



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “DR. IGNACIO CHÁVEZ”

IMPORTANCIA DE LA ECOCARIOGRAFÍA EN LA AFECCIÓN DEL SISTEMA

CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME DE MARFAN

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. BYRON PABLO RAMON YAX

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:

DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO

TUTOR DE TESIS:

DRA. NILDA GLADYS ESPINOLA ZAVALA

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARIA ELENA SOTO LÓPEZ



MÉXICO, DF. 2009.



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 AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “DR. IGNACIO CHÁVEZ”



**IMPORTANCIA DE LA ECOCARIOGRAFÍA EN LA AFECCIÓN DEL SISTEMA
CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME DE MARFAN**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGIA**

MÉXICO, DF. 2009.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “DR. IGNACIO CHÁVEZ”

**IMPORTANCIA DE LA ECOCARIOGRAFÍA EN LA AFECCIÓN DEL SISTEMA
CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME DE MARFAN**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. BYRON PABLO RAMON YAX**

Dra. Nilda Gladys Espinola Zavaleta
Asesor de Tesis
Médico Adscrito del Servicio de Ecocardiografía
Consulta Externa
Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”

Dr. José Fernando Guadalajara Boo
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por estar siempre a mi lado, por permitirme la oportunidad de seguirle y ser mi fortaleza en todo momento.

A mis padres, don Pablo y doña Victorina, a quienes me debo y son la razón de mi vida.

A Meylin. Por su apoyo. Por ser mi inspiración. Por motivarme a no claudicar, y que con su actitud me ha enseñado a ver alegría hasta en los momentos más difíciles.

A las Dras. Nilda Espinola y Dra. María Elena Soto, por permitirme ser parte de su proyecto de investigación.

ÍNDICE

	Página
Agradecimientos	I
Índice	II
Marco Teórico	3
Planteamiento del problema y justificación	17
Objetivos	18
Objetivo general	18
Objetivos específicos	18
Tipo de Estudio	19
Criterios de inclusión	19
Criterios de exclusión	19
Materiales y métodos	19
Análisis estadístico	23
Resultados	24
Discusión	33
Conclusiones	36
Referencias bibliográficas	38

Marco Teórico

Síndrome de Marfan

El síndrome de Marfan (SM) es un desorden hereditario del tejido conectivo en el que la talla alta y la excesiva longitud de las extremidades y dedos se asocian con anomalías en los sistemas cardiovascular, esquelético y ocular^{1,30}. Es un trastorno dominante y relativamente frecuente (2-3 casos por 10.000) y afecta a todas las razas y grupos étnicos^{1,7}.

Etiología

El síndrome de Marfan se debe a la mutación del gen que codifica la fibrilina – 1 (FBN1), el constituyente principal de las microfibrillas, las cuales forman parte de la matriz extracelular, se distribuyen por toda el la y llevan a cabo numerosas funciones. Las microfibrillas y la fibroelastina forman fibras elásticas^{1,4}. La fragmentación y desorganización de las fibras elásticas de la capa media de la aorta constituyen desde hace tiempo un marcador histológico (denominado necrosis quística de la media) del síndrome de Marfan, aunque se observan lesiones patológicas microscópicas semejantes en los aneurismas aórticos familiares y en las aortas en proceso de envejecimiento de la población sana. La existencia de anomalías en las microfibrillas permite explicar las manifestaciones pleótropas del síndrome de Marfan^{2,9}.

La búsqueda de los 65 exones del gen *FBN-1* en el cromosoma 15q15-21.1 es factible y detecta la mayoría de las mutaciones y, aunque se han descrito varios cientos de mutaciones puntuales, la correlación genotipo/fenotipo no ha sido

exitosa ³¹. Un segundo gen de fibrilina en el cromosoma 5 tiene un 80% de homología con la fibrilina-I y se ha asociado a aracnodactilia congénita contractural, ectopia lentis y aneurisma aórtico familiar ³¹.

Se han descrito centenares de mutación en FBN1, en distintas familias y tan solo se han identificado un pequeño número de ellas de manera casual en pacientes no emparentados. La detección de una mutación no resulta sencilla actualmente como consecuencia del enorme tamaño del gen FBN1 (ARN compuesto de 9000 nucleótidos dispersos en 65 exones a lo largo de 240 kb del cromosoma 15q21.1) ^{3,6}. El diagnóstico de esta entidad en un grupo familiar es inmediato tras la identificación de una mutación. En aquellas familias con varios miembros vivos afectados dispuestos a colaborar puede emplearse el análisis de ligamiento para el diagnóstico presintomático y prenatal. Sin embargo, la utilización de pruebas moleculares se confunde debido a que la ectopia autosómica dominante del cristalino, la estatura alta en la familia, el fenotipo MASS y el aneurisma aórtico familiar representan fenotipos causados por mutaciones del gen FBN1 y constituyen exactamente los trastornos que el médico ha de descartar en los pacientes con diagnóstico incierto ^{2,6}. Las mutaciones del gen FBN1 ejercen efectos diferentes en la formación de las microfibrillas: ciertas mutaciones afectan a su síntesis, algunas actúan a nivel de la secreción y aún otras lo hacen en la incorporación de monómeros de fibrilina 1 en la matriz extracelular. Los estudios con ratones deficientes en fibrilina-1 indican que las microfibrillas desempeñan una importante función en el desarrollo embrionario a través de la interacción con el factor de crecimiento transformador beta (TGF-β). Las mutaciones del gen que codifica la

fibrilina pueden ocasionar la activación inadecuada o excesiva de la señalización por TGF- β ^{14, 3}.

Manifestaciones Clínicas³¹

Es una enfermedad pleiotrópica con gran variabilidad en su presentación clínica, tanto inter como intrafamiliar³¹.

Musculoesquelético: La estatura por arriba del percentil 95 y los brazos desproporcionadamente largos para el tamaño del tronco son la característica fenotípica más prominente; otras características son la escoliosis, el pectum excavatum o carinatum, paladar ojival, laxitud ligamentaria (aunque ocasionalmente hay extensión articular limitada), aracnodactilia, protrusión acetabular y facies característica (dolicocefalia, hipoplasia maxilar, entropion, retrognatia y fisuras palpebrales antimongólicas)³¹.

Ocular: La subluxación del cristalino se encuentra en al rededor del 60% de los pacientes, frecuentemente de manera bilateral³¹. La miopía es común y puede ser grave como consecuencia de una longitud axial excesiva del globo ocular.

Otras manifestaciones incluyen la córnea plana, iridodonesis, iris hipoplásico y el desprendimiento de retina³¹.

Cardiovascular: las anomalías estructurales se presentan en la mayoría de los pacientes³¹. En niños, el prolapso e insuficiencia de la válvula mitral son las manifestaciones más comunes, mientras que en adultos la dilatación de la raíz

aórtica, insuficiencia y disección aórtica predominan ³¹. Otras alteraciones incluyen dilatación de la arteria pulmonar, calcificación del anillo mitral y dilatación o disección de la aorta torácica o abdominal ³¹. La dilatación progresiva de la aorta es simétrica e inicia en el seno de Valsalva, lo cual predispone a ruptura o disección ³¹. Histológicamente se caracteriza por necrosis quística de la capa media. Aunque el examen físico es esencial, no es suficiente para evaluar la extensión y gravedad de las anomalías cardiovasculares; el estudio ecocardiográfico se ha convertido en un requisito para los pacientes con SM; otras técnicas de imagen como TAC, RM y angiografía ayudan a una definición más acuciosa del involucro cardiovascular ³¹.

Diagnóstico ³¹

El diagnóstico de SM se realiza sobre bases predominantemente clínicas. El síndrome carece de hallazgos patognomónicos y debido a su variabilidad clínica, el médico sustenta el diagnóstico en una combinación de manifestaciones clínicas y radiológicas ³¹. Se han desarrollado diferentes criterios de diagnóstico, el más reciente y aceptado es el sistema de Ghent, el cual contempla 4 criterios clínicos y un genético (*Tabla I*) ³¹. El diagnóstico de un caso índice se realiza al cumplir un criterio mayor en al menos dos sistemas orgánicos con involucro de un tercero; para los familiares de un caso confirmado se requiere un criterio mayor e involucro de un segundo sistema ³¹.

El diagnóstico de este síndrome fuera de familias con el fenotipo clásico continúa siendo clínico incluso tras el descubrimiento de las bases genéticas y bioquímicas

de esta enfermedad³¹. Los criterios actuales dependen de las manifestaciones en los sistemas orgánicos cardinales – el ojo, esqueleto, corazón y aorta – y otros sistemas, así como los antecedentes familiares³¹.

Tabla I. Nosología de Ghent para el síndrome de Marfan³¹

A) Criterios mayores

Sistema esquelético (4 o más de los siguientes)

- Pectus carinatum
- Pectus excavatum que requiera cirugía
- Relación brazada/talla > 1.05
- Signos de Walker-Murdoch y Steinberg
- Escoliosis > 20° o espondilolistesis
- Extensión de codos reducida a < 170°
- Desplazamiento medial del maleolo medial, causante de pie plano
- Protrusión acetabular de cualquier grado

Dura

- Ectasia dural lumbosacra por TAC o RM

Sistema ocular

- Ectopia lentis

Sistema cardiovascular

- Dilatación de la aorta ascendente involucrando al menos los senos de Valsalva
- Disección de la aorta ascendente

Historia familiar/genética

- Pariente de primer grado con síndrome de Marfan
- Presencia de mutación FBN-1

B) Criterios menores³¹

Sistema esquelético

- Pectus excavatum no quirúrgico
- Hiper movilidad articular
- Paladar ojival
- Facies (dolicocefalia, hipoplasia maxilar, enoftalmos, retrognatia y fisuras palpebrales antimongólicas)

Sistema ocular

- Córnea plana (evaluada por queratometría)
- Longitud axial incrementada del globo ocular (medida por USG)
- Iris hipoplásico o músculo ciliar hipoplásico condicionante de miosis disminuida

Sistema cardiovascular

- Prolapso de la válvula mitral con o sin insuficiencia valvular
- Dilatación de la arteria pulmonar, antes de los 40 años, en ausencia de estenosis pulmonar valvular o periférica o cualquier otra causa obvia
- Calcificación del anillo mitral antes de los 40 años

- Dilatación o disección de la aorta descendente torácica o abdominal antes de los 50 años

Sistema pulmonar

- Neumotórax espontáneo
- Bulas apicales (valoradas en la radiografía de tórax)

Piel

- Estrías atróficas no asociadas a variaciones importantes de peso, embarazo o estrés repetitivo
- Hernias recurrentes o incisionales

La presencia de manifestaciones más específicas del síndrome de Marfan como la dilatación aórtica, disección aórtica en un sujeto joven no hipertenso, la ectopia del cristalino y la ectasia dural, poseen una mayor relevancia diagnóstica que las manifestaciones compartidas por otros trastornos del tejido conectivo y de la población general, como la escoliosis, la hiper movilidad articular, la miopía y el prolapso valvular mitral. Existen signos clínicos característicos del síndrome de Marfan. En el signo de Steinberg, al cerrar el puño dejando adentro el dedo pulgar, éste rebasa el borde externo de la mano. En el signo de Walker – Murdoch, al rodear la articulación de la muñeca con los dedos pulgar y meñique, ambos se alcanzan y se sobrepone con facilidad. A continuación se mencionan las alteraciones antropomórficas características del síndrome de Marfan²⁹

Alteraciones antropomórficas de Síndrome de Marfan

Extremidades largas

Segmento inferior (planta-pubis) excede al superior (pubis vertex)

Relación segmento superior/segmento inferior menor que 0.90

La brazada excede la estatura

Aracnodactilia

Signo de Steinberg

Signo de Walker – Murdoch

Xifo escoliosis

Paladar ojival

Tórax en “quilla” (pectum excavatum)

Dolicocefalia

Hiperextensibilidad articular
Divertículos sinoviales
Dislocación de caderas, rótula, etc.
Pie plano
Hipotonía muscular
Hernias

Diagnóstico Diferencial ³¹

La homocistinuria tiene manifestaciones oculares y esqueléticas similares, pero la prueba del nitroprusiato urinario es positiva ³¹. En el síndrome de hiper movilidad articular benigno el cristalino y el cocarazón son normales. La aracnodactilia congénita contractural comparte las manifestaciones esqueléticas, pero los ojos y la aorta son normales. En el prolapso de la válvula mitral familiar existe también escoliosis y deformidades torácicas, pero los ojos y la raíz aórtica son normales ³¹.

En el síndrome de Ehlers-Danlos tipos I, II y III

los defectos valvulares pueden estar presentes, pero la laxitud articular es más grave y las proporciones esqueléticas son normales ³¹.

Las características cardiovasculares más frecuentes corresponden a prolapso valvular mitral y dilatación de los senos de Valsalva. En ausencia de tratamiento, los problemas clínicos asociados de insuficiencia mitral, insuficiencia valvular aórtica y disección aórtica concentran la mayor parte de la mortalidad, con una edad promedio de muerte situada entre el cuarto y el quinto decenios de vida. Los niños tienden a presentar una afectación de mayor gravedad con valvulopatía mitral, mientras que las manifestaciones aórticas son graduales y más probables a partir de la adolescencia ¹².

Afectación de la Válvula Mitral

El prolapso de la válvula mitral es dependiente de la edad y más corriente en mujeres con el síndrome de Marfan. La incidencia alcanza el 60-80% cuando los pacientes se estudian con ecocardiograma bidimensional y generalmente las valvas de la válvula tienen una apariencia elongada y redundante³¹. La progresión de la afectación a juzgar por la apariencia o el empeoramiento de la regurgitación mitral por criterios clínicos o ecocardiográficos, sucede por lo menos en la cuarta parte de los pacientes, una proporción mucho mayor que en el prolapso valvular mitral de la población general³¹. El anillo mitral se dilata y contribuye a la regurgitación, como también contribuye el acortamiento y ocasional ruptura de las cuerdas. Alrededor del 10% de los pacientes con prolapso importante tienen calcificación del anillo mitral³¹. Está indicado el tratamiento convencional para la regurgitación mitral crónica, pero si coexiste dilatación de la raíz aórtica, habrá que evitar el aumento del inotropismo. Cuando la regurgitación se hace tan grave como para plantearse la intervención quirúrgica, habrá que tener en cuenta dos consideraciones: 1.) La reparación del aparato valvular mitral suele ser exitosa y perdurable en el síndrome de Marfan. La reparación es más difícil cuando los bordes son demasiado redundantes, existe importante lesión de las cuerdas o el anillo se encuentra fuertemente calcificado. 2.) La aorta puede estar tan dilatada, como para necesitar reparación simultánea. En el síndrome de Marfan, como en casi todos los trastornos hereditarios del tejido conectivo, existe una susceptibilidad aumentada a la dehiscencia de las válvulas mitrales protésicas, al margen de lo minuciosa que sea la implantación¹⁹.

Afectación de la Raíz Aórtica

Los senos de Valsalva están frecuentemente dilatados en el nacimiento y el grado de progresión entre pacientes en general y también respecto a familiares varía ampliamente⁷. Por tanto predecir los riesgos a largo plazo de desarrollar una regurgitación aórtica (que claramente está relacionado con el diámetro de la raíz aórtica), sufrir una disección aórtica (lo cual está menos claramente relacionado con el diámetro) o necesitar cirugía aórtica está lleno de incertidumbres¹². La ecocardiografía transtorácica es adecuada para percibir y monitorizar los cambios en el diámetro, ya que en ausencia de disección, la dilatación se limita a la aorta proximal y la proporción de cambios es muy lenta, del orden de milímetros cada año¹⁷. En las escasas excepciones de dilatación principal a nivel de la aorta torácica se podrán cuantificar los cambios mediante la ecocardiografía transesofágica o la resonancia magnética¹⁴. Los pacientes con una dilatación menor de 1.5 veces el diámetro previsto para su superficie corporal se guirán revisiones anuales, a medida que aumenta el diámetro, las evaluaciones serán más frecuentes¹². La regurgitación aórtica se suele producir cuando el diámetro llega a ser de 50 mm, pero puede estar ausente con diámetros de más de 60 mm¹². El riesgo de disección aumenta con el tamaño de la aorta y afortunadamente es raro que se produzca con diámetros menores de 55 mm en el adulto. Se ha adoptado el criterio de considerar como diámetro máximo para la raíz de aorta la dimensión entre 50 y 55 mm a la hora de indicar cirugía electiva en adultos con el síndrome de Marfan, al margen de la severidad de la regurgitación aórtica, aunque los pacientes con historia familiar de disección aórtica deben operarse antes de llegar a ese tamaño¹². Los resultados perioperatorios de ambas cirugías, de

reconstrucción de la raíz aórtica electiva y de emergencia, han sido excelentes y han mejorado desde la utilización de los injertos con materiales plásticos iniciada después de mediados de los años 70¹². Los resultados de la cirugía a largo plazo están limitados por los problemas de endocarditis y la anticoagulación, comunes a todas las válvulas protésicas, pero en ausencia de disección aórtica crónica, los pacientes con síndrome de Marfan son favorables¹².

Se han propuesto varias soluciones quirúrgicas para la dilatación o la disección de la raíz aórtica preservando la válvula aórtica nativa³¹. El seguimiento tanto a corto como a largo plazo de los pacientes con síndrome de Marfan sometidos a esta intervención es favorable¹². La intervención se realizará antes de que la raíz esté excesivamente dilatada y las comisuras y bordes estén marcadamente acortados⁹. Este planteamiento se adopta cada vez con mayor frecuencia en todos los pacientes en quienes el diámetro máximo de la raíz alcance los 50 mm y será un procedimiento especialmente adecuado para mujeres en edad fértil que se planteen el embarazo, así como para quienes estén contraindicados los anticoagulantes²³.

Alteraciones torácicas

El pectum excavatum grave puede complicar la cirugía cardiovascular al impedir la exposición del corazón en la esternotomía media²³. En el caso de cirugía electiva, la reparación de la deformidad esternal unos meses antes permite una recuperación suficiente de las uniones costocondrales con el objetivo de que la caja torácica sea estable y funcional anatómicamente y mejorada facilite la

posterior reintervención y recuperación postoperatoria ²³. La reparación simultánea de los defectos cardíacos y esternales, si bien es posible, sería un procedimiento largo y el sangrado intraoperatorio a partir del hueso puede ser considerable por la anticoagulación necesaria para la circulación extracorpórea²³.

Disección aórtica

Por lo general esta complicación comienza inmediatamente por encima de los orificios coronarios (Tipo A en el esquema de Stanford) y termina por afectar toda la longitud de la aorta (tipo I en es esquema de De Bakey) ²³. Alrededor de 10% de las disecciones comienza en posición distal respecto a la arteria subclavia izquierda (tipo B o III), pero rara vez se limita a la aorta abdominal ¹⁶. Los estudios de angiografía, resonancia magnética y ecocardiografía transesofágica son útiles en el diagnóstico de la disección aguda en los sujetos aquejados de síndrome de Marfan, la aptitud y la experiencia del equipo médico, junto con la estabilidad del paciente determinan el abordaje seleccionado ⁸. Debido a que un gran número de disecciones agudas de la aorta ascendente en esos sujetos tienen una evolución con pausas y repeticiones que culmina con la muerte derivada de una rotura o un hemopericardio, el traslado a un centro sanitario preparado para llevar a cabo una reparación inmediata reviste una importancia fundamental ²¹.

No todas las disecciones agudas en pacientes con síndrome de Marfan implican la presencia de un intenso dolor torácico desgarrador que irradia hacia la espalda; en efecto, algunas disecciones amplias carecen de manifestaciones ²⁵. Esta experiencia respalda la necesidad de un elevado índice de sospecha. En general,

el tratamiento de la disección aguda y crónica en los sujetos aquejados de esta entidad se ha estandarizado y parte de varios supuestos: en primer lugar, se deben reparar de forma inmediata las disecciones de la aorta ascendente, preferiblemente con un injerto artificial¹⁶. En segundo lugar, la evaluación regular con resonancia magnética resulta importante como consecuencia de la probable expansión del diámetro de cualquier región de la aorta disecada con el tiempo³¹. En tercer lugar, la reducción de la presión arterial sistólica y la administración de dosis isotropas negativas de betabloqueantes debe llevarse a cabo de manera incluso más rigurosa que en las disecciones sin anomalía del tejido conjuntivo¹⁸. En casi todos los casos es preciso reparar cualquier región aórtica cuando aparezcan complicaciones de una disección adicional, oclusión de los vasos ramificados o dilatación mayor de 50 mm²⁹. En la actualidad la sustitución por etapas de la aorta del síndrome de Marfan constituye una intervención posible y satisfactoria²⁵.

Arritmias

Algunos pacientes presentan una arritmia ventricular o supraventricular importante³¹. Esta última suele acompañar a la insuficiencia mitral crónica, aunque aquella puede ser de grado elevado y difícil de suprimir cuando solo esté presente un prolapso valvular mitral²⁷. A algunos sujetos padecen el síndrome de distonía neurovegetativa, dolor torácico atípico y palpitaciones observado en paciente con prolapso valvular mitral carene de asociación con una anomalía notable del tejido conectivo³¹.

Función Ventricular

Algunos casos esporádicos de síndrome de Marfan que carecen de enfermedad valvular importante pero desde el punto de vista clínico aparece insuficiencia cardíaca moderada a grave ³¹. A pesar de que este hallazgo podría representar una improbable coincidencia del síndrome de Marfan y una miocardiopatía dilatada idiopática, se cree que ciertas mutaciones de fibrilina podrían tener un efecto perjudicial en la función miocárdica ¹¹.

Tratamiento

El tratamiento sistemático cardiológico del síndrome de Marfan se compone de diversos aspectos; el abordaje básico incluye exploraciones clínicas y ecocardiográficas regulares; profilaxis sistemática de la endocarditis en las intervenciones dentales y de otro tipo; restricción de la actividad de levantamiento de pesas, deportes de contacto y cualquier ejercicio a capacidad máxima, y un tratamiento prolongado con betabloqueantes, introduciendo modificaciones individuales en caso necesario ⁹. Los datos a favor de la función de los betabloqueantes proceden de varios estudios prospectivos que muestran una reducción de la velocidad de dilatación aórtica y el riesgo de disección aórtica en los pacientes tratados con dosis inotrópicas negativas de propranolol o atenolol ¹⁵. Sin embargo, la administración a corto plazo de propranolol a pacientes con aneurismas grandes del seno de Valsalva no comportó ninguna mejora de las características de impedancia registradas en la aorta ascendente a pesar de la reducción de la frecuencia cardíaca y la presión sistólica máxima ⁹.

Los pacientes con SM deben ser manejados por un equipo multidisciplinario e incluye revisiones oftalmológicas y ortopédicas anuales; la intervención quirúrgica es necesaria cuando la escoliosis excede los 45°³¹. El cuidado cardiovascular incluye el electrocardiograma y ecocardiograma anual hasta que la raíz aórtica excede los 45 mm, después de esto debe ser más frecuente³¹. El tratamiento con β -bloqueadores se recomienda como profiláctico en cualquier paciente con SM y dilatación de la raíz aórtica, ya que puede disminuir su progresión, especialmente en aquéllos con un diámetro aórtico de menos de 40 mm⁹. Cuando la dilatación aórtica alcanza los 55 mm en adultos o 50 mm en niños se debe realizar cirugía profiláctica con reemplazo de la aorta ascendente y la válvula aórtica.

Cualquier mujer aquejada de síndrome de Marfan se enfrenta a dos cuestiones ante un posible embarazo²⁵. La primera presenta una probabilidad de 50% de transmitir este trastorno a su hijo; en la actualidad se efectúa un diagnóstico prenatal en ciertas condiciones. La segunda radica en el riesgo de disección aórtica que se ponen el estrés hemodinámico del embarazo³¹. Varios casos clínicos ponen de relieve la mayor incidencia de disección aórtica en el transcurso del tercer trimestre, el parto y el primer mes del puerperio. Sin embargo, en la mayoría de las pacientes aparece una dilatación aórtica de carácter grave²⁸. La evaluación prospectiva de 21 mujeres y 45 gestaciones ha confirmado la afirmación previa de unos riesgos cardiovasculares relativamente bajos cuando el diámetro aórtico no supera 40 mm y no existe afectación de la función cardíaca, opinión que comparten otros investigadores²³.

Planteamiento del Problema

El síndrome de Marfan es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, del tejido conectivo, causada por mutaciones en el gen de la fibrilina 1 (FBN-1), el cual tiene 65 exones y se localiza en el brazo largo del cromosoma 15q15-21.1 ^{1,2}.

Su prevalencia en la población, es relativamente común y va desde 1:3000 a 1:10000, afecta principalmente al ojo, al sistema esquelético, pulmonar y cardiovascular ^{2,3,4}. Se ha descrito que los aneurismas aórticos y el prolapso de la válvula mitral son las manifestaciones cardiovasculares relevantes en el síndrome de Marfan ^{5,6}, ocurren en el 80% de los pacientes son la principal causa de morbimortalidad ^{3, 7}. Desde el punto de vista de manejo, la dilatación de la raíz aórtica es la manifestación cardiovascular más importante y predispone a la disección y ruptura aórtica ^{7,8}. Según las guías internacionales la raíz aórtica se debe reemplazar cuando tiene un diámetro ≥ 50 -55 mm ⁹. En los niños, el prolapso de la válvula mitral y la insuficiencia mitral son las manifestaciones cardíacas más frecuentes, en cambio en la población adulta predomina la dilatación de la raíz aórtica, la insuficiencia aórtica y la disección aórtica.

El estudio ecocardiografico es la técnica de imagen no-invasiva, reproducible y accesible en cualquier centro hospitalario, confirma el diagnóstico inicial y permite el seguimiento del riesgo cardiovascular progresivo en el síndrome de Marfan ¹⁰⁻

Se tiene información respecto a las características de pacientes con Síndrome de Marfan a nivel mundial, sin embargo no contamos con un estudio a nivel local que muestre las características clínicas y la clase funcional que los pacientes mexicanos presentan al momento de su diagnóstico. En el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” se realiza diagnóstico de Síndrome de Marfán con frecuencia.

Con el presente estudio se busca mostrar esas características clínicas y ecocardiográficas de los pacientes a quienes se diagnostica síndrome de Marfan.

Objetivo General

Describir los hallazgos clínicos y ecocardiográficos de los criterios mayores y menores del sistema cardiovascular en pacientes con Síndrome de Marfan en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Objetivos Específicos

1. Determinar la frecuencia de los criterios cardiovasculares mayores y menores en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Marfan en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.
2. Determinar la frecuencia de síntomas y signos clínicos cardiovasculares iniciales en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Marfan en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.
3. Determinar la clase funcional al momento de diagnóstico de pacientes con Síndrome de Marfan en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.
4. Determinar las características y alteraciones ecocardiográficas de los criterios mayores y menores en pacientes con Síndrome de Marfan en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Tipo de estudio

Retrospectivo. Observacional. Descriptivo.

Criterios de Inclusión: pacientes de ambos sexos, cualquier edad que cumpla con los criterios clínicos cardiovasculares de Ghent para diagnóstico de Síndrome de Marfan en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chavez".

Criterios de Exclusión: pacientes con diagnóstico diferente de Síndrome de Marfan.

Material y Métodos

Se estudiaron 114 pacientes: 61 mujeres (53.5%) y 53 hombres (46.5%), 66 fueron niños (58%) con edad promedio de 7.8 ± 4.2 años y 48 (42%) adultos con edad promedio de 32.5 ± 9 años.

A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa, de acuerdo a los criterios de Ghent¹⁵ y estudio ecocardiográfico transtorácico modo M, bidimensional y Doppler y a 68 pacientes ecocardiograma transesofágico, en los casos con sospecha clínica de aneurisma y/o disección aórtica. Los criterios de Ghent¹⁶ evalúan 7 sistemas. Los criterios cardiovasculares mayores son: dilatación de la aorta ascendente con o sin insuficiencia aórtica o compromiso del seno de Valsalva y disección de la aorta ascendente y los criterios menores son:

prolapso de la válvula mitral con o sin insuficiencia mitral, dilatación de la arteria pulmonar, calcificación del anillo mitral en menores de 50 años y dilatación o disección de la aorta torácica descendente o de la aorta abdominal en menores de 50 años. En el diagnóstico se requiere de un criterio mayor en 2 sistemas y el involucro de un tercero.

El estudio ecocardiográfico se efectuó con un equipo Phillips Sonos 5500 (Andover, Massachusetts, USA), provisto de un transductor electrónico S3 y un transductor transesofágico multiplanar.

Las mediciones ecocardiográficas incluyeron: diámetros de la aorta en toda su extensión en los ejes: largo parasternal, suprasternal, apical de 2 cámaras con angulación posterior y subcostal. En el eje largo parasternal se midieron los diámetros de la raíz aórtica, de la aurícula izquierda y del ventrículo izquierdo en telediástole y telesístole así como el grosor parietal. Los valores normales de los diámetros de aorta y del ventrículo izquierdo para niños y adultos han sido previamente descritos en el estudio valoración ecocardiométrica de las anomalías cardiovasculares en el síndrome de Marfan¹³ y cuyos valores presentamos a continuación

	Group I n = 22	Control I n = 11	p ≤ value	Group II n = 44	Control II n = 22	p ≤ value
Gender M/F	11/11	6/5	ns	21/23	11/11	ns
Age (years)	10.14 ± 3.44 (3-16)	10.27 ± 3.22 (5-15)	ns	30.48 ± 10.4 (17-52)	30.00 ± 9.81 (17-51)	ns
Height (cm)	151.0 ± 26.0 (88-189)	135.0 ± 18.0 (115-170)	0.05	185.0 ± 9.0 (153-210)	163.0 ± 10.0 (145-180)	0.001
Weight (kg)	37.53 ± 15.66 (15-68)	35.67 ± 15.32 (19-73)	ns	64.19 ± 13.82 (38-113)	67.57 ± 8.79 (49-86)	ns
Body Surface Area (m ²)	1.27 ± 0.37 (0.58-1.92)	1.14 ± 0.31 (0.77-1.84)	ns	1.78 ± 0.21 (1.42-2.50)	1.73 ± 0.15 (1.44-2.03)	ns

La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo se calculó en los planos apical de cuatro y dos cámaras según el método de Simpson.

El septum interatrial se valoró en las vistas apical y subcostal de 4 cámaras.

Las válvulas mitral y tricuspídea se evaluaron en los ejes largo parasternal y corto parasternal a nivel de ambos ventrículos y en los planos apical de 4 y 2 cámaras y las válvulas aórtica y pulmonar en los ejes largo parasternal y corto parasternal a nivel de grandes vasos y en los planos apical de 3 y 5 cámaras^{13,14,16}. Todas las mediciones fueron corregidas de acuerdo al área de su perficie corporal y expresados en mm/m², y comparadas con el grupo control del estudio valoración ecocardiométrica de las anomalías cardiovasculares en el síndrome de Marfan realizado en el Instituto Nacional de Cardiología¹³ y cuyos valores se exponen en el siguiente cuadro

(mm/m ²) ± SD	Group I n = 22	Control I n = 11	Values of p <	Group II N = 44	Control II n = 22	Values of p <
Aortic annulus	16.62 ± 4.57	14.25 ± 1.88	0.04	12.81 ± 1.95	10.80 ± 1.17	0.001
Aortic root	23.30 ± 7.49	17.95 ± 3.34	0.008	18.36 ± 2.97	14.84 ± 1.85	0.001
Sinus of Valsalva	24.14 ± 7.29	18.23 ± 2.84	0.002	19.84 ± 3.59	14.96 ± 1.78	0.001
Ascending aorta	18.43 ± 5.91	14.82 ± 2.08	0.016	17.02 ± 4.79	12.41 ± 1.43	0.001
Aortic arch	16.12 ± 4.73	13.77 ± 1.88	ns	14.20 ± 2.69	11.12 ± 1.19	0.001
Descending aorta	13.78 ± 3.90	11.89 ± 1.54	ns	13.26 ± 4.53	9.80 ± 1.33	0.001
Abdominal aorta	10.88 ± 2.57	9.46 ± 1.30	0.043	11.27 ± 4.57	8.19 ± 1.36	0.001
Pulmonary annulus	18.96 ± 5.62	13.70 ± 2.86	0.001	14.25 ± 2.60	10.45 ± 1.32	0.001
Main pulmonary artery	19.83 ± 6.54	15.37 ± 2.61	0.01	14.42 ± 2.19	11.80 ± 1.78	0.001
Left atrium	22.97 ± 5.55	24.83 ± 3.58	ns	19.36 ± 5.88	18.78 ± 3.30	ns
Interventricular septum	6.26 ± 1.88	5.70 ± 1.27	ns	5.33 ± 0.99	4.90 ± 0.69	0.045
LV posterior wall	5.92 ± 1.72	5.27 ± 0.91	ns	5.06 ± 0.78	4.64 ± 0.46	0.008
LV diastolic diameter	34.46 ± 8.22	35.72 ± 6.02	ns	26.92 ± 4.71	25.38 ± 2.81	ns
LV systolic diameter	23.81 ± 7.75	21.55 ± 3.30	ns	17.00 ± 3.47	15.22 ± 1.86	0.01

El prolapso de las válvulas mitral, tricuspídea y aórtica se diagnosticó de acuerdo a los criterios previamente descritos^{14, 17, 18}. La evaluación del prolapso de la válvula mitral fue hecho basados en el máximo desplazamiento de las valvas de la válvula durante la sístole en relación con la línea que une los puntos del anillo mitral. Cuando ese desplazamiento excedió 2 mm en el eje paraesternal longitudinal se estableció el diagnóstico de prolapso valvular y se procedió a confirmar en el eje largo apical. El prolapso de la válvula pulmonar se definió cuando una o más valvas incursionaban hacia el espacio intraventricular derecho¹³.

Las características de un aneurisma aórtico (diámetro mayor de 40 mm) o disección aórtica (presencia de flujo de disección en la íntima) a cualquier nivel fue estudiado mediante ecocardiografía transesofágica. La guía internacional actual establece que la raíz aórtica debe reemplazarse cuando el diámetro supere > 5.0-5.5 cm⁹.

La magnitud de las insuficiencias valvulares se valoró con Doppler color de acuerdo a los criterios previamente descritos^{17,19}, en el presente estudio se reporta en las válvulas mitral y tricúspide en función de vena contracta y se catalogó como ligera < 3 mm, moderada de 3 mm a 6 mm y grave > 6.01 mm. Así mismo se utilizó el área de flujo regurgitante en relación al área de aurícula izquierda o derecha según el caso, así: < 25% insuficiencia ligera, 25% a 50% moderada y mayor de 50% como insuficiencia severa³³.

La existencia de un aneurisma interauricular fue estudiado y se definió como un defecto protruyente interauricular igual o mayor que 0.8 cm hacia la izquierda o derecha del septum interauricular con una base de 1.0 cm y sin presencia concomitante de hipertensión pulmonar u otras alteraciones hemodinámicas que alteren el movimiento del septum interauricular²⁰.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas son presentadas como media y desviación estándar. Para la comparación de grupos, cuando la distribución fue normal o Gausiana, se utilizó el test de t de Student. En el caso de distribución asimétrica se utilizó el test no paramétrico de intervalos de Mann-Whitney. Se consideraron hallazgos estadísticamente significativos cuando la p fue ≤ 0.05 .

Resultados

Tabla 1. Criterios cardiovasculares de Ghent en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Marfan en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Criterios		Niños, n=66	Adultos n=48	Total	p
Cardiovasculares	Mayores	38 (58 %)	44 (92 %)	82/114	0.001
	Menores	47 (73%)	22 (46%)	69/114	0.01

Los criterios cardiovasculares de Ghent se muestran en la tabla 1. Los criterios mayores en el sistema cardiovascular predominan en adultos con 92% de incidencia y los menores en niños con 73% de incidencia, con diferencias estadísticamente significativas de 0.001 y 0.01, respectivamente. Los niños tuvieron un retraso en el diagnóstico con una mediana de 5 años (intervalo: 1-17) y los adultos de 3 años (intervalo:1-38).

Tabla 2. Frecuencia de manifestaciones clínicas cardiovasculares iniciales

Manifestaciones iniciales	Niños n=66 (100%)	Adultos n=48 (100%)
Disnea	6 (9.09%)	9 (18.7%)
Dolor torácico	3 (4.54%)	6 (12.5%)
Palpitaciones	1 (1.52%)	7 (14.58%)
Soplo cardíaco	5 (7.57%)	2 (4.2%)
Lipotimia	3 (4.54%)	2 (4.2%)
Total	18 (27.3%)	26 (54.1%)

La frecuencia de las manifestaciones clínicas cardiovasculares iniciales presentadas demuestran que la principal manifestación clínica en ambos grupos fue la disnea con 9.09% en niños y 18.7% en adultos, sin embargo en el grupo de pacientes adultos palpitaciones y dolor torácico ocupan el segundo y tercer lugar en orden de frecuencia con 14.58% y 12.5% respectivamente. El hallazgo de un soplo cardíaco en la auscultación del área cardíaca inicial fue la segunda manifestación en pacientes pediátricos con 7.57%.

Tabla 3.-Clase funcional según la clasificación de la New York Heart Association

Clase funcional NYHA	Niños	Adultos	P
I	55 (83.33 %)	17 (35.42 %)	0.000
II	9 (13.64 %)	18 (37.5 %)	
III	2 (3.03 %)	12 (25.0 %)	
IV	0	1 (2.08 %)	0.000
Total	66 (100%)	48 (100 %)	

En relación a la clase funcional que presentaron los pacientes con síndrome de Marfan al momento del diagnóstico, la mayoría de los niños (83.33%) estaban en clase funcional I, el 13.64% se encontraba en clase funcional II. En cambio la mayoría de los adultos (64%) estuvieron en clase funcional II ($p=0.000$), distribuidos de la siguiente manera, el 37.5% se encontraba en clase funcional II, el 25% en clase funcional III y el 2.08% en clase funcional IV, y únicamente el 35.42% se encontraba en clase funcional I.

Tabla 4. Mediciones ecocardiográficas corregidas en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Marfan en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Mediciones corregidas por metro cuadrado de SC	Niños (Promedio ± DS)	Adultos (Promedio ± DS)	p
Aurícula izquierda	19.4 ± 7.0	20.9 ± 8.5	0.309
Diámetro diastólico del VI	31.8 ± 7.7	32.7 ± 8.2	0.569
Diámetro sistólico del VI	20.4 ± 6.4	22.4 ± 7.4	0.129
Anillo aórtico	14.2 ± 3.5	15.4 ± 4.1	0.20
Raíz aórtica	23 ± 7	31.4 ± 12	0.000
Senos de Valsalva	22.3 ± 7.9	32.4 ± 10.7	0.000
Porción sinotubular	18.4 ± 5.8	27 ± 10.8	0.000
Aorta ascendente	16.6 ± 4.9	24.5 ± 11.3	0.000
Arco aórtico	13.5 ± 3.7	16.2 ± 7.8	0.039
Aorta descendente	11.8 ± 3.1	13.9 ± 5.1	0.028
Aorta torácica	10 ± 2.4	14.3 ± 5.8	0.019
Aorta abdominal	10.1 ± 4.2	14.9 ± 7.7	0.05
Anillo pulmonar	12.3 ± 2.7	14.4 ± 3.4	0.128
Tronco de artéria pulmonar	22.4 ± 7.5	23.1 ± 4.9	0.164
Fracción de expulsión del VI	61.7 ± 10.4	57.2 ± 10.2	0.015

Las mediciones ecocardiográficas corregidas por metro cuadrado de su superficie corporal de ambos grupos establecen que hay una diferencia estadísticamente

significativa en los diámetros de la aorta en sus diferentes segmentos. Se comparó con el estudio realizado en 2005 por Pineda et al en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"¹³ que es el único estudio que cuenta con grupo control sano en población mexicana. En niños el diámetro a nivel de senos de Valsalva fue de 22.3 con desviación estándar (DS) de 7.9, la porción sinotubular de 18.4 con DS de 5.8, aorta ascendente de 16.6 con DS de 4.9, arco aórtico de 13.5 DS 3.7, aorta descendente con 11.8 y DS de 3.1, aorta torácica de 10 con DS 2.4, aorta abdominal de 10.1 DS de 4.2. En pacientes adultos los diámetros fueron mayores que en la población pediátrica. En adultos los diámetros fueron los siguientes: a nivel de senos de Valsalva 32.4 DS 10.7, porción sinotubular 27.0 DS 10.8, aorta ascendente 24.5 DS 11.3, arco aórtico 16.2 DS 7.8, aorta descendente 24.5 DS 11.3, arco aórtico 16.2 DS 7.8, aorta descendente 13.9 DS 5.1, aorta torácica 14.3 DS 5.8, aorta abdominal 14.9 DS 7.7.

Los diámetros corregidos del ventrículo izquierdo, anillo aórtico y tronco de la arteria pulmonar no mostraron diferencia significativa. La función sistólica del ventrículo izquierdo se encontraba en límites normales en ambos grupos de estudio. En niños con fracción de eyección de 61.7% con desviación estándar de $\pm 10.4\%$, en adultos se encontró una fracción de eyección de 57.2% con desviación estándar de 10.2.

Cuando comparamos estos hallazgos con el grupo control sano de la población mexicana, encontramos que en el caso de niños los hallazgos relevantes son el diámetro del atrio izquierdo, anillo pulmonar, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo menor en pacientes con síndrome de Marfan, un diámetro mayor de raíz

de aorta, senos de Valsalva, aorta ascendente y tronco de arteria pulmonar ¹³. En el grupo de pacientes adultos encontramos que todos los diámetros de las diferentes porciones medidas se encuentran aumentadas en relación al grupo control sano a excepción de dos porciones, a saber, senos de Valsalva y porción sinotubular que se conservan en parámetros de normalidad ¹³.

Tabla 5. Alteraciones cardiovasculares detectadas por ecocardiografía en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Marfan en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Alteración Cardiovascular	Niños	Adultos	P
Dilatación de aorta ascendente	36 (54.54%)	43 (89.58 %)	0.000
Dilatación de la aorta abdominal	1 (1.52 %)	12 (25%)	0.000
Diseccción aórtica	3 (4.54 %)	22 (45.83 %)	0.000
Aneurisma del septum interatrial	13 (19.70 %)	15 (31.25 %)	0.116
Prolapso de la válvula mitral	45 (68.18%)	25 (52.08%)	0.004
Prolapso de la válvula tricúspide	25 (37.87%)	16 (33.33%)	0.371
Prolapso de la válvula aórtica	3 (4.54%)	3 (6.25%)	0.648
Prolapso de la válvula pulmonar	4 (6.06%)	2 (4.17%)	0.698

Los niños tuvieron mayor incidencia de prolapso valvular mitral 68.18%, dilatación de aorta ascendente en 54.54% y prolapso valvular tricuspideo 37.87% que fueron las tres principales alteraciones cardiovasculares por ecocardiografía. En cambio

los adultos mostraron mayor incidencia de dilatación aórtica con 89.58% siendo la principal alteración ecocardiografica, en segundo lugar el prolapso valvular mitral con 52.8% y di sección de aorta e n 45.83%, hallazgo que supera en un a proporción 10:1 al encontrado en la población pediátrica.

Tabla 6.- Prolapso valvular, presencia y severidad de las insuficiencias alvulares

Prolapso valvular	Sin insuficiencia	Con insuficiencia	Grado de insuficiencia	Niños	Adultos
Válvula mitral Niños-45 Adultos-25	Niños-21 Adultos-7	Niños-24 Adultos-18	Ligera	15	13
			Moderada	3	3
			Grave	6	2
Válvula tricúspide Niños-25 Adultos-16	Niños-5 Adultos-7	Niños-20 Adultos-9	Ligera	18	8
			moderada	2	1
			Grave	0	0
Válvula aórtica Niños-3 Adultos-3	Niños-3 Adultos-1	Niños-0 Adultos-2	Ligera	0	1
			Moderada	0	0
			Grave	0	1
Válvula pulmonar Niños-4 Adultos-2	Niños-2 Adultos-1	Niños-2 Adultos-1	Ligera	1	1
			Moderada	1	0
			Grave	0	0

En relación a prolapso valvular y presencia y severidad de insuficiencia valvular asociada, en ambos grupos predominó el prolapso valvular mitral seguido de prolapso valvular tricuspídeo. El prolapso de las válvulas aórtica y pulmonar tuvieron la misma incidencia. En cuanto a el grado de insuficiencia valvular en las cuatro válvulas fue ligera de manera predominante, en ambos grupos de pacientes estudiados. Siendo la válvula mitral la que presentó mayor incidencia de insuficiencia severa y ésta fue en la población pediátrica. En las tres válvulas restantes, ninguna presentó insuficiencia de grado severo en ambos grupos.

Los pacientes con prolapso valvular mitral tuvieron prolapso de ambas valvas, las cuales se observaron redundantes y engrosadas con un grosor promedio de 5.1 ± 1.1 mm.

Tabla 7. Insuficiencias valvulares

		Niños	Adultos	P
Insuficiencia mitral	Ligera	23 (34.84%)	19 (39.58%)	0.373
	Moderada	3 (4.54%)	4 (8.33%)	0.327
	Grave	7 (10.60%)	4 (8.33%)	0.472
Insuficiencia tricuspídea	Ligera	28 (42.42%)	22 (45.83%)	0.432
	Moderada	2 (3.03%)	1 (2.08%)	0.618
	Grave	2 (3.03%)	0 (0%)	0.333
Insuficiencia aórtica	Ligera	2 (3.03%)	6 (12.5%)	0.057
	Moderada	3 (4.54%)	2 (4.17%)	0.648
	Grave	4 (6.06%)	27 (56.25%)	0.000
Insuficiencia pulmonar	Ligera	7 (10.60%)	3 (6.25%)	0.369

De las insuficiencias valvulares la más frecuente en ambas poblaciones fue la mitral con una incidencia de 49.98% en niños y 56.24% en adultos, en su mayoría de grado ligero. En niños fue de grado ligero en 34.84%, de grado moderado en 4.54% y grave de 10.60%. Entre tanto que en adultos fue de grado ligero en 39.58% y 8.33% para el grado moderado y severo. La insuficiencia tricuspídea fue predominantemente ligera en ambos grupos con 42.42% en niños y 45.83% en adultos. Los adultos tuvieron mayor incidencia de insuficiencia aórtica severa con

56.25% de incidencia contra el 6.06% que se presentó en niños. La insuficiencia pulmonar fue siempre de grado ligera en ambos grupos.

En el seguimiento 4 pacientes fueron llevados a cambio valvular: aórtico con tubo valvado en 3 (2 niños y 1 adulto) y doble cambio valvular: mitral y aórtico con tubo valvado en un adulto. Siete pacientes fallecieron: un niño por disección aórtica aguda e insuficiencia mitral severa asociada a prolapso valvular mitral y 6 adultos: uno por ruptura de aneurisma aórtico y 5 por disección aórtica aguda. El tiempo de evolución entre el diagnóstico de daño cardiovascular y la muerte tuvo una mediana de 4 años.

Discusión

El síndrome de Marfan es un trastorno progresivo, hereditario del tejido conectivo donde las alteraciones cardiovasculares son las responsables de los resultados adversos en la mortalidad²¹. Nuestro estudio demostró que en los adultos predominaron los criterios cardiovasculares mayores, hubo una mayor frecuencia de manifestaciones clínicas cardiovasculares iniciales y una clase funcional más deteriorada (\geq a II). En este grupo de pacientes se encontró dilatación de la aorta ascendente (90%) y de la aorta abdominal (25 %) y disección aórtica (46%) y en el seguimiento se registraron 6 muertes (14.6%) por ruptura de aneurismas aórticos y disección aórtica aguda.

El estudio de Pineda et al ¹³, demostró porcentaje de dilatación de aorta ascendente de 34% para ambos grupos de estudio, lo que es menor a nuestros hallazgos ¹³.

En la literatura la prevalencia de aneurisma de la aorta torácica en el momento del diagnóstico de síndrome de Marfan se refiere al rededor de 70-80% y ha sido consistente entre cohortes ^{7,22,23}. La muerte secundaria a aneurisma aórtico o disección aórtica es la causa usual de una media de supervivencia muy corta en estos pacientes ^{24,25}, aunque la media de su supervivencia ha mejorado en años recientes ^{7,21}.

Los niños tuvieron una menor frecuencia de manifestaciones cardiovasculares iniciales y clase funcional I vs. adultos, los cuales tenían deterioro en su clase funcional, con un factor de riesgo de 9.12 y un intervalo de confianza al 95% de 3.5 a 24.3. El prolapso de la válvula mitral se presentó en el 68% de los casos versus 52% en los adultos. El prolapso de la válvula mitral es la causa más común de morbilidad y mortalidad en niños y adolescentes con síndrome de Marfan ¹⁹. Utilizando criterios más específicos el estudio poblacional de cohorte Framingham Heart Study demostró una prevalencia de prolapso valvular mitral de 2.4% ²⁶. De Backer et al. ²⁷ utilizando los criterios diagnósticos actuales para prolapso de válvula mitral se encontró una prevalencia de 66%, en su cohorte integrada por pacientes no consecutivos con síndrome de Marfan.

En nuestro estudio, la prevalencia total de prolapso de válvula mitral fue de 61% y la proporción de niños fue similar al encontrado en la cohorte de De Backer'st²⁷. Un estudio reciente demostró una prevalencia de prolapso de válvula mitral de 52% en pacientes con síndrome de Marfan²⁸. Y fue la que presentó mayor incidencia de insuficiencia, aunque de predominio ligero. En comparación con los hallazgos reportados por Pineda et al¹³, nuestros hallazgos fueron menores ya que, ellos reportaron 95.5% y 72.7% para niños y adultos respectivamente, entre tanto nuestros hallazgos revelan 68.18% y 52.08% en las mismas poblaciones.

En los niños se observó dilatación de aorta ascendente sólo en el 54% de los casos. Dos de éstos pacientes con aneurisma aórtico e insuficiencia aórtica severa asociada fueron llevados a cambio valvular aórtico. Un paciente falleció por disección aórtica aguda e insuficiencia mitral severa.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en lo que respecta a aneurisma del septum interventricular, prolapso de las válvulas: tricúspide, aórtica y pulmonar e insuficiencia: mitral, tricuspídea y pulmonar; pero la incidencia de insuficiencia aórtica severa fue significativamente mayor en los adultos, que en los niños, 27/48 (56%) vs. 4 (6%), respectivamente. Y estos hallazgos superan los encontrados por Pineda et al¹³ en los que la insuficiencia aórtica fue 4.5% y 13.6% en niños y adultos respectivamente¹³.

Comparados con el estudio de Pineda et al ¹³, existió diferencia significativa en cuanto al hallazgo de aneurisma interauricular que fue de 19.7% en niños y 31.25% en adultos en nuestro estudio, comparado con 13.6% y 45.5% en el estudio citado, lo que traduce una mayor incidencia en nuestro estudio ¹³.

En cuanto al prolapso pulmonar nuestro hallazgo fue inferior al de Pineda et al ¹³, ellos describen una incidencia de 45.5% en niños y 15.9% en adultos, nuestro estudio demuestra una incidencia de 6.06% y 4.17% respectivamente ¹³.

La morbilidad continúa a pesar de que se cuentan con herramientas de imagen adecuadas para el seguimiento y de las técnicas quirúrgicas perfeccionadas actualmente, creemos que la decisión para operar hasta la etapa adulta debe ser reconsiderada.

Conclusiones

Las complicaciones cardiovasculares son responsables de la mayoría de muertes prematuras en el Síndrome de Marfan. Varias anomalías cardiovasculares pueden ser detectadas y seguidas en el tiempo por ecocardiografía en estos pacientes. La incidencia de las anomalías cardiovasculares en nuestro estudio es similar a la encontrada en la literatura con excepción de un aumento de prolapso de válvula pulmonar y del aneurisma interatrial (24%) en promedio, versus 18.2% del grupo control sano¹³.

La dilatación de aorta ascendente es más frecuente en adultos y el prolapso valvular mitral el hallazgo más frecuente en niños, siendo la dilatación de aorta abdominal la que presenta mayor diferencia, con una relación 12:1. La disección aórtica es más frecuente en adultos que en niños, con una proporción de 10:1.

En base a éstos hallazgos podemos concluir que el síndrome de Marfan en la población mestizo-mexicana es una enfermedad progresiva. El síndrome de Marfan es distinto en niños y en adultos, en éstos últimos el pronóstico es peor, pero si se reconoce en el niño, se puede seguir su evolución clínico-ecocardiográfica y tal vez la intervención quirúrgica temprana modifique su desenlace actual.

Referencias Bibliográficas

- 1.-Magenis RE, Maslen CL, Smith L, Allen L, Sakai LY. Localization of the fibrillin (FBN) gene to chromosome 15, band q21.1. *Genomics* 1991;11:346-351.
- 2.-McKusick VA. The defect in Marfan syndrome. *Nature* 1991;352:279-281.
- 3.-Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan syndrome: Diagnosis and management. *N Engl J Med* 1979;300:772-777.
- 4.-McKusick VA. The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue. *Circulation* 1955;11:321-342.
- 5.-Figueiredo S, Martins E, Lima MR, Álvares S. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Rev Puerto Cardiol* 2001;20:1203-1218.
- 6.-Pyeritz RE, Wappel MA. Mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. Clinical and echocardiographic study of prevalence and natural history. *Am J Med* 1983;74:797-807.
- 7.-Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Devereux RB. The prognostic significance of the aortic root dilation in the Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1470-1476.
- 8.-Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Long-term outcomes in patients with Marfan syndrome: Is aortic dissection the only cause of sudden death?. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:329-332.
- 9.-Therrien J, Gatzoulis M, Graham T, Bind-Boelkens M, Connelly M, Niwa K, Mulder B, Pyeritz R, Perloff J, Somerville J, Webb GD. Canadian cardiovascular Society Consensus Conference 2001 update; recommendations for the management of adults with congenital heart disease-Part II. *Can J Cardiol* 2001;17:1029-1050.

10.-Taub C C, S toler JM , P erez-Sanz T , C hu J, I sselbacher A M, P icard MH , Weyman A E. Mitral va lve pr olapse i n M arfan sy ndrome: A n ol d t opic revisited. Echocardiography 2009;26:357-364.

11.-Pan CW, Chen CC, Wang SP, Hsu TL, Chiang B. Echocardiographic study of cardiac abnormalities in families of patients with Marfan's syndrome. J Am Coll Cardiol 1985;6:1016-1020.

12.-Come P , Fortuin NJ, White RI, McKusick VA. Echocardiographic assessment of cardiovascular abnormalities in the Marfan syndrome. Comparison with clinical and with roentgenographic estimation of aortic root size. Am J Med 1983;74:465-474.

13.-Espinola-Zavaleta N , C asanova-Garcés M , M uñoz-Castellanos L, I báñez F , Amezcua-Guerra LM , P ineda-Villaseñor C. E chocardiometric evaluation o f cardiovascular abnormalities in Marfan Syndrome. Arch Cardiol Mex 2005;75:133-140.

14.-Levine R A, S tathogiannis E, N ewell JB , H arrigan P , Weyman A E. Reconsideration of echocardiographic standards for mitral v alve pr olapse: Lack of association between leaflet displacement isolated to the apical four chamber view and i ndependent ech ocardiographic evidence o f a bnormality. J Am Coll Cardiol 1988;11:1010-1019.

15.-De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revisited diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet 1996;62:417-426.

16.-Nollen GJ, Van Schijndel KE, Timmermans J, Groenink M, Barentsz Jo; Van Der Wall EE, Mulder BJM. Pulmonary artery root in Marfan syndrome: quantitative assessment of an unknown criterion. Heart 2002;87:470-471.

- 17.-Morganroth J, Jones RH, Chen C C, Naito M . Two-dimensional echocardiography in mitral, aortic and tricuspid valve prolapse. *Am J Cardiol* 1980;46:1164-1167.
- 18.-Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R , Spitzer MC. Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary valve prolapse and Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1989;63:317-321.
- 19.-Devereux RB, Kramer-Fox R , Shear MK, Kilgfield P , Pini R , Savage DD. Diagnosis and classification of severity of mitral valve prolapse: Methodologic, biologic, and prognostic considerations. *Am Heart J* 1987;113:1281-1290.
- 20.-Olivares-Reyes A, Chan S, Lazar EJ, Bandlamudi K, Narla V, Ong K. Atrial septal aneurysm: A new classification in two hundred five adults. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:644-656.
- 21.-Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ, Boxer M, Devereux RB, Tsipouras P. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1995;75:157-160.
- 22.-Silverman DI, Gary 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.
- 23.-Marsalese DL, Moodie DS, Vacante M, Lytle BW, Gill CC, Sterba R, Cosgrove DM, Passalacqua M, Goormastic M, Kovacs A. Marfan's syndrome: natural history and long-term follow-up of cardiovascular involvement. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:422-428.

- 24.-Murdoch JL , Halpern B L, Kuzma J W, McKusick VA. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. N Engl J Med 1972;286:804-808.
- 25.-Brown OR, DeMots H, Kloster FE, Roberts A, Menshe VD, Beals R. Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's: An echocardiographic study. Circulation 1975;75:157-160.
- 26.-Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. N Engl J Med 1999;341:1-7.
- 27.-De Backer J, Loeys B, Devos D, Dietz H, De Sutter J, De Paepe A. A critical analysis of minor cardiovascular criteria in the diagnostic evaluation of patients with Marfan syndrome. Genet Med 2006;8:401-408.
- 28.-Lopez VM, Perez AB, Moises VA, Pedreira Pda S, Silva CC, Campos Filho O, Carvalho AC. Serial clinical and echocardiographic evaluations of children with Marfan syndrome. Arq Bras Cardiol 2005;85:314-318.
29. Guadalajara Boo, JF. Cardiología. 6ª Edición. Méndez Editores . pg 723, 724, 729.
- 30.Marini JC: *Heritable connective tissue disorders*. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. Editores. Rheumatology. 3rd Ed. Philadelphia, PA, USA. Mosby, 2003: p. 2161-71.
31. Pineda Villaseñor, Carlos. Síndrome de Marfan. Arch de Cardiología de México. Vol 7 Supl 2 Apr 2004. S 482
32. Feigenbaum, H. Ecocardiografía. 5ª edición. Editorial Panamericana. Pg 332-339

