



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

ÍNDICES ECOCARDIOGRÁFICOS COMO FACTORES
PRONÓSTICOS DE MORBIMORTALIDAD EN SÍNDROME
DE MARFAN EN PACIENTES DEL HOSPITAL INFANTIL
DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA

DR. ELÍAS MAURICIO CORONADO AGUILAR

DIRECTOR DE TESIS.

DR. JULIO ERDMENGER ORELLANA.

ASESORES DE TESIS.

DRA. ROSARIO BECERRA BECERRA.
DRA. MARÍA ALMUDENA CERVANTES CASTILLO.



1
Ciudad de México, Febrero 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

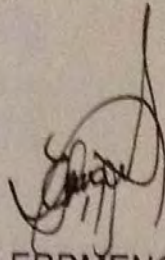


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

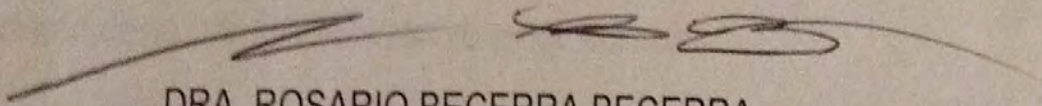
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

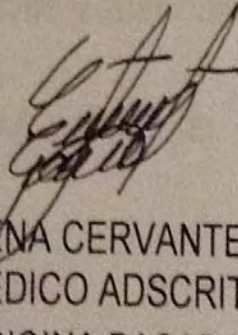
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DR. JULIO ERDMENGER ORELLANA.
JEFE DE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA.



DRA. ROSARIO BECERRA BECERRA.
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA.



DRA. MARIA ALMUDENA CERVANTES CASTILLO.
TUTOR METODOLÓGICO: MÉDICO ADSCRITO DE LA UNIDAD DE
INVESTIGACIÓN EN MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA.

Dedicatorias.

Gracias:

Al infinito laberinto de las causas y los efectos.

Por los incontables dones que la vida me ha prodigado.

A García Márquez, Saramago, Hemingway y Dehesa.

Que me enseñaron la palabra escrita.

A los maristas.

Que se esforzaron por educarme.

A la UNAM.

Que me mostró la medicina y las humanidades, volviéndome doctor y persona.

A mis maestros y doctores.

Que poniéndome y quitándome, me han dado cuerpo y alma.

A mis pacientes.

Que me hicieron descubrir que también yo tengo corazón.

A la Ciudad de México.

Por permanecer loca, terrible, electrizante y apasionante.

Finalmente, gracias a mi país; que me ha dado todo.

Índice.

Resumen.....	05.
Introducción.....	07.
Marco teórico.....	08.
Antecedentes.....	09.
Planteamiento del problema.....	10.
Pregunta de investigación.....	11.
Justificación.....	12.
Objetivos.....	13.
Métodos.....	14.
Consideraciones éticas.....	15.
Plan de análisis estadístico.....	16.
Descripción de variables.....	17.
Resultados finales.....	18.
Discusión.....	25.
Conclusión.....	29.
Limitación del estudio.....	30.
Cronograma de actividades.....	32.
Referencias bibliográficas.....	33.
Anexos.....	35.

Resumen.

Antecedentes: El síndrome de Marfan, representa una de las enfermedades del tejido conectivo más frecuentes (una incidencia de 1 en 20,000), con un número no despreciable de complicaciones a diversos niveles de la anatomía; sin embargo, destacan aquellas de índole cardiovascular; ocurren hasta en el 80 % de los pacientes afectados por este síndrome, siendo las alteraciones más comúnmente descritas la dilatación de aorta ascendente (71.5 %), disección aórtica (6%), prolapso pulmonar (45 %) y aneurisma de septum interauricular (35 %) ¹⁷. Ciertamente, la frecuencia de cada una de las complicaciones cardiovasculares asociadas a síndrome de Marfan se encuentran reportadas en la literatura médica, sin embargo, el número de trabajos que describan edades pediátricas es limitado, razón por la cual es importante enfatizar la necesidad de un estudio ajustado tanto a la población pediátrica como a los pacientes de origen mexicano, destacando que en ocasiones, los pacientes pueden no haber desarrollado otros signos evidentes de la entidad (destacando que no existe alguno patognomónico) y que todo el peso del diagnóstico definitivo recae en las dimensiones de la raíz aórtica ⁵.

Objetivo: Describir las principales variables ecocardiográficas en los pacientes diagnosticados con Síndrome de Marfan así como la evolución y progresión de los valores ecocardiográficos correspondientes a la medición de aorta ascendente, raíz y anillo aórtico.

Diseño: Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo. Análisis de ecocardiogramas realizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez a pacientes con el diagnóstico de síndrome de Marfan, desde el primer y hasta el décimo octavo año de vida en el lapso correspondiente entre 1997 y 2014. 27 Pacientes con Síndrome de Marfan, totalizando un total de 89 ecocardiogramas. Plan de análisis estadístico: Estadística descriptiva para tabulación de datos. Con la finalidad de identificar las diferencias entre los valores, se utilizó la prueba T de Student para variables cuantitativas independientes, considerando significancia cuando el valor de $p < 0.05$.

Resultados: La edad media del inicio de seguimiento fue: 11.5 años (± 4.4) en el caso del sexo masculino y 10.6 años (± 5.8) para el sexo femenino; realizándose la determinación de las dimensiones de raíz aórtica en 85 ECOTT, el anillo aórtico en 60 y la aorta ascendente en 35 de ellos, con una mediana de 30 mm (± 11.4), 21 mm (± 5.8) y 22 mm (± 7.4) respectivamente obteniendo significancia estadística en cada de estas mediciones ajustadas al sexo, $p < 0.001$ en el caso de la raíz aórtica y $p < 0.005$ en el caso del anillo y

aorta ascendente. Finalmente, identificando un mayor número de mediciones realizadas en pacientes masculinos mayores de 10 años, se ajustó el análisis a dicha población, identificando $p < 0.005$ únicamente en las dimensiones de la aorta ascendente.

Conclusiones: La evaluación sistemática mediante imágenes ecocardiográficas permite identificar la modificación en los índices y mediciones a nivel aórtico y valvular; destacando que en muchas ocasiones, las alteraciones y los signos cardiovasculares o no son claros, o no se encuentran presentes al nacimiento, pero se desarrollarán durante período escolar y la adolescencia, requiriendo de un seguimiento extenso antes de poder establecer un diagnóstico definitivo. En este análisis, el valor que mostró mayor significancia estadística, es la dilatación del anillo aórtico, aunado a la dilatación de la raíz aórtica, que clínicamente, condicionó que dos pacientes tuvieran que ser intervenidos quirúrgicamente. La población mexicana, en cuestión de peso, talla y superficie corporal es única, por lo que este estudio podría complementarse con la determinación del Z score, para definir un nomograma para nuestra población, que permita acelerar diagnóstico inicial e identificar la progresión de la enfermedad de acuerdo a lo descrito en la última edición de los criterios de Ghent.

Introducción.

El síndrome de Marfan, representa una de las enfermedades del tejido conectivo más frecuentes, con un número no despreciable de complicaciones a diversos niveles de la anatomía; sin embargo, destacan aquellas de índole cardiovascular por el impacto a nivel morbimortalidad que ocasionan y que se deben en un número considerable de ocasiones, a progresión de la enfermedad secundario a un retraso en la edad de diagnóstico; ya que, si bien, del 60 al 80 % de los adultos presentarán dilatación de la raíz aórtica, sin embargo en los niños, los diámetros de la raíz aórtica se encuentran en el límite superior de la normalidad y no es sino a partir de la adolescencia, que comienza un rápido incremento en las dimensiones²⁰.

Es por ello, que uno de los principales objetivos de este estudio es evaluar las características ecocardiográficas, con la finalidad de definir índices e identificar mediciones estándar en función de la edad de los pacientes aquejados por esta enfermedad, que permita identificar progresión de la enfermedad al detectar aquellos valores que se encuentren fuera de la normalidad, en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez; evaluando ecocardiogramas (ECOTT) obtenidos en pacientes con diagnóstico establecido de Síndrome de Marfan desde 1996 (año del establecimiento de los criterios de Ghent) a diciembre de 2014.

Marco teórico.

En el año de 1896, el primer profesor de Pediatría en Francia, el doctor Antoine Marfan, presentó el caso de una paciente de 5 años de edad con ciertas anomalías músculo esqueléticas que progresaron hasta su muerte en la pubertad; representando éste el primer caso de una entidad que hasta el año de 1986, no contaba con criterios definidos que permitieran establecer el diagnóstico¹. Sin embargo, tras diez años de haber establecido los criterios de Berlín¹, se identificaron dificultades técnicas^{2,4}, que impidieron estandarizar la definición de dicho síndrome, motivo por el cual, en la ciudad belga de Ghent, en 1996 se designaron nuevos elementos clínicos que permitieran establecer el diagnóstico desde un punto de vista cardiovascular, identificando los criterios mayores (dilatación de la aorta ascendente con o sin insuficiencia y que envuelve al menos los senos de Valsalva o disección de la aorta ascendente) y menores (prolapso mitral con o sin insuficiencia, dilatación de la raíz de la arteria pulmonar en ausencia de estenosis pulmonar valvular o periférica, calcificación de anillo mitral o dilatación/disección de aorta torácica/abdominal), determinando que para establecer diagnóstico se requería la presencia un criterio mayor y uno menor².

Lo específico de los criterios previamente descritos³, condicionó que el diagnóstico se viera retrasado o que inclusive nunca fuera realizado en pacientes que posteriormente acudían en búsqueda de atención médica por complicaciones propias de la enfermedad, particularmente disección aórtica, lo que orilló a que en el año de 2010, dichos criterios se vieran modificados una vez más³: “En ausencia de historia familiar, la presencia de ectopia lentis y dilatación de la raíz aórtica son condiciones clínicas cardinales. El criterio diagnóstico clave es la disección o aneurisma de raíz aórtica (dilatación de la raíz aórtica es uno de los criterios mayores para diagnóstico, seguimiento y categorización¹³), destacando que los pacientes pueden presentar dilatación de raíz aórtica en sitios distales a la raíz (particularmente en porción proximal de aorta ascendente torácica y abdominal)”, siendo las determinantes clínicas contenidas en este enunciado las que actualmente se encuentran vigentes³⁻⁶.

Antecedentes.

El síndrome de Marfan condiciona una de las enfermedades más comunes del tejido conectivo⁷⁻⁹, con una incidencia de 1 en 20,000 (aunque otras series reportan una incidencia de 1 en 3000-5000¹²), ocasionada por mutaciones en el gen encargado de codificar la fibrilina-1⁹ (FBN1) en el locus 15 q15-21.1 del brazo largo del cromosoma 15.

Las manifestaciones cardiovasculares ocurren hasta en el 80 % de los pacientes afectados por este síndrome, siendo las alteraciones más comúnmente descritas la dilatación de aorta ascendente (71.5 %), disección aórtica (6%) prolapso pulmonar (45 %) y aneurisma de septum interauricular (35 %) ¹⁷; en la población pediátrica destacan por su incidencia el prolapso de la válvula mitral e insuficiencia mitral, sin embargo, debido a la falta de diagnóstico oportuno, la dilatación, insuficiencia y disección aórtica, representan las complicaciones de mayor importancia (una raíz aórtica con Zscore >4.5, mayor probabilidad de prolapso mitral y dilatación arteria pulmonar¹⁹), en vista de su importancia como causas de morbimortalidad en dichos pacientes.

Ciertamente, la frecuencia de cada una de las complicaciones cardiovasculares asociadas a síndrome de Marfan se encuentran reportadas en la literatura médica, sin embargo, el número de trabajos que describan edades pediátricas es limitado, razón por la cual es importante enfatizar la necesidad de un estudio ajustado tanto a la población pediátrica como a los pacientes de origen mexicano.

Destacando que en ocasiones, los pacientes pueden no haber desarrollado otros signos evidentes de la entidad (destacando que no existe alguno patognomónico) y que todo el peso del diagnóstico definitivo recae en las dimensiones de la raíz aórtica⁵.

Sin embargo, en aquellos pacientes afectados por esta enfermedad, se tienen bien identificadas las principales complicaciones, mismas que son detectadas mediante ecocardiografía, motivo por el cual, la detección oportuna toma un papel preponderante, pudiendo encontrar beneficio en la modificación de parámetros ecocardiográficos descritos como normales para alguna determinada edad pediátrica. De acuerdo a lo establecido por los criterios de Ghent, la medición se debe hacer a nivel de los senos de Valsalva y se debe relacionar con peso, altura y superficie corporal¹¹; sobra mencionar la importancia de realizar una adecuada medición y correlación clínica, ya que la afección cardiovascular, comúnmente retrasada hasta la edad adulta, puede ser identificada desde la lactancia e inclusive en período neonatal²⁰, ya que en los pacientes con síndrome de Marfan, la aorta exhibe propiedades elásticas anormales desde una edad temprana¹⁸.

Planteamiento del problema.

“Ante la ausencia de información disponible (no sólo en población mexicana, sino de población pediátrica en general), índices y/o mediciones ecocardiográficas en pacientes con síndrome de Marfan, surge la posibilidad de realizar un proyecto de investigación que aporte información al respecto, con la finalidad de describir las principales variables que se encuentran alteradas en la población del HIMFG afectada por dicho padecimiento entre 1997 y junio de 2014”.

“La dilatación de la raíz aórtica representa un elemento de monitoreo, vigilancia y pronóstico en el síndrome de Marfan (además de un criterio mayor para diagnóstico), lamentablemente no existe la definición de valores que puedan ser considerados normales (dentro de la misma entidad), o algún registro contra el cual comparar la medición realizada mediante ecocardiografía, que permitan al personal médico identificar valores que se encuentren fuera, de la normalidad estadística.”

Pregunta de investigación.

¿Cuáles son los índices o imágenes ecocardiográficas que además de descriptivas, representen factores pronósticos de morbimortalidad en Síndrome de Marfan en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

¿Cuál es la progresión ecocardiográfica, en el aumento de dimensiones de la raíz aórtica, anillo aórtico y aorta ascendente en los pacientes con Síndrome de Marfan del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

Justificación.

El impacto de las complicaciones a largo plazo del síndrome de Marfan es un hecho más que estudiado, sin embargo, la descripción en población pediátrica es mínima, mientras que la descripción en población mexicana es prácticamente nula, por lo que es importante enfatizar en la necesidad de describir los valores e índices ecocardiográficos que pueden ser identificados como “normales” en función de la edad de cada paciente, con la finalidad de poder identificar aquellos pacientes con índices que se encuentran más allá de límites de seguridad y de este modo realizar intervención de manera oportuna.

Objetivos.

Describir las principales variables ecocardiográficas en los pacientes diagnosticados con Síndrome de Marfan.

Analizar cuáles de ellas tienen un valor significativo: clínica y estadísticamente, con la finalidad de identificar aquellas que representen factores de morbimortalidad.

Describir la evolución y progresión de los valores ecocardiográficos correspondientes a la medición de aorta ascendente, raíz y anillo aórtico en los pacientes del HIMFG con el diagnóstico de síndrome de Marfan, desde el primer y hasta el décimo octavo año de vida en el lapso correspondiente entre 1997 y junio de 2014.

Métodos.**Diseño.**

Descriptivo.

Observacional.

Retrospectivo.

Procedimientos a realizar.

Análisis de resultados de ecocardiogramas realizados de 1997 a junio de 2014 en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

27 Pacientes con Síndrome de Marfan.

89 Ecocardiogramas.

Determinación de principales anomalías ecocardiográficas de población afectada por síndrome previamente descrito.

Consideraciones éticas.

No deberá suponer cuestionamiento alguno por parte de los comités de ética, ya que es un estudio que no involucra investigación prospectiva en seres humanos; más allá de la temática académica y de representar un método de titulación de curso de posgrado, no cuenta con algún conflicto de intereses que deba ser declarado en este espacio.

Plan de análisis estadístico.

Se decidió el uso de estadística descriptiva para realizar la tabulación de datos.

Posteriormente los valores obtenidos mediante la hoja de recolección de datos, fueron sometidos a evaluación, para identificar el valor promedio de las mediciones de anillo, raíz y aorta ascendente acorde a la edad de cada paciente.

Con la finalidad de identificar las diferencias entre los valores previamente obtenidos, se utilizó la prueba T de Student para variables cuantitativas independientes.

Finalmente, los datos fueron evaluados a través de Microsoft Excel, para la elaboración de gráficos que permitieran una representación visual y con mayor coerción de la información obtenida; además de la versión 16.0 del programa de análisis estadístico SPSS, considerando una significancia estadística cuando el valor de $p < 0.05$.

Descripción de variables.

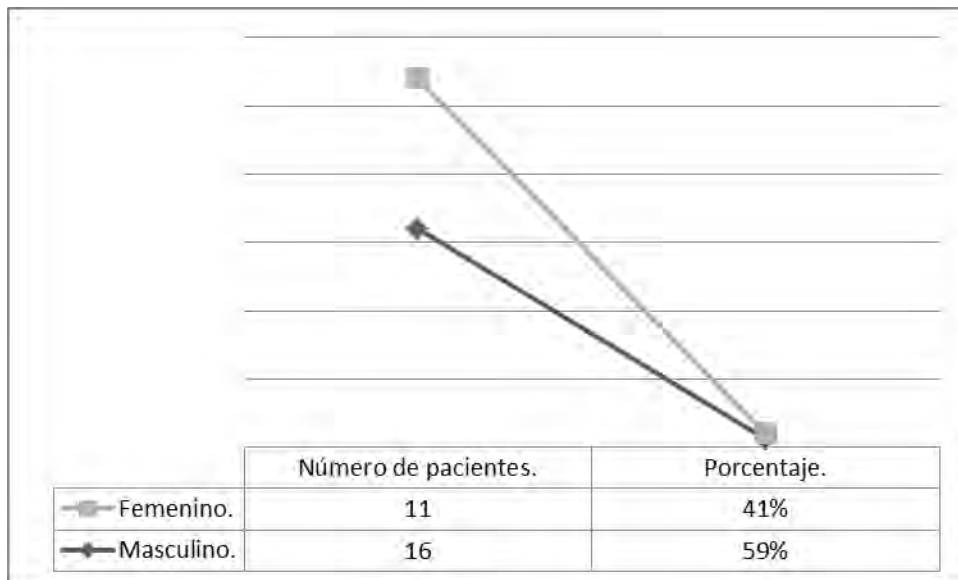
Variable.	Definición conceptual.	Definición operacional.	Unidad de medición.	Escala de medición.
Edad.	Tiempo que ha vivido una persona. Definida desde el nacimiento hasta el momento de la medición.	Obtenido del expediente del paciente.	Cuantitativa continua.	Años. Meses.
Sexo.	Condición orgánica, masculina o femenina. Establecido desde el nacimiento.	Obtenido del expediente del paciente.	Cualitativa.	Masculino. Femenino.
Raíz aórtica.	Porción del tracto de salida del ventrículo izquierdo que soporta los componentes (velos) de la válvula aórtica y se debe considerar como una unidad funcional que relaciona el ventrículo izquierdo con la arteria aorta.	Obtenido vía ecocardiograma.	Cuantitativa.	cm.
Anillo aórtico.	División entre la raíz de aorta y el tracto de salida del ventrículo izquierdo.	Determinado a nivel de senos de Valsalva.		cm.
Aorta ascendente.	Arteria principal que emerge del corazón que Nace a la izquierda del cuarto cuerpo vertebral dorsal y termina a nivel del cuarto cuerpo vertebral lumbar (L4), continuando como arterias iliacas.			cm.

Resultados finales.

Se incluyeron en el estudio 27 pacientes con Síndrome de Marfan con la realización de 89 ecocardiogramas. El número de mediciones de cada uno de los parámetros evaluados, se describen en el **Cuadro 1**. Por otro lado, la distribución por sexo del número total de pacientes y de ecocardiogramas transtorácicos totales, se describen en la **Gráfica 1** y en el **Cuadro 2**.

COMPENDIO TOTAL.	Raíz aórtica.	Anillo Aórtico.	Aorta ascendente.
Número de ECOTT evaluando parámetro	85	60	35

Cuadro 1. Número de ecocardiograma transtorácicos donde se reportó el valor de cada parámetro evaluado.



Gráfica 1. Distribución por sexo del número total de pacientes.

Sexo.	Número de ECOTT.	Porcentaje.
Masculino.	64	71.9 %
Femenino.	25	28.1 %

Cuadro 2. Número total de ecocardiograma realizado a pacientes de cada sexo y porcentaje total que representa.

El número de ecocardiogramas evaluados durante la recolección de datos, permitió que se pudiera realizar un promedio acorde al aumento de dimensiones de la raíz aórtica, detallado para ambos sexos en el **Cuadro 3** y para el sexo masculino en el **Cuadro 4**. Destacando que en el caso del sexo femenino, no se encontró información suficiente para realizar dicho cálculo a los 5, 6, 9 y 10 años de edad; finalmente, es importante recalcar que en el caso del sexo masculino, el promedio se vio aumentado al considerar a un par de pacientes, que por la dilatación tan importante de este índice, tuvieron que ser sometidos a cirugía.

Edad (años)	Raíz aórtica (mm)
1	19
2	23
3	23
4	28
5	29
6	29
7	36
8	25
9	40
10	37
11	34
12	42
13	26
14	26
15	36
16	31
17	32
18	38

Cuadro 3. Promedio de las dimensiones de raíz aórtica acorde a edad en todos los pacientes evaluados.

Edad (años)	Raíz aórtica (mm)
1	19
2	28
3	26
4	23
5	29
6	29
7	38
8	31
9	40
10	37
11	36
12	45
13	27
14	27
15	41
16	33
17	31
18	49

Cuadro 4. Promedio de las dimensiones de raíz aórtica acorde a edad en todos pacientes del sexo masculino.

Del mismo modo, se observó una mayor frecuencia para la realización de ecocardiogramas a partir de la segunda década de la vida. En el **Cuadro 5** se detalla dicho predominio, además de que se muestra el amplio rango de valores que contemplaba cada uno de los parámetros evaluados y las mediciones más frecuentes.

COMPENDIO TOTAL.	Edad.	Raíz aórtica.	Anillo Aórtico.	Aorta ascendente.
Media.	11.2 años.	32.3 mm	22 mm	23.7 mm
Mediana.	12 años.	30 mm	21 mm	22 mm
Mínimo.	1 mes.	16 mm	9 mm	14 mm
Máximo.	18 años.	69 mm	43 mm	43 mm

Cuadro 5. Promedio y valores mínimos/máximos de edad y de cada una de las dimensiones de raíz aórtica, anillo aórtico y aorta ascendente en ambos sexos.

En un desglosado del cuadro anterior, se detalla en cuantos ecocardiogramas se determinó cada uno de los valores a evaluar, así como la distribución de los mismos dependiendo del sexo del paciente (masculino **Tabla de trabajo 1** y femenino en la **Tabla de trabajo 2**).

MASCULINO.	ECOTT con PARÁMETRO EVALUADO.	Mínimo	Máximo	Media.	Desviación Estándar.
Edad.				11.5 años.	± 4.4
Raíz aórtica.	61	17 mm.	69 mm.	35.2 mm.	± 11.9
Anillo aórtico.	45	16 mm.	43 mm.	23.4 mm.	± 5.3
Aorta ascendente.	26	14 mm.	43 mm.	25.6 mm.	± 7.5

Tabla de trabajo 1. Número de ecocardiogramas que contempla cada uno de los elementos evaluados, así como valores mínimos, máximos y medias en pacientes del sexo masculino.

FEMENINO.	ECOTT con PARÁMETRO EVALUADO.	Mínimo	Máximo	Media.	Desviación Estándar.
Edad.				10.6 años.	± 5.8
Raíz aórtica.	24	16 mm.	38 mm.	25.1 mm.	± 5.1
Anillo aórtico.	15	9 mm.	33 mm.	17.7 mm.	± 5.5
Aorta ascendente.	9	14 mm.	24 mm.	18.2 mm.	± 3.9

Tabla de trabajo 2. Número de ecocardiogramas que contempla cada uno de los elementos evaluados, así como valores mínimos, máximos y medias en pacientes del sexo femenino.

Al realizar la comparación entre ambos sexos, confirmamos lo descrito en la literatura donde encontramos que la dilatación de la raíz aórtica cuenta con una significancia estadística comparada con el anillo aórtico y de la aorta ascendente detallando dichos valores en la **Tabla de trabajo 3.**

AJUSTADO POR SEXO. VALOR A DETERMINAR	Media (mm)	Desviación estándar.	Valor de p.	95% Intervalo de confianza para la diferencia.	
				Inferior.	Superior.
Raíz aórtica.			< 0.001	6.3	13.7
Femenino.	25.1	± 5.1			
Masculino.	35.2	± 11.9			
Anillo aórtico.			0.002	2.3	9.1
Femenino.	17.7	± 5.5			
Masculino.	23.4	± 5.3			
Aorta ascendente.			0.001	3.3	11.5
Femenino.	18.2	± 3.9			
Masculino.	25.6	± 7.5			

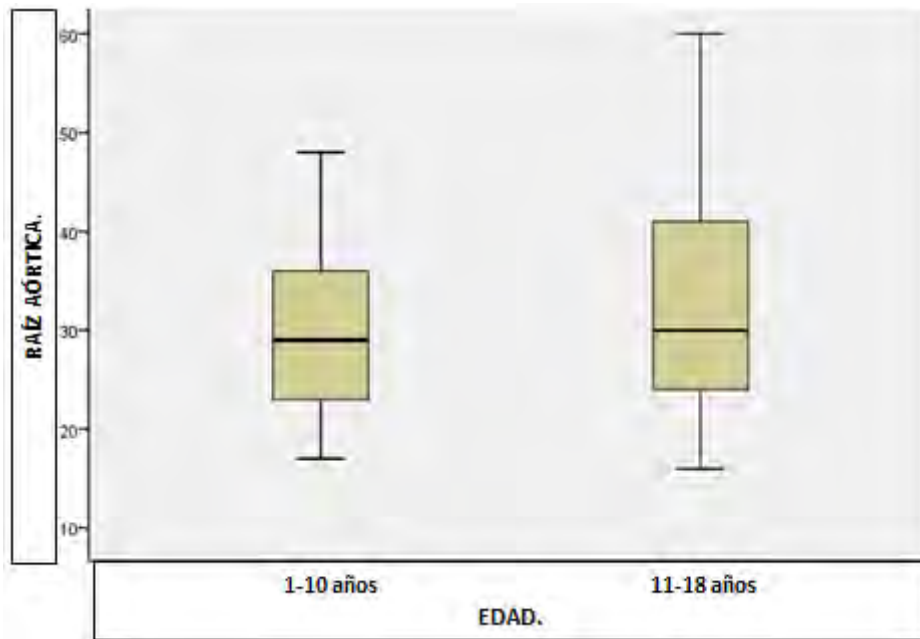
Tabla de trabajo 3. Determinación de dimensión media, valor de P e intervalo de confianza para las dimensiones de raíz, anillo y aorta ascendente en pacientes de todas las edades, ajustado por sexo.

Al identificar un mayor número de ecocardiogramas a partir de la segunda década de la vida en pacientes del sexo masculino, se realizó el análisis comparativo por edad, obteniendo que a diferencia de lo establecido en los antecedentes, la dilatación de la raíz aórtica, tiene menor importancia desde el punto de vista estadístico, representado en el **Tabla de trabajo 4.**

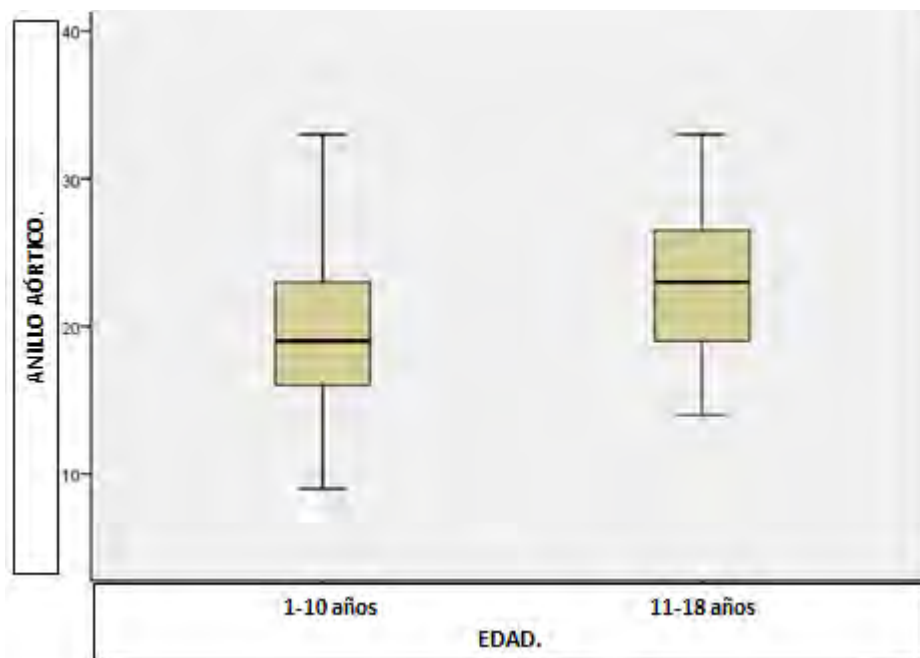
Masculino	Edad.	Número ECOTT.	Media (mm).	Desviación estándar.	Valor de p	95% IC para la diferencia.	
						Inferior	Superior
Raíz aórtica.	1-10 años	30	30	± 8.2	0.112	-8.2	0.8
	11-18 años.	55	33.6	± 12.6			
Anillo aórtico.	1-10 años	21	19.5	± 5.1	0.013	-6.7	-0.8
	11-18 años.	39	23.3	± 5.8			
Aorta ascendente.	1-10 años	10	18.1	± 4.7	0.001	-12.2	-3.6
	11-18 años.	25	26	± 7.2			

Tabla de trabajo 4. Comparación de la dilatación de la raíz aórtica, anillo aórtico y aorta ascendente ajustada por edad, en pacientes del sexo masculino entre los 1 y 10 años de edad y posteriormente entre los 11 a 18 años.

Finalmente, a través de **Gráfica 2** y **Gráfica 3**, es posible demostrar que la dilatación de la raíz aórtica no se ve afectada por la edad; a diferencia del anillo aórtico, donde es más evidente el aumento de sus dimensiones en pacientes mayores de 10 años.



Gráfica 2. Diagrama boxplot donde se comparan las dimensiones de la raíz aórtica en pacientes del sexo masculino de acuerdo a su grupo de edad.



Gráfica 3. Diagrama boxplot donde se comparan las dimensiones del anillo aórtico en pacientes del sexo masculino de acuerdo a su grupo de edad.

Discusión.

Las complicaciones cardiovasculares del síndrome de Marfan se encuentran ampliamente descritas en la literatura, sin embargo, la información al respecto en población pediátrica y en pacientes mexicanos es escasa; situación que puede entenderse al considerar que dichas alteraciones se manifiestan a partir de la segunda década de la vida, que es cuando se realiza con mayor frecuencia el diagnóstico de esta entidad¹⁶⁻¹⁷.

Identificándose la dilatación de la raíz aórtica como criterio mayor para el diagnóstico, además de representar un elemento de monitoreo, vigilancia y pronóstico en dicha patología²; lamentablemente no existe la definición de valores que evidencien el aumento progresivo en las dimensiones de la aorta conforme avanza la edad de los pacientes con síndrome de Marfan

Como fue puesto de manifiesto durante la justificación de esta tesis, es innegable el impacto como causa de morbimortalidad de las complicaciones a largo plazo del síndrome de Marfan; lamentablemente, los estudios realizados en población pediátrica son escasos, mientras que la investigación o descripción de variables ecocardiográficas en pacientes con Síndrome de Marfan en nuestro país, es prácticamente nula, el único estudio que realiza una descripción al respecto¹⁶ se enfoca en todas las características fenotípicas de este padecimiento (mencionando de manera superficial las cardiovasculares) y la distribución de su población, además de heterogénea, dista mucho de ser pediátrica, ya que contaba con un promedio de 24.7 años (rango de edades 5 a 52 años) y describe únicamente una alta incidencia de prolapso válvula pulmonar y aneurisma del septum interventricular, sin mencionar sus dimensiones.

Surgiendo de este modo la pregunta de investigación que da razón a este documento, describiendo de manera detallada, la progresión ecocardiográfica, (en el aumento de dimensiones) de la raíz aórtica, destacando esta medición, ya que fue la que se enunció con mayor frecuencia, en 85 ocasiones, en todas las edades comprendidas entre el primer y décimo octavo año de vida, en ambos sexos, lo que permitió definir en el **Cuadro 3**, el promedio por edad de las dimensiones de la raíz aórtica; del mismo modo, al contar con 64 ecocardiogramas de pacientes del sexo masculino donde se describía esta medición, por lo que el **Cuadro 4**, muestra el promedio por edad año por año hasta los 18; del mismo modo, como se describirá más adelante, también se realizó la determinación de las dimensiones del anillo aórtico y aorta ascendente en los pacientes con Síndrome de Marfan del Hospital Infantil de México Federico Gómez, lamentablemente, con este

último par de elementos no fue posible realizar un promedio por edad, ya sea porque no se determinó su valor en cada año o en su defecto no se describió en ambos sexos.

En función de los objetivos enunciados en páginas previas, se logró identificar a la raíz aórtica, anillo aórtico y aorta ascendente como las principales variables ecocardiográficas evaluadas en los pacientes diagnosticados con Síndrome de Marfan (quedando de manifiesto por la frecuencia en que hizo su descripción), identificando un total de 89 ecocardiogramas transtorácicos (ECOTT en futuras menciones durante esta sección), distribuidos entre 27 pacientes, 16 pertenecientes al sexo masculino y 11 al femenino (**Gráfica 1**), a los que se les practicaron 64 y 25 ECOTT respectivamente (**Cuadro 2**), realizándose la medición de la raíz aórtica en 85 ocasiones, mientras que el anillo aórtico fue evaluado 60 veces y la aorta ascendente en 35 (**Cuadro 1**), contrastando con la serie más grande previamente reportada en la literatura de Rozendaal y colaboradores¹³ (Heart 1998), donde si bien, la muestra fue mayor (91 vs. 89 pacientes) y la diferencia del número de ECOTT practicados a pacientes del sexo femenino parecería abrumadora (49 vs. 25), la serie evaluada para la realización de este proyecto cuenta con una mayor muestra del sexo masculino (61 vs. 42 pacientes, en favor del HIMFG), situación que no deja de ser de importancia, ya que el mayor número de casos y complicaciones son observados en dicho sexo; por otro lado, Rozendaal, no menciona los valores de alguna otra medición (anillo aórtico y aorta ascendente) y no detalla las dimensiones de la raíz aórtica de manera anual como puede observarse en los **Cuadros 3-4**; del mismo modo, la edad media para el inicio del monitoreo en nuestro Instituto Nacional de Salud fue menor en ambos sexos (11.2 ± 4.8 V.S. 12.9 años), destacando de manera particular en el caso del sexo femenino, donde la edad media para comenzar la realización de ECOTT de monitoreo fue hasta tres años menor en promedio (10.6 ± 5.8 V.S. 13 años), información contenida en las **Tablas de trabajo 1 y 2**.

Por otro lado, al realizar la comparación de las dimensiones de la raíz aórtica, contra los valores del estudio previamente descrito¹³, podemos ver que en todos los casos, los valores fueron superiores en los obtenidos en nuestro Instituto, en ambos sexos, en la serie de Rozendaal se reportó una media de 26.7 ± 5.7 mm (32.2 ± 11 mm HIMFG) con un rango comprendido entre 18 y 38 mm (HIMFG: 16-69 mm), fenómeno que se confirmó al realizar la división entre sexos, ya que en el sexo masculino, la media en nuestro hospital fue de 35.3 ± 11.9 mm (V.S. 27.6 ± 5.7 mm) y en el sexo femenino, nuestra serie reportó una media de 25.1 ± 5.1 mm (V.S. 25.9 ± 3.9 mm), reafirmando la importancia del adecuado monitoreo y seguimiento, al evidenciar que las dimensiones de la raíz aórtica

son mayores en los pacientes mexicanos, situación y valores que toman relevancia al realizar la comparación con otro estudios²⁰, que contemplaba tanto población adulta como en edad pediátrica, se encontró un valor medio de la raíz aórtica de 32 ± 10 mm en pacientes con síndrome de Marfan, coincidiendo de manera extraordinaria con la media descrita en nuestra población (32.3 mm); destacando que a diferencia del resultado previamente mencionado, la edad máxima de inclusión en esta revisión fue de 18 años. Pese a que se encuentra descrito en los antecedentes y su importancia es conocida, no podemos obviar que al momento de realizar la comparación entre sexos, **(Tabla de trabajo 3)**, la diferencia de las dimensiones de la raíz aórtica, anillo aórtico y aorta ascendente, fue mayor en el caso de los pacientes del sexo masculino, identificando un valor de $P < 0.005$ en todos los casos.

Uno de los objetivos de este estudio consistió en identificar (o descartar) la presencia de otro índice ecocardiográfico que permitiera definir algún factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con síndrome de Marfan, ya que más allá de la disección aórtica, existen series¹⁷ que describen otras alteraciones como prolapso valvular pulmonar o aneurisma del septum interatrial (que no se identificó en ninguno de los pacientes evaluados); mientras que otros autores⁵ describen la utilidad de una relación “arco aórtico / aorta ascendente” mayor de 2.3, como predictor de complicaciones en pacientes pediátricos, por lo que en nuestro caso, se optó por analizar también las dimensiones de la aorta ascendente en población masculina mayor de 10 años de edad, elección que no fue casual ni arbitraria, ya que además de contar con una muestra mayor (26 ECOTT), fue donde se encontraron los únicos casos de complicaciones graves (una defunción y dos pacientes que requirieron la realización de aortoplastia); identificando **(Cuadro 9)** una media de 26 ± 7.2 mm con un valor de $P < 0.001$ y un IC 95 % que no rebasa la unidad y se encuentra en valores negativos, por lo que además de representar significancia estadística en función de la diferencia con los pacientes menores de 10 años (media 18.1 ± 4.7 mm), puede tratarse de un factor protector contra otras complicaciones; haciendo énfasis en la determinación de otros valores, ya que la diferencia en las dimensiones de la raíz aórtica en pacientes del sexo masculino ajustado a su edad, no representa un factor estadísticamente considerable **(Tabla de trabajo 4 y Gráficas 2-3)**, comparado con las dimensiones del anillo aórtico y la aorta ascendente.

Finalmente, debemos mencionar que en muchos casos, no se contaba con el peso del paciente al momento de la realización del ECOTT, motivo por el cual no se pudo determinar el Zscore, situación que impidió la correlación clínica con estudios⁶ que habían descrito un valor >4.5 con mayor probabilidad de prolapso mitral y dilatación arteria pulmonar.

Conclusión.

La evaluación sistemática mediante imágenes ecocardiográficas permite identificar de manera oportuna la modificación en los índices y mediciones a nivel aórtico y valvular, permitiendo intervenir de manera oportuna, como se ha hecho de manera exitosa en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, ya que solo dos pacientes requiriendo ser intervenidos quirúrgicamente y únicamente se identificó una defunción por complicaciones propias del síndrome de Marfan.

Las complicaciones cardiovasculares del síndrome de Marfan destacan por su elevada mortalidad y por presentarse conforme la enfermedad tiene mayor tiempo de evolución, razón por la cual, conocer los valores e índices ecocardiográficos ajustados en función de la edad de los pacientes, adquiere una gran importancia; hasta el momento, pese a lo descrito en la literatura, el valor que demostró una mayor significancia (desde el punto de vista estadístico), al realizar el ajuste tanto a edad como a sexo es la dilatación del anillo aórtico, aunado a la ya descrita dilatación de la raíz aórtica, que clínicamente condicionó que dos adolescentes masculinos tuvieran que ser sometidos a cirugía.

La población mexicana, en cuestión de peso, talla y superficie corporal es única, por lo que consideramos que este estudio podría verse complementado con la medición de antropometría (al momento de realizar el ecocardiograma), para ajustar valores a condiciones de nuestros pacientes; además de que permitirá el cálculo del "z score" con la finalidad de unificar conceptos y de este modo contribuir al diagnóstico inicial y progresión de la enfermedad de acuerdo a lo descrito en la última edición de los criterios de Ghent.

Limitación del estudio.

El objetivo inicial de este estudio, era describir información sobre los Síndromes de Marfan y Ehlers-Danlos, sin embargo, se detectó que la muestra correspondiente al Síndrome de Ehlers-Danlos, además de escasa (19 pacientes) no habría permitido realizar una evaluación amplia, ya que el promedio de edad de registro superaba los 16 años y el número de ecocardiogramas se encontraba limitado (2.3 ECOTT por paciente); en el caso de síndrome de Marfan, ante la imposibilidad de obtener acceso a las imágenes ecocardiográficas, dicho término, fue suprimido de los objetivos de este proyecto de tesis.

Por otro lado, además de que la variación en la evolución del fenotipo de Marfan retrasa su valoración inicial (la inmensa mayoría son ya diagnosticados en la segunda década de la vida¹⁶), el número de pacientes con complicaciones aórticas fue muy reducido, impidiendo evidenciar el verdadero valor pronóstico de este signo, observado en adultos¹⁵. Confirmando lo anterior podemos evidenciar que inclusive en los pacientes con síndrome de Marfan, pese que algunos fueron diagnosticados desde el primer año de vida, la edad media del inicio de seguimiento fue: 11.5 años (\pm 4.4) en el caso del sexo masculino y 10.6 años (\pm 5.8) para el sexo femenino; información que es consistente con lo obtenido a través de la literatura, un retardo en el inicio del diagnóstico y del seguimiento.

Es importante mencionar y destacar que en un gran número de ocasiones, los pacientes no fueron sometidos a antropometría, lo que impidió que se realizara el cálculo del Score Z, cuya determinación, por su complejidad no se efectuaba con asiduidad durante la consulta externa de Cardiología, situación subsanada al adoptar el nuevo formato de reporte de ECOTT (Anexo 2) donde ya se debe establecer el peso y talla del paciente, lo que permitiría que se realizara el cálculo en retrospectiva y estandarizar conceptos acorde a lo definido por los criterios de Ghent.

Además, debemos tomar en cuenta que en muchas ocasiones, las alteraciones y los signos cardiovasculares o no son claros, o no se encuentran presentes al nacimiento, pero se desarrollarán durante período escolar y la adolescencia¹⁶ y en muchos casos se requiere de un seguimiento extenso antes de poder establecer un diagnóstico definitivo.

Finalmente, fue posible detectar que los datos evaluados se encuentran limitados por el número de ecocardiogramas realizados (inclusive, algunos solamente cuentan con uno), además de que no se describe de manera explícita el método de medición de raíz aórtica,

ya que al medirse de manera seccional, es mayor que en modo M por aproximadamente 2 mm¹⁴. lo que confirma que el principal factor a evaluar, es dependiente del operador del equipo de ecocardiografía.

Cronograma de actividades.

AÑO. ACTIVIDAD	2014	2015	2016
SELECCIÓN DE TUTORES Y ASIGNACIÓN DE TEMA.	X		
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.	X		
ENVÍO Y CORRECCIÓN DE PORTAFOLIO.	X		
REGISTRO DE NOMBRE / TEMA.	X		
DISEÑO DE PRESENTACIÓN DE ANTEPROYECTO.	X		
PRESENTACIÓN DE ANTEPROYECTO.	X		
BÚSQUEDA Y REVISIÓN DE EXPEDIENTES.	X		
REDACCIÓN DE ANTECEDENTES.	X		
REPORTE DE AVANCES.	X		
INTERPRETACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.			
REPORTE DE RESULTADOS.			X
REDACCIÓN Y PRESENTACIÓN DE PROYECTO FINAL.			X

Referencias bibliográficas.

1. Beighton P, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988; 29: 581–94.
2. DePaepe A, Devereux RB. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1996; 62: 417-426.
3. Loeys BL, Dietzn HC. The Revised Ghent nosology for the Marfan síndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 476-485.
4. Douglas, P. Bailey, S. et al. Appropriate Use Criteria for Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011; 24: 229-67.
5. Kemna, Mariska S. et al. Screening for Aortic Root Dilation in Marfan Syndrome Using the Ratio of the Aortic Root to Descending Aortic Diameters in Children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009: 1109 – 1113.
6. Selamet, Tierney. et al. Echocardiographic Methods, Quality Review, and Measurement Accuracy in a Randomized Multicenter Clinical Trial of Marfan Syndrome. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013; 26: 657 – 666.
7. Attias D. et al. Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with TGFBR2 and FBN1 mutations in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation.* 2009; 25: 2541.
8. Glesby MJ, Pyeritz RE. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. *JAMA.* 1989; 4: 523.
9. 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.
10. Groenink M. et al. Marfan syndrome in children and adolescents: predictive and prognostic value of aortic root growth for screening for aortic complications. *Heart.* 1998; 80: 163-199.
11. Vasan RS, Larson MG, Levy D. Determinants of echocardiographic aortic root size. The Framingham heart study. *Circulation* 1995; 91: 734–40.
12. Yeritz RE. Disorders of fibrillins and microfibrilogenesis: Marfan syndrome, MASS phenotype, contractural arachnodactyly and related conditions. In: Emery AE, Rimoin DL, David L, et al, eds. *Principles and practice of medical genetics*, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1996.
13. Augustinus AM, Van der Wall EE, et al. Marfan syndrome in children and adolescents. *Heart.* 1998; 79: 69-72.

14. Roman MJ, Devereux RB, et al. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989; 64: 507–12.
15. Lipscomb KJ, Clayton-Smith J, Harris R. Evolving phenotype of Marfan's syndrome. *Arch Dis Child*. 1997; 76: 41–6.
16. Oorthuys JWE, Naeff MSJ, et al. Marfan syndrome: a multidisciplinary clinical study of 91 patients. *Tijdschr Kindergeneeskd*. 1995; 63: 33–40.
17. Espinosa N, Casanova JM. Echocardiometric evaluation of cardiovascular abnormalities in Marfan syndrome. *Arch Cardiol Mex* 2005; 75: 133-140.
18. Adams JN, Trent RJ. Aortic complications of Marfan's syndrome. *Lancet*. 1998; 352:1722.
19. Selamet, Tierney. et al. Randomized Multicenter Clinical Trial of Marfan Syndrome. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013: 657 – 666.
20. Spangler RD, Echocardiography in Marfan's Syndrome. *Chest* 1976; 69: 72-75.



REPORTE DE ECOCARDIOGRAFIA

Paciente: Edad: Sexo: F () M ()
 No de Registro: Peso: kg Talla: cm
 Tipo de estudio: Transtorácico (X) Transesofágico () Fetal () Contraste ()
 Otros ()
 Fecha: Máquina: VIVID-7 () PHILIPS IE33 () PHILIPS 2 () CD ()
 Procedencia: C. Ext. () Hospitalización () Otro Hospital ()

ANÁLISIS SEGMENTARIO

Situs Abdominal.	Solitus.	Inverso	Ambiguo
Posición del Corazón.	Levocardia.	Mesocardia	Dextrocardia
Situs Atrial.	Solitus	Inverso	Ambiguo
Retornos venosos sistémicos.	Normal	Anormal:	
Retornos venosos pulmonares.	Normal	Anormal:	

CONEXIÓN ATRIO/VENTRICULAR

Tipo	Concordante	Discordante	Ambiguo	Doble entrada	Ausencia de conexión
	XX				

CONEXIÓN VENTRÍCULO/ARTERIAL

Concordante	Discordante	Doble salida	Única salida
XX			

Parámetros Ecocardiográficos (mm/ Valor Z)

VI	DD mm	Z-score	DS mm	Z-score	Septum d mm	Z-score	PPVId mm	Z-score	Pant VD mm	Unión ST	Z-score	AoAsc	Z-score
VD													
A. Aórtico													
RaizAo							FA:						
A. Izq													
A. Pulmonar													
TAP													
RDAP													
RIAP													
Vena Cava inf.													
A. Mítral													
A. Tricuspide													

PARÁMETROS DOPPLER

	Vel. Máx m/seg.	Gte máx. mmHg	Gte Medio mmHg	TDI Onda Scm/s	TDI Onda E'cm/s	TDI Onda A'cm/s
TSVD						
V. Pulmonar						
V. Ao						
TSVI						
Ao Desc						
Relación E/A						
E/E m						
Insuficiencia tricuspidea						
PSVD						
IRM VI						
IRM medial						
IRM VD						
TAPSE						
AiAo						

DETALLES ECOCARDIOGRÁFICOS:

CONCLUSIONES:

1.

ADSCRITO AL SERVICIO DE ECOCARDIOGRAFIA

RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

Anexo 2. Hoja/ Formato reporte de ECOTT.