardío en pacientes con disección aórtica tipo A o B (87). Un falso lumen largo probablemente refleja la presión alta en la luz falsa, que puede jugar un rol crítico en la dilatación del lumen falso por sí mismo y generar una aneurisma aórtica.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El pronóstico en el Síndrome de Marfan está determinado principalmente por las complicaciones aórticas, por lo tanto una de las metas terapéuticas en la actualidad es la disminución de la progresión de la dilatación además del tratamiento quirúrgico oportuno.

La terapia quirúrgica de la enfermedad proximal en el SMF está bien descrita y produce unos excelentes resultados a largo plazo, con una supervivencia de aproximadamente el 80% a 10 años. (88-90) Sin embargo, esta prolongación de la supervivencia de estos pacientes después del remplazo de la raíz aórtica ha llevado a un aumento del número de pacientes que experimentan complicaciones aórticas más allá de la raíz aórtica.

La progresión de la enfermedad aórtica distal no es rara en pacientes con síndrome de Marfan. En el estudio de Engelfriet y colaboradores observaron que casi uno de cada tres de los eventos aórticos ocurridos en el seguimiento de pacientes con Síndrome de Marfan, fue en la aorta distal (91) En otro estudio Finkbohner y colaboradores el primer evento aórtico ocurrió en la aorta distal en 16% de los pacientes (92)

III. JUSTIFICACIÓN

A pesar de que se ha descrito que hasta una tercera parte de los eventos aórticos en los pacientes con síndrome de Marfan se presentan en la aorta distal, no se realiza en todos los pacientes la evaluación de la aorta toraco-abdominal en su totalidad. Conocer el porcentaje de pacientes con síndrome de Marfan con dilatación de la aorta distal y las variables relacionadas con el desarrollo de la misma permitirá identificar y probablemente prevenir los eventos aórticos distales.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores asociados a la presencia de dilatación de la aorta distal en los pacientes con Síndrome de Marfan?

V. OBJETIVO

5.1. Primario

- Determinar cuáles son los factores asociados a la presencia de dilatación de la aorta distal en pacientes con Síndrome de Marfan

5.2. Secundario

- Determinar la frecuencia de dilatación de la aorta distal en pacientes con Síndrome de Marfan.
- Determinar la frecuencia de eventos aórticos (aneurisma y/o disección aórtica) en pacientes con Síndrome de Marfan.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Tipo y diseño del estudio.

Se realizó un estudio descriptivo, retrolectivo, transversal para identificar los factores asociados a la presencia de dilatación de la aorta distal en pacientes con Síndrome de Marfan

6.2. Universo de Población

Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Marfan en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

6.3 Población estudiada

Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Marfan a los que se les realizó estudio de angioresonancia magnética toraco-abdominal en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez entre enero de 2003 y diciembre 2013

6.3. Criterios de selección

➤ *Criterios de inclusión:*

- Pacientes con el diagnóstico de Síndrome de Marfan de acuerdo a los criterios revisados de Ghent a los que se les haya realizado estudio de angioresonancia magnética toraco-abdominal

➤ *Criterios de exclusión*

- Pacientes en los que el estudio de RM no estuviera disponible para su análisis

6.4. Metodología general:

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Marfan a los que se les realizó resonancia magnética toraco-abdominal entre enero de 2003 hasta diciembre de 2013 para determinar la presencia de dilatación distal a la aorta ascendente. Se registraron las variables demográficas, clínicas y el tratamiento para determinar las variables asociadas a la dilatación distal.

Se registraron las siguientes variables: edad, género, cirugía aórtica previa, indicación quirúrgica en su caso, técnica de sustitución de la raíz aórtica, tratamiento farmacológico recibido posterior a la sustitución de la raíz aórtica, tipo de nuevo evento aórtico, tratamiento recibido para el nuevo evento aórtico y el tipo de evento aórtico sufrido.

Además se registraron de los estudios de angioresonancia magnética las mediciones en los siguientes segmentos de la aorta: plano valvular, senos de Valsalva, unión sinotubular, aorta ascendente, aorta proximal, aorta transversal, aorta distal, istmo aórtico, aorta descendente, aorta diafragmática, aorta a nivel del tronco celiaco, aorta a nivel de la mesentérica superior, aorta a nivel de las arterias renales, aorta infrarrenal y aorta a nivel de la bifurcación distal.

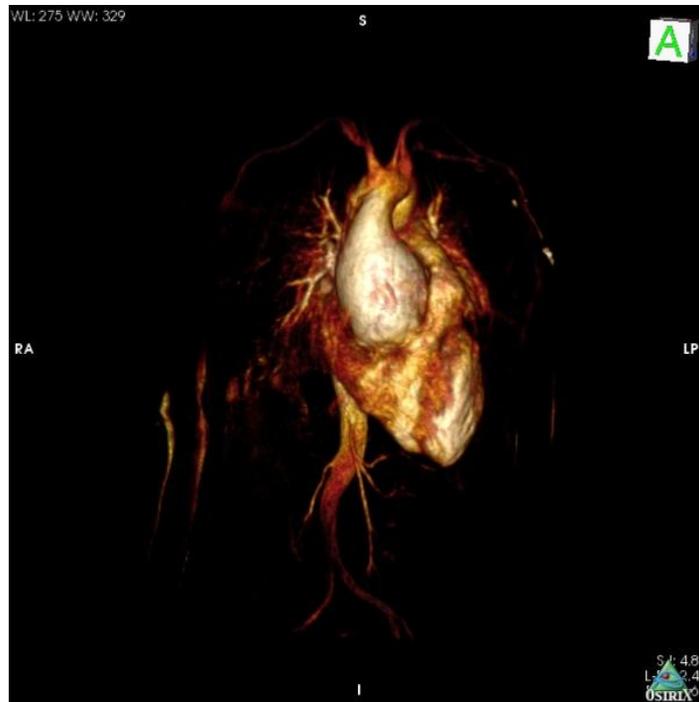


Ilustración 3. Reconstrucción volumétrica en la que se observa aneurisma de la raíz aórtica



Ilustración 4. Reconstrucción angiográfica de la raíz aórtica, aorta ascendente y arco aórtico



Ilustración 5. Reconstrucción angiográfica de la aorta torácica descendente

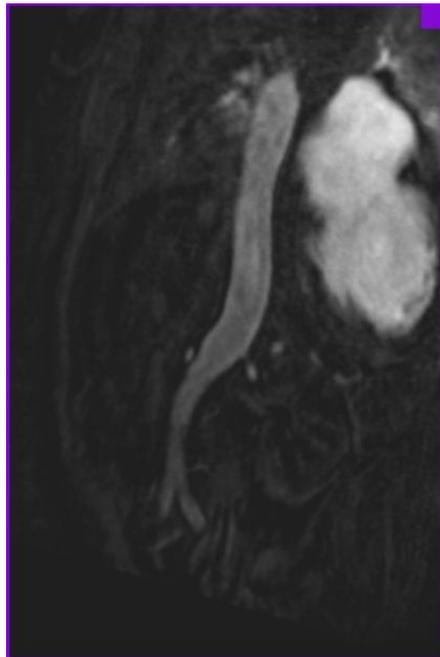


Ilustración 6. Reconstrucción angiográfica de la aorta torácica descendente

Se registraron las dimensiones del tronco de la arteria pulmonar, arteria pulmonar derecha e izquierda, diámetro del septum interventricular, diámetro de la pared posterior del ventrículo izquierdo, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, diámetro sistólico del ventrículo izquierdo, diámetro diastólico del ventrículo derecho, diámetro sistólico del ventrículo derecho y fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Para determinar en forma dicotómica la presencia de dilatación en los pacientes adultos se tomaron como valores de referencia:

ZONA	DIÁMETROS (MM)	
	HOMBRE	MUJER
Plano valvular	23 (14-31)	20 (14-25)
Senos de Valsalva	30.5 (16-38)	26 (16-37)
Unión sinotubular	24 (15-30)	22 (16-32)
Aorta ascendente	26 (18-33)	24 (15-35)
Arco aórtico proximal	Menos de 30 mm	Menos de 30 mm
Arco transverso	Menos de 30 mm	Menos de 30 mm
Arco aórtico distal	Menos de 30 mm	Menos de 30 mm
Aorta torácica descendente	25.3	22.7
Aorta abdominal	20	17.3

En los pacientes pediátricos para dicotomizar en cada uno de los segmentos se calculó en score Z, aquellos segmentos con un valor mayor a 2 se consideraron dilatados

6.5. Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar o mediana y percentiles de acuerdo a su distribución.

La comparación de las variables continuas entre los grupos (con y sin dilatación aórtica distal) se realizó con la prueba de t de Student para muestras independientes o U de Mann Whitney de acuerdo a la distribución.

VII. RESULTADOS:

Se revisaron los expedientes clínicos de los con diagnóstico de Síndrome de Marfan a los que se les realizó RM desde enero de 2003 hasta diciembre de 2013. De esta forma se encontraron 116 pacientes con diagnóstico de Síndrome de Marfan , de los cuales se excluyeron 65 por no contar con estudio de angioresonancia toraco-abdominal completo y disponible para su análisis. El análisis final se realizó en los 51 pacientes (43.9%) restantes.

De los 51 pacientes estudiados se encontró que 25 pacientes fueron mujeres (49%) y 26 hombres (51%), con edad promedio de 25 ± 13 años.

Asociación entre el género y dilatación de la raíz aórtica-aorta ascendente

Treinta y seis de los 51 pacientes (68.6%) tenían dilatación de la raíz aórtica-aorta ascendente antes de la cirugía de sustitución de la raíz aortica, de los cuales 21 (60%) eran mujeres, mientras que de los 16 pacientes sin dilatación en raíz aórtica-aorta ascendente sólo 4 (25%) eran mujeres, $p= 0.02$. No se encontró diferencia en cuanto a la edad entre los pacientes sin y con dilatación de la raíz aórtica-aorta ascendente previa a la cirugía de sustitución de la raíz aortica: dilatados 25.1 ± 10 años vs no dilatados 24.7 ± 18.4 , $p= 0.19$.

Dilatación de aorta distal

Quince de los 51 pacientes(29.4%) tuvieron dilatación en la aorta distal, de los cuales 10 (66.7%) eran mujeres, mientras que de los 36 pacientes sin dilatación de la aorta distal 15 (41.7%) fueron mujeres, $p=0.1$. Sin embargo, se encontró que los pacientes con dilatación distal eran más viejos: dilatados 33.5 ± 11.6 vs no dilatados 21.4 ± 12 , $p< 0.001$.

Relación entre la dilatación de la raíz aórtica-aorta ascendente y presencia de dilatación distal posterior a la sustitución de la raíz aortica y aorta ascendente.

Se observó relación entre la presencia de dilatación de la raíz aórtica-aorta ascendente y la aparición de dilatación aórtica distal posterior a la cirugía de sustitución de la raíz aortica y/o aorta ascendente (Tabla1). De los 15 pacientes que no tenían dilatación en la raíz aórtica-aorta ascendente, solo 1 paciente (6.3%) tuvo durante su seguimiento dilatación en aorta distal, mientras que 14 de los 35 pacientes (40%) con dilatación de la raíz aórtica-aorta ascendente previa a la cirugía de sustitución de la raíz ascendente y/o aorta ascendente, tuvo también dilatación en aorta distal durante su seguimiento.

		Dilatación aórtica distal						
		Sin dilatación (%)	Aorta torácica descendente (%)	Aorta abdominal (%)	Arco aórtico y aorta torácica descendente (%)	Arco aórtico y aorta abdominal (%)	Aorta toraco-abdominal sin involucro del arco (%)	Total (%)
Raíz aórtica y aorta ascendente	Sin dilatación	15 (93.8)	0 (0)	1(6.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16 (100)
	Con dilatación	21 (60)	2 (5.7)	2 (5.7)	2 (5.7)	3 (8.6)	5 (14.3%)	35 (100)
	Total	36	2	3	2	3	5	51

Tabla 1. Relación entre la dilatación en raíz aórtica-aorta ascendente y dilatación aórtica distal

De los pacientes con dilatación en raíz aórtica-aorta ascendente y que presentaron durante su evolución dilatación en la aorta distal, se encontró que la localización más frecuente de dicha dilatación distal fue la aorta torácica descendente y aorta abdominal, sin involucro del arco aórtico: 5 casos (14.3% del total).

Asociación entre antecedente de cirugía previa de sustitución de la raíz aortica y dilatación aortica distal

De los 51 pacientes incluidos a 15 se les realizó sustitución de raíz aórtica y aorta ascendente, todos tenían dilatación aórtica y 7 (46.7%) de los cuales presentaban además disección aórtica.

De los 15 pacientes con dilatación de la aorta distal, 14 (93.3%) tenían antecedente de cirugía de raíz aórtica, comparado con 1 de los 36 (2.8%) de los pacientes sin dilatación, $p = <0.001$.

Asociación entre tipo de tratamiento farmacológico y dilatación aortica distal

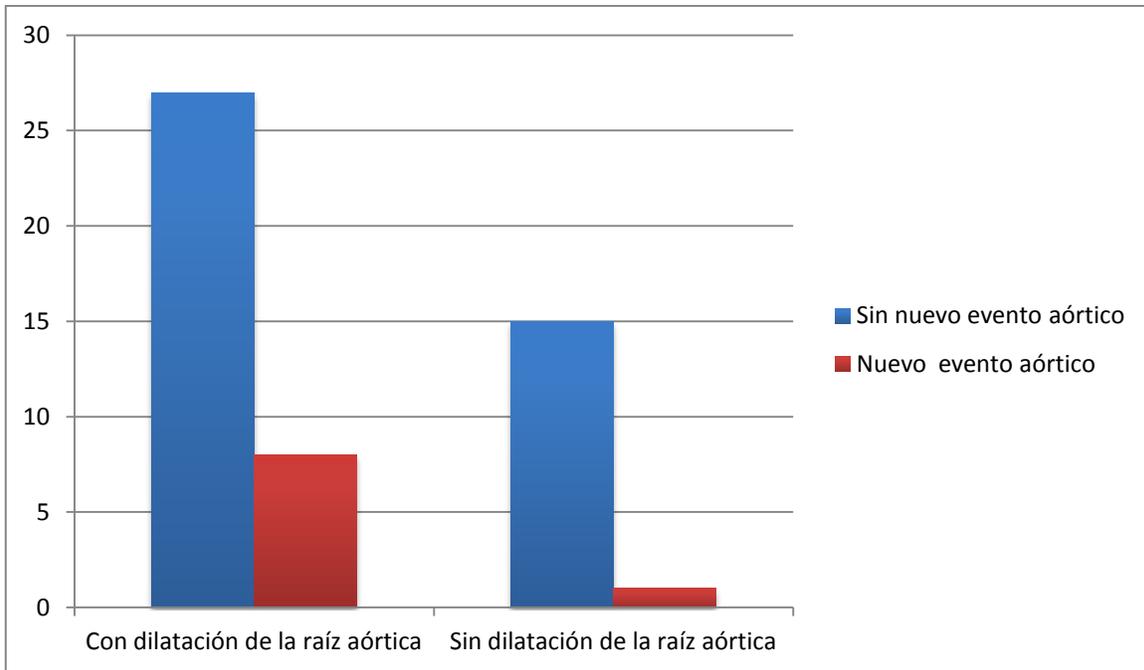
De los 51 pacientes incluidos en el estudio el fármaco más frecuente utilizado para el tratamiento farmacológico fueron los bloqueadores con 18 pacientes, seguido por los ARAII que era ingerido por 13 pacientes. No se encontró alguna relación estadísticamente significativa entre alguno de los regímenes terapéuticos y la presencia de dilatación aortica distal.

	Dilatación de aorta distal n= 15	Sin dilatación de aorta distal n= 36	p
Betabloqueador (%)	8 (53.3)	10 (27.8)	0.082
ARA II	1 (6.7)	12 (33.3)	0.046
BB + ARA II	4 (26.7)	5 (13.9)	0.027
BB + ARAII + Estatina	2 (13.3)	0	0.025
Sin tratamiento	0	9 (25)	0.033

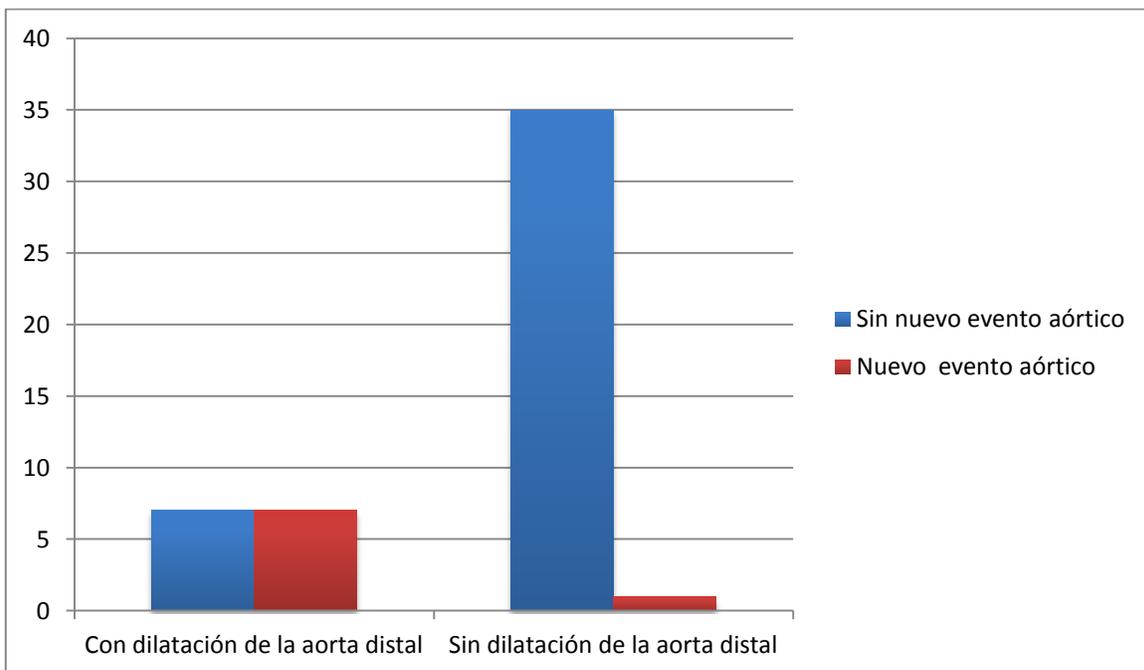
Asociación entre la presencia de dilatación aórtica y nuevos eventos aórticos

De los 16 pacientes sin dilatación de la raíz aórtica, solo uno (6.3%) presento un nuevo evento aórtico, de los 35 pacientes con dilatación de la raíz aórtica-aorta ascendente 8 pacientes (22.9%) presentaron un nuevo evento aórtico, $p=0.24$

Por otra parte de los 15 pacientes con dilatación de la aorta distal, 8 (46.7%) presentaron nuevo evento aórtico comparado con solo 1 paciente (2.8%) de los 36 sin dilatación distal, $p=< 0.0001$



Gráfica 1. Relación entre la dilatación de la raíz aortica y presencia de nuevo evento aórtico



Gráfica 2. Relación entre la dilatación de la aorta distal y presencia de nuevo evento aórtico

Factores relacionados con dilatación de la aorta distal

Se realizó además un análisis de regresión logística para determinar los factores relacionados con dilatación de la aorta distal, el único factor relacionado fue la edad.

VIII. DISCUSIÓN:

La cirugía electiva para la sustitución de la raíz aórtica y aorta ascendente ha mejorado de forma importante la sobrevivencia en pacientes con Síndrome de Marfan. Sin embargo la enfermedad distal a la aorta ascendente permanece sin ser evaluada de forma consistente. Existen estudios previos que han demostrado que el diámetro de la aorta distal es mayor en pacientes que han sido sometidos a sustitución de la raíz aórtica y aorta ascendente en comparación que los pacientes que no han sido sometidos a dicha cirugía. Además de demostrarse que un mayor diámetro de la aorta distal se asocia a un riesgo significativamente aumentado de eventos aórticos (aneurisma aórtica y/o disección aórtica).

Los factores de riesgo descrito para la presencia de un nuevo evento aórtico y de necesidad de reoperación en paciente con Marfan incluyen la presencia de disección aórtica al momento de la primera cirugía de sustitución de la raíz aórtica, la hipertensión y el antecedente de tabaquismo.

En el presente estudio se evaluó en un grupo relativamente de pacientes con síndrome de Marfan la presencia de dilatación distal a la aorta ascendente y los factores relacionados con la misma. Se encontró dilatación de la aorta distal en 15 de los 51 pacientes estudiados (29.4%).

En este estudio encontramos que la dilatación de la aorta ascendente está asociada de forma estadísticamente significativa con ser del género femenino, no así en la dilatación de la aorta distal. Un hallazgo que merece mención especial ya que es diferente a lo referido en la literatura mundial en donde se ha descrito que los hombres a cualquier edad pueden tener un mayor diámetro a nivel de la raíz aórtica de hasta de 5mm mayor, en comparación con las mujeres.

Por otra parte se encontró una relación estadísticamente significativa con respecto a la edad y la presencia de dilatación aórtica distal. Con una relación significativamente

estadística entre ser el mayor de edad y la presencia de dilatación de la raíz distal ($p < 0.05$). Esto se podría explicar debido a los propios cambios degenerativos de la pared aortica aunado aun mayor tiempo de afección de este síndrome en la aorta. Por otra parte en este grupo etario existen otras comorbilidades propias de los paciente mayores de edad como son la presencia de enfermedades crónico-degenerativas como diabetes mellitus tipo2, hipertensión, dislipidemia etc, que podrían en conjunto acelerar el daño aórtico secundario a este síndrome.

El sitio más frecuentemente afectado fue la aorta toraco-abdominal sin involucro del arco aórtico.

La presencia de dilatación distal a la aorta ascendente se asoció con nuevos eventos aórticos. De los 15 pacientes con dilatación de la aorta distal, 8 (46.7%) presentaron nuevo evento aórtico comparado con solo 1 paciente (2.8%) de los 36 sin dilatación distal, obteniéndose una relación estadísticamente significativa con una $p < 0.0001$. Además de todos los pacientes con dilatación de la aorta distal, 14 (93.3%) tenían antecedente de cirugía de raíz aórtica, comparado con solo uno (2.8%) de todos los pacientes sin dilatación, $p = < 0.001$. Estos hallazgos concuerdan con los de otros autores, en los cuales se ha observado mayor presencia de eventos aórticos en pacientes con antecedentes de dilatación de la raíz aortica y aorta ascendente, y también de la observación de que posterior a la sustitución de la raíz aortica, la afección distal es más frecuente. La explicación más plausible de estos hallazgos es la mayor afección cardiovascular en estos pacientes con SMF (precisamente por eso requirieron en un primer momento la sustitución de la raíz aortica) o ya sea como anteriormente se mencionó debido al mayor tiempo de evolución de la enfermedad en estos pacientes por su propia edad y la exposición a las comorbilidades propias de esta edad. Sin embargo también podría ser asociado a alteraciones propias de la colocación de la protesis para reemplazo de la raíz aortica y aorta ascedente, ya Scharfschwerdt y colegas en su estudio encontraron aumentada significativamente la tensión de la pared y tasa de aumento de presión en la aorta residual después de la colocación de prótesis para reemplazo de la aorta ascendente en un modelo in vitro (74).

Una limitación de esta tesis es que los datos sobre las mediciones de los diámetros de la aorta distal no estuvieron en todos los casos, motivo de la exclusión del estudio. Esto pone de manifiesto la necesidad del monitoreo de los diámetros aórticos en la totalidad de

la aorta. Incluso en pacientes con cirugía de la raíz aórtica previa, la información de la condición de la aorta nativa no es la óptima. Todo esto podría explicar el porqué de los rangos normales de la aorta distal en las guías clínicas internacionales sobre esta enfermedad son vagos o no especificados. La observación que la enfermedad de la aorta distal es sustancial en estos pacientes refuerza la necesidad de incorporar a la aorta torácica así como la aorta abdominal en el seguimiento de los pacientes con Síndrome de Marfan, esto con el fin de mejorar el pronóstico del paciente. Es por esto también esencial la realización de estudios de control como parte del seguimiento regular de los pacientes posterior a la cirugía de sustitución de la raíz aórtica.

IX. CONCLUSIÓN:

La dilatación de la aorta distal a la aorta ascendente se presentó en un poco más de la cuarta parte de pacientes con síndrome de Marfan., La presencia de dilatación distal se asoció a mayor edad y dilatación de la raíz aórtica, así como a mayor número de nuevos eventos aórticos. Por lo anterior es importante insistir en la evaluación de la totalidad de la aorta en pacientes con síndrome de Marfan de mayor edad y en aquellos con dilatación de la raíz aórtica. Se necesitan más estudios para esclarecer cual es el verdadero motivo de la mayor frecuencia de eventos aórticos en la aorta distal después de la sustitución de la raíz aórtica.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 366, 1965–1976 (2005).
2. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE *et al.* Marfan syndrome caused by a recurrent *de novo* missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 352, 337–339 (1991).
3. Marfan AB. Un cas de déformation congénitale des quatre membres plus prononcée aux extrémités caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*. 1896;13:220–1.
4. Mc Kusick VA. The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue. *Circulation*. 1955;11:321–42.
5. Beighton P, De Paepe A, Danks D, *et al.* International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet*. 1988;29:581–94.
6. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*. 1996;62:417–26.
7. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, Spitzer MC. Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan syndrome. *Am. J. Cardiol*. 63, 317–321 (1989).
8. Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R *et al.* Characterizing the young patient with aortic dissection: results from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *J. Am. Coll. Cardiol*. 43, 665–669 (2004).
9. Carlson RG, Lillehei CW, Edwards JE. Cystic medial necrosis of the ascending aorta in relation to age and hypertension. *Am J Cardiol* 1970;25(4):411-15
10. Dean JC. Management of Marfan syndrome. *Heart* 2002;88(1):97-103
11. Nagashima H, Sakomura Y, Aoka Y, *et al.* Angiotensin II type 2 receptor mediates vascular smooth muscle cell apoptosis in cystic medial degeneration associated with Marfan's syndrome. *Circulation* 2001;104(12 Suppl 1):I282-7
12. Fedak PW, de Sa MP, Verma S, *et al.* Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(3):797-806
13. Dingemans KP, Teeling P, Lagendijk JH, *et al.* Extracellular matrix of the human aortic media: an ultrastructural histochemical and immunohistochemical study of the adult aortic media. *Anat Rec* 2000;258(1):1-14
14. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, *et al.* Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003;33(3):407-11
15. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, *et al.* Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006;312(5770):117-21

16. Ng CM, Cheng A, Myers LA, et al. TGF-beta-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest* 2004;114(11):1586-92
17. Pueyo ME, Michel JB. Angiotensin II receptors in endothelial cells. *Gen Pharmacol* 1997;29(5):691-6
18. Dikalova A, Clempus R, Lassegue B, et al. Nox1 overexpression potentiates angiotensin II-induced hypertension and vascular smooth muscle hypertrophy in transgenic mice. *Circulation* 2005;112(17):2668-76
19. Rueckschloss U, Quinn MT, Holtz J, et al. Dose-dependent regulation of NAD (P)H oxidase expression by angiotensin II in human endothelial cells: protective effect of angiotensin II type 1 receptor blockade in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(11):1845-51
20. Su EJ, Lombardi DM, Siegal J, et al. Angiotensin II induces vascular smooth muscle cell replication independent of blood pressure. *Hypertension* 1998;31(6):1331-7
21. Lee AA, Dillmann WH, McCulloch AD, et al. Angiotensin II stimulates the autocrine production of transforming growth factor-beta 1 in adult rat cardiac fibroblasts. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27(10):2347-57
22. Rodríguez-Vita J, Sanchez-Lopez E, Esteban V, et al. Angiotensin II activates the Smad pathway in vascular smooth muscle cells by a transforming growth factor-beta-independent mechanism. *Circulation* 2005;111(19):2509-17
23. Jones ES, Black MJ, Widdop RE. Angiotensin AT2 receptor contributes to cardiovascular remodelling of aged rats during chronic AT1 receptor blockade. *J Mol Cell Cardiol* 2004;37(5):1023-30
24. Akishita M, Ito M, Lehtonen JY, et al. Expression of the AT2 receptor developmentally programs extracellular signal-regulated kinase activity and influences fetal vascular growth. *J Clin Invest* 1999;103(1):63-71
25. Ulmasov B, Xu Z, Tetri LH, et al. Protective role of angiotensin II type 2 receptor signaling in a mouse model of pancreatic fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;296(2):G284-94
26. Habashi JP, Doyle JJ, Holm TM, et al. Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism. *Science* 2011;332(6027):361-5
27. Habashi JP, Doyle JJ, Holm TM, et al. Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism. *Science* 2011;332(6027):361-5

28. Busuttil RW, Abou-Zamzam AM, Machleder HI. Collagenase activity of the human aorta. A comparison of patients with and without abdominal aortic aneurysms. *Arch Surg* 1980;115(11):1373-8
29. Busuttil RW, Rinderbriecht H, Flesher A, et al. Elastase activity: the role of elastase in aortic aneurysm formation. *J Surg Res* 1982;32(3):214-17
30. Murphy G, Cockett MI, Ward RV, et al. Matrix metalloproteinase degradation of elastin, type 4 collagen and proteoglycan. A quantitative comparison of the activities of 95 kDa and 72 kDa gelatinases, stromelysins-1 and -2 and punctuated metalloproteinase (PUMP). *Biochem J* 1991;277(Pt 1):277-9
31. Senior RM, Griffin GL, Fliszar CJ, et al. Human 92- and 72-kilodalton type 4 collagenases are elastases. *J Biol Chem* 1991;266(12):7870-5
32. Thompson RW, Holmes DR, Mertens RA, et al. Production and localization of 92-kilodalton gelatinase in abdominal aortic aneurysms. An elastolytic metalloproteinase expressed by aneurysm-infiltrating macrophages. *J Clin Invest* 1995;96(1):318-26
33. Thompson RW, Parks WC. Role of matrix metalloproteinases in abdominal aortic aneurysms. *Ann NY Acad Sci* 1996;800:157-74
34. Longo GM, Xiong W, Greiner TC, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. *J Clin Invest* 2002;110(5):625-32
35. Davis V, Persidskaia R, Baca-Regen L, et al. Matrix metalloproteinase-2 production and its binding to the matrix are increased in abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(10):1625-33
36. Segura AM, Luna RE, Horiba K, et al. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases and their inhibitors in thoracic aortic aneurysms and aortic valves of patients with Marfan's syndrome. *Circulation* 1998;98(19 Suppl):II331-7
37. Bunton TE, Biery NJ, Myers L, et al. Phenotypic alteration of vascular smooth muscle cells precedes elastolysis in a mouse model of Marfan syndrome. *Circ Res* 2001;88(1):37-43
38. Xiong W, Knispel RA, Dietz HC, et al. Doxycycline delays aneurysm rupture in a mouse model of Marfan syndrome. *J Vasc Surg* 2008;47(1):166-72
39. Freestone T, Turner RJ, Coady A, et al. Inflammation and matrix metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(8):1145-51
40. Katsuda S, Okada Y, Okada Y, et al. Matrix metalloproteinase-9 (92-kd gelatinase/type 4 collagenase equals gelatinase B) can degrade arterial elastin. *Am J Pathol* 1994;145(5):1208-18
41. Chung AW, Au YK, Sandor GG, et al. Loss of elastic fiber integrity and reduction of vascular smooth muscle contraction resulting from the upregulated activities of matrix

metalloproteinase-2 and -9 in the thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome. *Circ Res* 2007;101(5):512-22

42. Chung AW, Yang HH, van BC. Imbalanced synthesis of cyclooxygenase-derived thromboxane A2 and prostacyclin compromises vasomotor function of the thoracic aorta in Marfan syndrome. *Br J Pharmacol* 2007;152(3):305-12

43. Chung AW, Au YK, Cortes SF, et al. Endothelial dysfunction and compromised eNOS/Akt signaling in the thoracic aorta during the progression of Marfan syndrome. *Br J Pharmacol* 2007;150(8):1075-83

44. Cecconi M, Nistri S, Quarti A, et al. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006;7(1):11-20

45. Gott VL, Greene PS, Alejo DE, et al. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1307—13.

46. Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of Marfan syndrome. *Circulation* 2008;117:2802—13.

47. Halpern BL, Char F, Murdoch JL, et al. A prospectus on the prevention of aortic rupture in the Marfan syndrome with data on survivorship without treatment. *Johns Hopkins Med J* 1971;129:123—9.

48. Shores J, Berger KR, Murphy EA, et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:1335—41.

49. Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff JM, et al. Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99:406—9.

50. Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen SE, et al. Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1999;83:1364—8.

51. Jondeau G, Boutouyrie P, Lacolley P, et al. Central pulse pressure is a major determinant of ascending aorta dilation in Marfan syndrome. *Circulation* 1999;99:2677-81.

52. Groenink M, de Roos A, Mulder BJ, et al. Changes in aortic distensibility and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta-blocker therapy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1998;82:203—8.

53. Jeremy RW, Huang H, Hwa J, et al. Relation between age, arterial distensibility, and aortic dilatation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1994;74:369—73.

54. Nollen GJ, van Schijndel KE, Timmermans J, et al. Magnetic resonance imaging of the main pulmonary artery: reliable assessment of dimensions in Marfan patients on a simple axial spin echo image. *Int J Cardiovasc Imaging* 2003;19:141—7

55. Haouzi A, Berglund H, Pelikan PC, et al. Heterogeneous aortic response to acute beta-adrenergic blockade in Marfan syndrome. *Am Heart J* 1997;133:60—3.
56. Rios AS, Silber EN, Bavishi N, et al. Effect of long-term betablockade on aortic root compliance in patients with Marfan syndrome. *Am Heart J* 1999;137:1057-61.
57. Yin FC, Brin KP, Ting CT, et al. Arterial hemodynamic indexes in Marfan's syndrome. *Circulation* 1989;79:854—62.
58. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006;312(5770):117-21
- 59 Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, et al. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008;358(26):2787-95
60. Nistala H, Lee-Arteaga S, Carta L, et al. Differential effects of alendronate and losartan therapy on osteopenia and aortic aneurysm in mice with severe Marfan syndrome. *Hum Mol Genet* 2010;19(24):4790-8
61. Groenick M, Den Hartog AW, Franken R, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial.
62. Detaint D, Aegerter P, Tubach F. Rationale and design of a randomized clinical trial (Marfan Sartan) of angiotensin II receptor blocker therapy versus placebo in individuals with Marfan syndrome. *Archives of Cardiovascular Disease*. 2010; 103: 317-25.
63. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS, Elefteriades JA. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:17–28.
64. Davies RR, Gallo A, Coady MA, Tellides G, Botta DM, Burke B, Coe MP, Kopf GS, Elefteriades JA. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81:169 –177.
65. Legget ME, Unger TA, O'Sullivan CK, Zwink TR, Bennett RL, Byers PH, Otto CM. Aortic root complications in Marfan's syndrome: identification of a lower risk group. *Heart*. 1996;75:389 –395.
66. Kornbluth M, Schnittger I, Eyngorina I, Gasner C, Liang DH. Clinical outcome in the Marfan syndrome with ascending aortic dilatation followed annually by echocardiography. *Am J Cardiol*. 1999;84:753–755.
67. Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller C, Gillinov AM, Laschinger JC, Pyeritz RE. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1999;340:1307–1313.
68. Kouchoukos NT, Dougenis D. Surgery of the thoracic aorta. *N Engl J Med*. 1997;336:1876 –1888.
69. Silverman DI, Gray J, Roman MJ, Bridges A, Burton K, Boxer M, Devereux RB, Tsipouras P. Family history of severe cardiovascular disease in Marfan syndrome is

associated with increased aortic diameter and decreased survival. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1062–1067.

70. Karck M, Kallenbach K, Hagl C, Rhein C, Leyh R, Haverich A. Aortic root surgery in Marfan syndrome: comparison of aortic valve-sparing reimplantation versus composite grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:391–398.

71. Ates M. When should we replace the ascending aorta in Marfan syndrome? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:331–333.

72 Zehr KJ, Orszulak TA, Mullany CJ, Matloobi A, Daly RC, Dearani JA, Sundt TM, Puga FJ, Danielson GK, Schaff HV. Surgery for aneurysms of the aortic root: a 30-year experience. *Circulation*. 2004;110:1364–1371.

73. Miller DC. Valve-sparing aortic root replacement in patients with the Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:773–778.

74. Settepani F, Szeto WY, Pacini D, DePaulis R, Chiariello L, Di Bartolomeo R, Gallotti R, Bavaria J. Reimplantation valve-sparing aortic root replacement in Marfan syndrome using the Valsalva conduit: an intercontinental multicenter study. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:S769–S773

75. Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller C, Gillinov AM, Laschinger JC, Pyritz RE. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1999;340:1307–1313.

76. Carrel T, Beyeler L, Schnyder A, et al. Reoperations and late adverse outcome in Marfan patients following cardiovascular surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:671–5.

77. Nollen GJ, Groenink M, Tijssen JGP, Van der Wall EE, Mulder BJM. Aortic stiffness and diameter predict progressive aortic dilatation in patients with Marfan syndrome. *Heart J* 2004;25: 1146-52.

78. Nollen GJ, Meijboom LJ, Groenink M, Timmermans J, Barentsz JO, Merchant N, et al. Comparison of aortic elasticity in patients with the Marfan syndrome with and without aortic root replacement. *Am J Cardiol* 2003;91:637-40.

79 Meijboom LJ, Timmermans J, Zwinderman AH, Engelfriet PM, Mulder BJM. Aortic root growth in men and women with the Marfan's syndrome. *Am J Cardiol* 2005;96:1441-4.

80 Groenink M, Rozendaal L, Naeff MSJ, Hennekam RCM, Hart AAM, Van der Wall EE, et al. Diagnostic and prognostic value of aortic root growth in children and adolescents with Marfan syndrome. *Heart* 1998;80:163-9.

81 Rozendaal L, Groenink M, Naeff MSJ, Hennekam RCM, Hart AAM, Van der Wall EE, et al. Marfan syndrome in children and adolescents: an adjusted nomogram for screening aortic root dilatation. *Heart* 1998;79:69-72.

82 Van Karnebeek CDM, Naeff MSJ, Mulder BJM, Hennekam ECM, Offringa M. Natural history of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Arch Dis Child* 2001;84:129-37.

- 83 Oosterhof T, Groenink M, Hulsmans F, Van der Wall EE, Hennekam RCM, Smit R, et al. Quantitative assessment of dural ectasia as a marker for Marfan syndrome. *Radiology* 2001;**220**: 514-8.
- 84 Nollen GJ, Van Schijndel KE, Timmermans J, Groenink M, Barentsz JO, Van der Wall EE, et al. Pulmonary artery root dilatation in Marfan syndrome: Quantitative assessment of an unknown criterion. *Heart* 2002;**87**:470-1
- 85 .Lazarevic AM, Nakatani S, Okita Y, Marinkovic J, Takeda Y, Hirooka K, et al. Determinants of rapid progression of aortic root dilatation and complications in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2006;**106**:177-82.
86. Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J, Boers GH, Zwinderman AH, Mulder BJM. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. *Eur Heart J* 2005;**26**:914-20.
- 87 Song JM, Kim SD, Kim JH, Kim MJ, Kang DH, Seo JB, et al. Long- term predictors of descending aorta aneurismal change in patients with aortic dissection. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:799- 804.
88. Doroghazi RM, Slater EE, DeSanctis RW, Buckley MJ, Austen WG, Rosenthal S. Long term survival of patients with treated aortic dissection. *J Am Coll Cardiol* 1984;**3**:1026-34.
- 89 Zierer A, Voeller RK, Hill KE, Kouchoukos NT, Damiano RJ, Moon MR. Aortic enlargement and late reoperation after repair of acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2007;**84**:479
90. Engelfriet PM, Boersma E, Tijssen JG, Bouma BJ, Mulder BJ. Beyond the root: dilatation of the distal aorta in Marfan's syndrome. *Heart* 2006;**92**:1238-43
91. Scharfschwerdt M, Sievers HH, Greggersen J, Hanke T, Misfeld M. Prosthetic replacement of the ascending aorta increases wall tension in the residual aorta. *Ann Thorac Surg* 2007;**83**:954 -7.
92. Finkbohner R, Johnston D, Crawford ES, Coselli J, Milewicz DM. Marfan syndrome. Long-term survival and complications after aortic aneurysm repair. *Circulation* 1995;**91**:728-33.
93. Girdauskas E, Kuntze T, Borger MA, et al. Distal Aortic Reinterventions After Root Surgery in Marfan Patients *Ann Thorac Surg* 2008;**86**:1815-20
94. Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation* 2005;**111**:e150 -7.
95. Gott VL, Cameron DE, Alejo DE, et al. Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience. *Ann Thorac Surg* 2002;**73**:438-43.
96. De Oliveira NC, David TE, Ivanov J, et al. Results of surgery of aortic root aneurysm in patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;**125**:789 -96.