



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**TESIS**

**ANÁLISIS PRELIMINAR DEL ESTUDIO DEL PECTUS EXCAVATUM PREQUIRÚRGICO  
Y POSQUIRÚRGICO Y EL IMPACTO CARDIOPULMONAR EN PACIENTES CON  
SÍNDROME DE MARFAN INTERVENIDOS CON BARRAS DE NUSS.**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:**

**CARDIOLOGÍA**

**PRESENTADA POR:**

**DR. CARLOS ARTURO ANAYA MORALES**

**TUTOR**

**DRA. MARÍA ELENA SOTO LÓPEZ  
INVESTIGADORA EN CIENCIAS MÉDICAS "D" SNI-II  
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"**



Ciudad Universitaria, CD. MX, Julio 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

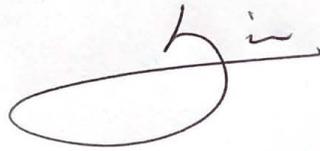


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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. Carlos Sierra Fernández*  
*Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Cardiología – Ignacio*  
*Chávez*



---

*Dra. María Elena Soto López*  
*Tutora de tesis*



---

*Dr. Carlos Arturo Anaya Morales*  
*Residente de Cardiología*



*Dedicatoria.*

*Primero quiero agradecer a Dios por permitirme alcanzar un paso más en mi vida.*

*Dedico esta tesis a mis padres Arturo, Larisa y mis hermanos Andrés, José y Larissa por su apoyo incondicional y amor durante este largo trayecto.*

*A la mujer de mi vida Lourdes por siempre estar ahí cuando más lo necesito.*

*A mi hijo Carlos Andreé por otorgarme las fuerzas para hacer lo que hago, día a día.*

*A mi tutora de tesis Dra. María Elena Soto López por ser los cimientos y soporte durante este gran trabajo.*

*A mis maestros, al ser unos excelentes cardiólogos, los cuales me brindaron el 100% de sus conocimientos teóricos, prácticos e investigacionales.*

*A mis sinodales por su interés en mi tesis y la aprobación*

*Al Instituto Nacional de Cardiología – Ignacio Chávez por ser mi hogar, alimento, escuela y fortaleza.*

*A todos los que me acompañaron en esta etapa.*

## **INDICE**

<b>PORTADA</b>	1
<b>HOJA DE FIRMAS</b>	2
<b>DEDICATORIA</b>	3
<b>INDICE</b>	4
<b>ABREVIATURAS</b>	5
<b>RESUMEN</b>	6
<b>MARCO TEORICO</b>	8
<b>JUSTIFICACIÓN Y PROBLEMA</b>	14
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	15
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACION</b>	16
<b>OBJETIVOS</b>	16
<b>HIPOTESIS</b>	17
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	18
1. Características del estudio	18
2. Diseño general del estudio	18
3. Universo de Estudio	18
4. Criterios de inclusión	18
5. Criterios de exclusión	18
8 Variables estudiadas	19
<b>RESULTADOS</b>	24
<b>DISCUSION</b>	39
<b>CONCLUSIONES</b>	42
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	43

## ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

- %CV.- porcentaje de capacidad vital
- AD.- aurícula derecha
- AHF.- Antecedentes heredofamiliares
- AI.- aurícula izquierda
- AoAsc.- aorta ascendente
- BT.- relación brazada/talla
- CVF.- capacidad vital forzada
- CPT.- capacidad pulmonar total
- Comp.- compresión
- DDVD.- diámetro diastólico del ventrículo derecho
- DDVI.- diámetro diastólico del ventrículo izquierdo
- Dil.- dilatación
- DSVD.- diámetro sistólico del ventrículo derecho
- DSVI.- diámetro sistólico del ventrículo izquierdo
- ED.- ectasia dural
- FEV1.- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
- FEVI.- fracción de expulsión del ventrículo izquierdo
- IH.- índice de Taller
- IM.- insuficiencia mitral
- IP.- insuficiencia pulmonar
- IT.- insuficiencia tricuspídea
- IMC.- índice de masa corporal
- NT- neumotórax
- PE.- pectus excavatum
- PC.- pectus carinatum
- PVAo.- plano valvular aórtico
- Prot. Acet.- protrusión acetabular
- PVM.- prolapso valvular mitral
- PVT.- prolapso valvular tricuspídeo
- Red. Codo.- reducción del codo
- RM.- resonancia magnética
- SM.- síndrome de Marfán
- SV.- senos de Valsalva
- TAP.- tronco de la arteria pulmonar
- TC.- tomografía computada
- TGFBR.- factor de crecimiento transformante Beta
- UST.- unión sinotubular
- VD.- ventrículo derecho
- VO2.- consumo de oxígeno
- VR.- volumen residual
- WM.- Walker-Murdoch

## I. RESUMEN

**Introducción:** El pectus Excavatum (PE) y Carinatum (PC) son frecuentes en Síndrome de Marfán (SM) Los pacientes en su mayoría evolucionan sin síntomas, sin embargo hay antecedentes de que estos pacientes presentan síntomas aislados no típicos de enfermedad pulmonar y/o cardiovascular.

Existe controversia que estas manifestaciones clínicas aisladas, estén en relación con el daño estructural del tórax, por lo tanto existe conocimiento bien definido, de si la deformidad torácica tiene influencia en las manifestaciones clínicas que estos pacientes refieren y la enfermedad cardiopulmonar que algunos manifiestan.

**Objetivo.** Analizar el impacto clínico del pectus excavatum pre y postquirúrgico en pacientes con síndrome de Marfán sometidos a corrección de la deformidad mediante barras de Nuss.

**Material y Métodos.** Análisis de una serie de casos entre 2011 y 2018, con SM de acuerdo a los criterios de Ghent de cualquier edad y de ambos géneros. Los datos de inclusión fueron: índice de Haller > 3.2 y datos de compresión cardiaca y/o patrón pulmonar obstructivo o restrictivo.

**Resultados.** Un total de 14 pacientes fueron estudiados. Dos pacientes tuvieron pectus carinatum y 12 excavatum la mediana de edad fue de 23 (13-36). El índice de Haller (IH) del tuvo una mediana de 5.1 (3.1-50). Ocho pacientes fueron intervenidos con corrección de Nuss, la mediana del IH de ellos fue de 6 (4-26) 4 presentaron compresión del ventrículo derecho (VD), 3 de aurícula derecha (AD) y VD y uno de AD. Hubo mejoría de CVF y VR y de mejor tolerancia al ejercicio, 6(75%) refirieron satisfacción estética, dos presentaron alergia crónica al material de la

barra y uno de ellos, tuvo desde la infancia progresión demostrable de la deformidad y en el postquirúrgico este caso no muestra grandes cambios en mejoría de la compresión cardíaca y respiratoria, ya que se tuvieron que retirar la barras a los tres años de instaladas.

Conclusión. La cirugía correctiva mejora tolerancia al ejercicio y bienestar psicosocial, los cambios relacionados en el efecto de mejoría relacionado con la compresión cardíaca y pulmonar requieren de uniformidad de criterios en la edad de intervención correctiva y de selección de los casos, que puedan ser estudiados mediante ensayos clínicos con suficiente tamaño de muestra.

## II.

## MARCO TEORICO.

El síndrome de Marfán (SM) es de las siete patologías más comunes de tejido conectivo de carácter hereditario.<sup>1</sup>

Es una enfermedad principalmente autosómico dominante. La prevalencia varía de acuerdo a la bibliografía, de 1 en 3000 a 5000, y se reporta hasta 1 en 10000 habitantes en Estados Unidos de América. No tiene predominio de género. Actualmente no existen estadísticas en México.<sup>2</sup>

El gen que codifica a la proteína Fibrilina-1 se encuentra en el cromosoma 15. Por lo que la mutación en este gen afectaría las microfibrillas elásticas de la matriz extracelular, llevando a aumento en la señalización del factor transformador de crecimiento Beta 1 y 2 TGFBR1 y TGFBR2 lo cual se ha relacionado con en las diversas manifestaciones clínicas craneofaciales musculoesqueléticas, cardiovasculares y oculares.<sup>3,4</sup>

Las manifestaciones musculoesqueléticas, son muy variadas y el pectus excavatum y carinatum han sido reconocidas en la literatura desde el siglo XV.

El pectus excavatum está presente en dos tercios de los pacientes con SM lo cual se ha relacionado con incremento de metaloproteinasas, proteólisis y fragmentación de las microfibrillas<sup>6</sup>.

Dentro de la historia natural de la enfermedad después de los 12 años de edad, la deformidad empeora en un tercio de los pacientes. La preocupación estética es una causa muy común de consulta, es más frecuente en el género femenino y en la segunda década de la vida<sup>7-8</sup>.

Cuadro clínico:

La gran mayoría de sujetos con deformidades leves son asintomáticos, mientras que en casos de deformidad grave los síntomas más comunes son intolerancia al ejercicio, baja resistencia, disnea de esfuerzo, dolor torácico y palpitaciones<sup>9</sup>. La evaluación en esos casos en donde demostramos que presentan compresión pulmonar o cardíaca ya sea por tomografía de tórax, o mediante resonancia magnética se debe complementar con pruebas de función respiratoria y/o ecocardiograma dependiendo del caso.

En el examen físico de estos pacientes es más fiable la evaluación cuantitativa a través de tomografía de tórax, en comparación con cualitativa. Se debe valorar la severidad de la depresión esternal y otras malformaciones agregadas, ya que la escoliosis se presenta hasta en el 21% de los pacientes<sup>10</sup>.

En 1958 Welch y colaboradores publicaron el índice del mismo nombre en donde se evaluaba el PE en la radiografía de tórax en proyección lateral<sup>11</sup>. Por otro lado en 1987 se publicó un índice tomográfico de evaluación de severidad de PE, el cual fue usado en 33 pacientes que fueron sometidos a intervención quirúrgica de 1983 a 1985. El índice consiste en la medición del diámetro central más estrecho (A-B) entre el diámetro transversal del tórax (C-D), dando por resultado el índice de severidad de pectus o índice de Haller. El 100% de los pacientes sometidos a cirugía tenían un índice  $>3$ .<sup>25.12</sup>

Un estudio publicado de una población de 152 demostró que estos pacientes tienen 78% del valor predicho con FEV1/CFV normal, lo que demuestra un patrón restrictivo<sup>13</sup>.

La evaluación cardiaca por ecocardiograma, nos permiten determinar si existen anomalías y algunas muy relevantes a determinar en estos pacientes comprenden los siguientes parámetros.

- Ventrículo derecho: curvatura reversa de pared libre, crecimiento global y del tracto de salida, ápex circular, microaneurismas, disfunción sistólica, trabéculas prominentes, hipertrofia de banda moderadora, engrosamiento regional de la pared.
- Válvulas cardiacas: prolapso mitral o tricuspídeo
- Anomalías congénitas: Comunicación interauricular, comunicación interventricular, defectos parciales atrioventriculares.
- Otros: crecimiento de la raíz aórtica, derrame pericárdico, cresta terminalis prominente y compresión de vena cava inferior<sup>14</sup>.

La resonancia magnética cardiaca es otra forma de evaluar la función cardiaca en el PE, en un estudio donde se evaluó la deformidad torácica en un grupo de 220 pacientes se encontró que estos pacientes pueden tener: Compresión del ventrículo derecho (VD) en 95%, 19% con FEVI 50% , sin diferencia de los índices o compresión asociada con disfunción del VD<sup>15</sup>.

Por lo tanto las indicaciones quirúrgicas de reparación de pectus excavatum según Robert Kelly publicado en Seminars in Pediatric Surgery en 2008, menciona que se debe intervenir quirúrgicamente a todos aquellos pacientes que presenten 2 o mas de los siguientes criterios:

- TC de tórax que muestre compresión cardiaca/pulmonar o ambas y un índice TC de 3.25 o mayor.

- Evaluación cardiológica que demuestre compresión cardíaca, desplazamiento, prolapso de la válvula mitral, soplos, o trastornos del sistema de conducción.
- Estudios de función pulmonar que muestren neumopatía restrictiva u obstructiva
- Reparación previa fallida.

Mientras que las indicaciones y guías de reparación de pectus excavatum de Frazier Frantz agregan en el 2011 la progresión de la deformidad con la edad en asociación con síntomas fisiológicos (pe.- disnea, intolerancia al ejercicio, palpitaciones, y dolor precordial).

En aquellos pacientes con indicación quirúrgica Donald Nuss implementó en 1997 un procedimiento para los portadores de PE en la Asociación Americana de Cirugía Pediátrica en donde aparte de fractura costal y esternal, uso barras de metal para empujar el esternón a su posición<sup>16</sup>.

Se comparó el procedimiento de Nuss modificado vs Nuss tradicional en 132 pacientes con PE, en donde se encontró menor tiempo de hospitalización, tiempo quirúrgico y hemorragia intraoperatoria en el primero<sup>17</sup>.

En el seguimiento postquirúrgico con tomografía de tórax en un estudio retrospectivo realizado en Korea de 141 pacientes sometidos a procedimiento de Nuss, se encontró aumento significativa de los diámetros de articulaciones manubrioesternal y xifoesternal, así como reducción del índice de severidad de pectus y diámetro transversal<sup>18</sup>.

Un estudio retrospectivo japonés de 124 pacientes en donde se evaluó con espirometría el % de capacidad vital(%CV) prequirúrgico, postquirúrgico y antes de remover barras en pacientes mayores de 11 años demostró en cambio de 96.1+-16.9, 84.2+-18.7 y 86.9+-16.7, respectivamente. Mientras que los valores de

%CV en el grupo de 8 a 10 años de edad fue mayor pre y post retiro de barras que en mayores de 11 años (P= 0.002 y P=0.011)<sup>19</sup>.

En cuanto a la función cardíaca, un estudio retrospectivo realizado en la clínica Mayo en 272 pacientes del año 2011 al 2014 encontró un incremento de la presión arterial de 106.1 a 122, dimensiones de la aurícula derecha de 3.34 a 3.84 y del anillo tricuspídeo de 2.45 a 2.71 con una  $p < 0.0001$ . Así como disminución del strain del VD -13.5 a -16.7 y del VI de -18.7 a -23.5 con una  $P < 0.0001$ .<sup>20</sup>

Se evaluaron 11 pacientes, en donde reportan que la VO<sub>2</sub> máxima disminuyó de 35.6 +/- 1.5 a 29.1 +/- 11.9 L/kg/min. Así como una mejoría del volumen latido de 61.6 +/- 25 a 7.5 +/- 23 mL con  $p < 0.05$ .<sup>21</sup>

Robert Kelly Jr contactó a pacientes sometidos a procedimiento de Nuss del año 2004 al 2009, aplicó el Pectus Excavatum Evaluation Questionnaire tanto a ellos como a los padres. Recibiendo 191 cuestionarios resueltos, ocupando el 31% de los pacientes y 13% de los padres. Encontró que solo 36 persistían con un problema médico postquirúrgico, solo el 2.6% relacionado con el procedimiento. Se encontraron resultados satisfactorios tanto psicosociales y físicos del 51 al 97% de los pacientes dependiendo de la variable evaluada.<sup>22</sup>

Dentro de las complicaciones más frecuentes reportadas en un estudio en Estados Unidos de América de 2378 pacientes, reportó desplazamiento de la barra con una disminución a 1%, alergia al níquel (2.8%), infección de sitio quirúrgico (1.4%), hemotórax (0.6%).<sup>23</sup> En una serie se reporta como complicación recurrencia de 0.6% posterior a retiro de barras.<sup>24</sup>

Las sugerencias son claras para intervenir una deformidad torácica, sin embargo hay controversia con los resultados obtenidos en las diversas series, en donde

podría concluirse que hay mejora de tolerancia al ejercicio y psicosociales principalmente aunque por otro lado es reconocido que en estos procedimientos pueden presentarse efectos adversos.

Evaluar los resultados en una serie de casos con compresión torácica importante y con desplazamiento de cavidad cardiaca sometidos o no a la intervención correctiva con instalación de barras de Nuss puede dar datos de importancia por lo que nuestro objetivo en este estudio es analizar el impacto clínico del pectus excavatum pre y postquirúrgico en pacientes con síndrome de Marfán sometidos a corrección de la deformidad mediante barras de Nuss.

### III. JUSTIFICACIÓN Y PROBLEMA

---

**Magnitud:** La prevalencia de la deformidad torácica, aunque es baja es progresiva y conlleva a que en estos pacientes desarrollan cambios estructurales musculoesqueléticos a nivel de columna vertebral, acetábulo y los cambios funcionales a nivel pulmonar y cardiovascular. Aun sin considerar otras alteraciones psicosociales que manifiestan durante su infancia y adolescencia por lo tanto en estos casos se requiere evaluar con atención especializada.

**Trascendencia:** En las últimas dos décadas durante la valoración de estos pacientes se ha dado una mejor solución a través del problema a través de la cirugía correctiva de NUSS entre otras y aunque esto se ha relacionado con algunos efectos desfavorables. La corrección de la deformidad torácica ha sido propuesta para mejorar condiciones muy diversas dentro de las cuales destacan las pulmonares cardíacas y de mejor tolerancia al ejercicio.

**Vulnerabilidad:** En la actualidad, la piedra angular del manejo de la deformidad torácica incluye la prevención mediante el manejo de soporte temprano de la corrección ya que se ha demostrado que tienen mejor aceptación cuando esta se realiza antes de la adolescencia. La identificación del problema a través del estudio apropiado del índice de Haller por los diversos de métodos de imagen de vanguardia y pruebas respiratorias pueden mejorar el pronóstico de este grupo de enfermos.

**Viabilidad:** El estudio actual se llevó a cabo en el Instituto con la colaboración de un cirujano de tórax con aportación altruista en el manejo correctivo de estos pacientes y para la realización del presente estudio se cumplió con los mayores estándares de calidad a nivel mundial.

#### IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

---

Existe un desconocimiento de lo que implica la presencia de la deformidad torácica en SM y aunque la prevalencia de ella aparentemente es baja los pacientes con SM que ingresan al instituto independientemente a la causa (médica, quirúrgico o con cuidados especiales) tienen este problema anatómico el cual es posible que influya en la mortalidad sobre todo en aquellos que desarrollan dilatación y/o disección aórtica al mismo tiempo.

En muchos de ellos además de la complicación cardiovascular tienen deformidad torácica, y en un gran porcentaje de ellos no tuvieron la oportunidad de haber sido evaluados si requerían del manejo preventivo oportuno.

Por lo tanto creemos que la identificación temprana de ellos parece fundamental, ya que en algunos casos que presentan pecho excavado con índice de Haller grave y presentan dilatación aórtica y/o complicación valvular, hace más compleja la decisión del manejo, ya sea en la edad adulta o en la infancia.

En cuanto al tratamiento correctivo oportuno parece no tener la importancia que se requiere durante la niñez y es en esa etapa etaria donde se debiera definir si se requiere de corrección, y aunque, en la actualidad existe controversia sobre el tiempo ideal para la intervención ya que no se ha logrado identificar aquellos pacientes que teniendo deformidad torácica desarrollaran una dilatación o disección aórtica severa o disfunción valvular.

La intervención terapéutica correctiva de la deformidad torácica en la actualidad ha demostrado solucionar un problema estructural anatómico y aunque no se sabe si esto tiene de forma más certera mejoría en los desenlaces, los pa-

cientes intervenidos de la deformidad torácica les mejora tolerancia al ejercicio lo cual en si mismo a un mayor estado cardiovascular y por otro lado hay evidencias de mejora del estado emocional. Por lo que conocer las implicaciones que tiene el manejo correctivo del tórax es fundamental para determinar a futuro las conveniencias de intervenir o no.

## **V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

---

¿El estudio del impacto clínico pre y postquirúrgico de pacientes con SM llevados a corrección de la deformidad torácica, pectus excavatum permitirá establecer que impacto clínico tiene sobre el compromiso cardiovascular y respiratorio de estos pacientes?

## **VI. OBJETIVOS**

---

### **Objetivo General**

- Objetivo del estudio: Analizar el impacto clínico del pectus excavatum pre y postquirúrgico en pacientes con síndrome de Marfán sometidos a corrección de la deformidad mediante barras de Nuss.

### **Objetivos Específicos**

- Evaluar la incidencia de complicaciones.
- Evaluar la mejoría de tolerancia al ejercicio en los pacientes con SM operados con barras de NUSS
- Evaluar la capacidad vital pre y postcirugía.
- Evaluar el tipo de compresión cardíaca y pulmonar
- Evaluar si hubo progresión de la deformidad torácica.
- Evaluar el estado postquirúrgico

---

## VII. HIPÓTESIS

---

### **Hipótesis de trabajo (H1)**

El procedimiento de Nuss mejora la función cardiovascular y respiratoria en pacientes con síndrome de Marfán portadores de pectus excavatum.

### **Hipótesis Nula (H0)**

No existe impacto del procedimiento de Nuss en la función cardiovascular y respiratoria en pacientes con síndrome de Marfán portadores de pectus excavatum.

## VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

---

### ***Diseño***

Estudio de serie de casos observacional, comparativo y descriptivo

### ***Lugar y duración***

Se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chavez” durante un periodo de 7 años (2011-2018).

### ***Universo del estudio***

Se incluyeron pacientes sometidos a sesión medico quirúrgica que habían sido evaluados mediante tomografía o resonancia magnética y ecocardiograma.

### ***Tiempo de Estudio***

#### ***Unidades de observación – participantes***

##### **Criterios de inclusión**

1. Pacientes que presentaran índice de Haller mayor a 3.2
2. Que presentaran compresión cardíaca y alteración de pruebas respiratorias.
3. Cualquier edad
4. Ambos géneros.
5. Consentimiento Informado.

##### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes ya intervenidos de corrección torácica mediante otro método.
2. Pacientes en falla renal o comorbilidades como diabetes
3. Pacientes con infección.
4. Pacientes con cáncer.
5. Embarazadas.

## VARIABLES ESTUDIADAS.

Variable	Significado	Tipo	Manera de calificarla
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Numeraria	1 al 100
Genero	Conjunto de personas o cosas que tienen características generales comunes	Dicotomica	1. Mujer 2. Hombre
Talla	Estatura de una persona.	Numeraria	1 al 100
Peso	Medida de esta propiedad de los cuerpos.	Numeraria	1. Si 2. No
IMC	División de los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros	Numeraria	1 al 100
AHF	Presencia de síndrome de Marfán en algún familiar	Dicotomica	1. Si 2. No
Ocular	Presencia de manifestaciones oculares	Dicotomica	1. Si 2. No
BT	Relación de la medición de los brazos con la talla	Dicotomica	1. Si 2. No
WM	A la prehensión de la muñeca la superposición de los dedos pulgar y meñique sobrepasa los 2 cm.	Dicotomica	1. Si 2. No
Stein-berg	Al colocar en abducción el pulgar sobrepasa el borde interno de la mano.	Dicotomica	1. Si 2. No

PE	Malformación de la pared anterior del tórax, caracterizada por una profunda depresión del esternón y alteración de las articulaciones condroesternales inferiores.	Dicotomica	1. Si 2. No
PC	Malformación de la pared anterior del tórax, caracterizada protrusión	Dicotomica	1. Si 2. No
NT	Presencia de aire en el espacio pleural	Dicotomica	1. Si 2. No
Pie cavo	Altura de arco longitudinal medial superior a lo normal	Dicotomica	1. Si 2. No
ED	Dilatación del saco dural	Dicotomica	1. Si 2. No
Prot. Acet.	desplazamiento de la pared medial y superior del acetábulo	Dicotomica	1. Si 2. No
Escoliosis	Desviación lateral de la columna vertebral.	Dicotomica	1. Si 2. No
Red. codo	Disminución de la extensión del codo < 170°	Dicotomica	1. Si 2. No
Estrías	Presencia de estrías	Dicotomica	1. Si 2. No
Miopia	Curvatura excesiva del cristalino que hace que las imágenes de los objetos se formen un poco antes de llegar a la retina.	Dicotomica	1. Si 2. No
Ghent	Puntuaje de criterios de Ghent	Numeraria	1 al 100
Nuss	Presencia de barras de Nuss	Dicotomica	1. Si 2. No

Espiro- metria	Medición de volúmenes y flujos respiratorios	Dicotomica	1. Si 2. No
Pletis- mografia	Medición de la capacidad funcional residual y la resistencia específica de la vía aérea	Dicotomica	1. Si 2. No
CVF	La máxima cantidad de aire que puede ser exhalada de manera forzada después de una inspiración máxima, o la máxima cantidad de aire que el sujeto puede expulsar, después de haber tomado la mayor cantidad de aire posible	Numeraria	1 al 100
VR	Volumen de aire que permanece en los pulmones después de una espiración máxima	Numeraria	1 al 100
VRT/ CPT	Relación entre el volumen residual y la capacidad pulmonar total	Numeraria	1 al 100
PVM	Protrusión de las valvas de la válvula mitral hacia el interior de la aurícula izquierda durante la sístole	Dicotomica	1. Si 2. No
Ao dil.	Aumento del diámetro aórtico	Dicotomica	1. Si 2. No
FACVD	Fracción de acortamiento del ventrículo derecho	Numeraria	1 al 100
VD	Diámetro de ventrículo derecho	Numeraria	1 al 100

AI	Diametro de auricula izquierda	Numeraria	1 al 100
AD	Diametro de auricula derecha	Numeraria	1 al 100
DDVI	Diametro diastolico del ventrículo izquierdo	Numeraria	1 al 100
DSVI	Diametro sistemico del ventrículo izquierdo	Numeraria	1 al 100
FEVI	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo	Numeraria	1 al 100
IM	Falta de coaptación o cierre de las valvas de la válvula mitral	Dicotomica	1. Si 2. No
PVT	Protrusión de las valvas de la válvula tricúspide hacia el interior de la aurícula derecha durante la sístole	Dicotomica	1. Si 2. No
IT	Falta de coaptación o cierre de las valvas de la válvula tricúspide	Dicotomica	1. Si 2. No
IP	Falta de coaptación o cierre de las valvas de la válvula pulmonar	Dicotomica	1. Si 2. No
PVAo	Diámetro de anillo aórtico medido en sístole	Numeraria	1 al 100
SV	Diámetro de senos de Valsalva medido en diástole	Numeraria	1 al 100
UST	Diámetro de unión sinotubular medido en diástole	Numeraria	1 al 100
AoAsc	Diámetro de aorta ascendente medido en diástole	Numeraria	1 al 100

Com- pAD	Colapso de aurícula derecha secundario a deformidad torácica.	Dicotomica	1. Si 2. No
CompV D	Colapso de ventrículo derecho secundario a deformidad torácica.	Dicotomica	1. Si 2. No
S tricus	Medición de onda S tricúspide en cm/s.	Numeraria	1 al 100
DDVD	Diámetro diastólico del ventrículo derecho	Numeraria	1 al 100
DSVD	Diámetro sistólico del ventrículo derecho	Numeraria	1 al 100
Dil VD	Presencia de dilatación del ventrículo derecho	Dicotomica	1. Si 2. No
TAP	Medición del tronco de la arteria pulmonar	Numeraria	1 al 100
IH	Relación del diámetro transversal y el diámetro anteroposterior del tórax	Numeraria	1 al 100
Engros VD	Pared libre del ventrículo derecho > 5 mm.	Dicotomica	1. Si 2. No

## RESULTADOS:

Un total de 14 pacientes fueron estudiados. Dos pacientes tuvieron pectus carinatum y 12 excavatum. Las que tuvieron excavatum fueron mujeres. Los datos demográficos se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Características demográficas de pacientes con pectus excavatum.

	Total n=14 (100%)	Sin cirugía NUSS n=6	Con cirugía NUSS n=8
<b>Edad</b>	23 (13-36)	24 (18-32)	22 (13 -36)
<b>Hombres</b>	12 (86%)	4 (33 %)	8 (66%)
<b>Mujeres</b>	2 (14%)	2 (14%)	0
<b>IMC</b>	20 (14-26)	22 (18-26)	20 (14-24)
<b>Colesterol total</b>	142 (119-175)	136(128-175	145 (119.170)
<b>Triglicéridos</b>	88 (61-158)	85 (60-96)	94 (71-159)
<b>HDL-C</b>	42 (31-69)	42 (34-69)	77 (52-128)
<b>LDL</b>	78 (52-128)	78 (52-129)	78 (60-112)
<b>Calcio</b>	9.2 (8-10.07)	9.1 (9-9.85	9.3 (8-10.07)
<b>Índice de Haller</b>	5.1 (3.1-50)	4 (3.1-50)	5.9 (3.5-32)

En cuanto a esta serie de 14 pacientes con enfermedad del tejido conectivo solo 9 (64%) cumplían con 2 o > criterios que permitían clasificarlos como SM pero 5(36%) no tenían suficientes criterios para clasificarlos es decir en ellos no había el antecedente familiar, no tenían luxación de cristalino y no tenían dilatación aor-tica, y en cuanto a la determinación genómica del gen de FBN-1 no se hizo.

**Tabla 2 Frecuencias de los datos clínicos de todos los pacientes incluidos en esta serie**

<b>Criterios</b>	<b>Número de casos</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>AHF</b>	7/14	50%
<b>Oftalmológico.</b>		
• Sin lesión ocular	6	(43)
• Miopía	3	(21)
• Luxación del cristalino	5	(36)
<b>Cardiovascular.</b>		
• Dilatación	3	(21)
• Prolapso valvular mitral	4	(29)

---

## Score sistémico

• <b>Steinberg Walker Murdock</b>	10	(71)
• <b>Pectus excavatum</b>	11	(86)
• <b>Pectus carinatum</b>	2	(14)
• <b>Pie cavo</b>	10	(71)
• <b>Ectasia dural</b>	9	(64)
• <b>Pneumotorax</b>	0	(0)
• <b>Protrusion acetabular</b>	1	(7)
• <b>Escoliosis</b>	10	(71)
• <b>Reducción del codo</b>	2	(14)
• <b>Rasgos faciales</b>	7	(7)
• <b>Estrias</b>	2	(14)
• <b>Miopia</b>	2	(14)
• <b>Prolapso valvular</b>	4	(29)
	4	(29)

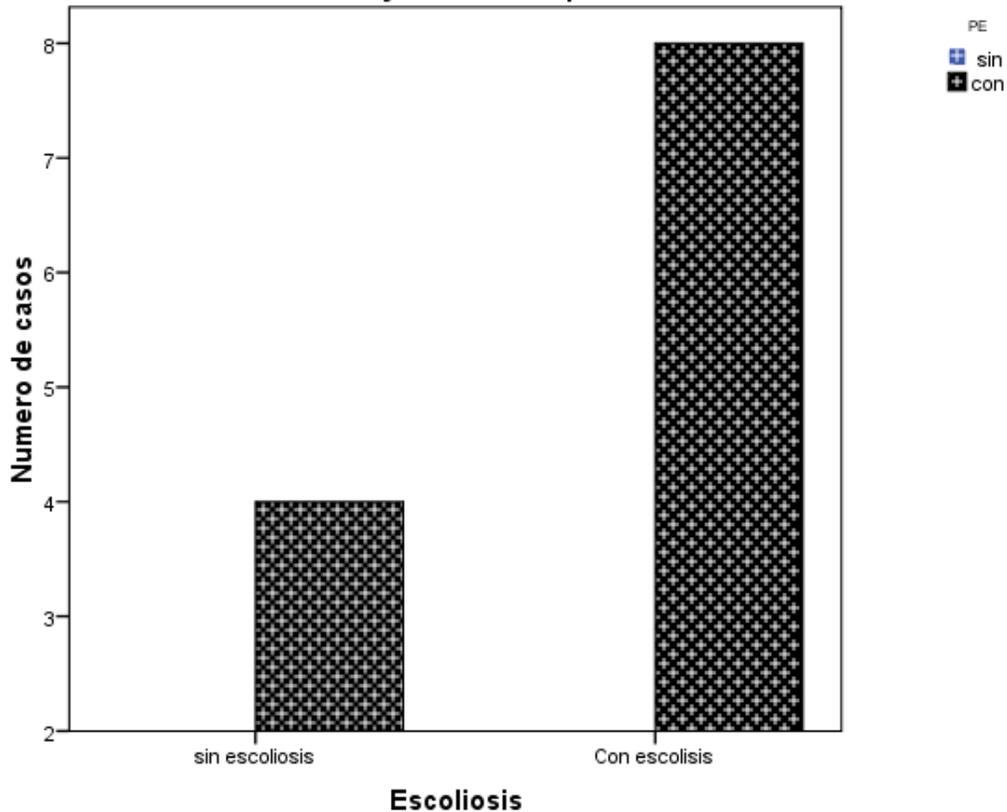
---

En cuanto a los criterios de Ghent los porcentajes de cada uno de los parámetros se muestran en la Tabla 2.

El 71% de los pacientes tuvo escoliosis y se encontró que de los 11 que presentaron pectus excavatum 8 tenían la escoliosis. Ver grafico 1.

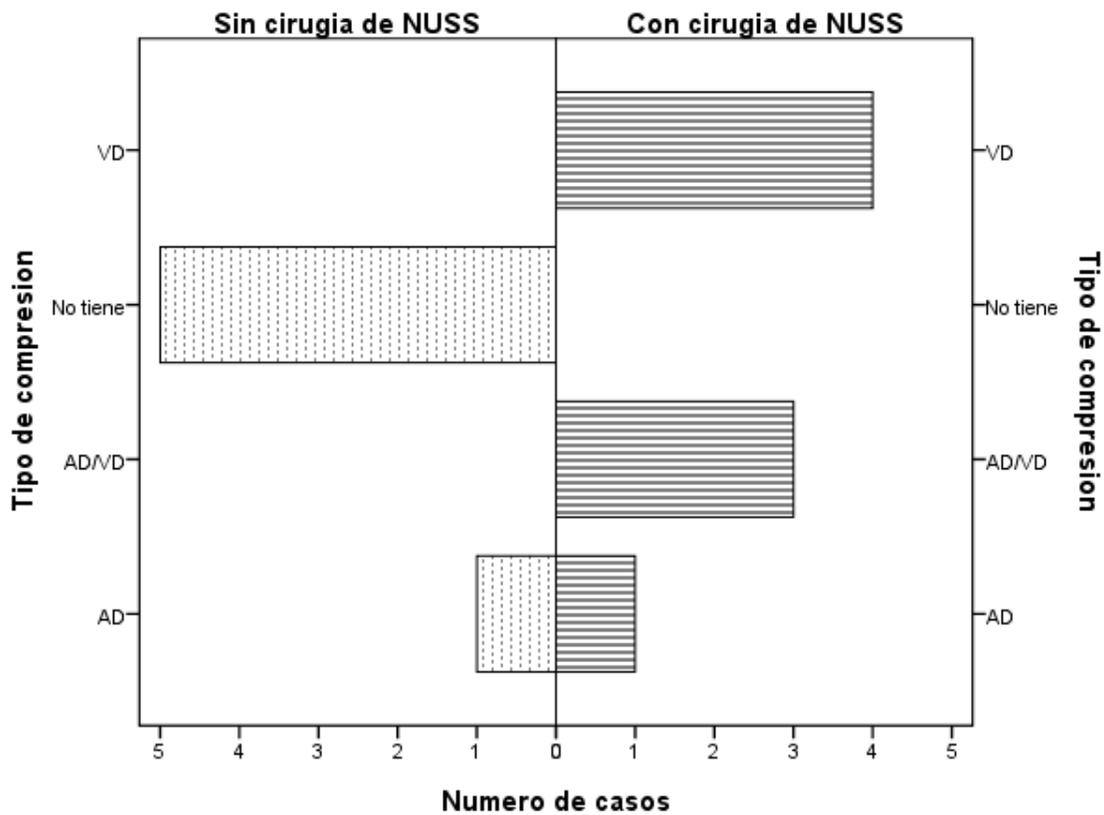
Grafico 1

Frecuencia de casos de pacientes con síndrome de Marfan que tenían pectus excavatum y carinatum que fueron escoliosis



Se encontró en el grupo en general que la deformidad torácica condicionaba compresión o desplazamiento de cavidades y hubo 5 casos sin evidencia de desplazamiento o compresión de estructuras cardíacas.

De los que presentaron pectus excavatum 2(14%) tuvieron compresión de aurícula derecha, 4(29%) del ventrículo derecho y 3 (21%) de aurícula derecha. De los casos que no han sido operados solo uno que tenía el índice de Haller de 24 presentaba desplazamiento de cavidades cardíacas y compresión de la aurícula derecha. La distribución se muestra en el gráfico 2.



Un total de 8 pacientes fueron intervenidos con corrección de NUSS de los cuales 3 tenían más de dos criterios de Ghent, y en 5 solo se encontró que cumplían con un criterio, y en ellos no se pudo demostrar el antecedente familiar de la enfermedad por lo cual el estudio genómico es indispensable para su correcta clasificación.

Uno de los pacientes intervenidos con las barras tenía 32 años no tuvo dilatación pero tuvo insuficiencia mitral grave por lo cual fue necesario instalar las barras de NUSS y posteriormente ser intervenido con cambio valvular mitral por válvula mecánica St. Jude Masters 33.

Los pacientes a los cuales se le realizo la corrección de la deformidad torácica con barras de NUSS, presentaban compresión de estructuras cardiacas ya sea de aurícula o de ventrículo o de ambos, razón por lo que en base a los criterios de intervención en la literatura debe considerarse la corrección.

En la tabla 3 se muestran los 8 pacientes intervenidos y el tipo de compresión de estructuras cardiacas de los cuales todos tenían desplazamiento del corazón hacia el lado izquierdo.

**Tabla 3 . Pacientes a los cuales se les instalaron Barras de NUSS y Criterios de Ghent.**

	Genero	Edad	Haller	AHF	Ocular	Cardiovascular Dilatación/Disección	Score sistémico Total, pun- taje	Total, criterios	Compresión
<b>1</b>	H	23	32.5	SI	NO	Dilatación	10	3	AD/VD
<b>2</b>	H	21	3.6	NO	NO	NO	8	1	VD
<b>3</b>	H	14	3.5	NO	NO	NO	7	1	VD
<b>4</b>	H	9	5.9	NO	NO	NO	7	1	VD
<b>5</b>	H	32	9.5	NO	SI	NO	7	2	AD/VD
<b>6</b>	H	16	9.0	SI	NO	NO	10	2	VD
<b>7</b>	H	28	5.6	NO	NO	NO	9	1	AD/VD
<b>8</b>	H	22	6.0	NO	NO	NO	7	1	AD

**AD= Aurícula derecha. VD= Ventrículo derecho**

El promedio global de CVF en estos pacientes fue de  $75 \pm 17$ , VR  $74 \pm 58$ , VR/CPT  $157 \pm 48$ , y aunque no hubo diferencias estadísticas se aprecia el cambio postquirúrgico, esto se muestra en el gráfico 3 y 4.

Grafico 3

**Evaluación de la CVF en pacientes operados con barras de NUSS analisis pre y posterior a la intervención**

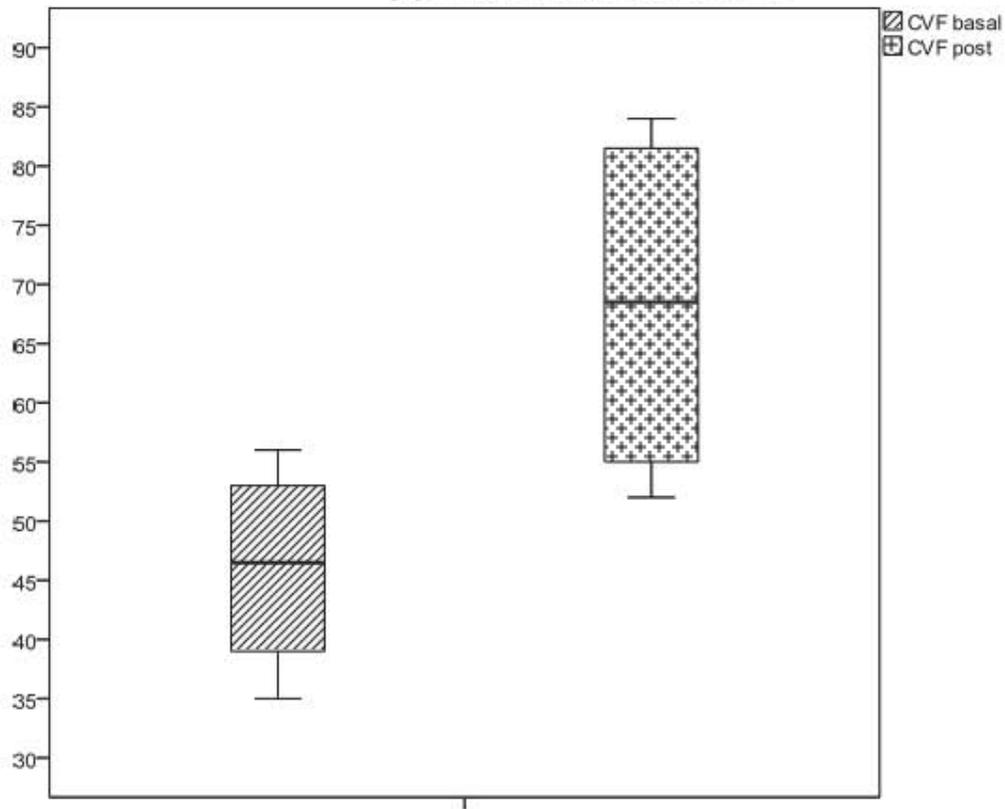
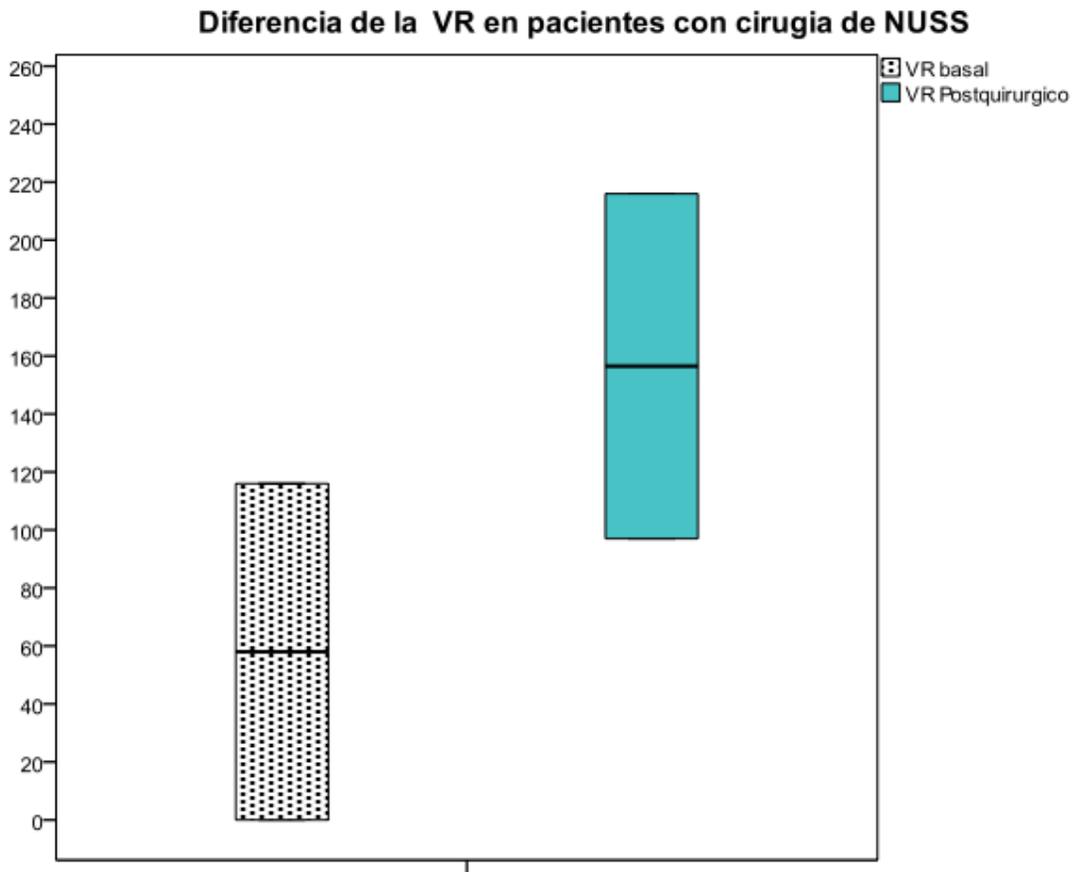


Grafico 4

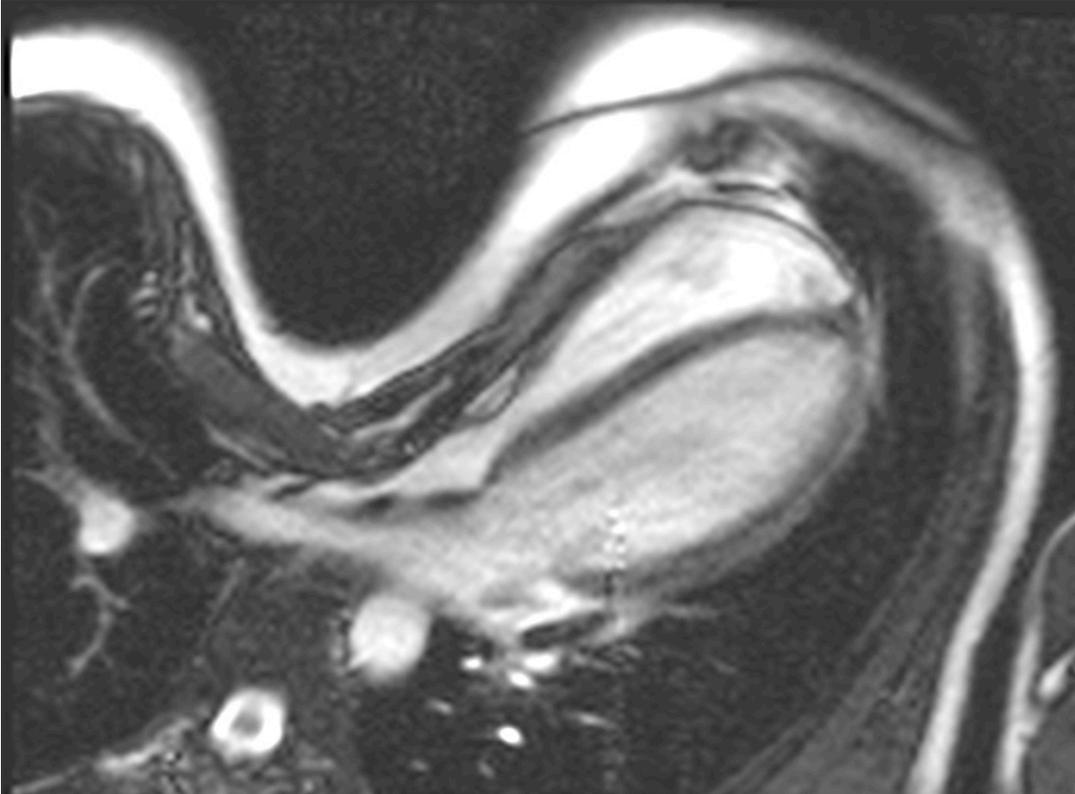


En la Tabla 4 índice de Haller en los no operados persiste sin cambios relevantes sin embargo es importante mencionar que en los quirúrgicos pudo evaluarse la evolución del índice de Haller en uno de los pacientes con pecho excavado y es un caso representativo de cómo este hundimiento se incrementa con el tiempo, esto se muestra en Tabla 3. Cabe mencionar que el paciente fue intervenido el 22/01/2015 y la RM previa mostraba un índice de Haller de 32, lo cual con la cirugía corrigió a 26 lo cual se muestra en la resonancia de 2018.

<b>Tabla 4</b> Estado evolutivo del Índice de Haller y de los diámetros aórticos en el paciente intervenido mediante barras de NUSS						
	06/09/2007	05/08/2009	28/07/2010	16/07/2012	12/01/2015	11/96/2018
Índice de Haller	9	10	17.2	18.77	32	26
Plano valvular aórtico	21	24	22	22	27	27
Seno de Valsalva	26	35	34	38	43	44
Porción Sino tubular	20	27	29	30	32	31
Aorta ascendente	25	26	25	25	27	25
Aorta descendente	18	21	22	22	21	24
Aort diafragmática	17	19	18	18	18	18

La imagen 1 obtenida mediante resonancia magnética de este paciente permite apreciar el cambio evolutivo previo a la cirugía., en donde es evidente el desplazamiento de cavidades cardiacas la izquierda y permite ver la compresión de aurícula y ventrículo derecho., además de que había cambios en la función respiratoria. La sintomatología principal fue la intolerancia al ejercicio. Actualmente se encuentra programado para la cirugía electiva de la dilatación aórtica.

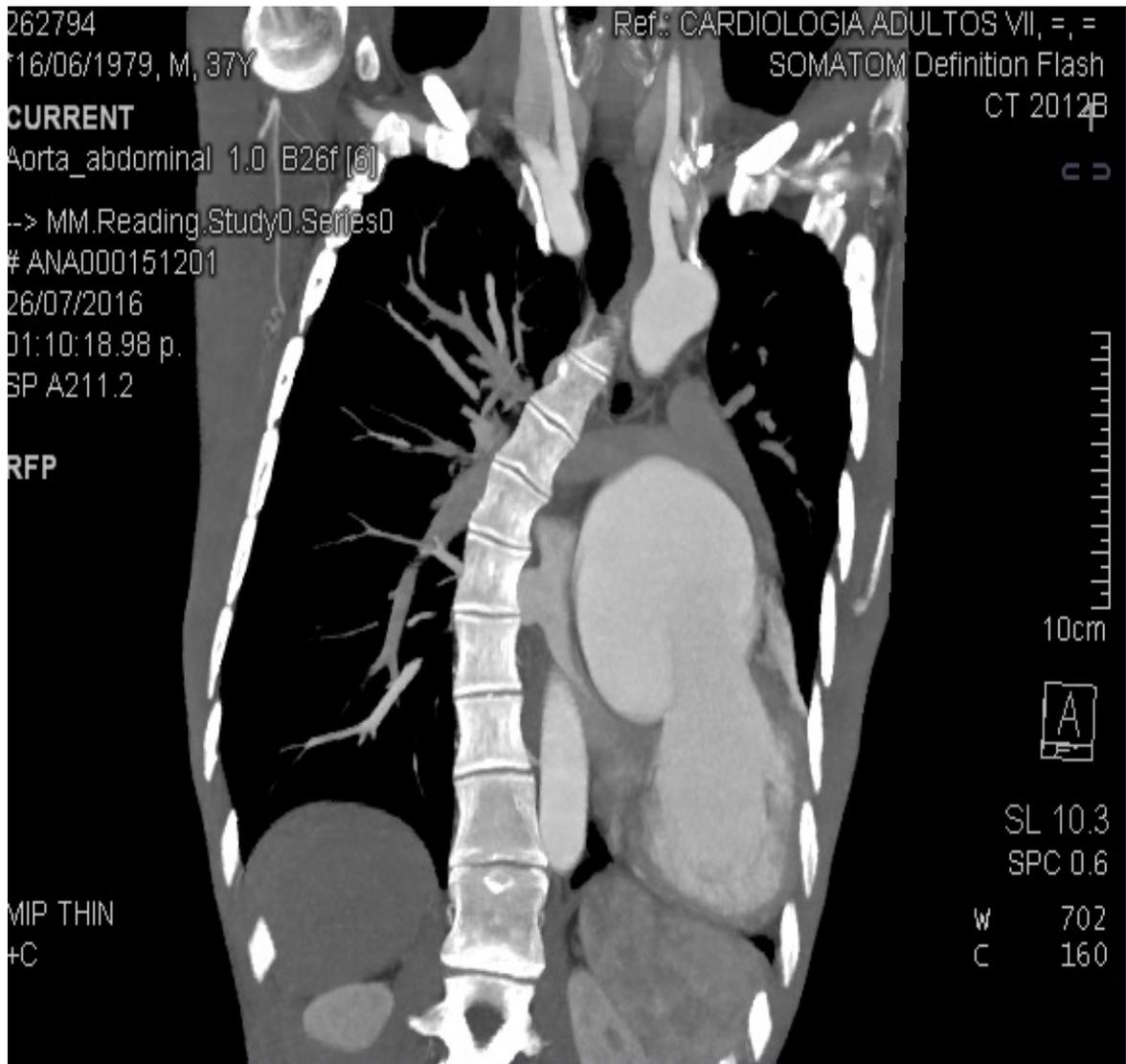
Imagen 1



Hay un ejemplo de los pacientes no operados en los cuales se muestra la impresionante evolución del pectus excavatum con diámetro mayor a 50 mm y la compresión acompañada de escoliosis, en donde la aorta se encontraba dilatada con diámetros de 80 ms y con disección aórtica . El paciente debido al riesgo explicado prefirió su alta aceptando la evolución natural del padecimiento. Imagen 2 y 3



Imagen 3

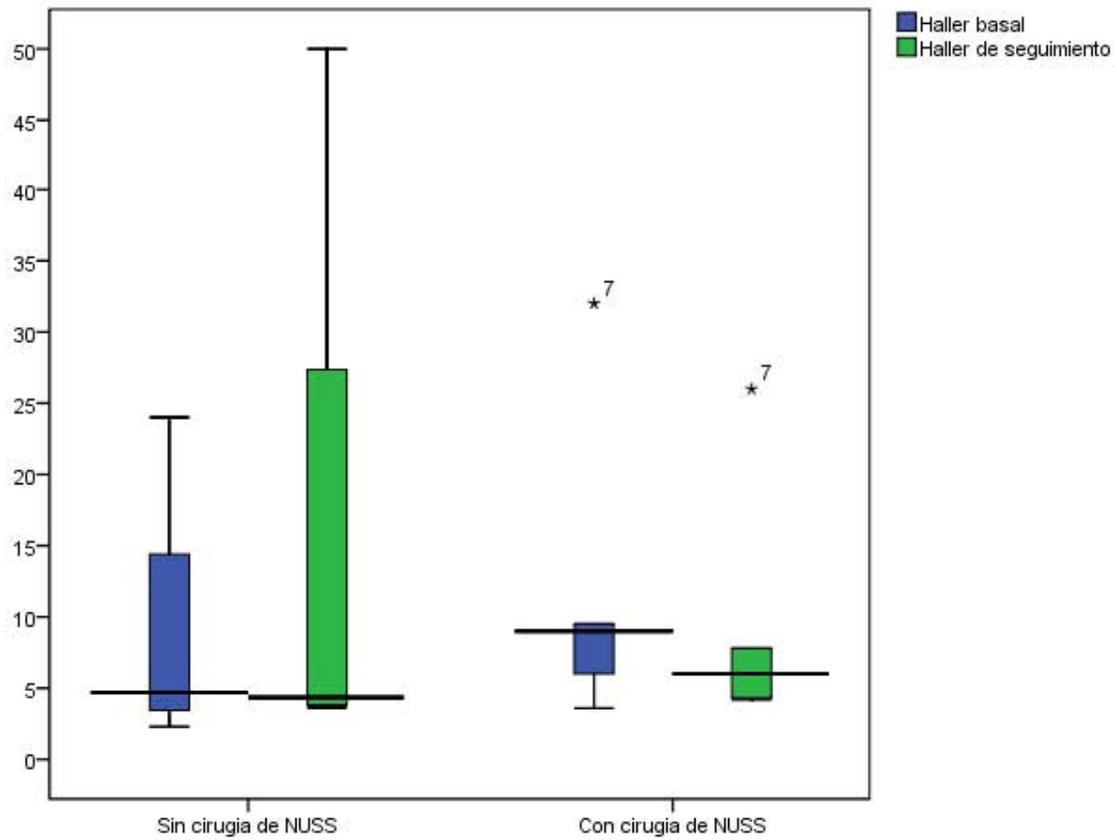


De los pacientes no operados y los intervenidos con barras de NUSS fueron un total de 4 y 5 respectivamente y podemos ver en la Tabla 5 los cambios en general de la delta entre la medición del primer índice de Haller y del segundo, en donde a pesar de que no se encontró diferencia estadística por la poca muestra se puede observar como hay incremento del índice de Haller en los pacientes no operados y como después de la intervención este disminuye. Ver gráfico 3

<b>Tabla 5</b> Que muestra la diferencia del índice de Haller entre pacientes intervenidos y no intervenidos					
Condicion		Media	N	Desviación es-	Error
No operados	Haller	8.9250	4	10.11381	5.05691
	Haller2	15.58	4	22.948	11.474
Operados	Haller	12.0200	5	11.42156	5.10788
	Haller2	9.66	5	9.252	4.138

Gráfico 3

Gráfico que muestra los cambios evolutivos del índice de haller en pacientes no intervenidos e intervenidos con barras de NUSS



Los parámetros ecocardiográficos de los pacientes en su evaluación de ingreso se muestran en Tabla 6.

**Tabla 6. Que muestra los promedios de los parámetros ecocardiográficos.**

<b>1er Eco al ingreso</b>	<b>Pacientes no intervenidos</b>	<b>Pacientes intervenidos Postcirugía NUSS</b>
<b>DDVI</b>	45 ± 39	39 ± 19
<b>DSVI</b>	30 ± 5	26 ± 3
<b>FACVD</b>	34.33±	51.33
<b>AD</b>	44.37	29.21±9.7
<b>FEVI</b>	62.67 ± 4.6	63.88 ± 6.1
<b>Insuficiencia mitral</b>	3 (50)	3 (38)
<b>Insuficiencia tricúspidea</b>	2 (33)	1 (13)
<b>Insuficiencia pulmonar</b>	1 (17)	0

## **DISCUSION:**

En nuestra serie de 14 casos (8 intervenidos a procedimiento de Nuss) encontramos que dentro de los criterios de Ghent, el 50% cumplía con los antecedentes heredofamiliares del síndrome, mientras que Chiu reportó en 2014 sólo en el 25% de los casos eran esporádicos, mismo porcentaje reportado por Limpscomb en 1996 en una población de 40 niños en Manchester. Por otro lado Nuss comentó que solo el 40% tiene historia familiar<sup>42</sup>. lo que podría traducir una mayor mutación de novo en otros países<sup>25-26</sup>. Esto nos obligaría de no contar con otro criterio mayor a confirmar el diagnóstico con la mutación del gen FBN-1 lo cual ya fue incluido en los criterios de Ghent desde 1996.<sup>42</sup>

Del total de pacientes 2(14%) presentaron prolapso valvular mitral (PMV) con insuficiencia mitral (IM) severa, de los cuales uno (7%) fue sometido a cambio valvular mitral (CVM). En un estudio de 3491 pacientes, se reportó una prevalencia de PVM ocurre entre 4% y 13.7% en hombres y mujeres de 20 a 40 años, respectivamente 27, lo cual contrasta con el 4% reportado por Wilcken en 100 mujeres australianas en 1988.<sup>28</sup>

Sisk en 1983 encontró dilatación aórtica y prolapso mitral en el 100% de su serie de 13 casos<sup>29</sup>. Mientras que por otro lado Brown en 1975 reportó que el 40% de sus pacientes no tenían dilatación y un 9% sin prolapso valvular mitral.<sup>30</sup>

Se reporta un riesgo acumulado bajo en pacientes menores de 50 años, aunque a los 70 años el 11% de los hombres y 6% de mujeres con PVM requieren CVM.<sup>31</sup>

El 64% de nuestra serie presento compresión de cavidades derechas por la anomalía torácica. Oezcan en 2012 publico un serie de 18 pacientes con un índice

de Haller promedio de 4.7 y encontró prolapso tricuspídeo en 28%, anomalías de la movilidad de VD en 28% y disfunción sistólica de VD en 11%<sup>32</sup>. Li y cols reportaron en un estudio de 210 pacientes en Cincinnati con un IH media de  $6.0 \pm 3.8$  que el 60% presentó compresión de VD con 19% de disfunción sistólica.<sup>33</sup>

Tang 2011 no encontró cambios significativos de los volúmenes, ni función del ventrículo derecho<sup>34</sup>.

Coln y cols en 2006 publicó un estudio de 128 pacientes en donde se realizó ecocardiograma de control de 3 meses a 2 años postoperatorios. Se documentó compresión de cavidades derechas en 117 vs 0, PVM 23 vs 7, IM 29 vs 1, IT 3 vs 0, en pacientes estado preoperatorio y postoperatorio respectivamente<sup>35</sup>.

En nuestro seguimiento en la pletismografía postoperatorio encontramos mejoría tanto en la CVF y VR, aunque no estadísticamente significativo y esto puede deberse al poco número de casos incluidos. Por otro lado, Singalet reportó en 2003 reducción significativa de la CVF y mejoría del volumen latido. Mientras que Borowitz y cols no encontró cambio en la función pulmonar a 12 meses.<sup>21,37</sup>. Bawazir realizó un estudio en 48 pacientes en Canadá, en donde encontró un cambio en CVF de 88.6% hasta 85.5% posterior al retiro de barras, así también reportó un cambio significativo en el volumen latido e índice cardiaco de  $69.9 \pm 3.6$  a  $85.9 \pm 7.0$  posterior a retiro de barras. Tang no encontró diferencias significativas en CVF. <sup>38,34</sup>.

En nuestra serie se encontró mejoría del patrón restrictivo en la pletismografía postquirúrgica en valores de volumen residual y capacidad vital forzada, aunque no estadísticamente significativo. Mientras que Morshuis y cols publicaron en

1994, un estudio de 152 pacientes sometidos a corrección quirúrgica de PE, con seguimiento medio 8.1+-3.6 años. En donde encontró mejoría de la CVF de 83.7+-12.3 a 73.8+-12.1, VR 104.6+-29.5 vs 83.5+-20.1 con P=0.0001.<sup>39</sup>

En cuanto al caso del paciente con índice de Haller de 32 con dilatación aórtica y disección, los pacientes portadores de síndrome de Marfán sin tratamiento, la aorta tiende a aumentar la rigidez, esto relacionado con mayores desenlaces adversos. La historia natural de la dilatación y/o disección aórtica (DAo) no está bien definida. En el registro GenTAC con seguimiento a 3.6 años de 423 pacientes, el 1.6% presentó DAo.<sup>40</sup>

La sobrevida en paciente no sometidos a reparación quirúrgica a 5 años (84%) y a 20 años (61%). La edad media de muerte es 35 años y las principales causas son: síndromes aórticos (48%), muerte súbita e insuficiencia cardiaca (13%), infarto del miocardio (10%) y otras (16%), dentro de las cuales no se reportan relacionadas con malformaciones músculo esqueléticas<sup>41</sup>.

La progresión del PE durante la pubertad puede ser súbito, por lo que debe ser reconocido a tiempo por el cirujano, ya que una malformación leve puede convertirse a severa en 6 a 12 meses<sup>42</sup>.

Aún no hay evidencia suficiente en cuanto a la historia natural de la dilatación aórtica en relación a la progresión y evolución del pectus excavatum.

## CONCLUSIONES:

El procedimiento de Nuss en pacientes con pectus excavatum asociado a síndrome de Marfán mejora la función cardiovascular caracterizada por compresión de cavidades derechas, disminuye el prolapso e insuficiencia valvular, disminuye la capacidad vital forzada y el volumen espirado en el primer segundo, lo cual se manifiesta con mayor tolerancia al ejercicio y clase funcional.

Con esta serie de casos podemos concluir la importancia de la confirmación diagnóstica oportuna, para corrección antes de la pubertad, aunque requieren de uniformidad de criterios en la edad de intervención correctiva y de selección de los casos, que puedan ser estudiados mediante ensayos clínicos con suficiente tamaño de muestra.

Ya que la evidencia es muy controversial en cuanto a si mejoran o no los parámetros cardiopulmonares, ventaja sobre un procedimiento y el tiempo idóneo para intervenirlo, se demostró la ausencia de compresión de cavidades, sin arritmias con mejoría de síntomas psicológicos y orgánicos.

Las diferencias entre las diversas series parecen más relacionadas a la no uniformidad de los criterios para normar el tiempo de intervención correctiva de la deformidad y las consideraciones clínicas cardiovasculares y pulmonares relacionadas al tipo de deformidad torácica sí como el punto de corte exacto del índice de Haller a considerar como factor de riesgo.

Se requieren ensayos clínicos con seguimiento prolongado, en el que sean sin compresión cardíaca y/o alteración pulmonar.

## Bibliografía:

1. Pyeritz. MFS: current understanding. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6(6):595-598
2. Carlos Pineda Villaseñor, Luis M Amezcua Guerra. Síndrome de Marfan. *Archivos de Cardiología de México.* Vol. 74, Supl. 2, 60 Aniversario/Abril-Junio 2004:S482-S48.
3. Bitterman, A.D., & Sponseller, P.D. (2017). Marfan Syndrome. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 25(9), 603-609.
4. TGF- $\beta$  in the pathogenesis and prevention of disease: a matter of aneurysmic proportions. Harry C. Dietz *J Clin Invest.* 2010; 120(2) :403-406
5. J.M. Cobben et al. / *European Journal of Medical Genetics* 57 (2014) 414e417
6. Tocchioni, F., Ghionzoli, M., Messineo, A., & Romagnoli, P. (2013). Pectus excavatum and heritable disorders of the connective tissue. *Pediatric Reports*, 5(3), 15.
7. Bay V, Farthmann E, Naegele U. Unoperated funnel chest in middle and advanced age: evaluation of indications for operation. *J Pediatr Surg* 1970; 5:606.
8. Kelly RE Jr, Shamberger RC, Mellins RB, et al. Prospective multicenter study of surgical correction of pectus excavatum: design, perioperative complications, pain, and baseline pulmonary function facilitated by internet-based data collection. *J Am Coll Surg* 2007;205(2):205-16.
9. Kelly, R. E., Shamberger, R. C., Mellins, R. B., Mitchell, K. K., Lawson, M. L., Oldham, K., Moskowitz, A. B. (2007). Prospective Multicenter Study of Surgical Correction of Pectus Excavatum: Design, Perioperative Complications, Pain, and Baseline Pulmonary Function Facilitated by Internet-Based Data Collection. *Journal of the American College of Surgeons*, 205(2), 205-216.
10. Welch KJ: Satisfactory surgical correction of pectus excavatum deformity in childhood: A limited opportunity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 36:697, 1958
11. Haller, J. A., Kramer, S. S., & Lietman, S. A. (1987). Use of CT scans in selection of patients for pectus excavatum surgery: A preliminary report. *Journal of Pediatric Surgery*, 22(10), 904-906.
12. Morshuis WJ, Folgering HT, Barentsz JO, et al. Exercise cardiorespiratory function before and one year after operation for pectus excavatum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1403-9.
13. Silbiger, J.J. and Parikh, A. (2016), Pectus excavatum: echocardiographic, pathophysiologic and surgical insights. *Echocardiography*, 00: 1-6. doi: 10.1111/echo.13269.
14. Candice, YL, et al. The effect of right ventricular compression on cardiac function in pediatric pectus excavatum patients. *J Am Col Cardiology* 2017, 69 (11 suppl) 1571.
15. Kelly, ER Jr, et al. *Eur J Pediatr Surg.* 2018 Aug;28(4):304-319.
16. Meng L, Wang M. Thoracoscopy Assisted Minimally Surgery (NUSS procedure) for Pectus Excavatum vs. Novel Modified NUSS procedure - A Single-Center Retrospective Study. *Heart Surg Forum.* 2018 Sep 27;21(5):E404-E408.
17. Rha EY, y cols. Changes in thoracic cavity dimensions of pectus excavatum patients following Nuss procedure. *J Thorac Dis.* 2018 Jul;10(7):4255-4261.
18. Kuyama H, y cols. Pulmonary function in children with Pectus excavatum and post-operative changes after nuss procedure. *Pediatr Surg Int.* 2018 Oct;34(10):1099-1103.
19. Chao CJ, et al. Effects of Pectus Excavatum Repair on Right and Left Ventricular Strain. *Ann Thorac Surg.* 2018 Jan;105(1):294-301.
20. Sigalet DL, Montgomery M, Harder J. Cardiopulmonary effects of closed repair of pectus excavatum. *J Pediatr Surg.* 2003;38(3):380.

21. Kelly RE Jr, Daniel A. Outcomes, quality of life, and long-term results after pectus repair from around the globe. *Semin Pediatr Surg.* 2018 Jun;27(3):170-174.
22. Kelly RE, et al. Twenty-one years of experience with minimally invasive repair of pectus excavatum by the Nuss procedure in 1215 patients. *Ann Surg.* 2010 Dec;252(6):1072-81.
23. Park HJ, et al. Minimally invasive repair of pectus excavatum: a novel morphology-tailored, patient-specific approach. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(2):379.
24. Chiu, Hsin-Hui et al. Epidemiological Profile of Marfan Syndrome in a General Population: A National Database Study. *Mayo Clinic Proceedings*, Volume 89, Issue 1, 34 - 42.
25. Lipscomb KJ, Clayton-Smith J, Harris R. Evolving phenotype of Marfan's syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 1997;76:41-46.
26. Freed, LA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N. Engl. J. Med.* 1999. 341:1-7.
27. Wilcken, D. E., & Hickey, A. J. (1988). Lifetime risk for patients with mitral valve prolapse of developing severe valve regurgitation requiring surgery. *Circulation*, 78(1), 10-14
28. Sisk HE, Zahka KG, Pyeritz RE. The Marfan syndrome in early childhood: analysis of 15 patients diagnosed at less than 4 years of age. *Am J Cardiol.* 1983;52(3):353-8.
29. Brown OR, DeMots H, Kloster FE, et al. Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome: an Echocardiographic study. *Circulation.* 1975;52(4):651-7.
30. Wilcken, DE, Hickey, AJ. Lifetime risk for patients with mitral valve prolapse of developing severe valve regurgitation requiring surgery. *Circulation.* 1988. 78:10-14.s
31. Oezcan, C.H. Attenhofer Jost, M. Pfyffer, C. Kellenberger, R. Jenni, C. Binggeli, A. Faeh-Gunz, B. Seifert, C. Scharf, O. Kretschmar, E.R. Valsangiacomo Buechel, Pectus excavatum: echocardiography and cardiac MRI reveal frequent pericardial effusion and right-sided heart anomalies, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 13, Issue 8, August 2012, Pages 673-679.
32. Li, C. Y., Taylor, M., Garcia, V., Brown, R., & Rattan, M. (2017). THE EFFECT OF RIGHT VENTRICULAR COMPRESSION ON CARDIAC FUNCTION IN PEDIATRIC PECTUS EXCAVATUM PATIENTS. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(11), 1571. doi:10.1016/s0735-1097(17)34960-4
33. Tang, M., Nielsen, H. H. M., Lesbo, M., Frokiaer, J., Maagaard, M., Pilegaard, H. K., & Hjortdal, V. E. (2011). Improved cardiopulmonary exercise function after modified Nuss operation for pectus excavatum. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 41(5), 1063-1067. doi:10.1093/ejcts/ezr170
34. Coln, E., Carrasco, J., & Coln, D. (2006). Demonstrating relief of cardiac compression with the Nuss minimally invasive repair for pectus excavatum. *Journal of Pediatric Surgery*, 41(4), 683-686. doi:10.1016/j.jpedsurg.2005.12.009
35. Borowitz D, Cerny F, Zallen G, Sharp J, Burke M, Gross K et al. Pulmonary function and exercise response in patients with pectus excavatum after Nuss repair. *J Pediatr Surg* 2003;38:544-7.
36. Bawazir, O. A., Montgomery, M., Harder, J., & Sigalet, D. L. (2005). Midterm evaluation of cardiopulmonary effects of closed repair for pectus excavatum. *Journal of Pediatric Surgery*, 40(5), 863-867. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.02.002
37. Morshuis, W., Folgering, H., Barentsz, J., van Lier, H., & Lacquet, L. (1994). Pulmonary Function Before Surgery for Pectus Excavatum and at Long-term Follow-up. *Chest*, 105(6), 1646-1652. doi:10.1378/chest.105.6.1646

38. Weinsaft JW, Devereux RB, Preiss LR, Feher A, Roman MJ, Basson CT, et al. Aortic dissection in patients with genetically mediated aneurysms: Incidence and predictors in the GenTAC registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2744-2754.
39. Marsalese, D. L., Moodie, D. S., Vacante, M., Lytle, B. W., Gill, C. C., Sterba, R., ... Kovacs, A. (1989). Marfan's syndrome: natural history and long-term follow-up of cardiovascular involvement. *Journal of the American College of Cardiology*, 14(2), 422-428. doi:10.1016/0735-1097(89)90197-6
40. Nuss D, Obermeyer RJ, Kelly RE Jr. Pectus excavatum from a pediatric surgeon's perspective. *Ann Cardiothorac Surg.* 2016;5(5):493-500. doi:10.21037/acs.2016.06.04.
41. Loeys, B. L., Dietz, H. C., Braverman, A. C., Callewaert, B. L., De Backer, J., Devereux, R. B., ... De Paepe, A. M. (2010). *The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome.* *Journal of Medical Genetics*, 47(7), 476-485. doi:10.1136/jmg.2009.072785