



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

LA EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
"FEDERICO GÓMEZ" EN EL SÍNDROME DE MARFAN, UNA DE LAS  
ENFERMEDADES CAUSANTES DE MUERTE SÚBITA EN NIÑOS Y  
JÓVENES

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DR. PEDRO ARTURO MEJÍA ROSALES

DIRECTORA DE TESIS:  
DRA. NORMA ALICIA BALDERRÁBANO SAUCEDO



Ciudad de México, Febrero 2020





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

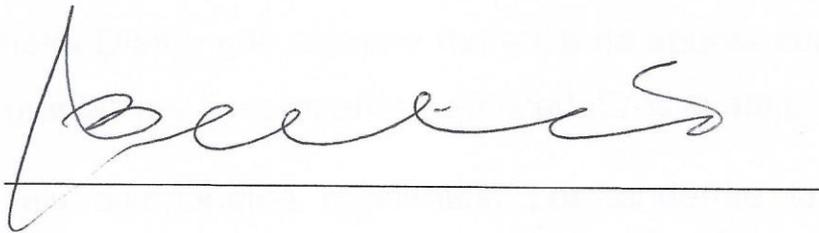
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

---

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



---

DRA. NORMA ALICIA BALDERRÁBANO SAUCEDO  
DIRECTORA DE TESIS



---

DR. PEDRO ARTURO MEJÍA ROSALES  
RESIDENTE DE PEDIATRÍA

# DEDICATORIAS

Quiero dedicar no sólo este trabajo sino mi trayectoria entera a mis padres, Paty y Pedro. Les agradezco todo su apoyo incondicional todos estos años, por estar conmigo en las buenas y en las malas y nunca dudar de mí, aún en los momentos en que yo lo hacía.

A mi hermana Diana, que siempre me saca de apuros cuando más lo necesito, gracias por tu compañía y amistad. Eres la mejor hermanita.

A todos mis compañeros residentes, por tenderme la mano, por hacerme compañía durante las largas jornadas e incesantes guardias y más que nada por su amistad.

A mis profesores, no sólo médicos sino a mis maestros de toda la vida. Pues sin ustedes, no sería quien soy ahora.

# Contenido

<b>DEDICATORIAS</b> .....	3
RESUMEN.....	6
Introducción .....	7
Antecedentes.....	8
Marco teórico.....	11
Definiciones.....	11
Epidemiología .....	11
ETIOLOGÍA.....	13
FISIOPATOLOGÍA.....	14
Manifestaciones Clínicas .....	15
Esquelético.....	15
Cardiovasculares.....	16
Oculares .....	19
Pulmonar .....	19
Ectasia Dural .....	20
Piel y tegumentos.....	20
Planteamiento del problema.....	23
Pregunta de investigación .....	23
Justificación .....	23
.Objetivos.....	24
General .....	24
Específicos .....	24
Métodos .....	25
Tipo de Estudio .....	25
Población de estudio.....	25
Criterios de Inclusión .....	25
Ubicación temporal de la población.....	25
Ubicación espacial de la población .....	25
Marco de muestreo .....	25
Unidad de Muestreo.....	25
Análisis estadístico .....	25
Descripción de variables .....	26

Variables del estudio.....	26
Consideraciones éticas .....	29
RESULTADOS.....	28
Discusión .....	39
Conclusión .....	46
Limitaciones del estudio .....	51
Cronograma de actividades .....	52
Referencias bibliográficas .....	53
Anexos .....	55

# RESUMEN

El Síndrome de Marfan es uno de los padecimientos del tejido conectivo más frecuente en la infancia y adolescencia. La principal causa de morbilidad en éstos pacientes es debido a alteraciones en estructuras cardiovasculares y por lo mismo está considerada dentro del grupo de enfermedades causantes de la muerte súbita cardíaca. Como centro de tercer nivel, el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” atiende pacientes con este diagnóstico, sin embargo no encontramos reportes de muerte súbita cardíaca en ellos.

**PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:** ¿Cuáles son las complicaciones cardiovasculares que llevan a muerte súbita cardíaca en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de síndrome de Marfan en el periodo de enero 2000 ha mayo 2017?

**OBJETIVO:** Describir las complicaciones cardiovasculares de pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez con Síndrome de Marfan del período comprendido de marzo del 2000 hasta abril del 2017.

**JUSTIFICACIÓN:** Se requiere conocer el tipo y la frecuencia de las complicaciones cardiovasculares de los pacientes con Síndrome de Marfan del Hospital Infantil de México en el periodo comprendido de enero 2000 hasta febrero del 2007 y describir si la presencia de complicaciones cardiovasculares que se han reportado hasta el momento en la literatura internacional, que pudieran tener como desenlace muerte cardíaca súbita. Por lo que parece importante identificar si los pacientes del hospital, han presentado o han tenido muerte súbita cardíaca.

**MÉTODO:** Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo.

**POBLACIÓN:** 59 pacientes del Hospital Infantil de México con diagnóstico de Síndrome de Marfan DEL PERIODO ENERO 2000-Mayo 2017

# Introducción

El Síndrome de Marfan es un padecimiento sistémico del tejido conectivo provocado por mutaciones en la fibrilina 1, proteína de la matriz extracelular. El fenotipo es muy variable y puede ir desde condiciones muy sencillas hasta afectación multisistémica grave. Las manifestaciones más comunes suelen ser músculo esqueléticas, cardíacas y oculares.

En la presente tesis nos enfocamos hacia las manifestaciones cardiovasculares ya que son la principal causa de mortalidad en estos pacientes que pueden llevar al individuo a sufrir de muerte súbita cardíaca. Las principales manifestaciones de este tipo son el aneurisma aórtico y la disección aórtica. La importancia de identificar tempranamente estas complicaciones son que por lo general, la evolución de ellas es insidiosa y no presenta sintomatología sino hasta etapas avanzadas de la enfermedad, cuando es muy tarde para realizar alguna intervención o incluso se identifican hasta después del fallecimiento.

En la primera parte del presente trabajo, exponemos un poco de la historia de este Síndrome, los avances médicos y científicos que nos han ayudado a identificar de manera más oportuna a estos pacientes. Posteriormente exponemos de manera breve el marco teórico donde se explica qué es esta enfermedad, cuál es su etiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y algunas alternativas de tratamiento.

Posteriormente exponemos el estudio descriptivo que se realizó basados en 59 pacientes con diagnóstico de Síndrome de Marfan del periodo enero 2000 a mayo 2017 donde describiremos el seguimiento clínico que han tenido en el Hospital Infantil de México Federico Gómez y si han presentado ya datos de alguna de las complicaciones cardiovasculares ya comentadas. Esto para valorar si efectivamente son éstas las causas que llevan al fallecimiento de éstos pacientes o si juegan parte otros factores.

# Antecedentes

El Síndrome de Marfan recibe su nombre del pediatra francés, Antoine Marfan (1858-1942), quien en 1896 describió el caso de Gabrielle P., paciente femenino de 5 años, ante la Sociedad Médica del Hospital de París y posteriormente publicado bajo el título “Un cas de déformation congénitale des quatre membres plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l’allongement des os avec un certain degré d’ amincissement” (Un caso de malformación congénita de los cuatro miembros, más pronunciada en las extremidades, caracterizada por alargamiento de los huesos con cierto grado de adelgazamiento).<sup>1</sup>

La madre de la niña había notado las anomalías desde su nacimiento: dedos de manos y pies excepcionalmente largos y delgados, así como miembros estrechos e igual de delgados, desproporcionados respecto a su cuerpo. En dicho artículo se utiliza el término aracnodactilia o “dedos de araña”, y dolicoostenomelia, términos que quedarían ligados al síndrome en años posteriores. El destino final de la niña es incierto, aunque se sospecha que falleció por complicaciones de tuberculosis.

Años más tarde, en 1902, Henri Méry y León Bannonneix retoman el caso de Marfan, con la diferencia de que en esta ocasión contaban ya con radiografías en las cuales lograron revalorar las deformidades óseas y encontraron además que la niña padecía de una gran escoliosis y que presentaba asimetría torácica a la que acuñan el término hipercondroplasia.<sup>2</sup> Fue también en 1902 cuando el médico francés Charles Achard publicó otro caso, titulado “La Aracnodactilia”, donde

---

<sup>1</sup> Sanz, M. Estudio sobre la presencia de ectasia dural y dolor lumbar en Pacientes con Síndrome de Marfan. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 2014.

<sup>2</sup> Hirst, A; Gore, I. Marfan's Syndrome: A Review. Progress in Cardiovascular Diseases. 1973. Vol XVI, No.2 187-197.

describía la condición de una paciente joven con dedos alargados e hiperflexibilidad articular, condiciones que compartía con algunos de sus familiares.

Fue en 1918 cuando Bronson y Tutelan publican el caso de un varón de 6 años de edad, él había cursado con un aneurisma de la aorta ascendente con ruptura al pericardio, luxación de cadera y con antecedente de una hernia inguinal a los 2 años.<sup>3</sup> También presentaba subluxación de articulaciones de rodillas, laxitud articular, lordosis con incremento prominente del lado derecho del tórax, paladar alto y arqueado. Durante la autopsia describen la presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo con coartación aórtica proximal a la arteria subclavia izquierda.

Fue en 1931 cuando Henricus Jacobus Marie Wave de Utrecht (1888-1962), usó por primera vez el término “Síndrome de Marfan” para describir este padecimiento y a su vez demostró que la transmisión era hereditaria, de carácter dominante.

Fue Salles quien por vez primera describió las asociaciones cardiovasculares, más tarde enfatizadas por Piper e Irvine Jones. En 1940 el autor Ellis estimaba que alrededor de un tercio de éstos pacientes padecían de algún tipo de enfermedad congénita del corazón.<sup>(2)</sup> En 1943, Baer et al. describen lesiones aórticas, entre ellas aneurismas, en pacientes con aracnodactilia. El mismo año Etter y Glover reportan también casos relacionados con aneurisma y disección de aorta, principales lesiones cardiovasculares descritas en este padecimiento.

Sería el Dr. Víctor McKusick, médico y genetista del afamado hospital John Hopkins de Baltimore, el encargado de describir en 1955 las características de la enfermedad y su historia natural bajo el título “Trastornos hereditarios del tejido conectivo”. Fue ahí donde el mismo McKusick propone el término pleotrofismo genético (condición donde la alteración de un solo gen influye sobre múltiples características del

---

<sup>3</sup> Becerra, C. Seguimiento clínico y ecocardiográfico en pacientes con Síndrome de Marfan en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Tesis. HIMFG. 2007.

<sup>(2)</sup> Hirst, A; et al, op cit, 1973.

fenotipo) y establece que la causa de este síndrome, radica en un defecto a nivel del tejido conectivo y las fibras elásticas. Estudios de inmunohistofluorescencia indirecta sobre microfibrillas en cultivos de piel y fibroblastos de individuos afectados, mostrarían que en ellos el contenido de fibrilina es menor que en individuos sanos.

En aquél entonces, aquellos que padecían de esta enfermedad tenían una lúgubre esperanza de vida menor a los 30 años, como consecuencia de las complicaciones cardiovasculares tales como aneurismas y disección de aorta. <sup>(1)</sup>

En el campo quirúrgico los avances de técnicas novedosas como la propuesta por el Dr. Hugo Ventalla en los años 60's: el reemplazo de la porción de la arteria aorta afectada, sustituyéndola por una prótesis, ayudó a mejorar el gris panorama al que se enfrentaban éstos pacientes. En la década de los 70's se propone un tratamiento a base de beta bloqueadores, los cuales disminuyen el impulso de eyección aórtico y por lo tanto, disminuyen el riesgo de disección aórtica en éstos pacientes. <sup>(3)</sup>

Sakai y colaboradores, identificaron en 1986 la fibrilina, glicoproteína ligada a la patogenia de la enfermedad, pero fue hasta 1991 cuando Magenis y Lee mediante técnica de hibridación in situ, logran mapear al gen de la fibrilina, ubicado en el cromosoma 15q21.1.

---

<sup>(1)</sup> Sanz, M. Op cit, 2014.

<sup>(3)</sup> Becerra, C.op, cit. 2007.

# Marco teórico

## Definiciones

El Síndrome de Marfan es un padecimiento sistémico del tejido conectivo provocado por mutaciones en la fibrilina 1, proteína de la matriz extracelular. <sup>4</sup>Se trata de una condición hereditaria, transmitida de manera autosómico dominante, cuyas manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas, desde hallazgos aislados hasta formas severas con repercusión multisistémica. Entre las alteraciones más frecuentes se encuentran las músculo-esqueléticas, oculares y cardiovasculares y en menor medida afección a nivel respiratorio, nervioso y tegumentario.

## Epidemiología

La incidencia reportada del Síndrome de Marfan está reportada de 1 en cada 3000-5000 individuos. La variabilidad de esta cifra es amplia, puesto que existen diversos factores que contribuyen a una subestimación de la prevalencia: Un fenotipo que se expresa de manera tardía, manifestaciones que a simple vista pudieran parecer comunes y no llaman demasiado la atención, un porcentaje de 25% de casos con mutaciones de novo y el hecho de que no existen aún pruebas rápidas y eficientes para detectar directamente las mutaciones sobre el gen de la fibrilina, FBN1.

No existe una tendencia clara hacia algún sexo en particular. El sobrecrecimiento de huesos largos y la estatura alta son de hecho características que les resultan útiles en el deporte por lo que existe una alta incidencia de pacientes con Síndrome de Marfan entre atletas, a comparación de otras profesiones. Kinoshita et al. Publicaron en el año 2000, un estudio donde a 415 atletas de nivel preparatoria se sometieron a screening por ecocardiografía donde se halló que 1% tenían alargamiento de la aorta, con un diámetro mayor de 4.6 cm de la raíz de la aorta. Dos de los individuos fueron diagnosticados con Marfan.

---

<sup>4</sup> Judge, D; Dietz, H. Marfan'S Syndrome. *Lancet*. 2005 December 3; 366(9501): 1965–1976.

En los años 70's la expectativa de vida de los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Marfan era alrededor de 2/3 de aquéllos no afectados. En el 90% de lo casos la muerte fue provocada por causas cardiovasculares, tales como disección aórtica, falla cardíaca congestiva o enfermedad en las válvulas cardíacas. Pero reportes más recientes indican que hoy en día, tras los avances médicos y quirúrgicos los cuales han mejorado el reconocimiento temprano y tratamiento de esta condición, el paciente con Síndrome de Marfan tiene una expectativa de vida casi normal.

En México no existen estadísticas claras del número de individuos con el diagnóstico de Marfan, probablemente por las causas ya nombradas anteriormente. En el 2010, Espinoza Zavaleta y colaboradores, publicaron un estudio de 166 pacientes de población mestizo-mexicana, previamente diagnosticados con Síndrome de Marfan, entre los que se encontraban niños y adultos. En su artículo encontraron que los pacientes adultos mostraban más probabilidad de presentar criterios cardiovasculares mayores, involucro aórtico y complicaciones más severas, mayor frecuencia de presentar síntomas cardiovasculares como presentación inicial así como una clasificación más avanzada de NYHA.<sup>(3)</sup>

Por otro lado los pacientes pediátricos presentaron una frecuencia menor en cuanto a complicaciones cardiovasculares se refiere y más probabilidad de presentar una clasificación NYHA de 1. Concluyen pues, que la presentación clínica de Síndrome de Marfan es distinto, dependiendo si son niños o adultos, el daño cardiovascular se manifiesta de manera más silenciosa en las primeras etapas de la vida y progresa a través de los años, dando lugar a complicaciones como dilatación aórtica, aneurisma aórtico, y ruptura del mismo, disección aórtica y por lo mismo más probabilidad de un desenlace fatal.

---

<sup>(3)</sup> Becerra, C. op, cit, 2007.

## ETIOLOGÍA

La etiología del Síndrome de Marfan es genética, por medio de la mutación del gen FBN1, el cual codifica la proteína fibrilina 1, componente del tejido conectivo de tejidos elásticos y no elásticos. Es el principal, ésta mutación se transmite de forma autosómica dominante, sin embargo está reportado que un 25% de los afectados presentan mutaciones de novo.<sup>5</sup>

El gen FBN1 consiste de 65 exones localizados en el cromosoma 15q-21.1. Desde 1991 se han reportado alrededor de 1880 mutaciones sobre dicho gen relacionadas con el Síndrome. Las mutaciones de la fibrilina pueden dividirse en 3 categorías:

1. Deleciones pequeñas o inserciones - En el 69% de los pacientes
2. Mutaciones no reconocidas -20% de los pacientes
3. Mutación predecible o por deleción de un monómero central o deleción genómica. 11% de los pacientes

La gran variedad de mutaciones pues, se traduce en una amplia cantidad de fenotipos, que pueden ir desde ectopia lentis aislada, pasando por aneurismas de la aorta ascendente, el fenotipo Marfan clásico y llegando a formas más severas como las neonatales. Existe un segundo gen de fibrilina, el FBN2, contenido en el cromosoma 5q23 y cuyas mutaciones se asocian a aracnodactilia congénita contractural, ectopia lentis y aneurisma aórtico familiar.<sup>6</sup>

Entre la nosología revisada de Ghent, (los criterios utilizados para diagnosticar a pacientes con la enfermedad), se encuentra un apartado referente a las mutaciones en el FBN1, las cuales junto con otros criterios clínicos pueden ayudar a identificar a pacientes con la patología. En menos del 10% de los casos mutaciones en el gen

---

<sup>5</sup> Espinoza-Zabaleta, N, Iqbal, F; et al. Echocardiographic Study of a Mestizo-Mexican Population with Marfan Syndrome. [Echocardiography](#). 2010 Sep;27(8):923-30. doi: 10.1111/j.1540-8175.2010.01208.x.

<sup>6</sup> Pineda, C; Amezcua, L. Síndrome de Marfan. Archcardiomex. 2004. Abril-Junio 74; Supl2, S482-S484.

del receptor tipo 2 para el factor transformador de crecimiento Beta (TGFB2, por sus siglas en inglés) se les ha adjudicado también el ser causantes del fenotipo Marfan.

Debido a las limitaciones técnicas y elevados costos, no se ha podido estandarizar un screening para identificar a los portadores de las mencionadas mutaciones. Y aun contando con una mutación en el gen FBN1, se requiere cumplir con los criterios clínicos para realizar un diagnóstico certero.

## FISIOPATOLOGÍA

La fibrilina es el principal elemento de las microfibrillas que envuelven a la elastina. El conjunto de ambos componentes forman las fibras elásticas, abundantes en la matriz extracelular de los tejidos. Éstas fibras a su vez, otorgan la distensibilidad y retracción, características indispensables para tejidos tales como músculo y hueso.

<sup>(4)</sup> Las mutaciones sobre el gen de la fibrilina provocan que el ensamblaje de estas fibras elásticas se vea comprometido y por lo tanto conllevan a una disfunción de los tejidos de los que forman parte (cardiovascular, esquelético, duramadre, ocular, tehumantario y pulmón).

Otra posible función de la firbilina es controlar el crecimiento de los huesos largos, mediante la tensión ejercida por las fibras elásticas. De ahí que al resultar alteradas las fibras el crecimiento de los huesos, no encuentra resistencia y por lo tanto el alargamiento exagerado de éstos. <sup>8</sup>

---

<sup>(4)</sup> Judge, D; et al, op cit. 1965 – 1976.

<sup>8</sup> Akhurst, R. TGFB signaling in health and disease. Nature Genetics 2004 36 (8) August: 790-791.

## Manifestaciones Clínicas

Como se ha mencionado previamente el Síndrome de Marfan tiene una gran variabilidad en cuanto a su presentación clínica. Puede afectar a la mayoría de los sistemas del organismo, especialmente musculoesquelético, ocular y cardiovascular, sin embargo, no todas las manifestaciones se encuentran presentes en todos los pacientes. <sup>(3)</sup> Predominan las músculo esqueléticas, seguidas por las cardiovasculares y finalmente las oculares.

### Esquelético

Una de las principales características en éstos pacientes es el excesivo crecimiento lineal que presentan prácticamente desde la etapa prenatal. <sup>(1)</sup> Los pacientes con Síndrome de Marfan llegan a alcanzar estaturas por arriba de su percentil 95. Su velocidad de crecimiento excede al promedio de la población general. Así mismo su masa corporal se mantiene en promedio con el de la población general. También suelen presentar deficiencia de músculo esquelético, tejido adiposo o ambos, lo que les otorga su habitus externo característico: individuos altos, delgados, atléticos. También se ha encontrado que niños con Síndrome de Marfan desarrollan escoliosis de manera más temprana que sus contrapartes sanas.

Los individuos con Marfan presentan además laxidad articular considerable aunque paradójicamente algunos presentan movilidad articular reducida, particularmente en codos y dedos, tanto así que la presencia de extensión reducida de codo es parte de los criterios diagnósticos de Ghant. <sup>(4)</sup>

La aracnodactilia es una característica clásica del Síndrome de Marfan. La presencia de dedos alargados y laxitud articular lleva al signo de la muñeca o Walker-Murdoch, el sobrelapamiento completo de las falanges distales de los dedos

---

<sup>(3)</sup> Becerra, C. op, cit. 2007.

<sup>(1)</sup> Sanz, M. op, cit, 2014.

<sup>(4)</sup> Judge, D; et, al, op, cit. 1965 – 1976.

pulgar y meñique al envolver la muñeca contralateral. El signo de Steinberg o del pulgar se presenta cuando la falange distal del pulgar se extiende más allá del borde ulnar de la mano al doblarlo a lo largo de la palma,

Otra característica sugestiva del síndrome es el tamaño de la brazada, pues sus extremidades son desproporcionadamente más largas en comparación con la longitud del tronco. Así la brazada puede llegar a ser 1.05 veces mayor que la altura o una reducción en la relación entre el segmento superior e inferior, si no existe escoliosis que interfiera en la medición, claro está. <sup>10</sup>

También puede estar presente una deformidad anterior del tórax provocada por el sobrecrecimiento de las costillas, que a su vez empujan el esternón de manera anterior, a esto se le llama pectus carinatum o si es posterior pectus excavatum.

La protrusión del acetábulo suele ser identificada mediante estudios de imagen, tales como radiografía simple, tomografía computada o resonancia magnética. Una protrusión del acetábulo a más de 3mm de la línea íleo-isqueal es diagnóstica. <sup>(4)</sup>

Otras manifestaciones incluyen pie plano, contractura de los dedos (camptodactilia), alteraciones a nivel craneofacial como dolicocefalia, hipoplasia malar, retrognatía, arco palatino elevado.

## Cardiovasculares

En el corazón las estructuras más frecuentemente afectadas son las válvulas atrioventriculares. Prolapso de la válvula mitral, tricuspídea o ambas son frecuentes lo que provoca también grados variables de regurgitación que a su vez conlleva a falla cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar y eventualmente la muerte. El prolapso e insuficiencia de la válvula mitral es la manifestación más común en niños.

---

<sup>10</sup> Gurkan, E; Jones, K; Sponseller et al. Growth and Maturation in Marfan Syndrome American Journal of Medical Genetics 2002 109; 100-115.

<sup>(4)</sup> Judge, D.; et al, op cit, 1965 – 1976.

presenta en 70% de las personas afectadas con síndrome de Marfan, un 68% presenta regurgitación mitral y de éstos, 10% presentan sintomatología como disnea de esfuerzo o palpitaciones.<sup>12</sup>

La disfunción de la válvula aórtica se da de manera más tardía, consecuencia del estiramiento del anillo aórtico por un aneurisma de la raíz en continua expansión. Las válvulas cardíacas en estos pacientes suelen ser más propensas a calcificación. Otras manifestaciones pueden ser también las arritmias como fibrilación auricular. Judge & Diez mencionan que en su investigación, varios grupos habían presentado alta prevalencia de QT prolongado en el electrocardiograma.<sup>(5)</sup> Éstos pacientes a su vez presentan mayor prevalencia de cardiomiopatía dilatada, denotando cierto rol de la fibrilina 1 en el tejido de los ventrículos.

Pero la mayor causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con Marfan, es la patología aórtica que involucra principalmente dilatación aneurismática, regurgitación y disección. La dilatación de la raíz aórtica suele ser simétrica, en ellos la dilatación puede iniciar desde etapas tan tempranas como la prenatal y es más frecuente en la raíz aórtica. Debido a que las dimensiones aórticas promedio varían de acuerdo a la edad y superficie corporal para interpretar las dimensiones de la aorta son necesarios normogramas adaptados a la edad. La dilatación aórtica se encuentra en alrededor de 50% de niños con el diagnóstico al realizarles ecocardiograma y progresa al pasar los años pues en adultos el porcentaje sube 60-80%.<sup>13</sup>

A nivel histopatológico encontramos que la túnica media de la raíz aórtica en estos pacientes presenta fragmentación de las fibras elásticas, fibrosis, disminución de

---

<sup>12</sup> Elhaldi, H, O'Sullivan. J. Relation of aortic root dilation and age in Marfan's Syndrome. Euroheart. 2007. 28, 376-379.

<sup>(5)</sup> Espinoza-Zabaleta, et al. Op cit. 2010.

<sup>13</sup> Kinoshita, N, Mimura J, et al. Aortic root dilation among young competitive athletes: echocardiographic screening of 1929 athletes between 15 and 34 years of age, Am Heart J. 2000; 139: 723-28.

células musculares lisas y necrosis medial quística (no por la presencia de quistes ni necrosis per se, sino por la aparición lacunar de la degeneración de la túnica media vascular). Esta degeneración da paso a una dilatación progresiva de la aorta, lo cual conduce a la formación de un aneurisma. El estiramiento progresivo que el aneurisma provoca sobre la válvula aórtica provoca que las valvas no se cierren por completo lo que da lugar a insuficiencia aórtica. La pared interna del vaso presenta un desgarro, el cual suele extenderse a la túnica media. Así, la fuerza que ejerce la sangre bombeada desde el ventrículo izquierdo provoca que la túnica media se separe y ahí se produce la disección. <sup>(6)</sup>

Los mayores determinantes para valorar el riesgo de disección son la dimensión máxima e historia familiar previa de disección. En adultos, si el diámetro mayor mide más de 50mm se recomienda intervención quirúrgica. En niños las recomendaciones para cirugía no están tan claramente establecidas. En ellos esta complicación no es muy frecuente por lo que también se puede tomar la medida de 50mm como referencia. El grado de dilatación aórtica es proporcional a la edad del individuo como lo reporta Van Karnebeek en su estudio del 2001, donde reporta una prevalencia de 83% de dilatación aórtica en pacientes mayores de 16 años. <sup>(12)</sup>

Otro estudio interesante es el de Ehadi et al. del 2007, donde en un estudio de 160 pacientes con Síndrome de Marfan, en quienes se propuso encontrar a qué edad donde se presentaba la dilatación aórtica patológico. Entre sus hallazgos encontró que 35% de los involucrados ya tenían dilatación de la raíz de la aorta para los 5 años, 70% antes de los 20 años y para los 40 años ya un 80% la presentaban. La media de presentación se encontraba en los 15.5 años

Los síntomas más comunes en pacientes que sufren de disección aórtica incluyen precordialgia severa, que se irradia según el camino de la disección, del pecho hacia el cuello, espalda o una combinación de ambas. Sin embargo, si la disección es resultado de un proceso crónico, la evolución es más insidiosa y puede no presentar

---

<sup>(6)</sup> Pineda, C; Amezcua, L. Op cit, 2004.

<sup>(12)</sup> Elhadi, H, O'Sullivan, J. Op cit. 2007.

dolor. <sup>(13)</sup> Por lo general, inician en la raíz aórtica a nivel del seno de Valsalva, lo que predispone a rotura y disección. Pueden llegar a presentar secuelas neurológicas y psiquiátricas como ansiedad, trastornos del sueño y migraña, dependiendo del involucro de las arterias carótidas. Por otro lado, en caso de que llegara a afectar las arterias coronarias esto podría provocar infarto agudo al miocardio o incluso muerte súbita cardíaca. El mecanismo de muerte por lo general consiste en la ruptura del aneurisma dentro del saco pericárdico que da como consecuencia tamponade cardiaco.

### Oculares

Una característica frecuente en los pacientes con Marfan es la subluxación del cristalino. Si bien no es patognomónica del síndrome su presencia es sugestiva del diagnóstico pues se ha encontrado que un 60% de los pacientes presentan esta alteración, de tipo bilateral con desplazamiento hacia arriba y hacia afuera. Otros síndromes que también presentan subluxación de cristalino son: Homocistinuria (el desplazamiento es hacia debajo de lado nasal, síndrome de Weill-Marchesani y ectopia lentis familiar. <sup>(3)</sup> Otras manifestaciones incluyen miopía en diversos grados por alargamiento de la longitud axial del globo ocular, aplanamiento de córnea, hipoplasia de iris y de músculo ciliar. Tienen también mayor riesgo de desprendimiento de retina y con mayor predisposición a cataratas tempranas o glaucoma.

### Pulmonar

El pectus excavatum y la escoliosis son manifestaciones que pueden condicionar un patrón pulmonar restrictivo. También pueden desarrollar cambios enfisematosos, con la aparición de bullas discretas, por lo general apicales que a su vez

---

<sup>(13)</sup> Kinoshita, N, Mimura J, et al. Op cit. 2000.

<sup>(3)</sup> Becerra, C. op cit, 2007.

predisponen al desarrollo de neumotórax espontáneo, el cual se puede encontrar en un 4-15% de los pacientes. <sup>(4)</sup>

### Ectasia Dural

Presente en 63%-92% de los pacientes con Síndrome de Marfan, se produce principalmente por el ensanchamiento del saco dural. Como resultado estos pacientes sufren de lumbalgia, aunque pueden cursar asintomáticos. <sup>(4)</sup> La presencia de ectasia dural es un signo sensible, más no específico. Se ve en otros síndromes de tejido conectivo como Loeys-Dietz, Ehlers-Danlos y Shprintzen-Goldberg.

### Piel y tegumentos

A diferencia de otras enfermedades del tejido conectivo los pacientes con Marfan suelen tener piel en condiciones normales. La manifestación más común es la aparición de estrías que suelen tener localizaciones no comunes como en espalda media, lumbar, brazo, axilar y muslos. <sup>(4)</sup>

### Diagnóstico

Debido a la gran variabilidad fenotípica del síndrome de Marfan en el año de 1986, en el “Encuentro Internacional de enfermedades heredables y de tejido conectivo” se realizó un consenso para determinar criterios que ayudaran al diagnóstico de la enfermedad. Como resultado surgieron los Criterios de Ghent, los cuales reconocía manifestaciones clínicas mayores y menores, músculoesqueléticos, cardíacos y

---

<sup>(4)</sup> Judge, D; Dietz, H. Op cit, 1965 -1976.

oculares.<sup>7</sup> Este sistema no estaba exento de críticas: validación insuficiente, limitada aplicación en pacientes pediátricos, valoraciones complejas y de costos elevados. Así en el 2010, se revalora y aparecen los criterios revisados de Ghent, los cuales colocaban más peso a la dilatación y disección de la aorta, subluxación del cristalino.

## Manejo

El paciente con Síndrome de Marfan requiere de un seguimiento multidisciplinario: Genética, oftalmología, cardiología. Tras realizarse el diagnóstico, el monitoreo rutinario del crecimiento aórtico es necesario para reducir el riesgo de disección aórtica. Se recomienda la realización de ecocardiograma transtorácico anual.

En cuanto a tratamiento médico se refiere los receptores adrenérgicos Beta es la recomendación estándar, pues previene la aparición de aneurisma aórtico y disección mediante la disminución de estrés sobre la aorta proximal.<sup>(3)</sup>

Debido a que la frecuencia de disección de la aorta es directamente proporcional al diámetro máximo de la aorta, se recomienda cirugía electiva si el diámetro máximo llega a ser de 5cm o mayor o si el diámetro aórtico exceda 1cm por año. El procedimiento es el reemplazo compuesto de la raíz aórtica y la válvula aórtica, propuesto originalmente por Bentall y DeBono en 1968.<sup>(4)</sup> La mortalidad en cirugía electiva se ha reportado de 1-5% comparada con 2-6% en aquéllos que requirieron de cirugía urgente (dentro de los primeros 7 días después de la consulta quirúrgica) y un 11-7% de los que se les realizó cirugía de emergencia (dentro de las primeras 24 hrs de la consulta).

A estos pacientes también se les recomienda procurar evitar deportes de contacto, ejercicio isométrico por el riesgo de sufrir disección aórtica aguda. El creciente

---

<sup>7</sup> Loeys BL, Dietz HC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan Syndrome. JMedGenet, 2010, 47:476.

<sup>(3)</sup> Becerra, C. op cit. 2007.

<sup>(4)</sup> Judge, D; Dietz, H. Op cit. 1965 – 1976.

aumento de muerte súbita entre atletas con Síndrome de Marfan no identificado previamente ha contribuido a enfatizar la importancia de un reconocimiento temprano de la enfermedad.<sup>9</sup>

#### Rol de Síndrome de Marfan en muerte súbita

La muerte súbita se define como una interrupción brusca de las funciones vitales del cuerpo. El término de muerte súbita cardíaca se reserva para la muerte que acontece de forma rápida por colapso cardiovascular dentro de la primera hora de iniciados los síndromes premonitorios, causada por anormalidades cardiovasculares.<sup>14</sup> La muerte súbita cardíaca en pacientes pediátricos aparentemente sanos, por lo general, es precedida por la aparición de signos y síntomas que pueden pasar inadvertidos, secundarios a una enfermedad cardiovascular. En niños las enfermedades que predisponen a muerte cardíaca súbita se clasifican en enfermedades eléctricas y estructurales, como el Síndrome de Marfan.

En años recientes se ha visto un aumento de muertes súbitas atribuibles a complicaciones cardiovasculares por Síndrome de Marfan.<sup>15</sup> Esto se debe no a que exista un aumento en la incidencia per se, sino porque debido a que ahora existe un más profundo análisis para encontrar la causa de estas muertes inesperadas.

---

<sup>9</sup> Olivia, P, Moreno, R, et al. Síndrome de Marfan. Rev Med Chile 2006; 134: 1455– 1464.

<sup>14</sup> Murdoch JL, Walker BA, et al. Life expectancy and causes of death in the Marfan síndrome. N Engl J Med. 1972; 286: 804-08

<sup>15</sup> Cano-Hernández KS, et al. Prevalencia y espectro de las enfermedades que predisponen a la muerte súbita cardíaca en niños mexicanos: una muestra obtenida del Hospital Infantil de México Federico Gómez. ArchCardiol Mex. 2017.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2017.08.003>

## Planteamiento del problema

El Síndrome de Marfan es uno de los padecimientos del tejido conectivo más frecuente en la infancia y adolescencia. La literatura nos dice que la principal causa de morbimortalidad en éstos pacientes es debido a alteraciones en estructuras cardiovasculares y por lo mismo, está considerada dentro del grupo de enfermedades causantes de la muerte súbita cardíaca. Como centro de tercer nivel, el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” atiende pacientes con este diagnóstico, sin embargo no encontramos reportes de muerte súbita cardíaca en ellos. En primer lugar porque el diagnóstico de muerte súbita cardíaca no está establecido aún en México y en segundo lugar, como se ha comentado previamente en los antecedentes, porque los signos y síntomas que preceden al fallecimiento se presentan de manera insidiosa y no se logran identificar en los pacientes de nuestro instituto o se pierde el seguimiento.

## Pregunta de investigación

¿Cuáles son las complicaciones cardiovasculares que llevan a muerte súbita cardíaca en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de síndrome de Marfan en el periodo de enero 2000 ha mayo 2017?

## Justificación

Se requiere conocer el tipo y la frecuencia de las complicaciones cardiovasculares de los pacientes con Síndrome de Marfan del Hospital Infantil de México en el periodo comprendido de enero 2000 hasta febrero del 2007 y describir si la presencia de complicaciones cardiovasculares que se han reportado hasta el momento en la literatura internacional, que pudieran tener como desenlace muerte cardíaca súbita. Por lo que nos parece importante identificar si los pacientes de nuestro hospital han presentado o han tenido muerte súbita cardíaca.

# Objetivos

## General

Describir las complicaciones cardiovasculares de pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez con Síndrome de Marfan del periodo comprendido de marzo del 2000 hasta abril del 2017.

## Específicos

- Describir la frecuencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes con Síndrome de Marfan.
- Describir la mortalidad pacientes con Síndrome de Marfan del Hospital Infantil de México Federico Gómez que han fallecido y establecer cuáles han sido las causas de las defunciones.
- Describir el seguimiento que llevan estos pacientes en el hospital por parte del servicio de cardiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez
- Intentar contactar a los pacientes que han perdido seguimiento y establecer si continúan vivos o si han fallecido.

# Métodos

## Tipo de Estudio

Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo.

## Población de estudio

59 pacientes del Hospital Infantil de México con diagnóstico de Síndrome de Marfan.

## Criterios de Inclusión

Pacientes con diagnóstico clínico de Síndrome de Marfan.

Ambos sexos.

Ser pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez del período enero 2000-mayo 2017.

## Ubicación temporal de la población

Enero del 2000 a mayo del 2017.

## Ubicación espacial de la población

Hospital Infantil de México Federico Gómez.

## Marco de muestreo

Archivo estadístico del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

## Unidad de Muestreo

Expedientes clínicos.

## Análisis estadístico

Los datos proporcionados por el expediente serán colocados en una base de datos, los datos serán reflejados de acuerdo a su distribución como promedios o porcentajes o media y desviación estándar en datos cuantitativos

# Descripción de variables

## Variables del estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	Tipo
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Edad en años. Escala de medición de intervalo	Cuantitativa Ordinal
Sexo	Conjunto de seres pertenecientes a un mismo sexo. Sexo masculino, femenino.	Masculino o femenino	Cualitativa. Escala de medición Nominal
Superficie Corporal	Es la medida o cálculo de la superficie del cuerpo humano.	Relación entre peso y talla. Se calcula $\text{peso}/(\text{talla})^2$ y se expresa en $\text{m}^2\text{SC}$	Cuantitativa
Fecha de nacimiento	Tiempo en que nace un individuo	Fecha en que nace el individuo. Expresada en Día/Mes/Año	Cualitativa Nominal
Edad al diagnóstico	Tiempo que ha vivido una persona en el momento del diagnóstico	Edad en años cuando se realiza diagnóstico de Síndrome de Marfan. Expresada en cantidad de años	Cuantitativa Discreta
Fecha de último contacto	Tiempo en que acude a última cita de consulta	Fecha en que paciente acudió por última vez a consulta de cardiología.	Cualitativa Nominal
Estatus actual	Situación actual del individuo	Estado actual del paciente. Se expresa en Vivo, Muerto, Se desconoce paradero	Cualitativa Nominal
Causa de muerte	Motivo de fallecimiento	En caso de fallecido se especificará el motivo del deceso	Cualitativa Nominal

Ecocardiograma	La ecocardiografía, también conocida como ultrasonido cardíaco o ecocardiograma, es una tecnología sanitaria que usa técnicas estándares de ultrasonido (ecografía) para producir imágenes en rebanadas de dos dimensiones del corazón.	Presencia de estudio de ecocardiograma en el expediente. Se expresa en "Si" o "No"	Cualitativa
Cirugía	Práctica que implica a manipulación mecánica de las estructuras anatómicas con fin médico	Intervención quirúrgica cardiovascular. Se expresa en "Si" o "No"	Cualitativa Nominal
Fármacos	Sustancia que, administrada interior o exteriormente a un organismo animal, sirve para prevenir, curar o aliviar la enfermedad y corregir o reparar las secuelas de esta.	Listado de medicamentos indicados como parte del tratamiento del paciente.	Cualitativa Nominal
Clase funcional NYHA	Clasificación funcional de pacientes con insuficiencia cardíaca basándose en las limitaciones en la actividad física del paciente ocasionada por síntomas cardíacos	Clasificación de estado funcional del paciente acorde a gravedad de sintomatología cardíaca. Se expresa del I al IV	Cualitativa Ordinal
Diámetro de anillo aórtico	Anchura máxima de anillo aórtico	Diámetro de anillo aórtico en ecocardiograma. Se expresa en mm	Cuantitativas Continuas
Diámetro de raíz aórtica	Anchura máxima de raíz aórtica	Diámetro de raíz de arteria aorta en ecocardiograma. Expresado en mm	Cuantitativas Continuas
Prolapso Valvular Mitral	Es un problema cardíaco que involucra la válvula mitral, la cual separa las cámaras superior e inferior del lado izquierdo del corazón. En esta	Presencia de prolapso en válvulas cardíacas mediante visualización en	Cualitativa Dicotómica

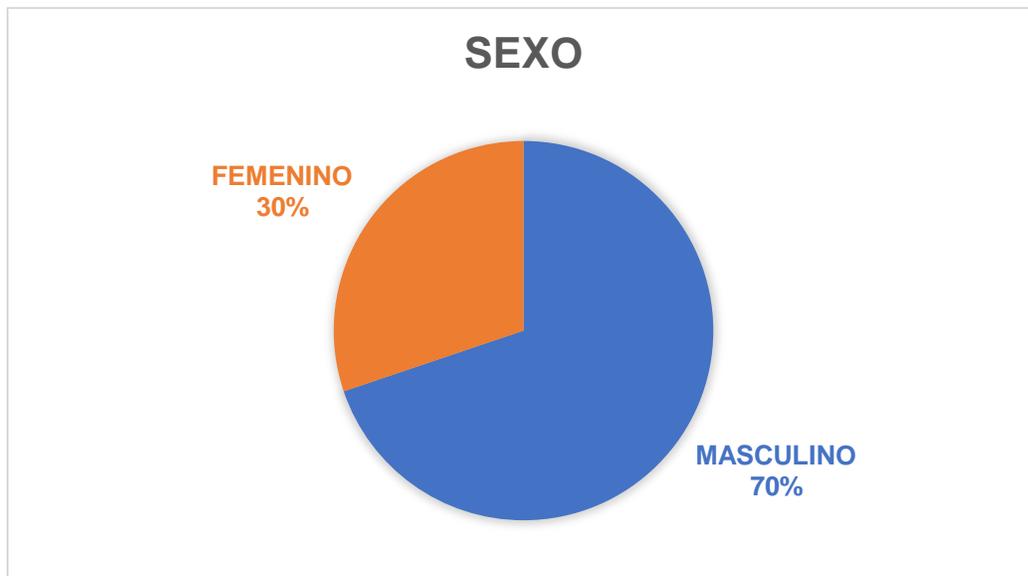
	afección, la válvula no cierra normalmente.	ecocardiograma. Se expresa en "Si" o "No"	
Aneurisma Aórtico	Es un ensanchamiento anormal de las paredes de la arteria aórtica	Presencia de aneurisma en la arteria aorta mediante visualización en ecocardiograma. Se expresa en "Si" o "No"	Cualitativa Dicotómica
Disección Aórtica	Consecuencia de un desgarro de la pared de la aorta que permite que la sangre fluya entre sus capas y las fuerce a separarse.	Presencia de disección en la arteria aorta mediante visualización en ecocardiograma. Se expresa en "Si" o "No"	Cualitativa Dicotómica

## Consideraciones éticas

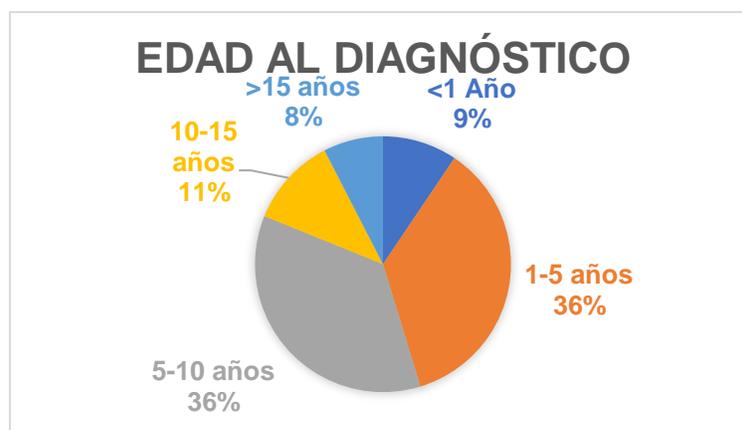
Se declara que el presente es un estudio sin riesgo y que en todo momento se ha respetado el derecho a la confidencialidad de los pacientes y se han omitido datos que pudieran comprometer la privacidad de estos mismos.

# RESULTADOS

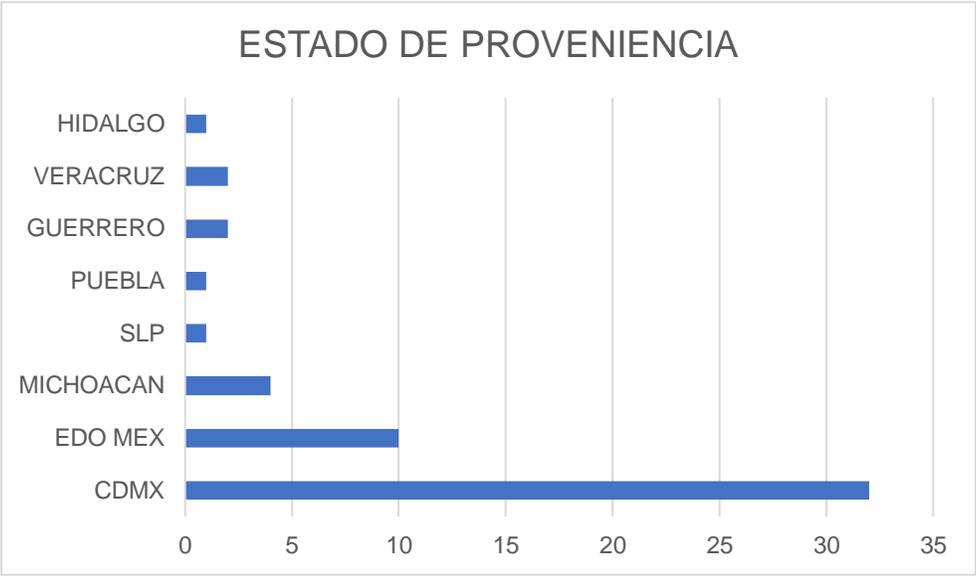
Se estudiaron en total 53 pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de Síndrome de Marfan, del periodo de enero del año 2000 a mayo del 2017. 37 fueron del sexo masculino (70%) y 16 del sexo femenino (30%).



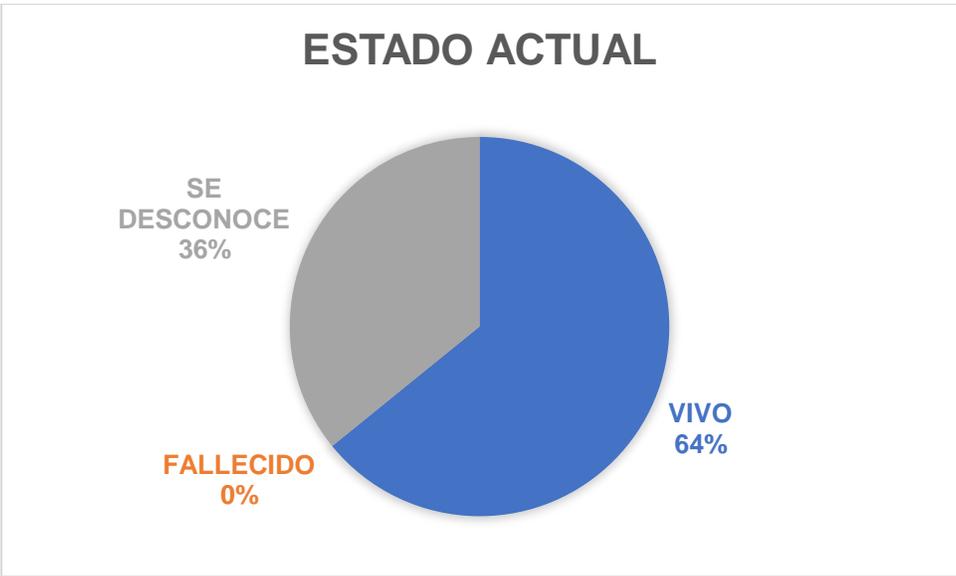
El rango de edad que se encontró fue desde los 35 días de nacido hasta 16 años 9 meses. La media de edad fue de 4 años 4 meses con una mediana de 3 años. 5 pacientes se encontraban dentro del grupo de menores de 1 año (9%), 19 pacientes (36%), se encontraban en el grupo de 1-5 años, el mismo porcentaje que 19 pacientes del grupo 5-10 años (36%). 6 pacientes se hallaban entre los 10-15 años (11%) y finalmente solo 4 pacientes fueron diagnosticados con más de 15 años (8%).



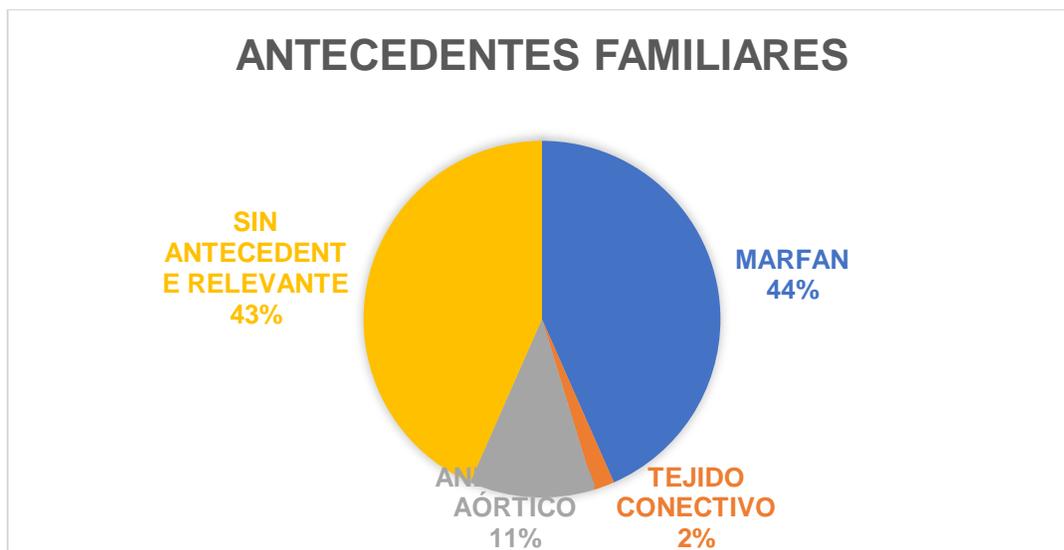
9 de estos pacientes provienen de la Ciudad de México (60%), 10 del Estado de México (19%). Cuatro son provenientes de Michoacán (7%). Guerrero y Veracruz cuentan con 2 cada uno (4% y 4%). Finalmente, los estados de San Luis Potosí, Puebla e Hidalgo representan 6% restante con 1 paciente cada uno.



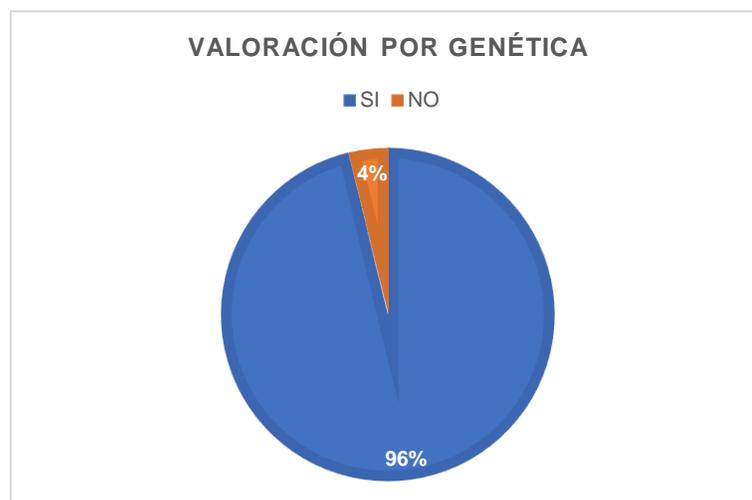
De los 53 pacientes cuyo expediente fue revisado, se encontró que 34 pacientes viven actualmente (64%), mientras que los 19 restantes se desconoce su estado actual (36%). Durante este estudio no se encontraron pacientes que hayan fallecido.



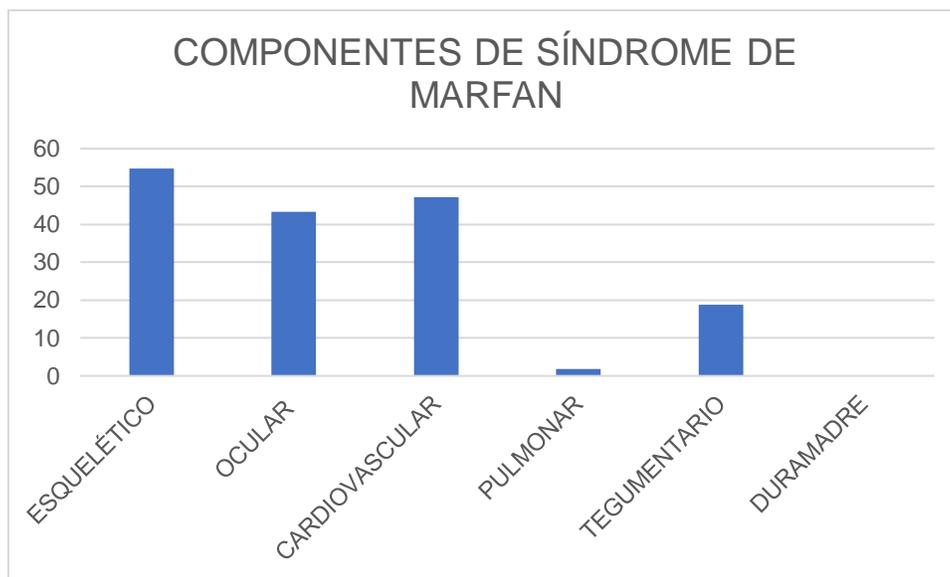
En el 44% de los casos los pacientes contaban con antecedente familiar de algún pariente con síndrome de Marfan. Otro 2% refería contar con un familiar con enfermedad del tejido conectivo, probablemente el mismo síndrome. 43% no contaba con ningún pariente con antecedente que pudiera hacernos sospechar que el paciente desarrollaría el síndrome o alguna de sus complicaciones. Llamaron la atención 6 pacientes, los cuales representan el 11%, los cuales cuentan con antecedente de un familiar, específicamente el padre, el cual falleció a causa de complicaciones secundarias a ruptura de aneurisma roto.



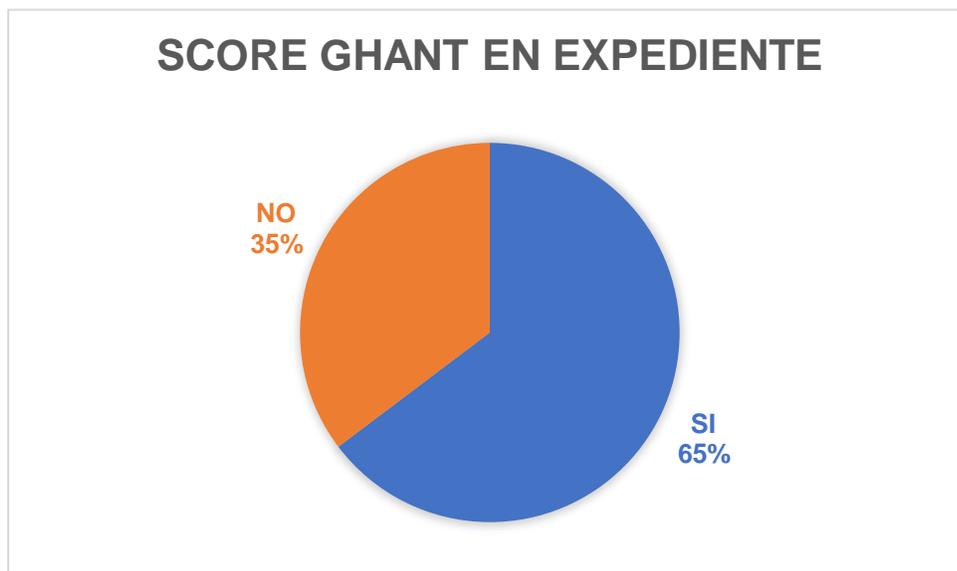
La gran mayoría de los pacientes fueron referidos a nuestro instituto por sospecha clínica de síndrome de Marfan, al contar con características clínicas compatibles con el síndrome. Por lo general el primer servicio en abordar a estos pacientes es genética., esto se demuestra al observar que de los 53 pacientes, 51 fueron conocidos por dicho servicio. (96%).



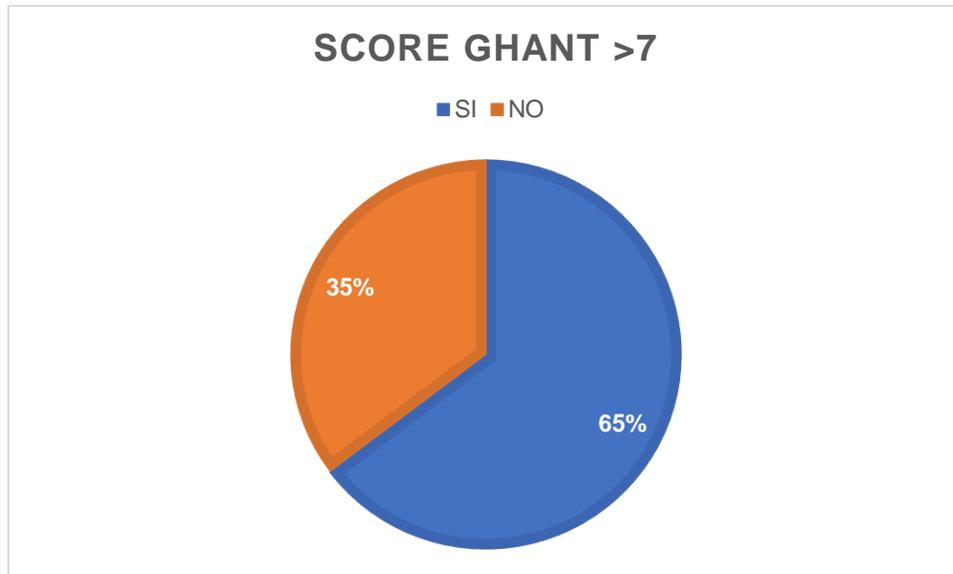
Durante su evaluación los pacientes fueron evaluados en los 6 criterios para hacer diagnóstico clínico de síndrome de Marfan. 29 cumplieron con criterios a nivel esquelético (54.7%), 25 con alteraciones a nivel cardiovascular (47.1%), 23 ocular (43.3%), 10 pacientes cumplieron en lo tegumentario 18% pulmonar sólo un paciente presentó bulas enfitematosas (1.88%). Ningún paciente fue reportado con alteraciones en la duramadre. A ningún paciente se le realizó estudio genético molecular específico para mutaciones relacionadas al síndrome de Marfan.



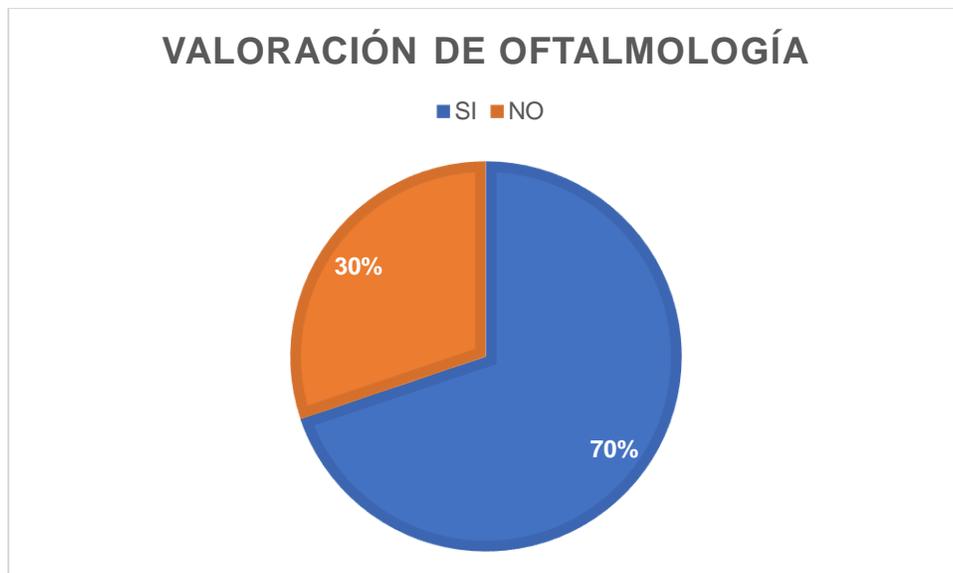
Sin embargo durante la revisión de expedientes clínicos sólo se integró score de Ghant modificado en 17 de los 53 expedientes (32%)



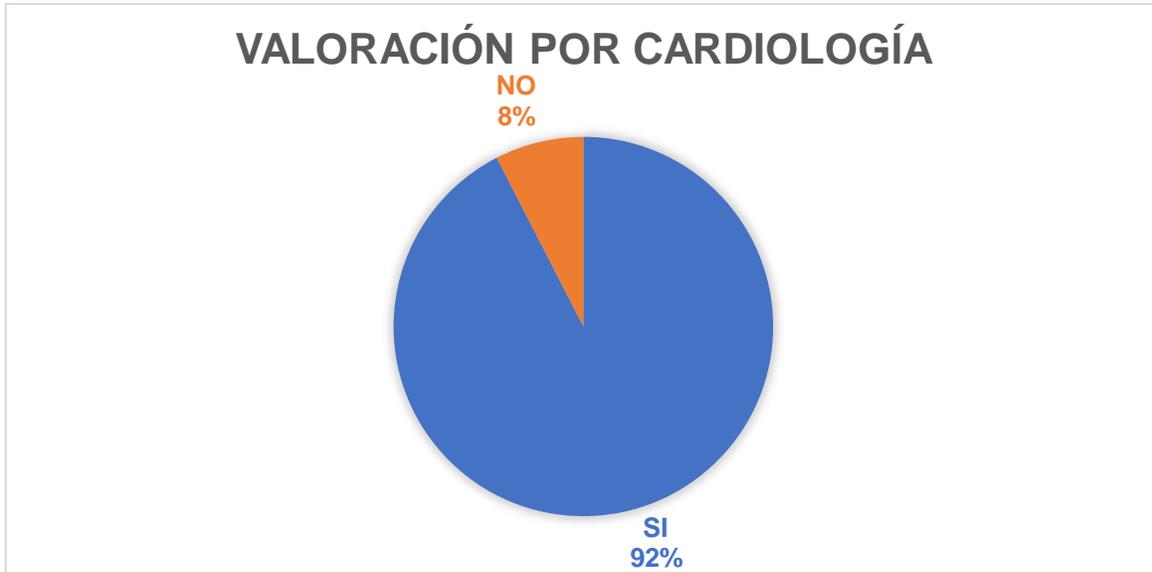
De éstos 17 expedientes, se encontró que en 11 de ellos (65%) se integró un score >7, lo cual representa una alta probabilidad de diagnóstico clínico de síndrome de Marfan,



Tras la valoración inicial por genética, los dos servicios a los que usualmente se interconsultó para dar seguimiento fueron a los servicios oftalmología y cardiología. El primero con el objeto de hallar alteraciones tales como subluxación del cristalino. De los 53 pacientes 37 de éstos fueron valorados por oftalmología en nuestro instituto (70%).



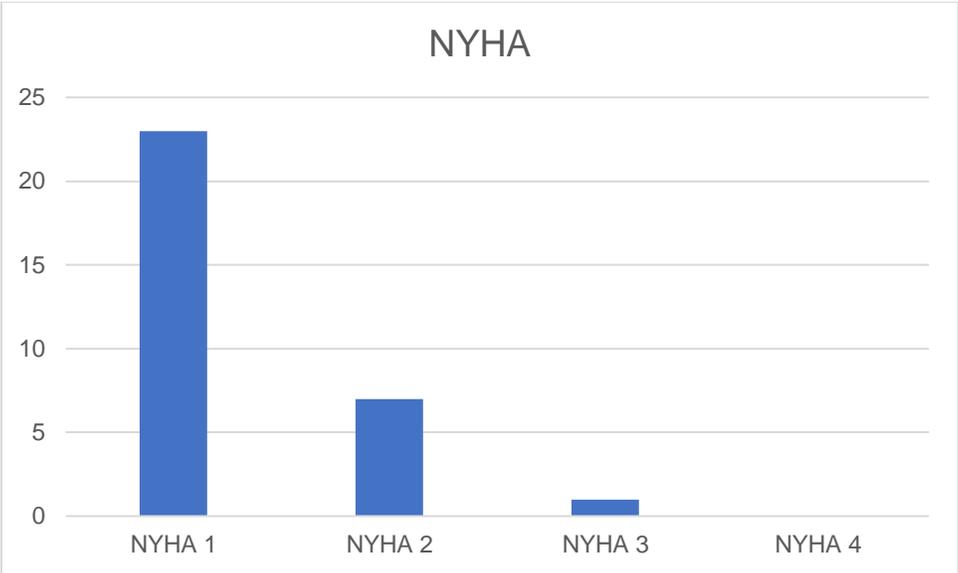
En cuanto a valoración cardiológica, de los 53 pacientes pertenecientes al estudio, fueron 49 (92%) los que acudieron a por lo menos una consulta, con una media de 4.7 consultas durante el período de seguimiento.



31 de los sujetos estudiados contaban con clasificación de NYHA referida en sus expedientes en sus valoraciones iniciales (58%)



De éstos se evidenció que la gran mayoría se encontraban asintomáticos al momento de la evaluación, inclusive aquéllos con afectaciones cardíacas severas como aneurisma aórtico o disección. 23 pacientes contaban con un NYHA 1, 7 de ellos NYHA 2, se reportó un paciente en NYJA 3 y ninguno en NYHA 4.



Durante las consultas de cardiología se dio seguimiento mediante electrocardiograma y radiografía de tórax. 43 pacientes (81%) contaban con electrocardiogramas en sus expedientes



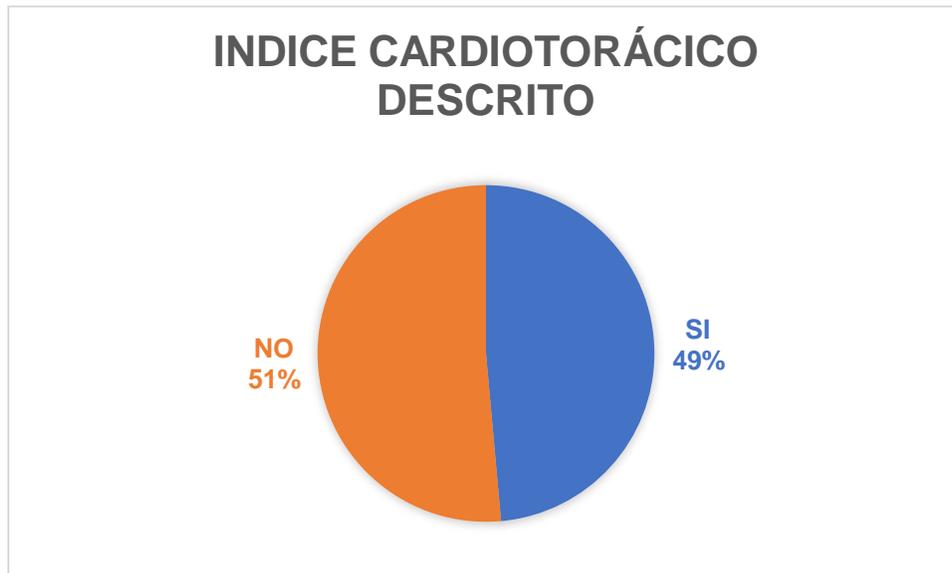
De éstos pacientes 14 (33%), presentaron anomalías en su EKG. Se documentaron extrasístoles ventriculares, arritmia sinusal, 9 bloqueos incompletos de rama derecha y en un caso se encontró nota de que uno de los pacientes acudió con un EKG "Completamente anormal".



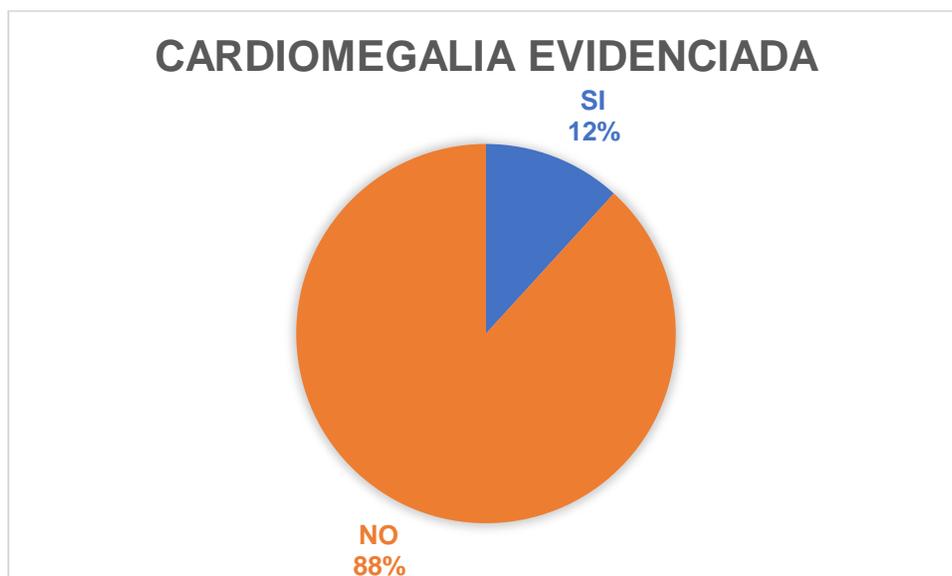
Durante este estudio también se buscaron reportes en notas médicas las cuales describieran las radiografías torácicas de los pacientes. Sin embargo evidencia de dichas interpretaciones sólo fue posible encontrarlas en 35 de los 53 pacientes (66%).



De estos 35 expedientes se describía el índice cardiotorácico en 17 de ellos (49%)



Con los datos obtenidos gracias al índice cardiotorácico se encontró que dos de los pacientes presentaban cardiomegalia (12%)

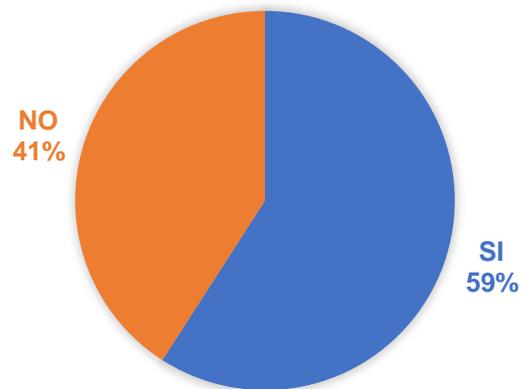


De los 53 pacientes que se estudiaron, se buscó en sus expedientes clínicos evidencia de la realización de ecocardiograma, con el fin de documentar medidas de raíz aórtica que pudieran indicar cualquier grado de dilatación a este nivel que pudiera condicionar a su vez aneurismas aórticos o incluso disección aórtica. Fueron 44 (83%) los pacientes que presentan reportes o notas referentes a la realización de dicho estudio. La media de ECOTT realizados fue de 3.9, con una mediana de 2.5.



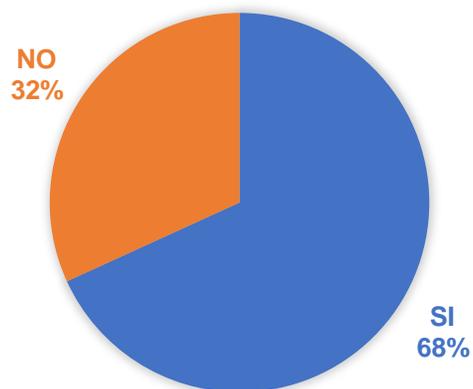
De los 44 pacientes los cuales se realizaron ECOTT, se encontró que 26 presentaron dilatación de la raíz aórtica (59%). Estos pacientes presentaban una media de diámetro de la raíz aórtica de 30.98mm (+/- 11.11mm), con una media de Z score de 2.38 (+/- 1.34). En cuanto al diámetro del anillo aórtico, en estos pacientes se encontró una media de 22.79 mm (+/-6.3mm) y una media de z score de 2.4 (+/- 1.13). Cabe mencionar que los pacientes en los que se documentó dilatación de la raíz aórtica tenían una media de 4.8 ECOTT's realizados en el tiempo del estudio.

## DILATACIÓN RAÍZ AÓRTICA



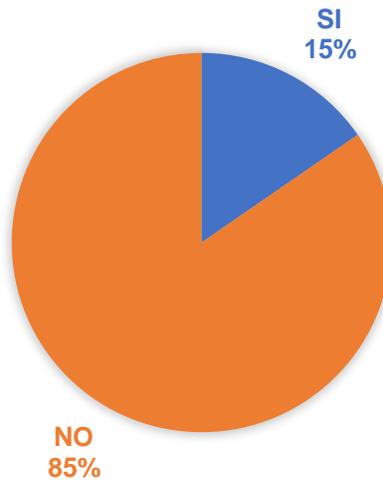
En los 44 ECOTTs reportados también se encontró que 30 pacientes (68%) cursaron con prolapso de la válvula mitral.

## PROLAPSO DE VÁLVULA MITRAL



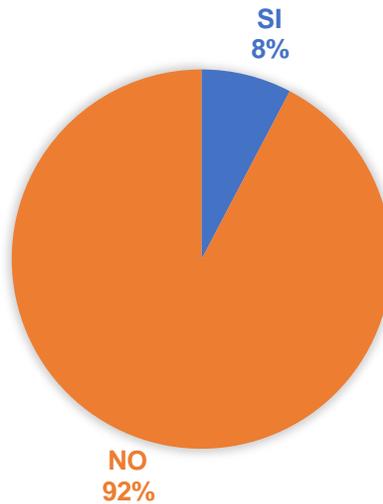
Fueron 4 los pacientes que previamente contaban con reporte de dilatación de la raíz aórtica en quienes se encontró reporte compatible con aneurisma aórtico (15%)

## ANEURISMA AÓRTICO

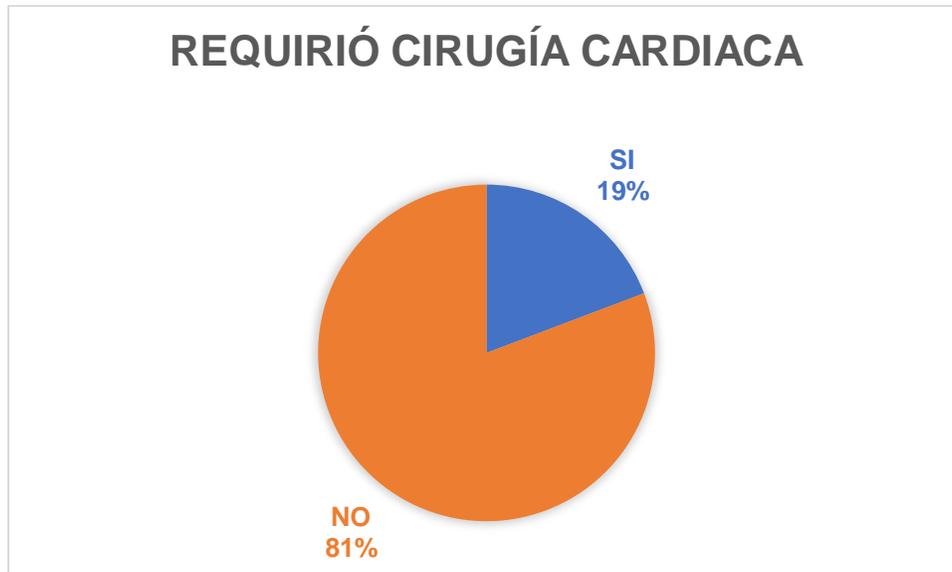


Y de aquéllos pacientes con dilatación, se encontró que 2 pacientes cursaron además don disección aórtica (8%)

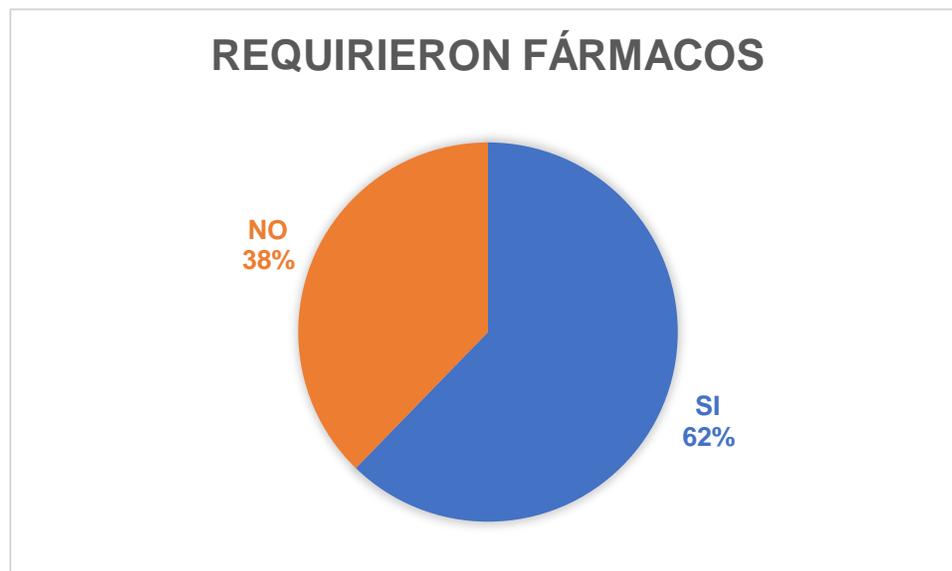
## DISECCIÓN AÓRTICA



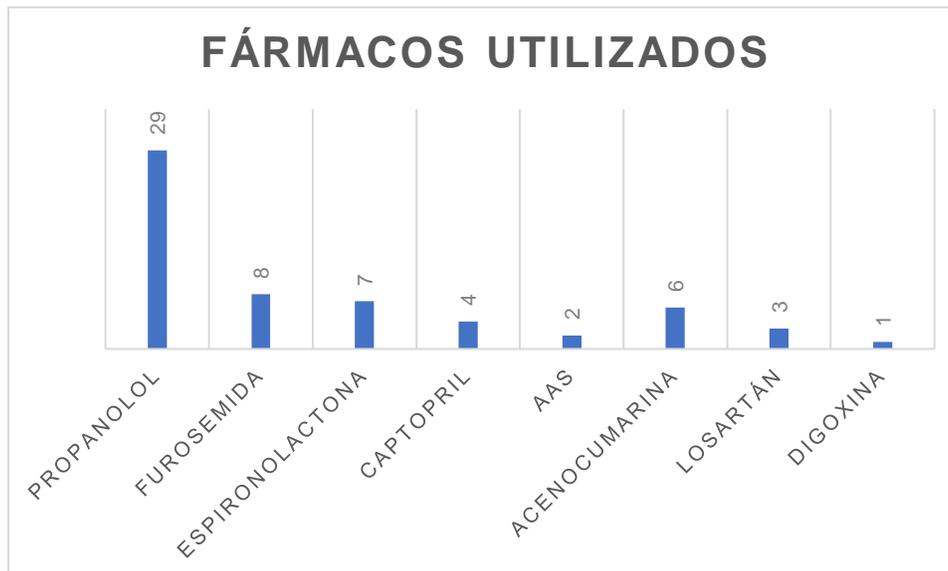
De aquéllos 26 pacientes en quienes se había encontrado disección aórtica, 5 (19%) requirieron eventualmente cirugía cardíaca. En todos se realizó reimplantación coronaria con tubo valvulado St Jude.



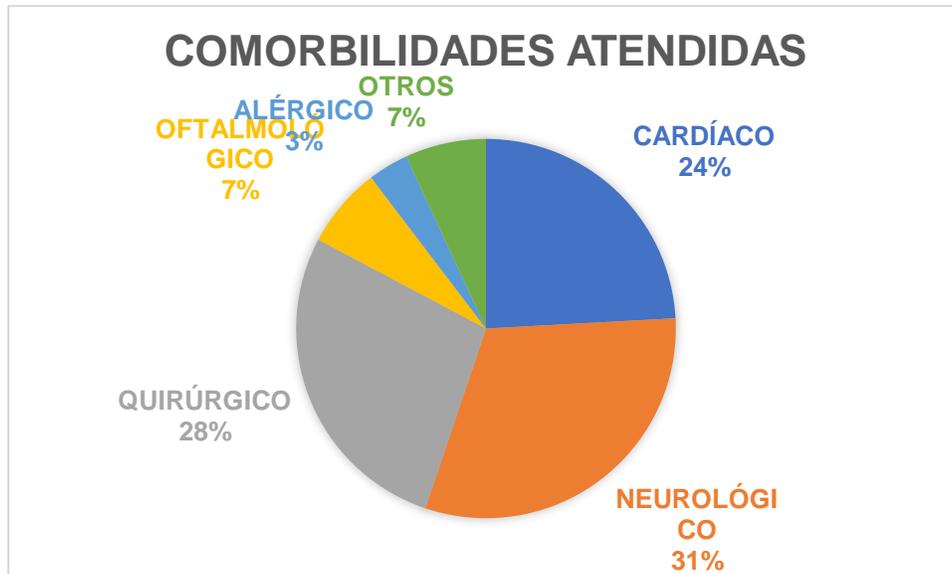
De los 53 pacientes se documentó que 33 de ellos (62%) fueron recetados con fármacos enfocados a prevenir deterioro a nivel cardiológico o en su defecto, que ya presentaba dilatación e inclusiva si ya habían sido sometidos a procedimiento, para evitar que el daño progresara o que surgieran otras complicaciones propias de dichos padecimientos.



Los fármacos que se documentaron fueron los siguientes:

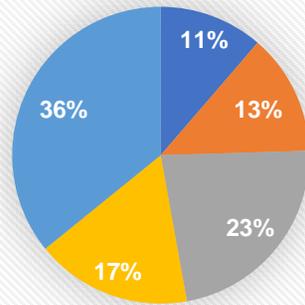


Es importante remarcar que a estos pacientes además de las patologías asociadas al síndrome, presentaron otro tipo de comorbilidades. 7 pacientes presentaban otras patologías cardíacas además de las ya referidas, tales como comunicación interauricular, estenosis mitral, canal AV, síndrome de Wolf Parkinson White en un caso. 9 pacientes presentaban algún tipo de patología neurológica: retraso en el neurodesarrollo, crisis convulsivas, neuropatía periférica adquirida, enfermedad de Moya Moya, discapacidad intelectual. 8 pacientes requirieron de atención quirúrgica por diversas situaciones: Criptorquidia, atresia esofágica, hernia inguinal, apendicitis, hernia diafragmática. Oftalmología además de atender a los pacientes con subluxación del cristalino, también dio seguimiento a dos niños los cuales presentaban miopía. En un caso se documentó rinitis alérgica. Y otros pacientes presentaron clínica de homocistinuria.



Se buscó también el seguimiento que se le dio a los pacientes con el pasar de los años. Se encontró que 6 pacientes fueron dados de alta por mayoría de edad. A 7 pacientes se les dio de alta del servicio de Cardiología por no contar con alteraciones que requirieran atención en tercer nivel. 9 pacientes aún continúan en seguimiento con visitas periódicas a consulta de cardiología. En el caso de 12 pacientes se asentó en el expediente que perdieron el seguimiento por razones diversas. Finalmente, en 19 de los casos no se encuentra ninguna nota que mencione el actual paradero de dichos pacientes.

## SEGUIMIENTO



■ ALTA POR MAYORÍA DE EDAD

■ ALTA DE SERVICIO

■ PÉRDIDA DE SEGUIMIENTO

■ EN SEGUIMIENTO POR CARDIOLOGÍA

■ SE DESCONOCE

## Discusión

El presente estudio tenía originalmente contemplada la revisión y análisis estadístico de los datos obtenidos de los expedientes de 59 pacientes del archivo del Hospital Infantil de México Federico Gómez, sin embargo una de las limitantes que se encontraron durante el desarrollo de esta tesis fue que muchos de dichos expedientes eran ya muy antiguos, por lo que existieron contratiempos para encontrarlos y en el caso de 6 de ellos ni siquiera fue posible localizarlos. Así pues, la cifra final con la que se realizó el análisis estadístico fue con 53 pacientes con el diagnóstico clínico de Síndrome de Marfan.

Si bien en la literatura no se ha descrito como tal una tendencia en cuanto al sexo, encontramos que un 70% de los pacientes con síndrome de Marfan son del sexo masculino. Incluso, de aquéllos que cuentan con antecedente de un familiar fallecido como consecuencia de complicaciones cardiovasculares relacionadas al síndrome, dicho familiar era también, del sexo masculino.

Olivia et al. Describen mencionan que se ha observado un aumento de la incidencia de muerte súbita, asociado a complicaciones cardiovasculares relacionadas al Síndrome de Marfan. Se sospecha que esta alza es secundaria a que el diagnóstico del síndrome y sus complicaciones se hacen de manera cada vez más temprana y oportuna. Se ha descrito que en el síndrome de Marfan el fenotipo característico suele expresarse de manera tardía, y por consiguiente existe un retraso en el diagnóstico, lo que provoca que la detección de comorbilidades cardiovasculares no se haga de manera oportuna. En esta tesis encontramos sin embargo que la gran mayoría de los diagnósticos se realizaron en gran parte en los primeros años de vida. Un 72% se realizó en niños menores de 5 años y de éstos el 59% fue en niños menores de un año. Por lo que se puede decir que en el Hospital Infantil de México el diagnóstico de Síndrome de Marfan y abordaje inicial se realiza de hecho de manera temprana.

Nuestro estudio se enfocó en encontrar las complicaciones cardiovasculares y los factores que pudieran contribuir a que los pacientes con Síndrome de Marfan sufrieran muerte súbita, sin embargo, durante la revisión realizada en el archivo clínico del Hospital Infantil de México no encontramos ni un solo caso cuyo desenlace haya sido el fallecimiento. Como ya se mencionó una de las razones podría ser que se documentó que en la mayoría de los casos se realizó una detección temprana del diagnóstico, sin embargo, es importante mencionar el hecho de que en un 36% desconocemos enteramente del estado actual del paciente pues perdieron seguimiento con el pasar de los años.

La gran mayoría de los pacientes que se estudiaron son provenientes de la Ciudad de México (60%). El resto se compone de pacientes provenientes de diversos estados de provincia. La lejanía de éstos lugares, y todo lo que esto conlleva (gastos, tiempo de traslado, disponibilidad de tiempo) Podría ser parte de los factores que influyen en que varios de los pacientes perdieran el seguimiento en consultas posteriores.

En un 57% de los casos se documentó un antecedente heredofamiliar sugestivo del síndrome y en un 11% existe el antecedente de que el padre falleció como consecuencia de complicaciones cardiovasculares secundarias al síndrome de Marfan. Éstos familiares murieron a edades tempranas (25-30 años) y el diagnóstico del síndrome de Marfan se hizo de manera tardía o en su defecto no se hizo y se sospechó hasta después de la muerte. Esto lo podemos interpretar como que por un lado éstas personas a las cuales no acudieron a consultas oportunas para valorar y dar seguimiento a su condición, tuvieron desenlaces fatales, y por el otro sus descendientes, los pacientes objetos de este estudio, al haber acudido de manera temprana a valoración, no se reportó ninguna muerte hasta el momento.

Una vez valorados de manera inicial por el servicio de cardiología, aquéllos pacientes que cumplieron con criterios clínicos para catalogarlos como síndrome de Marfan, fueron referidos entre otras consultas a cardiología. Un 92% de ellos tuvieron por lo menos la valoración inicial. En aquéllos pacientes en los que se cuenta con clasificación de NYHA plasmada en el expediente la gran mayoría se

encontraban en grado 1 (74%). Esto lo podemos relacionar al estudio que realizó Zavaleta et al en el 2010 en el cual describen que a mayor edad los pacientes con síndrome de Marfan corren el riesgo de mostrar más probabilidad de presentar criterios cardiovasculares mayores, mayor involucro aórtico, complicaciones más severas y presentarse con una clasificación más avanzada de NYHA. El mismo estudio menciona que si bien los pacientes pediátricos en su mayoría presentan una clasificación de NYHA 1, esto no los exenta de desarrollar complicaciones tales como dilatación y aneurisma aórticos, pues su evolución puede ser silente. En el caso de nuestros pacientes, aquéllos que presentaron complicaciones se referían en sus consultas como asintomáticos.

Un 83% de los 53 pacientes fueron sometidos a screening por ecocardiografía, donde se halló que el 59% presentaron en algún punto de su seguimiento dilatación de la raíz aórtica. Esto corrobora lo dicho por Kinoshita et al. En el 2000 donde menciona que la dilatación aórtica se encuentra en alrededor del 50% de niños con diagnóstico de Marfan. También menciona que este porcentaje progresa y que al llegar a la adultez la dilatación se presenta desde un 60% hasta un 80% de los pacientes. En ninguno de los 53 pacientes se documentó ruptura de aneurisma.

De aquéllos pacientes con dilatación aórtica el 15% desarrollaron aneurisma aórtico y un 8% disección aórtica. De los pacientes que presentaron dilatación aórtica el 19% requirió en un momento dado cirugía cardíaca, ameritando estancia en terapia intensiva quirúrgica, manejo con aminas, intubación orotraqueal.

62% de los pacientes recibieron tratamiento con beta bloqueadores, como propranolol. El hecho de que la mayoría de los pacientes recibiera tratamiento puede haber contribuido a prevenir la progresión de la dilatación aórtica, así como la de la aparición de aneurismas aórticos y por lo tanto de disección al reducir el estrés sobre la aorta proximal.

## Conclusiones

1. La incidencia de diagnóstico de Síndrome de Marfan en este estudio fue en su mayoría a pacientes masculinos con relación 2.3:1 en comparación con el sexo femenino.
2. La edad de diagnóstico fue en un 72% de los casos en pacientes menores de 5 años. La mayoría valorados por antecedentes heredofamiliares relacionados al síndrome. El diagnóstico temprano y la detección oportuna de comorbilidades, especialmente cardiovasculares, pueden haber contribuido a que en ninguno de los pacientes estudiados se documentó el desenlace de muerte cardíaca súbita. Sin embargo encontramos que existen pacientes cuyos familiares fallecieron a consecuencia de ruptura de aneurisma.
3. La gran mayoría de los pacientes con Síndrome de Marfan se reportan asintomáticos durante sus valoraciones, catalogados con NYHA 1-2. Esto no los exenta de cursar con complicaciones cardiovasculares
4. La ecocardiografía es el método de elección para detectar la aparición o progresión de lesiones cardiovasculares en pacientes con síndrome de Marfan.
5. 59% de los pacientes pediátricos con Síndrome de Marfan presentan dilatación de la raíz aórtica con un diámetro promedio de 30.9 (+/- 11.11 mm) con una media de Z score de 2.38 (+/- 1.34)
6. 68% de los pacientes con Síndrome de Marfan en edad pediátrica desarrollan prolapso de la válvula mitral, 15% aneurisma aórtico y 8% progresan hasta llegar a disección aórtica
7. 19% de los pacientes en los que se documentó dilatación de la raíz aórtica requirieron cirugía cardíaca
8. El tratamiento con beta bloqueadores, tales como el propranolol, pueden reducir la velocidad de progresión de anomalías cardiovasculares.

9. La dilatación y afectación de la raíz aórtica y el prolapso de la válvula mitral fueron las lesiones con mayor incidencia en pacientes con Síndrome de Marfan
10. 24% de los pacientes presentaron otras comorbilidades cardíacas no asociadas a Síndrome de Marfan, tales como Comunicación interauricular, estenosis mitral, canal AV, síndrome de Wolf Parkinson White.

## Limitaciones del estudio

Las limitaciones que se han encontrado, son que el fenotipo de síndrome de Marfan no es patognomónico, por lo que muchos pacientes con esta alteración no acuden a consulta pues no tienen conocimiento de su condición y por lo tanto, no existen estadísticas claras. Otra limitación es que varios de los pacientes han perdido seguimiento por lo que se tendrá que contactar vía telefónica, sin embargo, en caso de no hallarlos no tenemos manera de valorar su evolución clínica o estado actual.

## Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	Octubre 2017- Mayo2018	Junio 2018- Agosto 2018	Septiembre 2018	Octubre 2018	Noviembre 2018	Diciembre 2018
Elaboración de Protocolo	X					
Revisión de expedientes		X				
Captura y análisis de datos			X			
Interpretación de resultados				X		
Redacción de discusión					X	
Redacción de tesis						X

# Referencias bibliográficas

1. Sanz, M. Estudio sobre la presencia de ectasia dural y dolor lumbar en Pacientes con Síndrome de Marfan. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 2014.
2. Hirst, A; Gore, I. Marfan's Syndrome: A Review. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1973. Vol XVI, No.2 187-197
3. Becerra, C. Seguimiento clínico y ecocardiográfico en pacientes con Síndrome de Marfan en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Tesis. HIMFG. 2007.
4. Judge, D; Dietz, H. Marfan's Syndrome. *Lancet*. 2005 December 3; 366(9501): 1965–1976.
5. Espinoza-Zabaleta, N, Iqbal, F; et al. Echocardiographic Study of a Mestizo-Mexican Population with Marfan Syndrome. *Echocardiography*. 2010 Sep;27(8):923-30. doi: 10.1111/j.1540-8175.2010.01208.x.
6. Pineda, C; Amezcua, L. Síndrome de Marfan. *Archardiomex*. 2004. Abril-Junio 74; Supl2, S482-S484
7. Loeys BL, Dietz HC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan Syndrome. *JMedGenet* 2010, 47:476
8. Akhurst, R. TGF $\beta$  signaling in health and disease. *Nature Genetics* 2004 36 (8) August: 790-791
9. Oliva, P, Moreno, R, et al. Síndrome de Marfan. *Rev Med Chile* 2006; 134: 1455-1464
10. Gurkan, E; Jones, K; Sponseller et al. Growth and Maturation in Marfan Syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 2002 109; 100-115
11. Van Jarnebeek, C; Naeff, M, et al. Natural History of Cardiovascular manifestations in Marfan Syndrome. *Arch Dis Child* 2001. 84: 129-137
12. Elhadi, H, O'Sullivan, J. Relation of aortic root dilation and age in Marfan's Syndrome. *Euroheartj*. 2007. 28, 376-379

13. Kinoshita N, MImura J, et al. Aortic root dilation among Young competitive athletes: echocardiopgraphic screening of 1929 athlethes between 15 and 34 years of age. *Am Heart J.* 2000; 139: 723-28
14. Murdoch JL, Walker BA, et al. Life expectancy and causes of death in the Marfan síndrome. *N Engl J Med.* 1972; 286: 804-08
15. Cano-Hernández KS, et al. Prevalencia y espectro de las enfermedades que predisponen a la muerte súbita cardiaca en niños mexicanos: una muestra obtenida del Hospital Infantil de México Federico Gómez. *ArchCardiol Mex.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2017.08.003>

# Anexos



Figura 1: Dr. Antoine Marfan



Figura 2: Signo de Walker-Murdoch o de la muñeca



Figura 3: Signo de Steinberg

Tabla 1: Criterios diagnósticos de la nosología de Ghant

Órgano/Sistema	Requisitos para la clasificación de criterio mayor	Requisitos para la afectación de órgano/sistema
Esquelético	<p>Al menos 4 de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pectus carinatum.</li> <li>2. Pectus excavatum que requiere cirugía.</li> <li>3. Ratio entre segmentos reducido o ratio envergadura y estatura elevado (&lt;1,05).</li> <li>4. Signos del pulgar y muñeca positivos.</li> <li>5. Escoliosis (20°) o espondilolistesis.</li> <li>6. Extensión del codo reducida (&lt;170°).</li> <li>7. Desplazamiento medial del maléolo interno causando pie plano.</li> <li>8. Protrusión acetabular.</li> </ol>	<p>Al menos 2 hallazgos para criterio mayor, o una de esa lista y 2 de los siguientes criterios menores:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pectus excavatum moderada severidad.</li> <li>2. Hiperlaxitud articular.</li> <li>3. Paladar con arco pronunciado o aglomeración dental.</li> <li>4. Apariencia facial característica (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia, fisura palpebral baja).</li> </ol>
Ocular	Extopia lentis	<p>Al menos 2 de los siguientes criterios menores:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cornea anormalmente aplanada.</li> <li>2. Aumento de la longitud axial.</li> <li>3. Hipoplasia del iris o del músculo ciliar, que provoca miosis reducida.</li> </ol>
Cardiovascular	<p>Al menos uno de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dilatación de aorta ascendente con o sin regurgitación, afectando a los senos de Valsalva</li> <li>2. Disección de aorta ascendente</li> </ol>	<p>Al menos uno de los siguientes criterios menores:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prolapso de la válvula mitral, con o sin regurgitación.</li> </ol>

		<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Dilatación de la arteria pulmonar, en ausencia de estenosis u otra causa en individuos menores de 40 años.</li> <li>3. Calcificación del anillo mitral en menores de 40 años.</li> <li>4. Dilatación o disección de la aorta torácica descendente o abdominal en menores de 50 años.</li> </ol>
Pulmonar	Ninguno	<p>Al menos uno de los siguientes criterios menores:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neumotorax espontáneo.</li> <li>2. Bullas apicales.</li> </ol>
Tegumentos	Ninguno	<p>Al menos uno de los siguientes criterios menores:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estrías marcadas en ausencia de variaciones ponderales importantes, embarazo o estrés repetido.</li> <li>2. Hernia recurrente o incisional.</li> </ol>
Duramadre	Ectasia dural lumbasocra	Ninguna

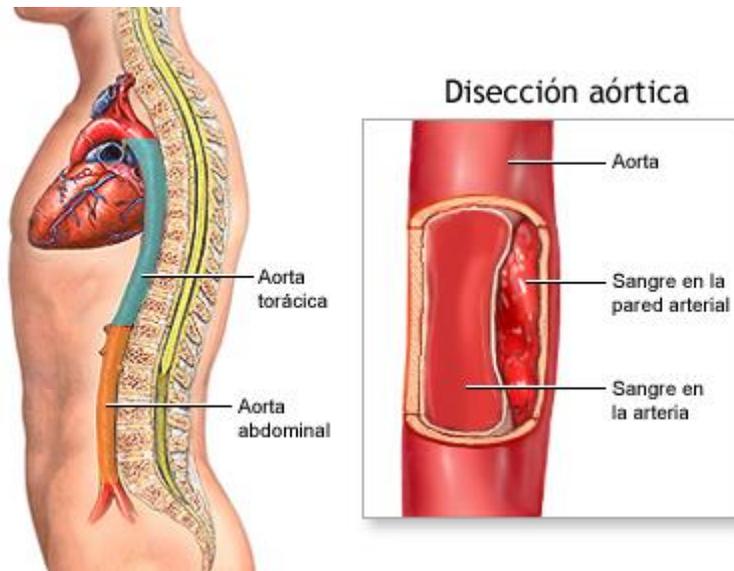


Figura 4: Disección aórtica

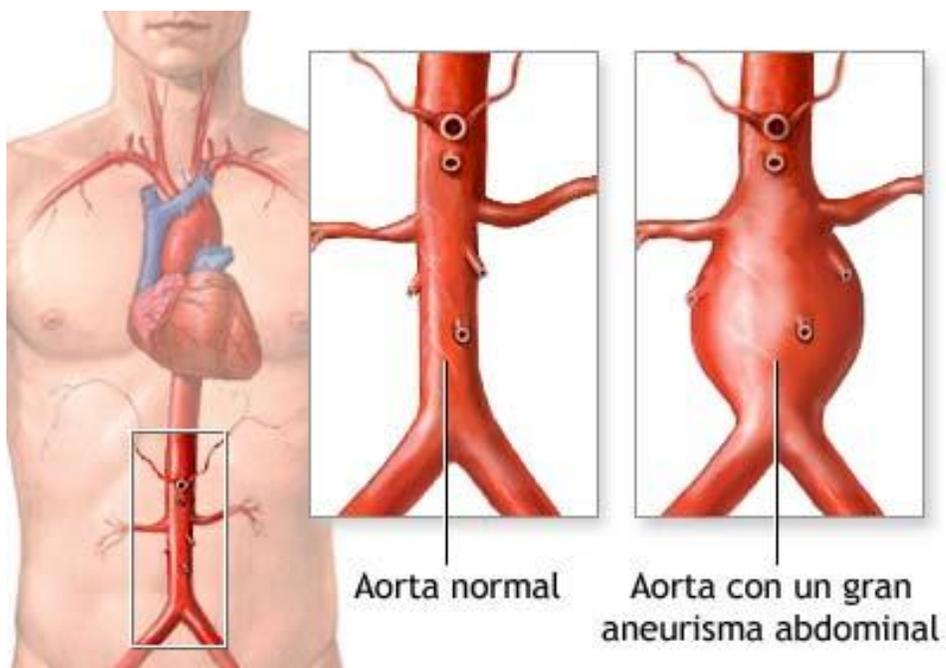


Figura 5: Aneurisma aórtico

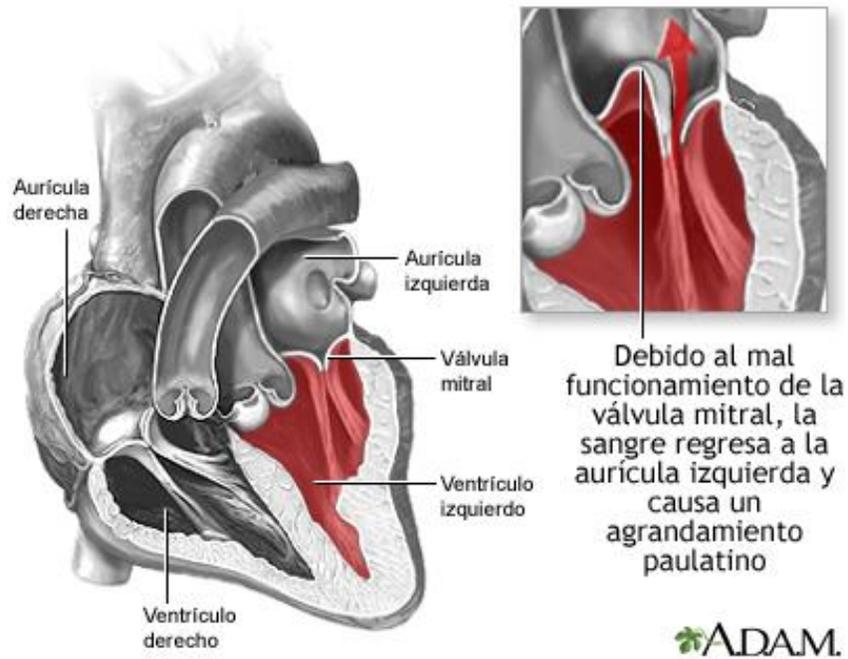
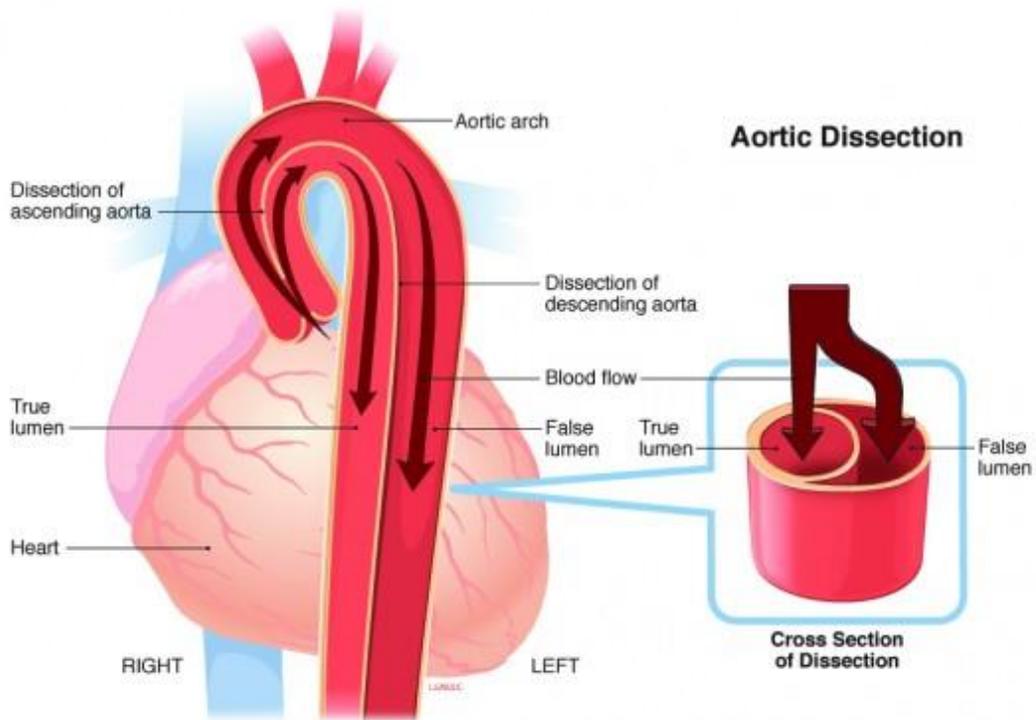


Figura 6: Prolapso de válvula mitral

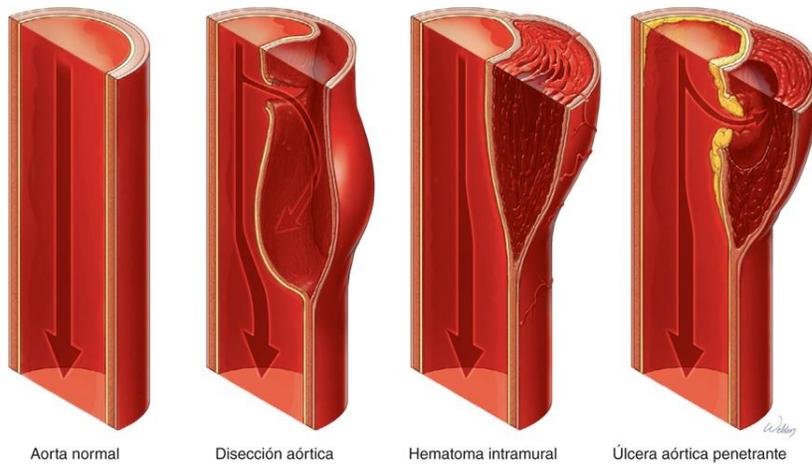


Figura 7: Paciente con Síndrome de Marfan



© 2011 The Regents of the University of Michigan  
April 2011

Figura 8: Disección aórtica



Fuente: F. Charles Brunicaardi, Dana K. Andersen, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G. Hunter, Jeffrey B. Matthews, Raphael E. Pollock:  
Principios de cirugía, 10e: www.accesmedicina.com  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Figura 9: Disección aórtica

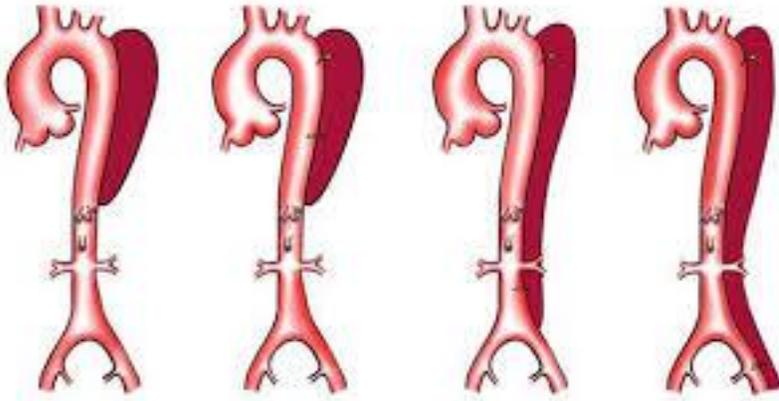


Figura 10: Disección aórtica