



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**“PARTICIPACION DE LA TIORREDOXINA DEPENDIENTE DE SELENIO EN LA  
FORMACION Y CRECIMIENTO DE LOS ANEURISMAS DE RAIZ AORTICA Y AORTA  
ASCENDENTE EN PACIENTES CON SINDROME DE MARFAN SOMETIDOS A  
CIRUGIA DE AORTA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO  
CHAVEZ”**

**TESIS DE POSGRADO**

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

**PRESENTA:**

**CESAR AMILCAR MORALES MARIN  
RESIDENTE DE CIRUGIA CARDIOTORACICA**

**TUTORES:**

**DRA. MARÍA ELENA SOTO LÓPEZ  
INVESTIGADORA EN CIENCIAS MEDICAS “D” SNI-II  
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGIA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA “IGNACIO CHAVEZ”**

**DR. ISRAEL PEREZ TORRES  
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MEDICAS “C” SNI- II**



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**INFORME DE LOS DIRECTORES DE TESIS**

Dr. Israel Pérez Torres, Investigador en Ciencias Médicas, Departamento de Patología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dra. María Elena Soto López, Investigadora en Ciencias Médicas, Departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

**CERTIFICAN:**

Que el Dr. César Amílcar Morales Marín, Médico Cirujano, ha realizado bajo su dirección y supervisión la Tesis titulada **"PARTICIPACION DE LA TIORREDOXINA DEPENDIENTE DE SELENIO EN LA FORMACION Y CRECIMIENTO DE LOS ANEURISMAS DE RAIZ AORTICA Y AORTA ASCENDENTE EN PACIENTES CON SINDROME DE MARFAN SOMETIDOS A CIRUGIA DE AORTA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ"** y que dicho trabajo reúne las condiciones de rigor y originalidad científica necesarias para ser presentado como tesis.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firman la presente certificación en la Ciudad de México a 2 de marzo del 2022

  
\_\_\_\_\_  
**DR. ISRAEL PÉREZ TORRES**

  
\_\_\_\_\_  
**DRA. MARIA ELENA SOTO LOPEZ**

## AUTORIZACIONES

**DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNANDEZ**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA



---

**DRA. C. M. MARIA ELENA SOTO LOPEZ**

ASESOR METODOLOGICO Y ESTADISTICO DE TESIS  
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MEDICAS D  
SISTEMA NACIONAL DE INVESTIGADORES  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

---

**DR. C. M. ISRAEL PEREZ TORRES**

BIOLOGO MOLECULAR  
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MEDICAS C  
SISTEMA NACIONAL DE INVESTIGADORES  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

---

**DR. BENJAMIN IVAN HERNANDEZ MEJIA**

CIRUJANO CARIDIOTORACICO  
PROFESOR TITULAR POSGRADO EN CIRUGIA CARDIOTORACICA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

---

*A mis maestros, compañeros,  
padres y hermanos...*

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero dejar escrita mi gratitud a todas las personas e instituciones que han permitido este momento:

Lo más importante en mi vida, mi familia: mis padres, Alcibíades y Juanita; mis hermanos, Carlos Alberto y Alejandra. Gracias por su paciencia, generosidad, apoyo y respeto. Gracias a ellos todo esto ha sido posible.

A mis maestros y directores de tesis por su paciencia, tiempo y entrega durante mi formación como cirujano cardiotorácico.

Al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, mi primera casa durante los últimos cuatro años.

A mis amigos, compañeros de trabajo y familiares por hacer de estos años de los mejores de la vida.

A los pacientes, por su gran confianza, enseñanzas y motivación para ser mejor a cada día.

A la vida, por darme el privilegio de ser médico.

**“PARTICIPACION DE LA TIORREDOXINA DEPENDIENTE DE SELENIO EN LA  
FORMACION Y CRECIMIENTO DE LOS ANEURISMAS DE RAIZ AORTICA Y AORTA  
ASCENDENTE EN PACIENTES CON SINDROME DE MARFAN SOMETIDOS A  
CIRUGIA DE AORTA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO  
CHAVEZ”**

## ABREVIATURAS

<b>AG</b>	<b>Ácidos grasos</b>
AGE	Productos finales de la glucosilación avanzada
AVA	Área valvular aórtica
CEC	Circulación extracorpórea
CMLV	Células del músculo liso vascular
CVAo	Cambio valvular aórtico
DM	Diabetes Mellitus
EA	Estenosis aórtica
EACTS	Asociación Europea de Cirujanos Cardio-torácicos
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
FEVI	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HTA	Hipertensión arterial
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular
IFN- $\gamma$	Interferón gamma
IKK	Inhibidor del I $\kappa$ B quinasa
IL	Interleucina
IL-1	Interleucina-1
IL-1 $\beta$	Interleucina-1 $\beta$
IL-1RA	Antagonista del receptor IL-1
IL-4	Interleucina-4
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
IL-17	Interleucina-17
IL-17 <sup>a</sup>	Interleucina-17 <sup>a</sup>
IMC	Índice de masa corporal
ITV	Integral velocidad-tiempo
Kg	Kilogramo
LDL	Lipoproteína de baja densidad (Siglas en inglés)
LPS	Lipopolisacárido



MMP	Metaloproteasas
NF-κB	Factor nuclear-κ B
OPG	Osteoprotegerina
OR	Odds ratio
PCR	Proteína C reactiva
PCRus	Proteína C reactiva ultrasensible
PKAc	Unidad catalítica de proteína kinas A
PSAP	Presión sistólica de la arteria pulmonar
RAGE	Receptores finales la glucosilación avanzada
RANKL	Ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B
ROS	Especies de oxígeno reactivo
SMF	Síndrome de Marfan
STS score	Puntaje de la Sociedad de Cirujanos de Tórax
TAPSE	Excursión sistólica del anillo tricuspídeo (siglas en inglés)
TCA	Tiempo de coagulación activada
TG	Triglicéridos
TNF-α	Factor de necrosis tumoral-α
TRAF	Receptor TNF asociado a factores
TSVI	Tracto de salida del ventrículo izquierdo
VCAM-1	Molécula de adhesión celular vascular-1
VSMC	Célula de músculo liso vascular

# INDICE

<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>2. MARCO TEORICO.....</b>	<b>2</b>
2.1 Introduccion.....	2
2.2 Patogenia.....	3
2.3 Cuadro clínico.....	5
2.4 Criterios diagnósticos de Síndrome de Marfan.....	6
2.5 Historia Natural de la formación de aneurismas de aorta en pacientes con SMF.....	11
2.6 Indicaciones quirúrgicas de cirugía aórtica en pacientes con SMF.....	15
2.7 Evolución de la cirugía de aorta.....	17
2.8 Los pioneros de la cirugía de aorta.....	17
2.9 Técnicas quirúrgicas.....	19
2.10 Estrés oxidante y su papel en la formación de aneurismas de aorta en pacientes con SMF.....	36
2.11 El Selenio y su papel como precursor de selenoproteínas antioxidantes.....	37
2.12 Sistema tiorredoxina / Tiorredoxina reductasa (Trx/TrxR)....	40
<b>3.JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>43</b>
<b>4. PREGUNTA DE INVESTIGACION .....</b>	<b>44</b>
<b>5. OBJETIVOS .....</b>	<b>45</b>
<b>6. MATERIAL Y METODOS. ....</b>	<b>46</b>

6.1. Diseño general del estudio .....	46
6.2 Población de estudio.....	46
6.3 Criterios de inclusión .....	46
6.4 Criterios de exclusión.....	47
6.5 Criterios de eliminación .....	47
6.6 Calculo del tamaño de la muestra.....	47
6.7 Recolección de datos.....	47
6.8 Determinaciones.....	47
6.9 Aspectos éticos.....	50
<b>7. ANALISIS ESTADISTICO .....</b>	<b>50</b>
<b>8. RESULTADOS .....</b>	<b>51</b>
<b>9. DISCUSION .....</b>	<b>56</b>
<b>10. CONCLUSION .....</b>	<b>61</b>
<b>11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....</b>	<b>62</b>



## **1. RESUMEN**

El síndrome de Marfan es una enfermedad rara del tejido conectivo que afecta a múltiples órganos, se asocia al gen FBN-1 localizado en el cromosoma 15q21. El gen FBN1 codifica una proteína llamada fibrilina, la cual es esencial para la formación de fibras elásticas del tejido conectivo. Dentro de los mecanismos de daño arterial se ha podido demostrar que en SM hay deficiencia de los sistemas antioxidantes, sistemas esenciales para la protección y mantenimiento de la pared arterial para evitar el desarrollo de placas de ateroma.

## **MATERIAL Y METODOS.**

Estudio prospectivo observacional transversal y comparativo en una cohorte.

Se incluirán pacientes con SM clasificados de acuerdo a los criterios de Ghent del último consenso de Bruselas que sea candidatos a cirugía aórtica. Se analizaron un total de 19 pacientes del grupo experimental y 18 grupos controles

## **RESULTADOS.**

El TGF-B1 se encuentra con tendencia a aumentar, pero sin diferencia estadísticamente significativa. La diferencia estadística se determinó por la Mann-Whitney Rank Sum Test y se normalizo por Shapiro-Wilk. Una  $P \leq 0.05$  se consideró como significativa.

## **CONCLUSION.**

Las actividades de las enzimas antioxidantes, TrxR y GPx disminuyen en el TAA de pacientes con SM. Esta disminución en la actividad de estas enzimas favorecen la acumulación de ROS y contribuye a favorecer el incremento de interleucinas proinflamatorias.

## 2. MARCO TEORICO

### 2.1 INTRODUCCION.

En 1896, el pediatra francés Antoine Marfan describió al primer paciente con el síndrome que al día de hoy lleva su nombre. Se trataba de una niña de 5 años que presentaba dedos, brazos y piernas extraordinariamente largas, delgadas y además presentaba otras alteraciones músculo esqueléticas. Marfan presentó el caso de esta niña a la *Société Médicale des Hopitaux* de París usando el término “dedos de araña” (aracnodactilia) y de dolicoostenomelia (miembros largos) para referirse a la enfermedad, la niña con el tiempo empeoró de sus alteraciones músculo esqueléticas y se piensa que murió a causa de tuberculosis. <sup>1,2</sup>

El síndrome de Marfan (SM) es la enfermedad del tejido conectivo más común, afecta a múltiples órganos. Se caracteriza por un aumento inusual de la longitud de las extremidades torácicas y pélvicas, tiene una incidencia de 1 en 5,000-10,000 personas. Su herencia es autosómica dominante asociada a mutación del gen FBN-1, localizado en el cromosoma 15q21. La complejidad del síndrome y el reconocimiento de variaciones fenotípicas han sido reconocidas a través de los años. La alteración en la estructura proteica del tejido conectivo resultan en los estigmas clásicos oculares, músculo esqueléticos y cardiovasculares; Estas complicaciones cardiovasculares acortan la esperanza de vida de los pacientes con síndrome de Marfan por limitación y deterioro de la clase funcional. Aproximadamente 60-80% de los pacientes adultos con SMF desarrollan dilatación de la raíz de la aorta, una situación relevante del mal pronóstico de este padecimiento; La dilatación de la aorta en pacientes con SMF fue descrita en 1943

por Baer et al y Etter et al quienes reconocen que la dilatación de la aorta aumenta el riesgo de ruptura de la misma y muerte. <sup>3</sup>

Desde su descubrimiento hasta la actualidad se han desarrollado consensos médicos en base a evidencia emitiendo recomendaciones para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes con aneurismas de aorta con el fin de evitar complicaciones catastróficas y mejorar la sobrevida. Se han definido los criterios para ofrecer un procedimiento quirúrgico como tratamiento de estos pacientes. El tratamiento quirúrgico se debe individualizar de acuerdo a la presentación anatómica de la lesión y estado del paciente. Existen múltiples técnicas quirúrgicas para la resolución de las lesiones de la aorta ocasionadas por el SMF. <sup>3</sup>

A pesar de los avances en el conocimiento acerca de la genética en el SMF, los mecanismos moleculares que originan cada una de sus variantes y el espectro amplio de lesiones asociadas en otros órganos no están claramente dilucidados. Es importante la investigación de todos los elementos que pueden estar implicados. <sup>4</sup>

## **2.2 Patogenia**

Se trata de una enfermedad hereditaria autosómica dominante, la enfermedad tiene la misma probabilidad de aparecer en cualquiera de los dos sexos y estos individuos son capaces de transmitirlo a su descendencia. Siempre que haya un individuo afectado, significará que ha recibido al menos un alelo dominante de uno de sus padres. Puede ocurrir también que, a pesar de que los padres no sean portadores, el nuevo individuo si padezca la enfermedad debido a una nueva mutación o por un fenómeno de penetrancia reducida. El síndrome Marfan se asocia al gen de fibrilina

1 (FBN-1) localizado en el cromosoma 15. El gen de FBN-1 codifica una proteína llamada fibrilina, responsable del ensamblaje de las redes de microfibrillas de las fibras elásticas del tejido conectivo. Las microfibrillas poseen un almacén de factores de crecimiento que son liberados en momentos específicos con el fin de controlar el crecimiento y reparar los tejidos y órganos del cuerpo. Una mutación en el gen de la FBN-1 puede reducir la cantidad de funciones de la proteína fibrilina, provocando una destrucción del ensamblaje de las microfibrillas normales y la producción de fibras elásticas anormales, como consecuencia de estas mutaciones la elasticidad en algunos tejidos se reduce provocando un enorme crecimiento e inestabilidad en los tejidos. <sup>5</sup>

Se piensa que la fibrilina normal actuaría inhibiendo la formación de huesos largos y que las fibras elásticas serían las responsables, mediante su tensión, de controlar dicho crecimiento, por tanto, al existir alteraciones en estas estructuras, se produciría un aumento exagerado del tamaño de los huesos. Las mutaciones patógenas del gen FBN-1 pueden causar disregulación de la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- $\beta$ 1) el cual juega un papel muy importante para mantener la integridad de la matriz extracelular. <sup>5</sup>

La herencia autosómica dominante se presenta en la mayoría de los individuos con mutación del gen de la FBN-1 aunque entre 20-30% son incidentes de primera vez y se atribuyen a mutaciones de novo, esto ocurre en sujetos sin previa historia familiar. Se nace con el síndrome de Marfan, aunque no se diagnostique hasta más tarde. Aun cuando todas las personas con el síndrome de Marfan tienen un defecto en el mismo gen, la mutación es diferente en cada familia, no todas las personas experimentan las mismas manifestaciones clínicas o con la misma severidad; esto



se conoce como expresión variable, lo que implica que el gen defectuoso se manifiesta de manera diferente en las personas afectadas; a esta variabilidad se le llama heterogeneidad alélica y es la responsable de que un mismo gen produzca diferentes mutaciones, y por tanto, variaciones en las manifestaciones clínicas, o incluso dan lugar a cuadros clínicos diferentes. <sup>6</sup>

### **2.3 Cuadro clínico**

El diagnóstico se basa principalmente en los rasgos físicos. Existen 3 formas: Marfan neonatal, Marfan infantil y Marfan clásico.

**Marfan neonatal:** en la ecocardiografía prenatal se ha detectado cardiomegalia con insuficiencia tricúspidea severa. Cuando se produce el nacimiento se aprecian alteraciones esqueléticas, de piel y cardiovasculares. La muerte ocurre en horas o días a causa de insuficiencia cardíaca.

**Marfan infantil:** lesiones cardiovasculares, predominando la dilatación aórtica. Se evidenció además que, al completarse la maduración y el fenotipo esquelético, la mayor parte de los pacientes tenían compromiso cardiovascular. Como manifestaciones se aprecian retardo de la marcha y trastornos del aprendizaje.

**Marfan clásico:** es la forma mas frecuente y se presenta en niños, adolescentes y adultos. El crecimiento esquelético sufre un crecimiento progresivo con la edad y parece estancarse al llegar a la adolescencia. Destaca el tamaño descontrolado de los huesos, aracnodactilia, escoliosis, hipermovilidad articular, paladar ojival, lesiones cardiovasculares con dilatación aórtica, lesiones oculares (desprendimiento de retina, desplazamiento del cristalino, cataratas). <sup>7</sup> Las mutaciones en el gen FBN-1 resultan en una constelación amplia de síndromes con

fenotipos similares. El mas común es el síndrome de Marfan, la manifestaciones patológicas más frecuentes al igual que en algunos de los padecimientos similares al SMF, están constituidas por patologías cardiovasculares.<sup>8</sup> Dentro de estas patologías el aneurisma aislado de la raíz de la aorta y aorta ascendente y el prolapso de la válvula mitral han sido asociados a sujetos con mutación del gen de FBN-1 <sup>9,10</sup>. Dentro de los mecanismos de daño arterial, se ha podido demostrar que en el SMF hay deficiencia de los sistemas antioxidantes y es bien conocido el papel esencial de estos en la integridad de la pared arterial debido a su función protectora contra aterogénesis.<sup>11</sup>

#### **2.4 Criterios diagnósticos en el Síndrome de Marfan**

Descrito por primera vez en 1986 por Antoine Marfan e incluido en 1955 en una clasificación de enfermedades del tejido conectivo. <sup>12</sup> No fue hasta 1986 cuando un panel internacional de expertos definió un conjunto de criterios clínicos (nosología de Berlín) para el diagnóstico del SMF. <sup>13</sup> Una modificación posterior en 1996, referida desde entonces como la nosología de Ghent o criterios de Ghent. En esta última, que incluyó la presencia de mutaciones en el gen FBN-1, además de criterios mas restrictivos que la nosología de Berlín, tuvo como objetivos disminuir el sobre diagnóstico del síndrome y facilitar mejores herramientas para diferenciarlo de otras entidades que se superponían. Los criterios de Ghent han sido mundialmente utilizados, ayudando a los profesionales en el diagnóstico del SMF, tienen una especificidad muy alta, al haberse detectado mutaciones en FBN-1 hasta en el 97% de los pacientes que reúnen estos criterios. <sup>14</sup>

## Criterios de Ghent

**TABLA 1. Criterios diagnósticos de Ghent**

Órgano/Sistema	Requisitos para la clasificación de criterio mayor	Requisitos para la afectación de órgano/sistema
Esquelético	Al menos cuatro de los siguientes: 1. <i>Pectus carinatum</i> 2. <i>Pectus excavatum</i> que requiere cirugía 3. Ratio entre segmentos reducido o ratio envergadura y estatura elevado (<1,05) 4. Signos del pulgar y muñeca positivos 5. Escoliosis (20°) o espondilolistesis 6. Extensión del codo reducida (<170°) 7. Desplazamiento medial del maléolo interno causando pie plano 8. Protrusión acetabular	Al menos dos hallazgos para criterio mayor, o una de esa lista y dos de los siguientes criterios menores: 1. <i>Pectus excavatum</i> de moderada severidad 2. Hiperlaxitud articular 3. Paladar con arco pronunciado o aglomeración dental 4. Apariencia facial característica (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia, fisura palpebral baja)
Ocular	Ectopia lentis	Al menos dos de los siguientes criterios menores: 1. Cornea anormalmente aplanada 2. Aumento de la longitud axial del globo ocular 3. Hipoplasia del iris o de músculo ciliar, provocando miosis reducida
Cardiovascular	Al menos uno de los siguientes: 1. Dilatación de la aorta ascendente con o sin regurgitación, afectando a los senos de Valsalva 2. Disección de la aorta ascendente	Al menos uno de los siguientes criterios menores: 1. Prolapso de la válvula mitral, con o sin regurgitación 2. Dilatación de la arteria pulmonar, en ausencia de estenosis u otra causa en individuos menores de 40 años 3. Calcificación del anillo mitral en menores de 40 años 4. Dilatación o disección de la aorta torácica descendente o abdominal en menores de 50 años
Pulmonar	Ninguno	Al menos uno de los siguientes criterios menores: 1. Neumotórax espontáneo 2. Bullas apicales
Tegumentos	Ninguno	Al menos uno de los siguientes criterios menores: 1. Estrías marcadas en ausencia de variaciones ponderales importantes, embarazo o estrés repetido 2. Hernia recurrente o incisional
Dura	Ectasia dural lumbosacra	Ninguna

Para el diagnóstico de síndrome de Marfan en pacientes sin antecedentes familiares de enfermedad deben estar involucrados dos órganos/sistemas que reúnan criterios mayores y al menos la afectación de un tercer órgano/sistema. En pacientes con historia familiar de síndrome de Marfan solo se requiere un criterio mayor, con datos que sugieran afectación de un segundo sistema. (De Paepe et al<sup>5</sup>.)

Con objeto de mejorar las limitaciones que se han detectado en la nosología de Ghent, así como por la necesidad de definir mejor ciertas categorías diagnósticas, identificar individuos que podrían tener diagnóstico alternativo o concretar guías de manejo para varios grupos de pacientes, tales como niños que no reúnen criterios suficientes pero que pueden hacerlo en el futuro, se propuso una revisión a los criterios de Ghent. Un panel internacional de expertos en el diagnóstico y manejo del SMF convocado en Bruselas por la National Marfan Foundation (EE.UU) propuso y publicó la revisión de los criterios de Ghent basándose en la revisión crítica de amplias cohortes de pacientes publicadas y las opiniones expertas de los

miembros del panel, con extensa experiencia en la aplicación de los criterios clásicos, en el diagnóstico diferencial del SMF, y en la solidez y las limitaciones del estudio genético. <sup>15</sup>

### **Cambios mayores en la revisión de los criterios de Ghent**

Dentro de los cambios mayores se concede mayor valor a los siguientes a dos hallazgos cardinales del SMF, el aneurisma y disección de la raíz aórtica y la ectopia lentis, siendo suficiente la combinación de ambas para establecer el diagnóstico. El resto de manifestaciones oculares y cardiovasculares, así como los hallazgos de otros órganos y sistemas, contribuyen a un score sistémico (TABLA 2) que guía el diagnóstico cuando está presente la enfermedad aórtica pero no la ectopia lentis. <sup>15</sup>

**TABLA 2. Score de hallazgos sistémicos**

Signo de la muñeca y el pulgar: 3 (signo de la muñeca o pulgar: 1)
<i>Pectus carinatum</i> : 2 ( <i>pectus excavatum</i> o asimetría pectoral: 1)
Deformidad retropié: 2 (pie plano: 1)
Neumotórax: 2
Ectasia dural: 2
Protrusión acetabular: 2
SS/SI reducida y ratio brazo/estatura incrementada y escoliosis no severa: 1
Escoliosis o cifosis toracolumbar: 1
Extensión reducida del codo: 1
Hallazgos faciales (3/5): 1 (dolicocefalia, enoftalmos, fisura palpebral baja, hipoplasia malar, retrognatía)
Estría cutánea: 1
Miopía >3 dioptrías: 1
Prolapso mitral (todos los tipos): 1
Total máximo 20 puntos; un score $\geq 7$ indica afectación sistémica. MS/MI: ratio segmento superior/inferior.

## Perfiles diagnósticos

Los nuevos criterios diagnósticos se han definido para pacientes esporádicos o para pacientes con una historia familiar positiva. (TABLA 3)

**TABLA 3. Criterios de Ghent revisados**

En ausencia de historia familiar de síndrome de Marfan

1. Ao ( $Z \geq 2$ ) y EL = SMF<sup>a</sup>
2. Ao ( $Z \geq 2$ ) y mutación FBN1 = SMF
3. Ao ( $Z \geq 2$ ) y score sistémico ( $\geq 7$  puntos) = SMF<sup>a</sup>
4. EL y FBN1 identificada en individuos con aneurisma aórtico = SMF
  - EL con o sin score sistémico, sin mutación en FBN<sub>1</sub>, o con mutación FBN<sub>1</sub> no relacionada con aneurisma/disección aórtica = SEL
  - Ao ( $Z \geq 2$ ) y score sistémico ( $Z \geq 5$ ) sin EL = MASS
  - PVM y Ao ( $Z < 2$ ) y score sistémico ( $< 5$ ) sin EL = SPVM

En presencia de historia familiar (HF) de síndrome de Marfan

5. EL y HF de SMF = SMF
6. Score sistémico  $\geq 7$  puntos y HF de SMF = SMF<sup>a</sup>
7. Ao ( $Z \geq 2$  en mayores de 20 años,  $Z \geq 3$  en menores de 20 años) e HF de SMF = SMF<sup>a</sup>

Ao: diámetro aórtico en senos de Valsalva (indicado por Z-score) o disección; mutación FBN1: mutación en fibrilina 1; EL: ectopia lentic; MASS: fenotipo con miopía, prolapso mitral, dilatación limítrofe de raíz aórtica ( $Z < 2$ ), estrías y hallazgos esqueléticos; PVM: prolapso de válvula mitral; SEL: síndrome de ectopia lentic; SMF: indica síndrome de Marfan; SPVM: síndrome de prolapso de válvula mitral; Z: Z-score.

<sup>a</sup> Advertencia: descartar síndrome de Shprintzen-Goldberg, síndrome de Loeys-Dietz o Ehlers-Danlos tipo vascular y tras estudio de mutaciones en TGFBR1/2, COL3A1 y bioquímica de colágeno.

### **Criterios cardiovasculares**

Un criterio diagnóstico clave en la nueva nosología es la disección o dilatación de la raíz aórtica. El aneurisma es definido como la dilatación de la raíz aórtica al nivel de los senos de Valsalva. La mayor medida de la raíz obtenida correctamente debe ser corregida según la edad y la superficie corporal e interpretada como un Z- score. Si la evaluación ecocardiografica transtorácica no permite una adecuada visualización de la aorta proximal, se deben aplicar otras técnicas de imagen, tales como el ecocardiograma transesofágico, la tomografía computarizada o la resonancia magnética y aplicar los normogramas correspondientes. El prolapso de la válvula mitral se incluye en el score sistémico, sin criterio específico en su diagnóstico, debiéndose aplicar la práctica habitual. Aunque la dilatación o disección de la aorta torácica en ausencia de dilatación de la raíz puede suceder en el SMF, esta es excepcional y dada la baja especificidad, no se incluye entre los criterios diagnósticos. Sin embargo, el estudio de imagen intermitente en la aorta torácica descendente está indicado en individuos con sospecha de SMF, aun en ausencia de dilatación de la raíz. <sup>16</sup>

### **Criterios oculares**

Los hallazgos oculares fundamentales en el SMF son la miopía y la ectopia lentis. Esta última se basa en la exploración con lámpara de hendidura bajo dilatación máxima de la pupila. La miopía es muy frecuente y suele ser de presentación precoz y rápidamente progresiva, de modo que un defecto superior a 3 dioptrías contribuye al diagnóstico en el score sistémico, si bien dado que es un hallazgo habitual en la población general solo se le atribuye un punto al score. <sup>17</sup>

La evaluación diagnóstica del SMF es inevitablemente compleja debido a la alta variabilidad de presentación de los individuos afectados, la dependencia de la edad en muchas de las manifestaciones, ausencia de *gold standards*, y el amplio diagnóstico diferencial. El diagnóstico de los individuos con sospecha de SMF debe incluir una evaluación cardiovascular que incluya imágenes diagnósticas que permitan evaluar el diámetro de la aorta torácica y funcionamiento de las válvulas cardíacas, con especial énfasis en la mitral y la aórtica. Además de lo anterior son importantes una evaluación oftalmológica en la que se descarte miopía, alteraciones de la córnea y dislocación del cristalino. La evaluación genética comprende las pruebas para las mutaciones del gen de la fibrilina 1.<sup>17</sup>

## **2.5 Historia Natural de la formación de aneurismas de aorta en pacientes con SMF**

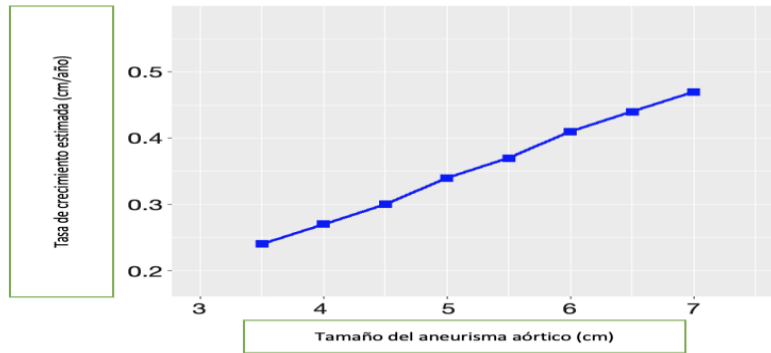
Aproximadamente 60-80% de los pacientes adultos con SMF desarrollarán un aneurisma aórtico.<sup>18</sup> Hay un aumento discreto en la prevalencia en varones que en mujeres.<sup>19</sup>

La raíz de la aorta comprende una unidad estructural formada por las valvas aórticas, los senos de Valsalva, las comisuras, y los trígonos fibrosos inter valvares. Los senos de Valsalva juegan un rol muy importante en el mantenimiento de la función valvular, proporcionando un espacio entre las valvas aórticas para que estas no ocluyan la luz de los ostium coronarios.<sup>20</sup> Este espacio también favorece el desarrollo de estructuras fibrosas que impiden la unión de las valvas a la pared aórtica y favorecen el cierre completo de las mismas durante la sístole. La dilatación

de la raíz de la aorta altera la fisiología normal de la válvula aórtica, favoreciendo la aparición y desarrollo de insuficiencia aórtica como resultado de la dilatación del anillo aórtico y el distanciamiento de las comisuras valvulares impidiendo la coaptación de las valvas.<sup>21</sup>

Muchos pacientes pueden llegar a presentar la complicación más severa de esta entidad, la disección de la aorta, que generalmente empieza en los sitios cercanos a los ostium coronarios y se puede extender por toda la aorta (disección tipo A de acuerdo a la clasificación de Stanford o tipo I por la clasificación de DeBakey). El estudio de la formación de los aneurismas de la raíz aórtica y aorta ascendente pueden proporcionar información de importancia clínica, ya que la raíz aórtica y la aorta ascendente son una fuente de complicaciones letales en estos pacientes. De acuerdo a publicaciones sobre el seguimiento de aneurismas de pacientes con SMF estiman que la tasa de crecimiento anual se encuentra entre  $0.26 \pm 0.05$  centímetros por año, la tasa mínima de crecimiento se estima en 0.132 cm y la tasa máxima en 0.355 cm aunque los aneurismas de mayor tamaño presentan tasas de crecimiento aceleradas alcanzando hasta 0.46 cm al año para los aneurismas mayores de 6 cm.<sup>22</sup>

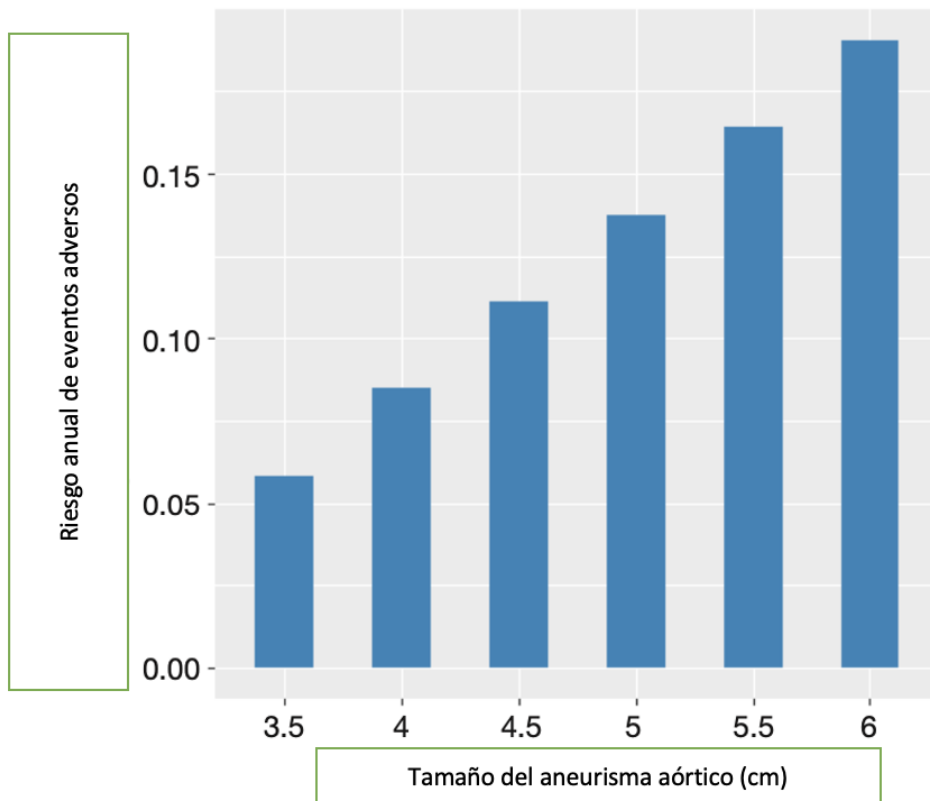




**Tasa de crecimiento anual de los aneurismas de raíz aórtica en pacientes con SMF. Los aneurismas de mayor tamaño tienden a crecer más rápido.**

La edad promedio de presentación de una disección de aorta se estima en  $36 \pm 4$  años. La incidencia de complicaciones se incrementa en relación con el aumento del diámetro del aneurisma

A continuación se muestran el promedio de tasas anuales de eventos adversos para seis categorías de tamaño de aneurismas de raíz aórtica en pacientes con SMF (3.5, 4, 4.5, 5, 5.5 y 6 cm) mostrando un riesgo menor a 8% en aneurismas con diámetro menor a 4 cm en comparación a 18% en aneurismas con diámetro mayor o igual a 6 cm.



Tasa anual de eventos adversos (ruptura, disección y muerte) en pacientes con SMF

El remplazo electivo de la raíz aórtica antes del crecimiento crítico es preferible ampliamente a la reparación de emergencia por una dilatación pronunciada o disección. La mortalidad a 30 días para la reparación electiva, de urgencia (los primeros 7 días de la presentación) y de emergencia se encuentran en 1.5%, 2.6% y 11.7% respectivamente en estudios de centros especializados de alto volumen pero tiende a ser considerablemente mayor en centros con menor experiencia. Esto subraya la importancia del seguimiento y una planeación adecuada para el tiempo de la corrección quirúrgica para mejorar la sobrevida de estos pacientes.<sup>23</sup>

## **2.6 Indicaciones quirúrgicas de cirugía aórtica en pacientes con SMF**

### **Indicaciones quirúrgicas en pacientes adultos**

Existen diversas publicaciones y guías acerca de las indicaciones para el manejo quirúrgico de la patología de aorta en forma general, algunas de ellas hacen mención a ciertos escenarios clínicos de pacientes con colagenopatía sobre todo enfocándose a síndrome de Marfan, y en menor proporción a síndrome de Loeys-Dietz. Dejando un panorama sombrío para el cirujano quien tiene que adaptarse a la poca información específica de esta patología y aplicar técnicas quirúrgicas variadas tanto de cirugía de aorta como de cirugía de válvula aórtica para ofrecer el manejo quirúrgico que el paciente requiera.

En la edición 2010 de las guías de AHA/ACC para tratamiento de la patología de aorta torácica recomiendan la cirugía profiláctica de la aorta ascendente cuando el diámetro es mayor a 4.2 cm en pacientes adultos con SLD tipo 1, SLD tipo 2 y SLD tipo 3 medido por ecocardiograma transesofágico, o mayor de 4.4 cm y 4.6 cm medido por tomografía y/o resonancia magnética con nivel C de evidencia. Todo esto debido al alto riesgo de presentar disección aórtica y ruptura cuando el diámetro aórtico sea mayor de 5 cm., sin embargo, no se menciona ninguna recomendación en SLD tipo 4 ni SLD tipo 5 que aún no era descrito cuando dicha guía se publicó.<sup>24</sup>

Las guías de la asociación europea de cirugía torácica (EACTS) de 2014, recomiendan al igual que las guías americanas (AHA/ACC), el diámetro mayor de 4.2 cm para llevar al paciente a cirugía tanto adultos como niños, sin especificar el tipo de SLD. Ambas hacen hincapié en el rápido crecimiento de los aneurismas de

aorta en pacientes con SLD (más 10 mm por año), siendo la tercera década de la vida en la que más incidencia presenta, ameritando controles estrictos con tratamientos profilácticos y agresivos.<sup>25</sup> El grupo John Hopkins refiere que SLDS1 y SLDS2 son los subtipos más agresivos en los cuales pueden existir catástrofes aórticas, con rupturas a edades tempranas y con diámetros menores de aorta en comparación con otras enfermedades dilatantes de aorta. Ellos recomiendan un umbral de cirugía de raíz aórtica de 4.0 cm en SLD tipo 1 y 2, diámetro aórtico de 4.0–4.5 cm para SLD tipo. <sup>26</sup> El Consorcio aórtico Montalcino recomienda la cirugía de raíz aórtica cuando presente 4.5 cm de diámetro en pacientes con mutaciones TGFBR1 y TGFBR2, con la excepción de las mujeres con mutación TGFBR2 y características extra aórticas severas, donde la cirugía podría considerarse a 4.0 cm.<sup>27</sup>

A pesar de que ambas guías mencionan como punto de mayor incidencia los 26 años, solo hacen mención parcial de la indicación quirúrgica en pacientes pediátricos. Las guías de AHA/ACC, refieren que para los pacientes pediátricos con presentaciones severas del síndrome de Loeys-Dietz, específicamente en los que predominan alteraciones craneofaciales están asociados enfermedad aórtica más grave, una vez que el diámetro aórtico excede el percentil 99 para la edad y el anillo valvular aórtico alcanza 1.8 a 2.0 cm, la cirugía profiláctica está indicada y esta permite la colocación de un injerto y/o válvula protésica de tamaño suficiente para el crecimiento. Uno de los primeros artículos reportados acerca de los resultados tempranos en el manejo quirúrgico de pacientes pediátricos y adultos con SLD, menciona como recomendación llevar a los pacientes pediátricos a cirugía cuando:

***Paciente pediátrico con alteraciones cráneo-faciales leves:***

1. Puntaje Z de la raíz aortica de 4.0 cm o rápido crecimiento (0.5 cm al año)
2. Rápido crecimiento de la aorta descendente u otros vasos.

***Paciente pediátrico con alteraciones cráneo-faciales severas:***

Puntaje Z de la raíz aortica de 3.0 cm o rápido crecimiento (0.5 cm al año).

Retrasar la cirugía hasta que el anillo valvular alcance los 1.8 cm lo cual permitirá la colocación de una válvula de tamaño suficiente para lograr el crecimiento del paciente. <sup>28,29</sup>

## **2.7 Evolución de la cirugía de aorta**

El manejo de la aorta torácica desde la raíz hasta aorta descendente, incluye múltiples técnicas quirúrgicas, las cuales han evolucionado desde la década de los cincuentas hasta la actualidad, mismas que han innovado el uso de diversos injertos tubulares en la actualidad sintéticos para la sustitución de aorta (Cooley 1955), así como también han evolucionado en el abordaje pasando de la clásica esternotomía a abordajes mínimamente invasivas.

## **2.8 Los pioneros de la cirugía de aorta**

A inicios de 1952, Denton Cooley y Michael E. DeBakey, hacen una excelente mancuerna en Houston y publican su experiencia inicial en el manejo quirúrgico de patología aórtica, en 1955 describen el manejo inicial de la patología de aorta, misma que los reto a crear nuevas técnicas quirúrgicas según la porción de aorta a tratar, fue así como nació el uso de homoinjertos de aorta preservados de cadáver

y el uso de injertos de dacrón creados de forma artesanal por el mismo Michael DeBakey con una máquina de coser convencional (Figura 1) y usados por primera vez en Houston.<sup>30</sup> Inicialmente este equipo quirúrgico se aventuró a tratar por porciones la aorta, su primera publicación fue el primer manejo exitoso de aneurisma de aorta abdominal infrarenal en 1953.<sup>31</sup> Ese mismo año publican el primer manejo exitoso de aneurisma de aorta torácica (descendente), en 1954 publican el primer manejo exitoso de aneurisma de arco aórtico distal, posteriormente en 1955 hace la primer publicación del manejo de aneurisma toracoabdominal, el siguiente año, 1956, publica el primer reporte de manejo exitoso de aneurisma en aorta ascendente y finalmente en 1957 publica el primer manejo exitoso de aneurisma de arco aórtico, convirtiendo a este equipo quirúrgico en los pioneros del tratamiento y las técnicas quirúrgicas en patología de aorta, haciéndolos centro de referencia mundial para el manejo quirúrgico de la aorta.<sup>32,33</sup>



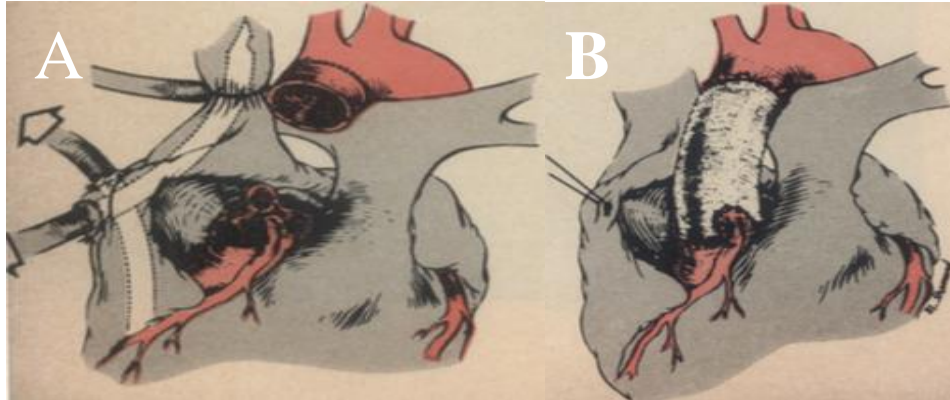
**Figura 1.** A la izquierda Michael DeBakey con una máquina de coser convencional, marca Singer, realiza el prototipo de los tubos de dacron, 1950s. A la derecha años después los usaría por primera vez en cirugía de aorta en Houston EUA; 1956.

## 2.9 Técnicas quirúrgicas

### Técnica de Wheat

Posterior a los casos realizados en Houston, por Denton Cooley y Michael E. DeBakey, en 1964, en el hospital de la universidad de Florida en Geinsville, Wheat y colaboradores, publican un artículo en el Journal de la Asociación Médica Americana (JAMA) titulado “reemplazo exitoso de toda la aorta ascendente y la válvula aórtica”, donde describen la técnica quirúrgica utilizada, donde por toracotomía repararon el aneurisma de aorta ascendente de 9 x 11 x 10 cm aproximadamente en un paciente de 57 años.

Mencionan que la pared de la aorta era tan delgada que era translúcida con múltiples placas ateroscleróticas, con insuficiencia aórtica severa por valvas redundantes. Ellos resecaron la válvula aórtica y aorta ascendente, excepto dos porciones de aorta que sostenían los ostium coronarios a la aorta nativa (Figura 2A), luego colocaron una válvula protésica aórtica y se aseguró en su lugar con suturas separadas de poliéster 2-0, por último se colocó un injerto woven dacron de 30 mm, con sutura continua y separada de poliéster 2-0 tanto en la porción distal como en la porción proximal de la aorta nativa (Figura 2B).<sup>34</sup>



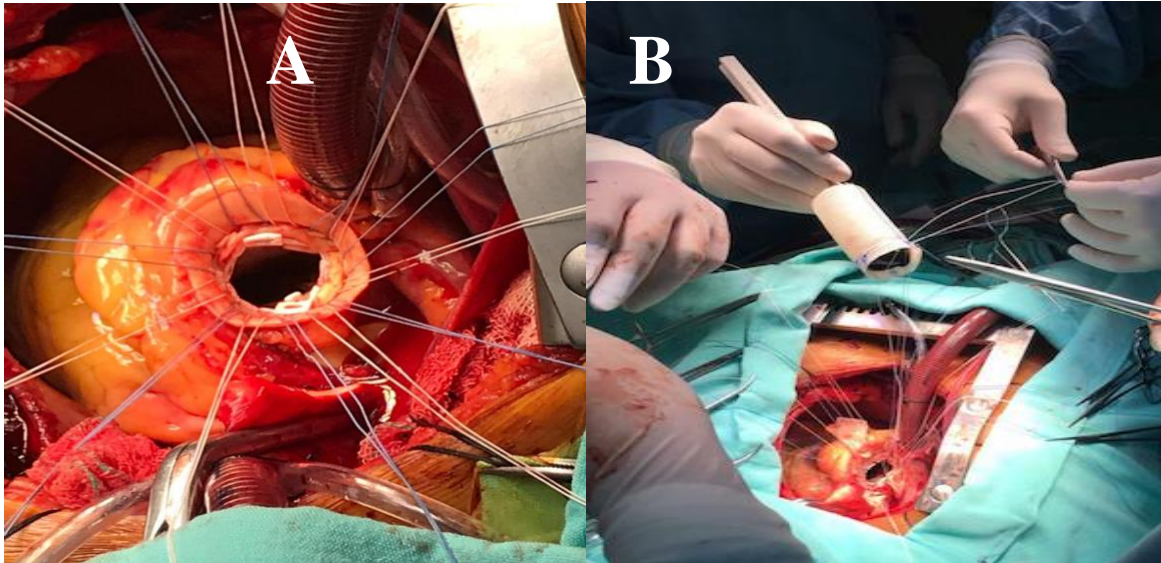
**Figura 2A.** Resección de la válvula aórtica y aorta ascendente, respetando tejido periférico a ostium coronarios.

**Figura 2B.** Tubo de dacrón anastomosado a borde inferior de aorta nativa y ostium coronarios (posición supra anular). *Obtenido de Wheat MW, et al.)*

### **Técnica de Bentall y De Bono**

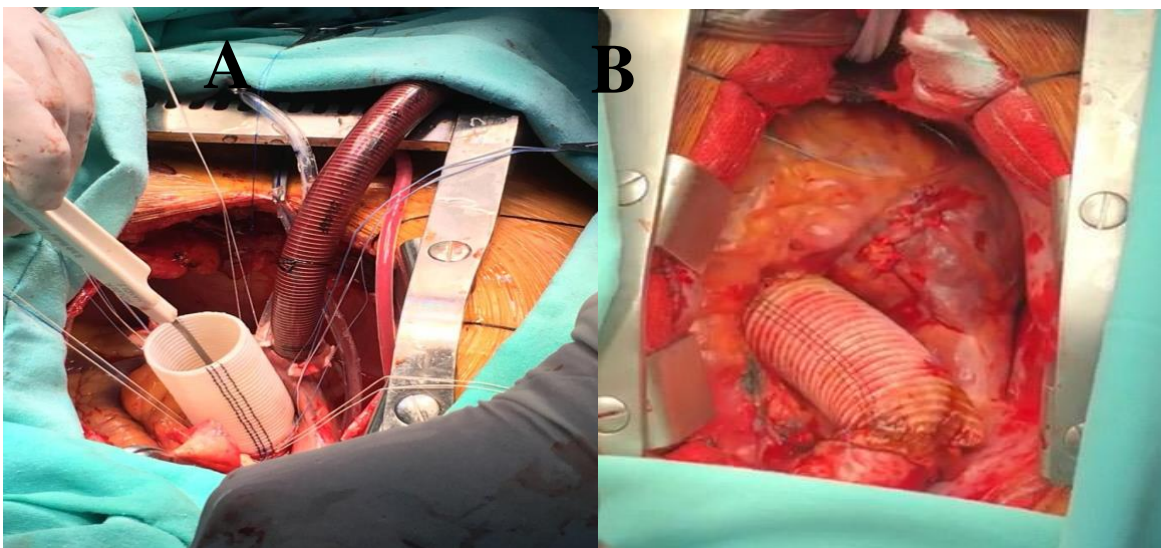
Cuatro años más tarde, en 1968 Hugh Bentall y Antony De Bono de Londres, publican una técnica que cambiaría radicalmente el tratamiento del paciente con colagenopatía que presentan dilatación de raíz y aorta ascendente con insuficiencia valvular aórtica, dicha técnica consiste en la sustitución de válvula aórtica por una prótesis valvular biológica o mecánica, resección de raíz aórtica y aorta ascendente como lo muestra la Figura 3A, misma que será sustituida por un tubo de dacrón al cual se le coloca la prótesis aortica en el extremo inferior del mismo como lo muestra la Figura 3B. Esta porción del tubo valvado se une al anillo aórtico con puntos separados de poliéster 2-0 con perla de teflón, (Figura 4A) posteriormente se anastomosan los ostiums coronarios en las caras laterales del tubo con sutura de polipropileno 5-0 y finalmente hacer la última anastomosis del tubo de dacrón con súrgete continuo de sutura de polipropileno 3-0 a la aorta nativa justo antes del inicio del arco aórtico (Figura 4B).<sup>35</sup>





**Figura 3A.** Sutura separada de poliéster 2-0 en anillo aórtico

**Figura 3B.** Tubo de dacrón valvado con prótesis mecánica confeccionado artesanalmente. Cirugía realizada en Instituto Nacional de Cardiología

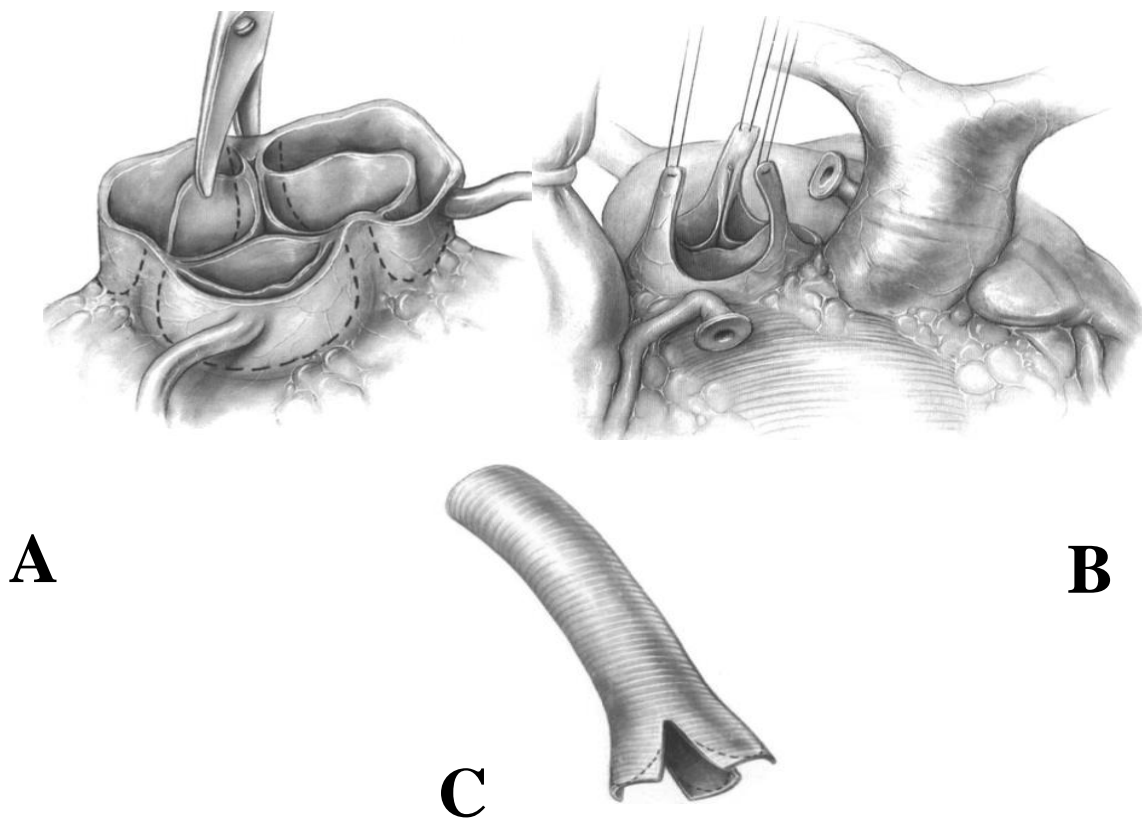


**Figura 4A.** Tubo de dacrón valvado con prótesis mecánica anastomosis en anillo aórtico. **Figura 4B.** Tubo de dacrón valvado anastomosado a aorta ascendente, resultado final. Cirugía realizada en Instituto Nacional de Cardiología.

### Técnica de Yacoub

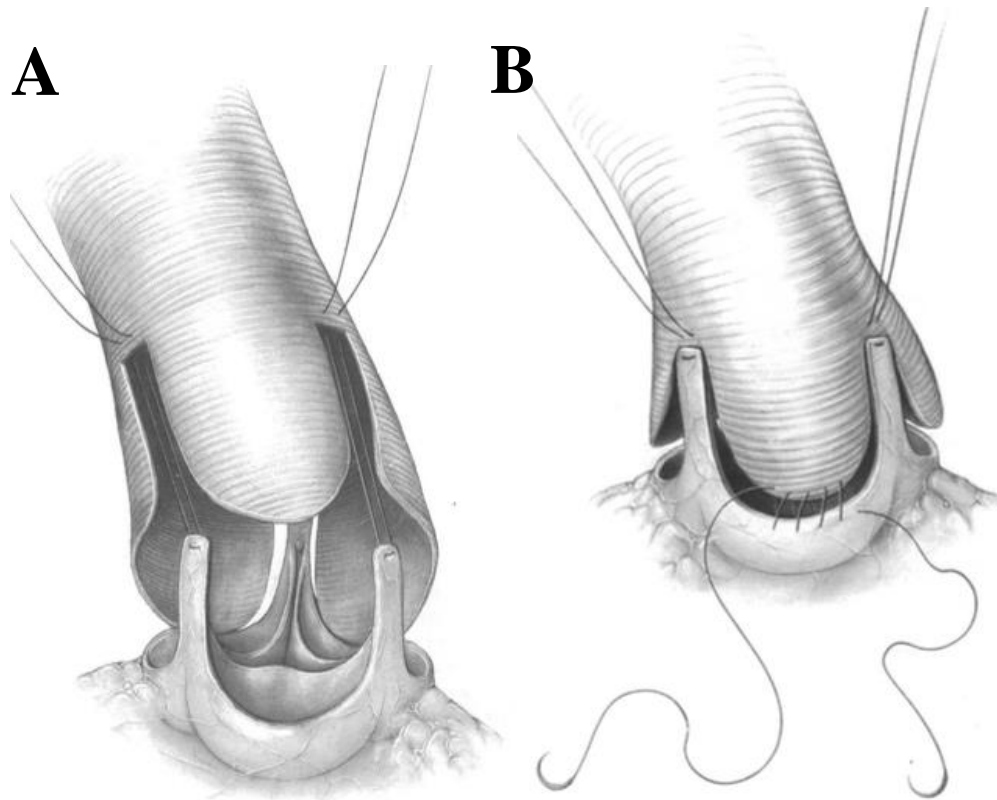
Magdi Yacoub en 1979, describe una técnica totalmente distinta a las previas, la cual consiste en el reemplazo de la aorta ascendente y los senos de Valsalva por

un tubo de dacrón, con la introducción de poder preservar la válvula aórtica. Técnicamente implica el resecar la aorta ascendente y senos de Valsalva, dejando, un segmento de 1 mm por encima del anillo aórtico (Figura 5A), respetando las comisuras de la válvula aórtica, dichas comisuras se fraccionan y miden (Figura 5B), para posteriormente confeccionar el tubo de dacrón con los 3 senos en forma de “U” (Fig 5C), que darán la morfología de los senos de Valsalva y encajara perfectamente con las comisuras valvulares.<sup>36</sup>

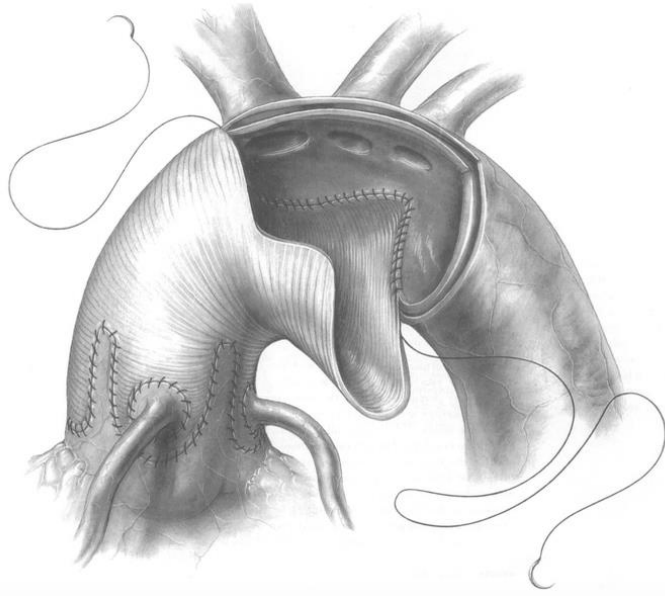


**Figura 5A.** Se realiza corte de senos de valsalva dejando 1 mm de borde y respetando las 3 comisuras de la válvula aórtica. **Figura 5B.** Se re suspenden comisuras de válvula aórtica con prolebe 3-0 y se mide su altura. **Figura 5C.** Confección de tubo de dacron con 3 lenguas en forma de “U”.

Una vez teniendo el tubo de dacrón la morfología de los nuevos senos de Valsalva, se pasan los puntos que sostenían cada comisura a la región correspondiente en el tubo y se anudan, posteriormente se une el borde del tubo “U” con el borde de aorta nativa con sutura continua de polipropileno 4-0 (Figura 6 A-B).



**Figura 6A.** Muestra la re-suspensión de las cúspides y ensamblado entre las cúspides aórticas y las lengüetas en forma de “U” del tubo de dacron, con sutura simple de prolene 3-0. **Figura 6B.** Anastomosis de borde aórtico con tubo de dacron, sutura continua de prolene 4-0 Obtenido de *Yacoub MH et al.*



**Figura 7.** Técnica de Yacoub, anastomosis distal del tubo a aorta nativa.

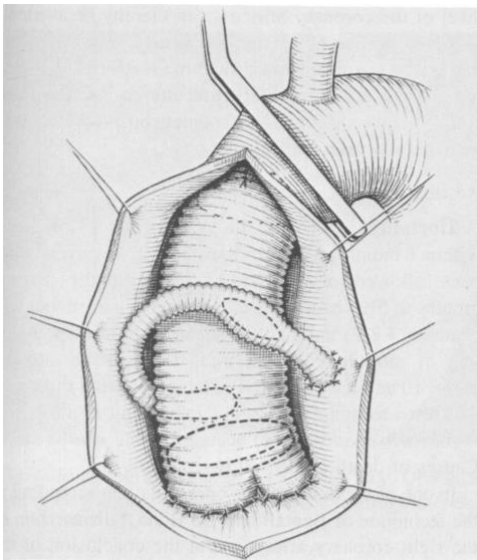
Obtenido de Yacoub MH et al, Valve-conserving Operation for Aortic Root Aneurysm or Dissection Operative Techniques in Cardiac & Thoracic Surgery, 1996,1;(1):57-67

Finalmente, se realiza los orificios en el tubo correspondiente al seno de Valsalva derecho e izquierdo para anastomosar los ostium coronarios al tubo con sutura de polipropileno 4-0 y se anastomosa el borde proximal con la aorta nativa en aorta ascendente o hemiarco aórtico según sea necesario (Figura 7).<sup>36</sup>

### **Técnica de Cabrol**

Christian Cabrol en Francia, en 1981 describe una técnica quirúrgica similar a la técnica de Bentall y De Bono, la cual refería como técnicamente más sencilla, menor riesgo de lesión coronario, donde coloca un tubo de Dacrón, recubierto con sangre propia del paciente antes de la heparinización o con una combinación de fibrinógeno y trombina, al cual se le sutura una válvula aórtica Bjork-Shiley unidisco en el interior del tubo de dacrón con prolene 4-0, aproximadamente a 2 cm del extremo proximal después de plegarlo 2 cm margen del tubo. Luego, el tubo de desenvuelve a su posición original y el extremo se marca en tres sitios equidistantes que corresponden a la colocación de las tres comisuras aórticas, se reseca la válvula

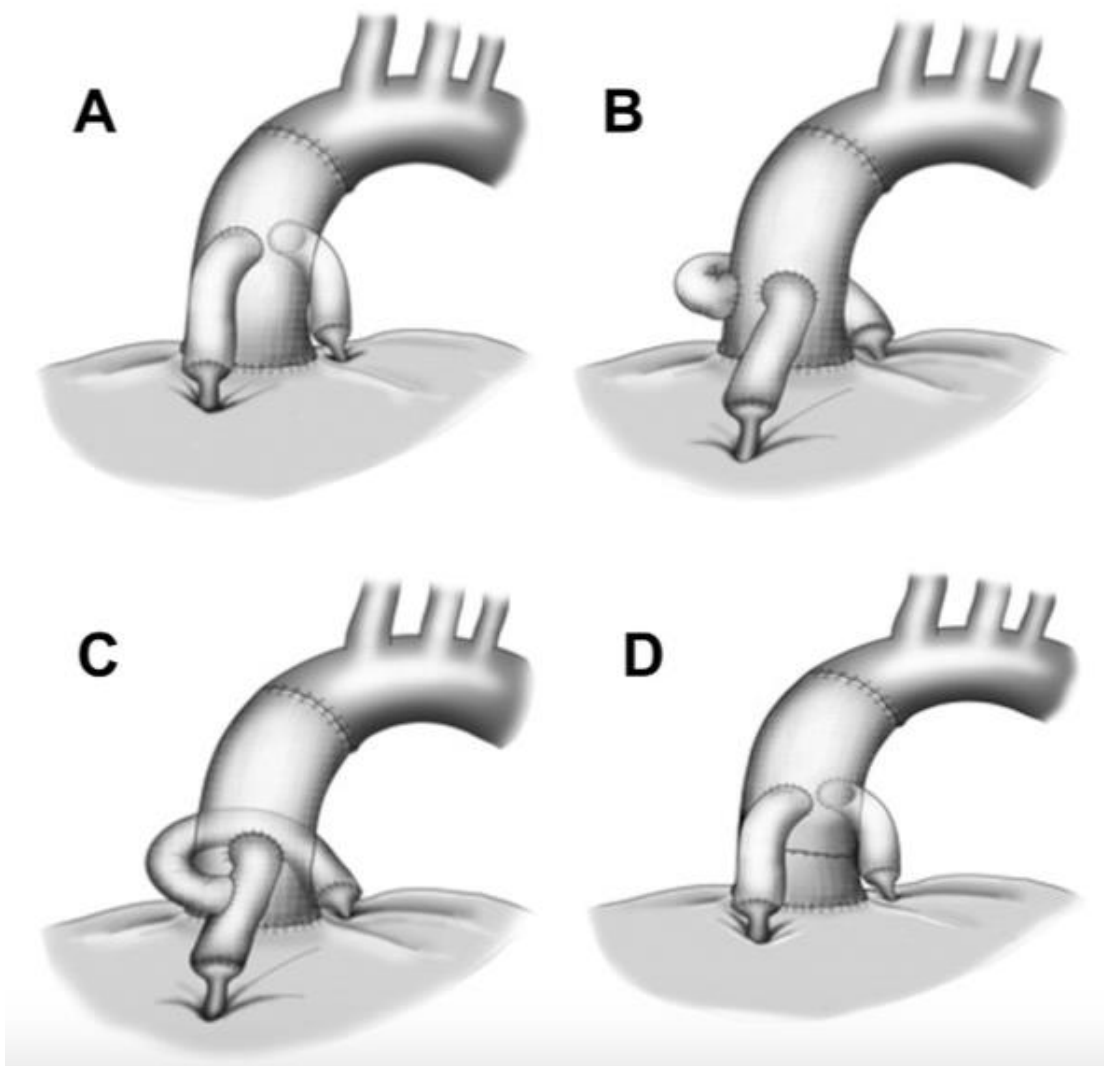
aortica nativa y se sutura el tubo valvado al anillo aórtico con una sutura continua de Prolene 5-0. Los dos ostiums coronarios se anastomosan sucesivamente a los extremos del tubo con un segundo tubo de Dacrón de 8 mm de diámetro. La conexión con el ostium coronario izquierdo se establece inicialmente y el tubo Dacrón se conduce circunferencialmente alrededor del flanco derecho de la prótesis aórtica anterior a donde se anastomosó al ostium coronario derecho. El extremo distal de la prótesis aórtica se cose al interior del saco aneurismático, justo debajo del origen del tronco braquiocefálico con una sutura continua de Prolene 4-0. Al igual que con la anastomosis proximal, la sutura continua se inicia en la pared posterior y continúa alrededor de ambos lados para completarse anteriormente como lo muestra la figura 8.<sup>37</sup>



**Figura 8.** Técnica Original de Cabrol, muestra la anastomosis de ambos ostium coronarios con 1 solo tubo de dacron de 8 mm, anastomosado en la cara anterior de tubo de "neoaorta"  
Cabrol C, Pavie A, Gandjbakhch I, Et al

**Modificaciones en la tecnica de Cabrol.** Esta técnica sufriría múltiples modificaciones en los años posteriores, todas dependiente del sitio de anastomosis del tubo proveniente de la coronaria, (Figura 9A) implantación directa de injertos cortos por separado en ambas caras lateral del tubo valvado, (Figura 9B) similar a

(Figura 9A) pero con anastomosis directa de tubo de coronaria derecha y separado de la anastomosis del tubo de la coronaria izquierda más largo al tubo valvado; (Figura 9C) el tubo de la coronaria izquierda más largo se anastomosa al tubo de la coronaria derecha en "T", y (Figura 9D) dos tubos largos de 10 mm se anastomosan a un tubo valvado con una prótesis en posición supra anular. <sup>38</sup>

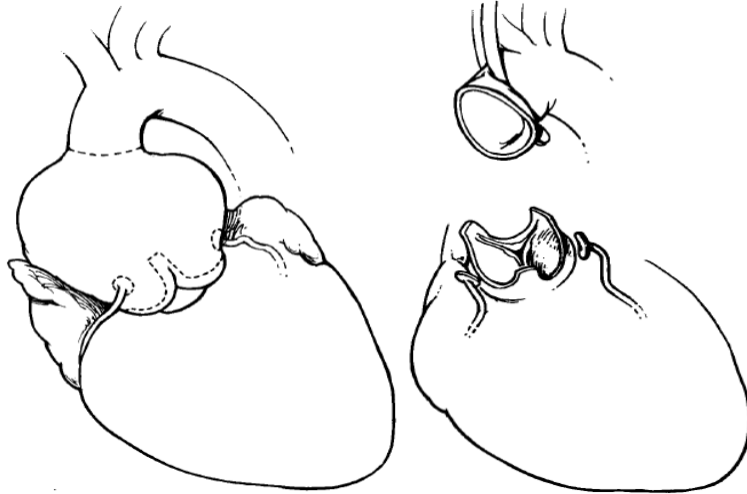


**Figura 9 A-B-C-D.** Modificaciones en la Técnica de Cabrol.  
*Obtenido de Kourliouros A, et al.*

En la actualidad la técnica de Cabrol tiene un uso limitado, básicamente en condiciones que comprometen una anastomosis libre de tensión entre los ostium coronarios y el tubo valvado, como en re-operaciones donde el bajo origen de los ostium coronarios (1,5 cm del plano anular), la aorta fuertemente calcificada, disecciones y/o aneurismas grandes con amplia separación de las coronarias que limiten la movilidad de la coronaria al tubo. Además, otra aplicación de esta técnica puede ser cuando la disección del ostium sea difícil o con una coronaria desgarrada que no se puede implantar en el método de botón convencional puede requerir el uso de la anastomosis aortocoronaria de Cabrol.<sup>39</sup>

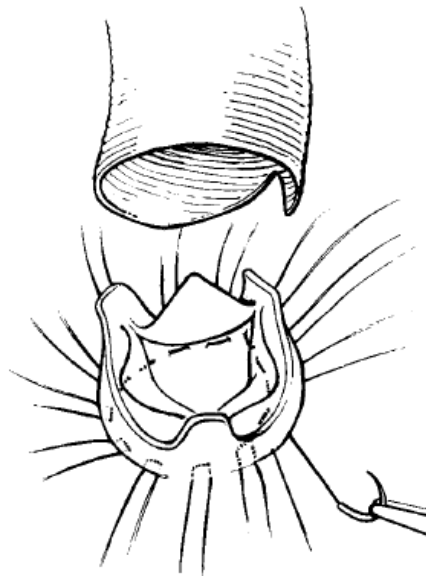
### **Técnica de David**

Tirone David en Toronto, Canadá en el año 1992, hace la primera publicación de su técnica quirúrgica, donde describe que la aorta ascendente se corta más allá de la dilatación aneurismática. La aorta proximal se disecciona circunferencialmente debajo de la válvula aórtica. Se resecan los tres senos de Valsalva, dejando 5 a 7 mm de pared arterial unida a la válvula aórtica y un pequeño botón de pared arterial alrededor de las arterias coronarias izquierda y derecha. (Figura 10).<sup>40</sup>



**Figura 10.** Técnica de David Original. Muestra el aneurisma y la resección del mismo respetando la válvula aortica y sus comisuras. *Obtenido de David TE, Feindel CM.*

Se pasaron múltiples suturas de poliéster 4-0 desde adentro hacia afuera del tracto de salida del ventrículo izquierdo inmediatamente debajo de la válvula aórtica (Figura 11).



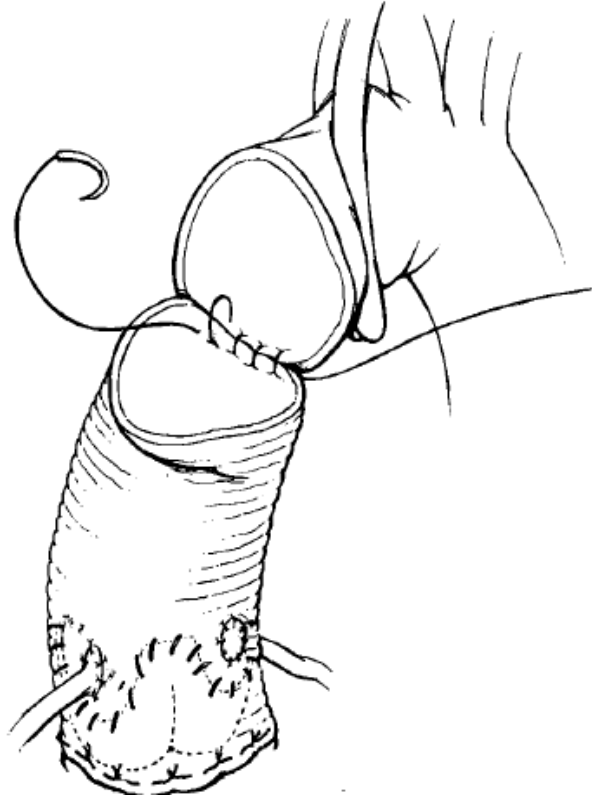
**Figura 11.** Válvula aortica nativa con cúspides y puntos separados de poliéster 2-0 en posición subanular. *Obtenido de David TE, Feindel CM.*



A continuación, se mide la altura de las comisuras, y se promedia el radio interno de la unión ventriculo-aórtica, que corresponde a dos tercios de la altura de la valva, donde el diámetro interno en el nivel más bajo de las valvas de la válvula aórtica es el doble de este número. El diámetro externo se obtuvo mediante la adición de 4 a 6 mm (el grosor de la pared arterial). (Ejemplo, si la altura de la valva fue de 18 mm, el radio interno se calculó como dos tercios de 18 mm, lo que equivale a 12 mm. El diámetro interno es de 24 mm y el diámetro externo de 28 a 30 mm adicionando los 4-6 mm del grosor de la pared).

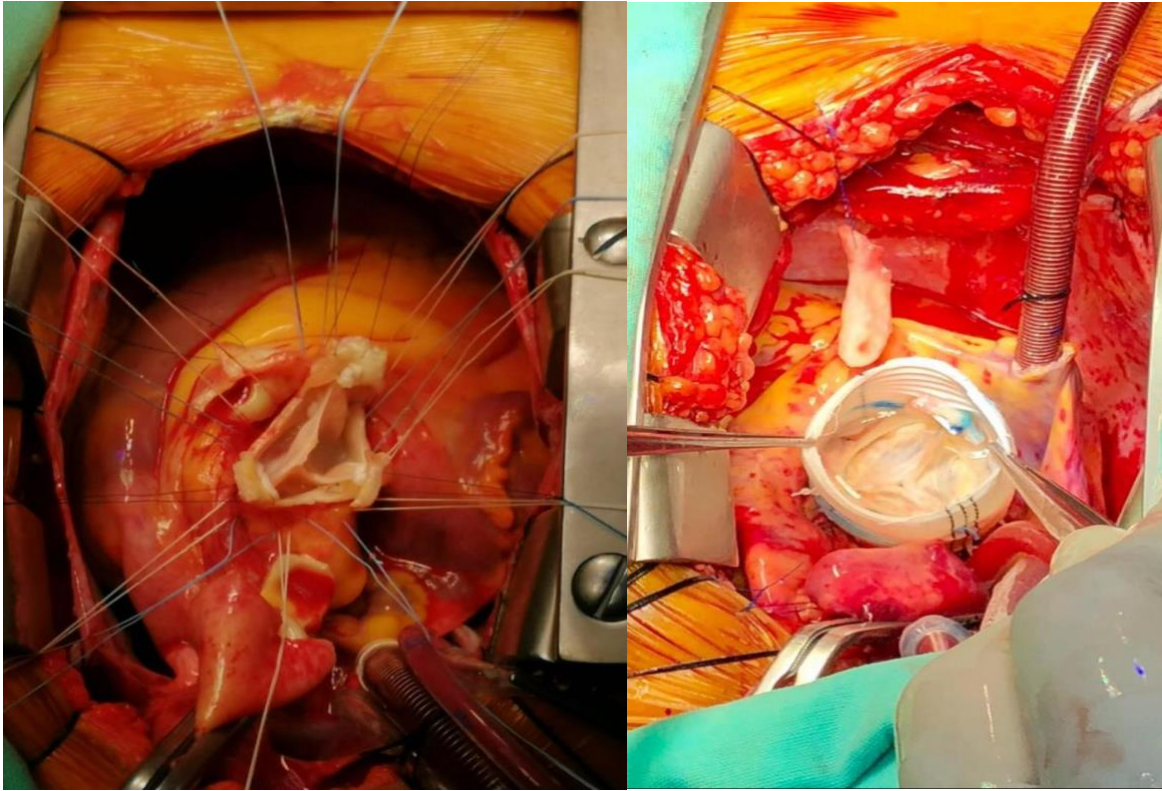
Se elige el tubo Dacron, cuyo diámetro era igual al diámetro externo calculado de la unión ventriculoaórtica. Se hacen tres marcas equidistantes en el tubo, y se hace un orificio en uno de estos tercios correspondientes a la comisura de los ostiums coronarios derecho e izquierdo. Las suturas de poliéster previamente colocadas se pasan a través del tubo de dacrón. La válvula aórtica se coloca dentro del tubo de Dacron y todas las suturas se anudan.

Luego, comenzando en el nivel más bajo de las valvas, el remanente de la pared arterial se une al injerto con sutura continua de polipropileno 4-0, quedando la valvula nativa reimplantada en el tubo de dacrón. (Figura 12)



**Figura 12.** Válvula aórtica nativa con cúspides y puntos separados de poliéster 2-0 en posición subanular. *Obtenido de David TE, Feindel CM. (35)*

Se realiza prueba hidráulica para verificar la competencia de la válvula aórtica. Las arterias coronarias se anastomosan en el injerto Dacron con una sutura continua de polipropileno 5-0. Luego se anastomosó el extremo superior del injerto a la aorta ascendente con sutura continua de polipropileno 4-0 como lo muestra la figura 12 y figura 13 A-B de procedimiento de David V realizado en el Instituto Nacional de Cardiología, año 2019. (David, 1992)



**Figura 13.** Técnica de David V. Resuspension de válvula aortica, uniendo cúspides valvulares a tubo de dacrón. Realizada en Instituto Nacional de Cardiología, 2019.

***Modificaciones en la técnica de David.*** La técnica de David en 28 años ha sufrido alrededor de 5 modificaciones, pasando de la técnica de David original descrita previamente y también llamada David I, al David V usado en la actualidad. Todas estas modificaciones han sido en base a mejorar la hemodinámica del complejo válvula aórtica-raíz, aórtica-aorta ascendente, haciéndola más anatómica y fisiológica.<sup>41</sup>



Fig. 14A. David I, técnica de reimplante valvular con tubo de dacrón, descrita previamente.



Fig. 14B. David II, realizado por Yacoub, es una técnica de remodelado valvular, respetado la válvula aortica y comisuras, reemplazando los senos de valsalva con un tubo dacron con tres velos.



Fig. 14C. David III, es una técnica de remodelado valvular que incorpora una tira de politetrafluoroetileno que se coloca externamente en unión ventrículo-aorta, para minimizar la dilatación anular posterior.



Fig. 14D. David IV, es una técnica de reimplante valvular que utiliza un tubo de dacrón más grande (4 mm más grande que el predicho por la fórmula Feindel-David), con la posterior plicatura del tubo en la unión sinotubular por encima de las comisuras. Con el fin de simular la raíz aortica con senos de Valsalva.

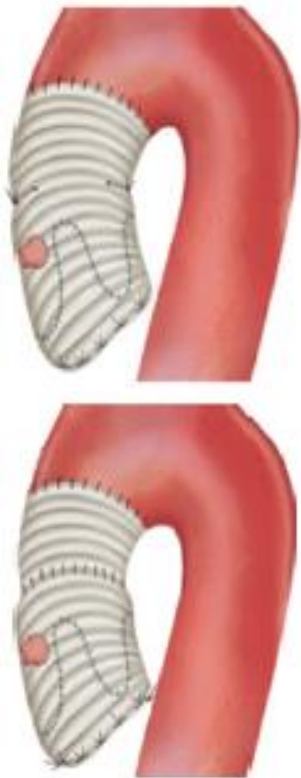


Fig. 14E. David V, la más utilizada actualmente, es una técnica de reimplante valvular, en la cual se usa un tubo de dacrón aún más grande (6–8 mm más grande que el predicho por la fórmula Feindel-David al cual también se le realiza una plicatura para recrear la raíz aórtica con senos de Valsalva.

Fig. 14F. La modificación de Stanford es un procedimiento simplificado de David V que usa 2 injertos separados, el proximal que es más grande, así como uno distal que se une a aorta ascendente más chico, con el fin de crear una “neo-raíz aórtica”

Así como también utiliza de 10 a 12 suturas en el plano subanular aórtico para fijar el tubo de dacrón.

*Obtenido de Amer H, et al, Valve sparing aortic root surgery: from revolution to evolution J Vis Surg, 2019;5:14.*

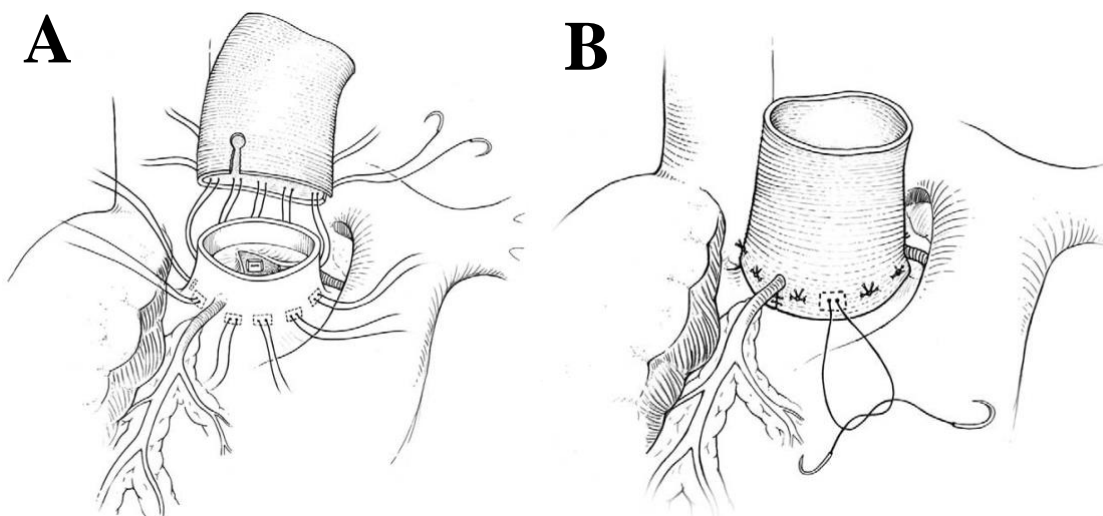
### **Técnica de Florida Sleeve**

La técnica de Florida sleeve, una de las últimas técnicas quirúrgicas diseñada para el manejo del aneurisma de raíz aórtica y aorta ascendente nace en 2005 en Geinsville, en el hospital de la universidad de florida.

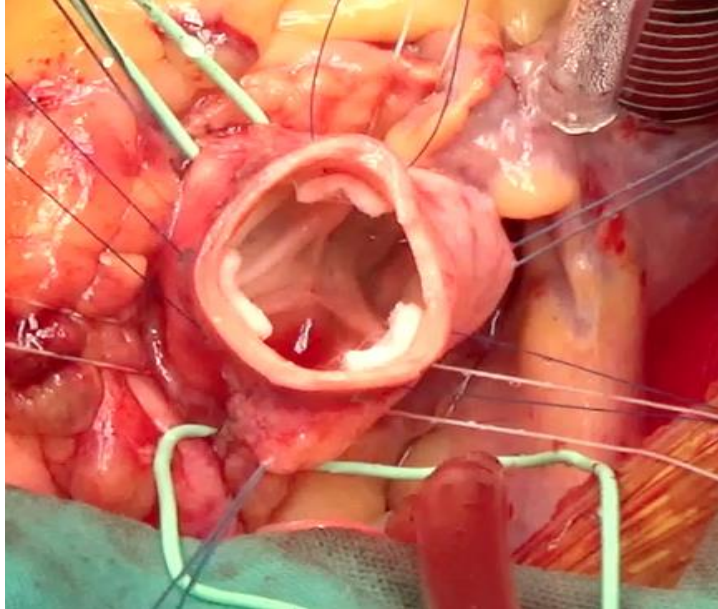
La cirugía se inicia cortando de forma circular la aorta ascendente a nivel de la unión sinotubular, respetando raíz aórtica, posteriormente se disecciona la aorta hasta la unión ventrículo-aorta, incluyendo la exposición por debajo de las arterias coronarias. El anillo se mide utilizando dilatadores Hegar o medidores de válvulas, sin dañar las valvas. Se colocan 6 suturas de poliéster trenzado 2-0 en “U” algunos milímetros

por debajo del anillo aórtico (Figura 15 A). Estas sirven para anclar el injerto de Dacron al plano válvula. Mismo que se coloca cuidadosamente como una manga sobre la raíz aórtica, donde previamente fueron medidos de la unión aortoventricular a las arterias coronarias, para confeccionar los orificios con forma de “cerradura” los niveles correspondientes, aproximadamente a 1 cm.

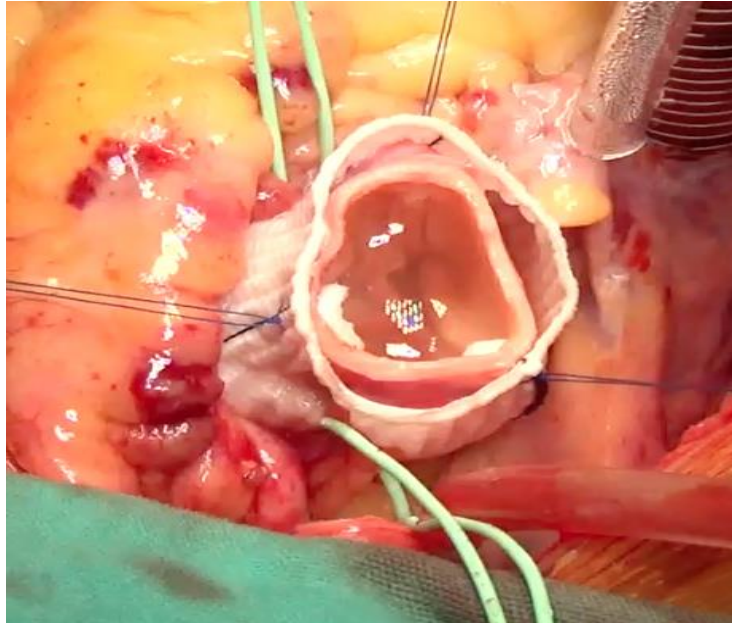
Se coloca un dilatador Hegar del tamaño del anillo deseado se coloca a través del anillo, se anudan las suturas. Luego se retira el dilatador Hegar y se suturan las hendiduras en el injerto debajo de las arterias coronarias para asegurar la envoltura y estabilización completa de la raíz aórtica. Las valvas se inspeccionan para detectar coaptación, y la manga se corta al nivel de la unión sinotubular, para posteriormente la unión sinotubular y la parte superior del Dacron se suturan juntas usando una sutura continua de polipropileno 4-0 (Figura 15B). Luego se sutura el injerto y la aorta en la unión sinotubular o aorta ascendente usando una sutura de polipropileno 3-0.<sup>42</sup>



**Figura 15 A-B.** Técnica de Florida Sleeve.  
*Obtenido de Hess PJ Jr, Klodell CT, Beaver TM, Martin TD*



**Figura 16.** Técnica de Florida Sleeve. Preservando válvula aórtica, con puntos de poliéster en subanulares.



**Figura 17.** Tubo de dacrón con senos de valsalva, confeccionado artesanalmente con hendiduras para ambas coronarias.



**Figura 18.** Tubo de dacrón unido a unión ventricular-aorta, envolviendo raíz aórtica. *Cirugía realizada en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez*

## **2.10 ESTRÉS OXIDANTE Y SU PAPEL EN LA FORMACION DE ANEURISMAS DE AORTA EN PACIENTES CON SMF**

El estrés oxidante esta descrito como la condición patológica en la que la generación de especies reactivas de oxígeno está excedida respecto a su neutralización. En otras palabras, es la perdida de una condición de equilibrio que está relacionada con problemas en la producción o distribución de las especies reactivas de óxígeno (ROS). Cuando no existe un balance se fomenta el daño celular en membranas, proteínas y ADN concluyendo en el mal funcionamiento celular y promoviendo el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como aterosclerosis, hipertensión arterial, isquémia, y otras tantas como diabétes, alérgias, artritis reumatoide, cáncer y enfermedades neurodegenerativas. Las especies reactivas de oxigeno y de nitrógeno son moléculas derivadas del  $O_2$  y del  $N_2$  que se caracterizan por ser



altamente reactivas, algunas tienen en su capa de valencia electrones no apareados, comprenden especies como el anión superóxido, radicales hidroxilo (OH), el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), el oxígeno singulete (1O<sub>2</sub>), el oxono (O<sub>3</sub>), entre otros. Estas especies juegan papeles vitales en los sistemas biológicos. Los principales blancos moleculares de las ERO y las ERN son los dobles enlaces en los lípidos, los residuos de cisteína y metionina en las proteínas y la posición C8 en la desoxiguanosina del ADN.

**Antioxidantes.** La acumulación de ROS y la generación de estrés oxidante es minimizada por agentes quelantes o atrapadores de radicales libres. Estos son la primera línea de defensa contra las agresiones y pueden ser clasificados en enzimáticos y no enzimáticos; el primer grupo constituido principalmente por la SOD, la GPx, la catalasa (CAT), la TrxR, entre otros mientras que el segundo grupo incluye algunas vitaminas como el ácido ascórbico (vitamina C) el alfatocoferol (vitamina E) el ácido retinoico, los flavonoides, carotenoides y principalmente el glutatión.

### **2.11 El Selenio y su papel como precursor de selenoproteínas antioxidantes**

El selenio es un elemento traza con participación activa en el estado de salud integral, juega un papel clave en la defensa oxidativa del huésped, en virtud de su incorporación a enzimas antioxidantes como la selenocisteína (SeCys), la cual es el prefijo del sitio activo de enzimas que contienen Se.<sup>43</sup> La tiorredoxina reductasa (TrxR) y la glutatión peroxidasa (GPx) son enzimas que contienen selenio y ambas son ubicuas del humano en donde el aumento de la actividad de GPx puede prevenir proteínas inducidas por especies reactivas de oxígeno (ROS) y daño al DNA.

El Selenio fue descubierto por el químico sueco Jöns Jacob Berzelius en 1817 y, gracias a diversas investigaciones, fue reconocido como un elemento esencial para la vida a partir de 1957. Se ha clasificado como un elemento traza o micronutriente obtenido en la dieta. Generalmente se encuentra en alimentos lácteos, pescado, frutas, vegetales, cereales; consumimos selenio en forma de sales inorgánicas como el selenito de sodio, selenato de sodio y también unido de manera covalente en varias formas orgánicas como selenocisteína y selenometionina.<sup>44</sup>

**Biosíntesis.** La fuente principal de selenio es inorgánica en forma de sales de selenito y selenato de sodio y orgánica en forma de selenometionina. La tasa de absorción es mayor al 90%, requiere transporte activo en el duodeno a excepción del selenito que es por difusión simple, mientras que el mecanismo del selenato es por cotransporte. En la circulación el selenito es rápidamente seleccionado por los eritrocitos y transportado en el torrente sanguíneo por la selenoproteína P, una glucoproteína extracelular descubierta en 1993, que también sirve como principal reservorio de este elemento traza. En la sangre el selenio es distribuido al hígado donde es reducido a selenuro de hidrógeno ( $H_2Se$ ) por el glutatión y la glutatión reductasa, para posteriormente ser transportado por la albúmina e incorporarse a la síntesis de proteínas. Después de estar en su forma de selenuro y ser distribuido intracelularmente sufrirá metilaciones para transformarse en el ion trimetil selenio, el cual servirá de molde para la producción de selenometionina o selenocisteína. La selenoproteína P es altamente expresada en el cerebro, hígado y testículos.<sup>45</sup>

**Importancia en el organismo.** La ingesta de selenio es de vital importancia para el organismo humano, ya que a partir de este, se crean selenoproteínas antioxidantes

de gran importancia; tales como la glutatión peroxidasa y la selenoproteína P. cabe destacar que, en total se han descubierto 35 de estas selenoproteínas, sin embargo, se desconoce el funcionamiento de algunas de ellas.<sup>46</sup>

**Deficiencias de Selenio.** La ingesta diaria recomendada de selenio en un adulto debe ser de 55 *mcg*, y esta se puede obtener de diversas fuentes dietéticas. Se ha documentado que el no cumplir con estos requerimientos está asociado a diversas patologías, tales como la enfermedad de Keshan (cardiomiopatía que afecta a personas de algunas regiones, en especial en China), la enfermedad de Kashin-Beck, infertilidad en hombres, entre otras.<sup>47</sup>

**Selenoproteínas.** Las selenoproteínas son aquellas que contienen un residuo del aminoácido número 21, selenocisteína (Sec) en su cadena de aminoácidos; por lo que su función es principalmente catalítica, o, dicho de otra forma, su función es principalmente la degradación de compuestos orgánicos para la obtención de energía. Se han identificado 25 genes que codifican para selenoproteínas. Es de importancia remarcar que estas proteínas son responsables de reacciones biológicas de tipo reducción-oxidación, defensa, defensa antioxidante, metabolismo de la hormona tiroidea y respuestas inmunitarias. Se incluyen en este grupo 3 tiorredoxina reductasas (TrxR), 5 glutatión peroxidasas (GPx), metionina sulfóxido reductasa (MsrB1) y 3 desyodasas de hormona tiroidea (DIs). La glutatión peroxidasa 1 (GPx1) fue la primera selenoproteína que fue identificada. Esta, fue aislada de los eritrocitos humanos, mostró que podía proteger a la hemoglobina del daño oxidativo y, después, se descubrió que era dependiente de selenio.<sup>48</sup>

La importancia de estas proteínas radica en evitar las reacciones de tipo oxidación-reducción (REDOX), debido a que existe una relación directa entre el estrés oxidativo y la expresión de genes responsables de la respuesta inflamatoria; tales como los que son activados por la expresión del factor de transcripción nuclear Kappa  $\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ). Entre ellos se hallan el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8), entre otros. NF- $\kappa\beta$  es un gen que se expresa en el desarrollo de la respuesta inflamatoria sistémica (estado caracterizado por el aumento del estrés oxidativo y radicales libres) y cuyo efecto modulador de la respuesta inflamatoria, a su vez, es inhibido por las selenoproteínas debido a la reducción en el número de radicales libres, y por ende, del estrés oxidativo. Por lo tanto, se podría decir que las funciones principales de las selenoproteínas dentro del organismo son: actuar como antioxidante a nivel intra y extracelular mediante las diferentes isoformas de la GPX y la inmunomodulación a través de la inhibición de NF- $\kappa\beta$ .<sup>49</sup>

## **2.12 SISTEMA TIORREDOXINA / TIORREDOXINA REDUCTASA (Trx/TrxR)**

Las **tiorredoxinas (Trx)** son un grupo de proteínas que actúan como antioxidantes, facilitan la reducción de diversos sustratos a través de un intercambio tiol-disulfuro en la cisteína. Es una enzima oxidoreductasa en 12kD que contiene un sitio activo ditiol-disulfuro, se caracterizan a nivel de secuencia de aminoácidos por la presencia de dos cisteínas vecinas formando un complejo CXXC. Estas dos cisteínas son la clave en la capacidad de la tiorredoxina para reducir a otras proteínas. Se encuentran ampliamente distribuidas en mamíferos y procariotas y están relacionadas con la regulación del sistema inmune, la producción de factores de

traducción entre muchas otras funciones. Existen tres distintas isoformas de Trx codificadas en distintos genes. Constan de una estructura de 5  $\beta$ -plegadas y 4  $\alpha$ -helices y un estrecho segmento de hélice que se encuentra en el centro de lamíνας  $\beta$ .

La **tiorredoxina reductasa** (TrxR) es una selenoproteína que pertenece a la familia de las piridino-nucleótido-disulfuro-oxido reductasas. Es un homodímero de 316 residuos que cataliza la reducción de tiorredoxina utilizando NADPH como agente reductor y media el paso final en la vía de transferencia de electrones para la reducción de nucleósido difosfato. En el humano existen tres isoformas de esta enzima codificadas en diferentes genes, la TrxR1 que es citosólica, la TrxR2 que es mitocondrial y la TrxR3 mejor conocida como tiorredoxina glutarredoxina reductasa, que se encuentra confinada a los testículos, en contraste con la TrxR1 y la TrxR2 que se expresan de manera constitutiva en todas las líneas celulares y tejidos del cuerpo. La tiorredoxina reductasa (TrxR) es la única enzima conocida capaz de reducir la Trx. Debido a que la actividad de esta enzima es esencial para el crecimiento y mantenimiento celular es un blanco de investigación importante para múltiples terapias.<sup>50</sup>

El mecanismo de acción de este sistema comprende en la reducción de NADPH vía FAD y, después, transferir electrones desde el tiol activo cercano al N-terminal hacia el enlace selenilsulfuro en el C-terminal y, por último, al sitio activo de los sustratos. La accesibilidad y alta reactividad del sitio activo del C-terminal le confiere un rango amplio de sustratos para reducir. Es la única enzima capaz de reducir el Trx oxidado, y esto es de vital importancia, porque mantiene las funciones de esta proteína en un correcto funcionamiento, las cuales son principalmente: proveer electrones a la

ribonucleotido reductasa, la cual es indispensable para la síntesis de ADN, ya que convierte ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos; reducir la metionina- sulfoxido reductasa y la tiorredoxina peroxidasa, lo cual provoca la reparación de proteínas de metionina sulfoxido oxidasas o señalización redox vía peróxido de hidrógeno; controlar la actividad de factores de transcripción que contienen cisteínas críticas en sus dominios donde se une el ADN, como NF-kB, AP-1, p53 y el receptor glucocorticoide; inhibir ASK1 (apoptosis signalregulating kinase 1), proteína responsable de la apoptosis. Por tanto las TrxRs controlan la proliferación celular, mediante la homeostasis de su estado reducido y oxidado.

Diversos factores genéticos, ambientales y el estatus del selenio (Se) en el organismo influyen la actividad de TrxR y se ha demostrado a través de diversas investigaciones que el sistema Trx/TrxR juega un papel muy importante en la fisiología del tejido adiposo, metabolismo de carbohidratos, producción y sensibilidad de insulina, regulación de la presión arterial, inflamación, actividad quimiotáctica de macrófagos y aterogénesis, por lo que se ha considerado que el sistema Trx/TrxR puede ser el blanco perfecto de atención del manejo de síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y del tratamiento de hipertensión y aterosclerosis.<sup>51</sup>

Las actividades de TrxR y GPx pueden ser alteradas por el contenido de Se en la dieta y se ha visto que dentro de la etiología de algunas enfermedades cardiovasculares el déficit de Se, puede ser una condición de gran importancia pues protege a las células endoteliales humanas de la lesión oxidativa.<sup>52</sup> **Este estudio tiene como objetivo evaluar si hay evidencia de la participación del sistema Trx/TrxR y del selenio en el daño aórtico de pacientes con síndrome de Marfan.**

### 3. JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El espectro de manifestaciones clínicas del síndrome de Marfan es variable, parte importante de estas manifestaciones están comprendidas por enfermedades del sistema cardiovascular, principalmente enfermedades dilatantes de la aorta, insuficiencia aórtica y mitral. Los estudios actuales nos sugieren fuertemente que una vez realizado el hallazgo de la dilatación de la raíz aortica y aorta ascendente de pacientes con SMF se incrementa de forma importante el riesgo de ruptura de la pared aórtica, esto puede o no estar asociado en forma simultánea con disfunción valvular cardíaca, principalmente aorta bivalva o prolapso de la válvula mitral.

Los estudios de diversos campos de la medicina sobre este síndrome demuestran que las patologías cardíacas valvulares y de la aorta están presentes en la gran mayoría de los pacientes. En este contexto, se ha podido asociar la importante participación del daño genético de la disregulación del sistema oxidante y de la vía del ácido araquidónico y oleico. Estos mecanismos involucrados en el daño del tejido aórtico pueden estar exacerbados por el déficit de elementos traza no muy comunes en la dieta como el selenio, y que son de gran importancia en el estado redox celular.<sup>53</sup> Es conocido también que durante el proceso de daño del tejido de la aorta los pacientes presentan disfunción endotelial y simultáneamente daño en otros órganos.<sup>54</sup>

Es posible evaluar adecuadamente las alteraciones estructurales de la aorta, de las lesiones valvulares secundarias y cambios en la geometría ventricular en todos los casos mediante estudios de gabinete, sin embargo aun no hay estudios adecuados para identificar el punto de no retorno dentro del espectro de alteraciones cardíacas

en el que los pacientes con daño del tejido aortico podrían presentar el suficiente remodelado reverso que permita optimizar la función cardiovascular incluso después de la intervención quirúrgica.

El estudio del metabolismo, procesos bioquímicos, genéticos y fisiopatológicos de elementos traza como el selenio y las seleno proteínas implicados en la disregulación de mecanismos de homeostasis necesarios en la conservación del sistema cardiovascular de pacientes con síndrome de Marfan puede ayudar a caracterizar el riesgo que implica su déficit, permitiendo realizar ensayos clínicos de sustitución por la dieta o aplicación de medidas farmacológicas apropiadas.

Dado que la vía final común desde el punto de vista histopatológico del daño al tejido aórtico y de otras enfermedades cardiacas primarias o secundarias es la expansión del intersticio y modificación en el contenido y relación de proteínas de colágena seguido de disfunción intrínseca del miocito y disregulación oxidante creemos que es necesario evaluar el comportamiento de estos elementos clave del sistema oxidante.

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Existe relación entre los niveles de selenio, Trx y TrxR con los hallazgos observados en la dilatación aórtica en los pacientes con SMF?

##### **Hipótesis nula**

No existe relación entre la concentración de selenio, Trx y TrxR y la dilatación aórtica en pacientes con SMF.



## **Hipótesis alterna**

En pacientes con SMF que presentan dilatación aórtica tienen relación directa con la concentración sérica deficiente de selenio, Trx y TrxR medida en el tejido aórtico dañado.

## **5. OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

1. Cuantificar la concentración de Se, Trx y TrxR en el tejido aórtico de pacientes con SMF.
2. Evaluar la correlación de los niveles de Se, Trx y TrxR con la extensión del diámetro aórtico.
3. Evaluar a correlación de los niveles de Se con el fenotipo de SMF.
4. Evaluar a correlación de los niveles de Se en el aneurisma aórtico torácico de los pacientes con SMF.

### **Objetivos Específicos**

1. Cuantificar la concentración en tejido de Se, Trx y TrxR en pacientes con dilatación aórtica que son sometidos a cirugía correctiva.
2. Evaluar el fenotipo y el involucro de diversos órganos (ocular, valvular y músculo esquelético) mediante criterios de Ghent.
3. Evaluar la relación entre los niveles de Se, Trx y TrxR con el IMCI.
- 4.- Evaluar la relación entre los niveles de Se, y Trx y TrxR y presencia de comorbilidades asociadas.

## **6. MATERIAL Y METODOS**

### **6.1 Diseño general del estudio.**

Estudio prospectivo observacional transversal y comparativa en una cohorte. Se incluirán pacientes con SMF clasificados de acuerdo a los criterios de Ghent del último consenso de Bruselas con diagnóstico de aneurisma de la raíz aórtica o aorta ascendente o disección de la aorta, y que sean candidatos a cirugía aórtica, y cuya decisión se haya tomado en sesión medico quirúrgica.

### **6.2 Población de estudio.**

Muestra: La población objetivo serán los pacientes del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” con diagnóstico de SMF confirmado en base a los criterios de Ghent revisados. La población elegible estará constituida por pacientes que cuenten con el diagnóstico de aneurisma o disección de la aorta y sean candidatos a cirugía emergente, urgente o electiva. La recolección de pacientes inició en 2012 a 2019.

### **6.3 Criterios de inclusión**

Pacientes de ambos géneros

Mayores de 18 años

Pacientes con diagnóstico de SMF confirmado mediante los criterios de Ghent revisados

#### **6.4 Criterios de exclusión**

Pacientes que no cumplan con los criterios de exclusión

Pacientes que no acepten firmar consentimiento informado

#### **6.5 Criterios de eliminación**

Pacientes en los que la muestra sea insuficiente

#### **6.6 Cálculo del tamaño de la muestra**

**Tipo de muestreo:** Se utilizará técnica no probabilística secuencial (consecutivo).

#### **6.7 Recoleccion de datos**

Se elaborara una base de datos en Microsoft excel de pacientes consecutivos sometidos a cirugia de aorta.

#### **6.8 Determinaciones**

##### **Obtención de la muestra de tejido del aneurisma aórtico**

Los fragmentos de aorta fueron extraídos mediante cirugía durante los procedimientos de corrección descritos en el marco teórico, posteriormente fueron puestos en solución fisiológica y congelados en nitrógeno líquido y almacenados a -30 °C hasta su utilización.

**Técnica Quirúrgica:** La técnica utilizada por nuestro servicio fue con el paciente en posición decúbito supino, anestesia general balanceada con intubación oro-traqueal, se inició el acto quirúrgico con incisión en el sitio de canulación, ya sea torácica media para canulación arterial central directamente en aorta, o canulación arterial

periférica, ya sea subclavicular o femoral, donde se disecciona hasta llegar al paquete vascular y se colocan jareta prolene 5-0. Posteriormente, se realiza incisión torácica media, se disecciona por planos hasta esternón, se realiza esternotomía longitudinal total con sierra oscilante, se realiza pericardiotomía, se colocan jaretas con polipropileno prolene 3-0 en orejuela derecha y en vena pulmonar superior izquierda para vent de cavidades izquierdas, para canulación venosa central, o en vena femoral se coloca jareta 5-0, para canulación venosa periférica. Heparinización y canulación arterial y venosa, con circulación extracorpórea e hipotermia moderada entre 32 y 28° c e hipotermia profunda a 18° C para cirugía de arco aortica. Se realizó pinzamiento aórtico, cardioplejia a 4 grados tipo custodiol. Con posterior aortotomía y según sea el caso se realiza la técnica quirúrgica necesaria (Resección más colocación de injerto supracoronario como técnica de Wheat, técnicas de sustitución valvular y de aorta como Bentall o técnicas de preservación y reimplante valvular tipo David), se obtuvieron muestras de aorta nativa resecada de entre 1-2 cm 2, mismos que se preservaron en congelación para posteriormente ser procesadas.

Si bien ninguna de las técnicas descritas fue planeada para pacientes con aneurismas de aorta y SMF, estas fueron aplicadas en estos pacientes, donde las más usadas son el procedimiento de Bentall y el procedimiento de David.

### **Homogeneización de aorta**

Las muestras de aorta fueron homogeneizadas con nitrógeno líquido, y politronadas en solución de sacarosa [0.25mM sacarosa, 10mM Tris, 1mM de etilendinitrilotetracetato disódico (EDTA) a pH 7.35], en presencia de inhibidores de proteasas (1 mM PMSF, 2 µM pepstatina A, 2 µM leupeptina y 0.1% de aprotinina) después se centrifugó a 2500 rpm durante 10 minutos a 4°C. El sobrenadante fue separado y almacenado a -30°C. La determinación de proteína fue realizada por el método Bradford (Bradford, 1976).

### **Actividad de la Glutación Peroxidasa**

A 100 µg de proteína de homogeneizado de aorta se le agregaron 1.6 mL de amortiguador de fosfatos 50 mM pH 7.0 que contenía  $\text{N}_3\text{Na}$  6.5 mg, EDTA 1 mM, NADPH 0.2 mM, GSH 1 mM y glutación reductasa 1 U/L, y a 37°C por 5 minutos se midió la absorbencia a 340 nm, se monitorizó la absorbencia a 340 nm (Flohé, 1984).

### **Selenio**

A 250 µg de proteína del homogeneizado de aorta, se le agrego 500 µl de mezcla acida (4:1 vol/vol de  $\text{HNO}_3+\text{HCl}$ ) más 500 µl de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 10%, se incubaron en baño de arena a 110°C por 4 horas, después de la incubación se les agregó 100 µl de  $\text{H}_2\text{O}$  destilada, 150 µl de NaOH 0.5N, 200 µl formaldehido 30%, 200 µl de una mezcla que contenía (sulfuro sódico 0.5N y sulfito sódico 0.5N), 250 µl EDTA 0.01M y 300 µl de azul de toluidina, se dejó incubar 15 min a 25°C, al finalizar el la incubación se centrifugó a 3500 rpm por 2 min y se leyó la absorbencia a 600 nm. La curva de calibración se realizó con selenito de sodio.

### **Tiorredoxina reductasa**

La actividad de la enzima TrxR se determinó indirectamente por la cantidad de DTNB en presencia de NADPH para formar 2 moles de TNB, la oxidación del DTNB se monitorea mediante el uso de espectrofotometría a 412 nm a 37°C. Para medir la actividad de la TrxR, se utilizaron 100 µg de proteína del homogeneizado de aorta suspendidos en 3 ml de amortiguador de fosfatos ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) 0.1mM (pH 7.0),

adicionado con NADPH 0.2 mM, EDTA 1mM, albumina sérica bovina 0.1mg/ml, la muestra se leyó de manera pareada como sigue; la muestra se leyó en presencia de 20  $\mu$ l del inhibidor específico para TrxR, auronafin 10 $\mu$ M y el duplicado de la muestra sin el inhibidor. La mezcla se monitoreo en un espectrofotómetro a 412 nm por 6 min.

### **Interleucinas proinflamatorias**

Las interleucinas proinflamatorias IL-1 $\beta$ , IL- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  y el factor de crecimiento celular TGF $\beta$ -1 se cuantificaron mediante de Kits de ELISA a 490 nm en un lector de placas siguiendo las instrucciones del fabricante.

### **6.9 Aspectos Éticos.**

El estudio incluyó consentimiento informado en acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité científico y de bioética institucional.

## **7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

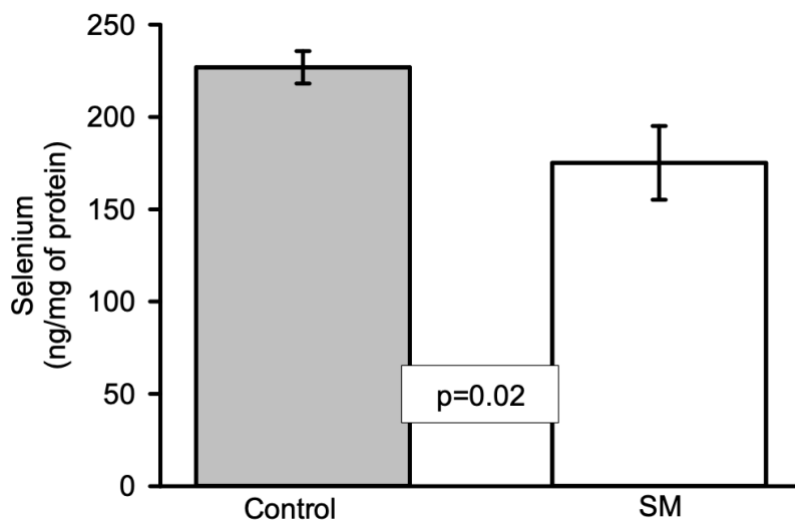
Los datos se presentan como media  $\pm$  error estándar. La diferencia estadística se determinó por la Mann-Whitney Rank Sum Test y se normalizo por Shapiro-Wilk. Una  $P \leq 0.05$  se consideró como significativa. Las gráficas y el análisis estadístico se hicieron con el programa SigmaPlot 14 (Systat Software Inc., Richmond, California, USA).

## 8. RESULTADOS

Un total de 19 casos con SM y 18 controles con edad promedio de  $35 \pm 12$  y  $44 \pm 15$  Las características demográficas de los pacientes se muestran en tabla 1

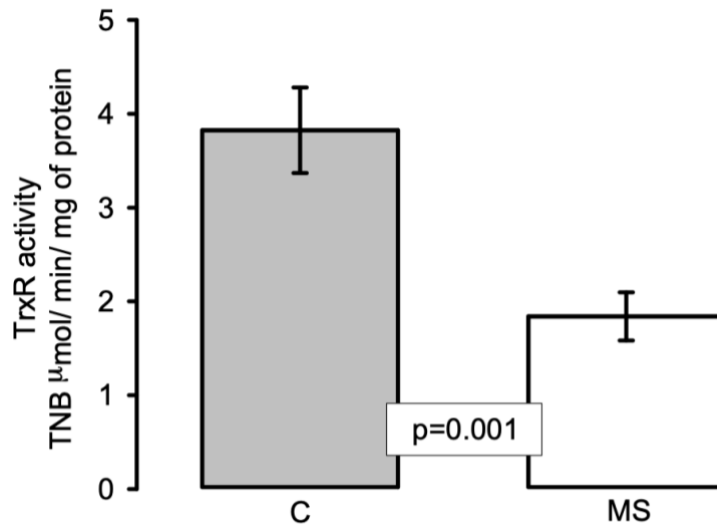
GRUPO	EDAD	AHF	DAortica	Score S	Luxacion Cristalino	Total criterios
Marfan	38	No	92	10	No	2
Marfan	29	Si	60	14	Si	4
Marfan	33	Si	80	16	Si	4
Marfan	56	No	41	12	No	2
Marfan	20	No	86	18	Si	3
Marfan	25	No	72	7	No	2
Marfan	27	No	36	8	Si	3
Marfan	25	No	90	10	No	2
Marfan	36	Si	40	12	No	3
Marfan	41	Si	55	12	No	3
Marfan	37	Si	10	12	No	3
Marfan	27	Si	79	9	No	3
Marfan	51	No	65	12	No	3
Marfan	61	Si	63	13	No	3
Marfan	29	Si	49	12	Si	4
Marfan	17	No	50	12	Si	3

<b>Marfan</b>	31 No	90	14 Si		3
<b>Marfan</b>	30 Si	85	14 Si		4
<b>Marfan</b>	60 Si	50	12	1	4

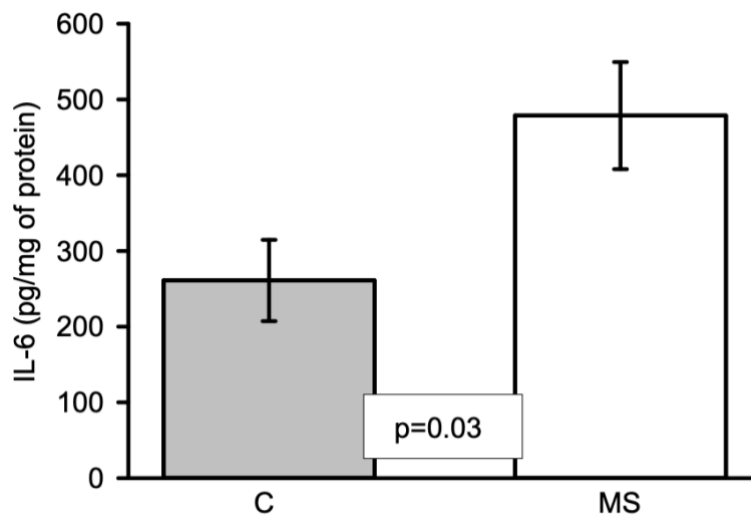


Se muestra que la concentración de selenio en los aneurismas de los pacientes con síndrome de Marfan en comparación con los sujetos control, este mostró una disminución estadísticamente significativa ( $p=0.02$ ).

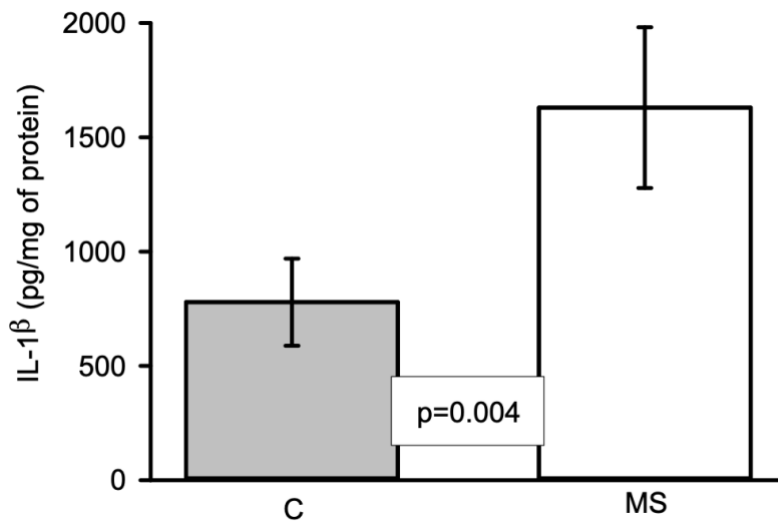




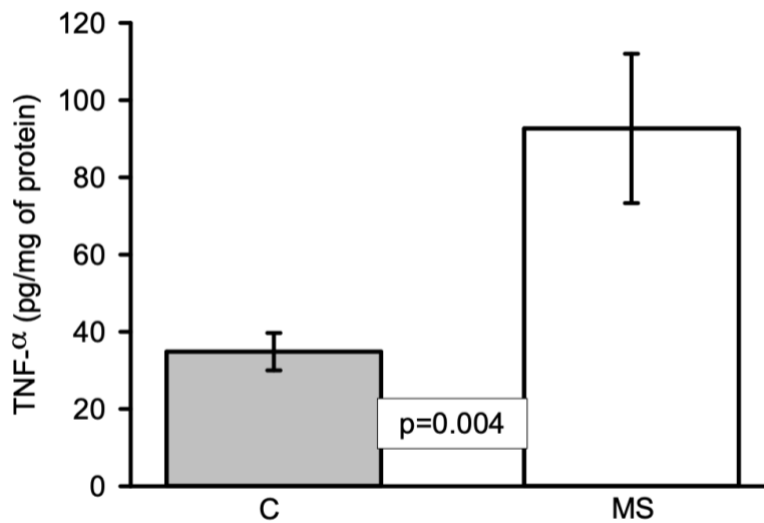
La actividad de la TrxR en el homogeneizado de los aneurismas de los pacientes con síndrome de Marfan presento disminución estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ) en comparación con los sujetos control.



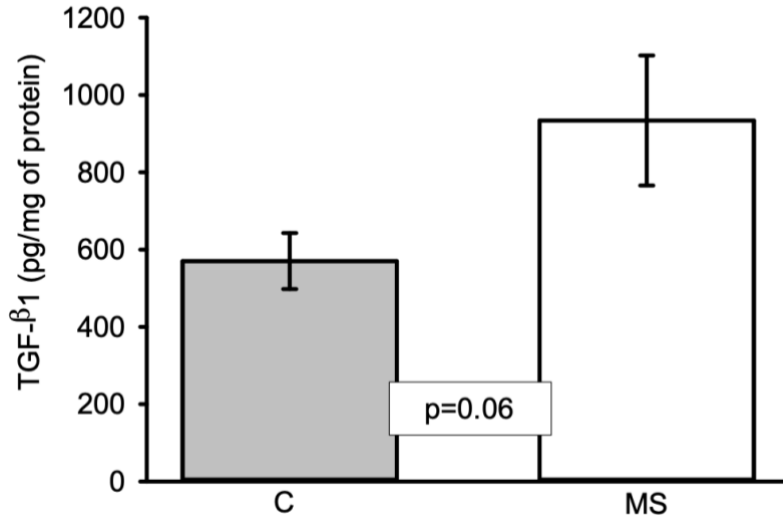
Los niveles de IL-6 en el homogeneizado de los aneurismas de los pacientes con síndrome de Marfan presentó un aumento estadísticamente significativo ( $p=0.03$ ) en comparación con los sujetos control.



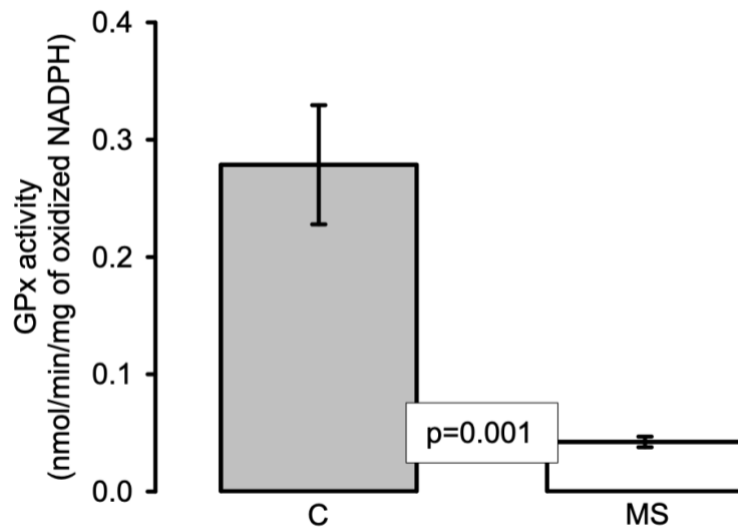
Los niveles de IL-1 $\beta$  en el homogeneizado de aneurisma de los pacientes con síndrome de Marfan presento un aumento estadísticamente significativo ( $p=0.03$ ) en comparación con los sujetos control.



La concentración del TNF- $\alpha$  aumento significativamente ( $p=0.004$ ), en el homogeneizado de aorta de los pacientes con síndrome de Marfan en comparación con los sujetos control.



Se muestra que los niveles de TGF-β1 en el homogeneizado de los aneurismas de los pacientes con síndrome de Marfan presentaron tendencia a aumentar, pero sin diferencia estadísticamente significativa en comparación con los sujetos control.



Se muestra que la actividad de la GPx en el homogeneizado de los aneurismas de los pacientes con síndrome de Marfan presentó aumento estadísticamente significativo en comparación con los sujetos control.

## 9. DISCUSIÓN

El SMF es una enfermedad rara que tiene afección por el gen que codifica a la fibrilina-1, proteína que participa en la regulación de las fibras elásticas y su deficiencia puede conducir a daño aórtico. Además, en este síndrome se ha reportado disfunción endotelial, así como un trasfondo crónico oxidativo que provoca desequilibrio de la homeostasis redox que contribuye a la formación de los aneurismas de aorta.<sup>55</sup>

En este sentido, se ha reportado que las enzimas que emplean el glutatión tripéptido antioxidante, presentan disminución en su actividad enzimática lo que contribuye además a mantener el trasfondo oxidativo ya mencionado. Una de estas enzimas es la GPx, Esta es una de las enzimas responsables de la desintoxicación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Esta enzima se encuentra en el citosol y en las mitocondrias. Es más eficiente que el CAT cuando se trata de eliminar el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> intracelular y los peróxidos orgánicos en diversas condiciones fisiológicas, protegiendo contra la acción oxidativa.<sup>56</sup>

La actividad de la GPx disminuyó en pacientes con SMF. Esto puede deberse a la baja disponibilidad de GSH, que se ha reportado se encuentra disminuido en estos pacientes. El GPx tiene un átomo de Se en forma de seleno-cisteína en su sitio catalítico y el Se es un factor limitante de la defensa antioxidante.<sup>57</sup>

El Se interfiere en la síntesis de aproximadamente 25 proteínas que usan seleno-cisteína, en el sitio catalítico. La deficiencia de este micronutriente que es esencial para el organismo conduce a patologías cardiovasculares y enfermedades como Kashin-Beck y Keshan.<sup>58,59</sup> En la enfermedad de Keshan, hay degeneración del músculo cardíaco.<sup>60</sup> En el caso de Kashin-Beck, se informa osteoartritis, lo que lleva a la generación de cartílago en las articulaciones de brazos o piernas. En los

pacientes con enfermedad de Keshan que tienen miocardiopatía dilatada, la deficiencia de Se podría comprometer la actividad GPx y, por lo tanto, disminuir su actividad.<sup>61</sup> Esto sugiere que la expresión o actividad de seleno-proteína está regulada por la concentración de este oligoelemento.<sup>62</sup> En este sentido, el Se elemento traza antioxidante esencial, se absorbe en forma de compuestos orgánicos y en presencia de vitaminas A, D y E. Sin embargo, la biodisponibilidad del Se, se reduce en presencia de metales pesados. La deficiencia de Se en individuos sanos es el resultado de un bajo contenido de este elemento en los alimentos o el consumo de productos con bajo contenido de Se, pero también en el síndrome de malabsorción intestinal y enfermedades metabólicas.<sup>63</sup> Los pacientes con SMF probablemente tienen el síndrome de malabsorción intestinal que podría ser la causa de la disminución de la concentración de Se. Sin embargo, se requieren más estudios para confirmar esta hipótesis. Además, ha sido descrito que existe relación positiva entre el Se de la dieta y la capacidad antioxidante de la pared arterial en la rata. El Se y el sistema GSH contribuyen significativamente a la defensa del estrés oxidativo de la pared arterial. Se ha incriminado una deficiencia del Se en la etiología de las enfermedades cardiovasculares y la suplementación con Se puede proteger a las células endoteliales humanas del daño oxidativo.<sup>64</sup> Muchos resultados han demostrado que existe una relación inversa entre el estado nutricional de Se y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, incluida la aterosclerosis. El efecto protector de Se ha sido atribuido, en su mayor parte, a su acción contra el estrés oxidativo a través de selenoenzimas, especialmente GPx. Sin embargo, otro sistema antioxidante dependiente de Se, es la Trx-TrxR en los organismos. Estudios han demostrado que la actividad de TrxR disminuye en el

hígado, pulmón y riñón, pero no en el cerebro, el bazo y la próstata, de ratas alimentadas con una dieta deficiente en Se.<sup>64</sup>

Al suministrar el Se han observado mejoras de la actividad y el nivel de ARNm de la TrxR en las paredes arteriales de ratas con deficiencia de Se a largo plazo.<sup>64</sup>

En este sentido, La tiorredoxina (Trx) es una pequeña enzima ubiquitina que sirve como agente reductor. Se ha demostrado que Trx es eficiente para mantener un estado reducido intracelularmente.<sup>65</sup>

Hay al menos tres isoformas de Trx en mamíferos: Trx citosólica, Nuclear 1 (Trx1), Trx mitocondrial y Trx espermática. La Trx mantiene funciones celulares con diferentes mecanismos; funciona reduciendo ROS y por lo tanto protege a las células de los efectos nocivos. Juega un papel en la regulación de la apoptosis y la respuesta inflamatoria.<sup>66,67</sup> Se ha reportado que se eleva en el plasma de pacientes con afecciones cardíacas y en aterosclerosis coronaria se asocia con la presencia de hemorragia intraplaca.<sup>68</sup> Se estima que se encuentran presentes en el trombo de aneurismas de aorta, la cual podría liberarse en el compartimento sanguíneo. Se ha observado una correlación importante de Trx en sangre de pacientes con aneurisma abdominal lo que sugiere su posible asociación in vivo. Se ha observado la expresión de Trx en aneurisma de aorta abdominal, parece plausible que los polimorfonucleares activados puedan ser una fuente de Trx extracelular en este sitio y los niveles de Trx han sido reportados como aumentados significativamente en pacientes con aneurisma de aorta abdominal.<sup>68</sup>

En este sentido, las funciones endoteliales y vasculares se mantienen mediante un fino equilibrio entre los sistemas antioxidantes y generadores de oxidantes. La interrupción en ese equilibrio conduce al estrés oxidativo. La evidencia emergente

en estudios experimentales en animales y humanos apunta a un papel central para el estrés oxidativo en esas alteraciones endoteliales y arteriales incluyendo aorta y grandes vasos.<sup>68</sup> La sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las arterias resulta de una mayor expresión de NADPH oxidasa y sistemas antioxidantes deprimidos, como el sistema de Trx un importante sistema reductor de tiol. Estudios recientes han demostrado que el sistema Trx y su inhibidor endógeno, la proteína de interacción con Trx (TXNIP) están involucrados en la homeostasis de las células endoteliales. En el contexto del estrés oxidativo agudo, la disociación Trx -TXNIP permite que TXNIP interactúe con el inflamasoma de la proteína del receptor similar a NOD (NLRP3), lo que conduce a la maduración y secreción de IL- $\beta$ 1.<sup>69</sup>

Por otra parte, El sistema Trx consiste en la Trx y la Trx reductasa (TrxR). TrxR es una enzima basada en redox y cataliza la reducción dependiente de NADPH de la proteína redox oxidada Trx. La TrxR puede reducir varios sustratos, como glutaredoxina y glutatión, pero reduce principalmente Trx. Como antioxidante, TrxR reduce el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y los hidroperóxidos de lípidos, pero también, TrxR regenera otras pequeñas moléculas antioxidantes, como la vitamina C y la vitamina E. Se ha documentado que la inhibición de TrxR conduce a un deterioro en la relajación aórtica, que se asocia con un aumento de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y sGC S-nitrosilación. La TrxR juega un papel en la relajación vascular. La concentración de ROS aumenta por la inhibición de TrxR y, por lo tanto, el NO puede reducirse rápidamente por ROS. Además, debido a que el aumento de ROS perjudica la reactividad vascular, la reducción de los niveles de ROS observada con la inhibición de TrxR. Al disminuir la TrxR puede perjudicar la relajación vascular dependiente del endotelio y contribuir

al desarrollo del aneurisma. La TrxR es otra proteína dependiente de Se que posee una seleno-cisteína que es necesaria para su actividad catalítica.<sup>70</sup> Esta enzima reduce la Trx utilizando NADPH, que es necesaria para la reducción del disulfuro de proteínas. Sin embargo, TrxR disminuye en patologías progresivas con diabetes grave y alteraciones metabólicas.<sup>71</sup> La baja actividad de TrxR en pacientes con SMF podría aumentar la degradación de las fibras elásticas como ya se ha reportado en este síndrome. Por otra parte, el TGF $\beta$  participa en el desarrollo y mantenimiento de diversos tejidos, incluidos los vasos sanguíneos y el crecimiento.<sup>72</sup> Las mutaciones que afectan el dominio de la quinasa intracelular de esta proteína pueden alterar la señalización de TGF $\beta$ , lo que posteriormente conduce a características como las que se encuentran en pacientes con SMF. También se han encontrado mutaciones del gen de FBN1 en el SMF y producen un producto proteico deconstruido que no puede unirse al latente TGF- $\beta$ R1, esta activación del TGF- $\beta$ R1 latente por ROS podría estar asociada a la disminución de la actividad GPx.<sup>73</sup> Por lo tanto, podría esperarse un aumento en la concentración TGF- $\beta$  que se han encontrado incrementadas en miocitos en aneurismas de aorta.<sup>74</sup>

TGF- $\beta$  también puede regular la expresión de elastasa y metaloproteinasa (MMP). Además, el mayor nivel de elastasa podría mejorar la degradación de la elastina. Las MMP parecen ser responsables de la desintegración de las fibras elásticas. En estos pacientes hay una reducción de la elasticidad del tejido conectivo que produce debilidad de la pared aórtica del aneurisma.<sup>75</sup> Estas rupturas en la estructura podrían estar asociadas con disminuciones de GPx, TrxR así como de las interleucinas inflamatorias como la IL-6, IL- $\beta$ 1 y TNF- $\alpha$ . Estas interleucinas proinflamatorias han sido asociadas con alta producción de ROS que pueden



afectar la migración, diferenciación y proliferación de las células miocíticas que expresan MMP que pueden ser alteradas por la GPx que se regula dinámicamente en los vasos sanguíneos.<sup>76</sup> Además, la acumulación de ROS contribuye a la necrosis quística de la pared aórtica y a la disfunción vasomotora, lo que favorece la formación de aneurismas.

## **10. CONCLUSION**

Las actividades de las enzimas antioxidantes, tioredoxina reductasa y glutathion peroxidasa disminuyen en el aneurisma de aorta de pacientes con síndrome de Marfan. La disminución en la actividad de estas enzimas favorece la acumulación de ROS que contribuye al incremento de interleucinas proinflamatorias que participan en la expresión de MMP en el aneurisma junto con la mutación *perse* del gen de FBN1. La disminución del selenio también afecta la actividad de estas enzimas antioxidantes. Esto conduce a un fondo oxidante de retroalimentación positiva que contribuye a la formación de aneurismas de aorta en los pacientes con síndrome de Marfan.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Keane MG, Pyeritz RE: Medical management of Marfan syndrome. *Circulation* 2008, 117:2802–2813).
2. Marfan A. B.: Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bull Soc Méd Hôp (Paris)* 1896; 13: 220-226.
3. Léonard JC<sup>1</sup>, Morin C. Antonin-Bernard Jean Marfan and Gabrielle]. *Arch Pediatr.* 2008 Jun;15(5):562-3. doi: 10.1016/S0929-693X(08)71834-7.
4. Weve H. J. M. Ueber Arachnodaktylie (Dystrophia mesodermalis congenita, Typus Marfan). *Archiv für Augenheilkunde, Wiesbaden*, 1931, 104: 1-46.
5. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, Ramirez F, Sakai LY, Dietz HC: Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003, 33:407–411.
6. Chuak W, Black C, Thomas TM, Mak KL, Boxer M. Neonatal Marfan syndrome: A case report. *J Pediatric Child Health* 1999; 35: 321-323.
7. Robinson LK. Síndrome de Marfan. En: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. *Nelson Tratado de Pediatría*. 15. ed. V.3. México: Interamericana; 1997: 2468-2469.
8. Detaint D, Faivre L, Collod-Beroud G, et al. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. *Eur Heart J* 2010; 31:2223–9.
9. Milewicz DM, Michael K, Fisher N, et al. Fibrillin-1 (FBN1) mutations in patients with thoracic aortic aneurysms. *Circulation* 1996;94:2708–11.
10. Rybczynski M, Mir TS, Sheikhzadeh S, et al. Frequency and age-related course of mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 2010;106:1048–53.
11. Fedak PW, de Sa MP, Verma S, et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:797–806.
12. Mc Kusick VA. The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue. *Circulation.* 1955;11:321–42.

13. Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, Hall JG, Hollister DW, Horton W, McKusick VA, et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet*.
14. Loeys B, Nuytinck L, Belvaux I, De Bie S, De Paepe A. Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome. *Arch Intern Med*. 2001;161:2447–54
15. Loeys Bart L, Dietz Harry, Et al, The revised Ghent nosology for the Marfan Syndrome, *J Med Genet*, 2010; 476-485.
16. Roman MJ, Devereux RB, Kramer Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*. 1989;64: 507–12.
17. Cabrera F, Gallego Pastora, et al. New diagnostic criteria for Marfan syndrome. *Cardiacore*, 2011; 46(3): 85-88
18. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, et al. Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1989;63:317-21.
19. Come PC, Fortuin NJ, White RI, et al. Echocardiographic assessment of cardiovascular abnormalities in the Marfan syndrome: Comparison with clinical findings and with roentgenographic estimation of aortic root size. *Am J Med* 1983;74:465-74.
20. Underwood MJ, El Khoury G, Deronck D, et al. The aortic root: structure, function, and surgical reconstruction *Heart* 2000;83:376-80.
21. Bellhouse BJ, Bellhouse F, Abbott JA, et al. Mechanism of valvular incompetence in aortic sinus dilatation. *Cardiovasc Res* 1973;7:490-4.
22. Saeyeldin Ayman, Zafar Mohammad A, Et al, Natural history of aortic root aneurysms in Marfan syndrome, *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 2017; 6 (6): 625-632.
23. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/ SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on

Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 2010;121:e266-369.

24. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchoukos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American College of Radiology; American Stroke Association; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of Thoracic Surgeons; Society for Vascular Medicine. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Aug 1;76(2):E43-86. No abstract available.

25. Erbel R. The 'Ten commandments' for European Society of Cardiology guidelines on aortic diseases. *Eur Heart J.* 2014 Nov 14;35(43):2990.

26. Patel ND, Crawford T, Magruder JT, Alejo DE, Hibino N, Black J, Dietz HC, Vricella LA, Cameron DE. Cardiovascular operations for Loeys-Dietz syndrome: Intermediate-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Feb;153(2):406-412. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.10.088. Epub 2016 Nov 16. Erratum in: *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 May;153(5):1219.

27. Jondeau G, Ropers J, Regalado E, Braverman A, Evangelista A, Teixedo G, De Backer J, Muñoz-Mosquera L, Naudion S, Zordan C, Morisaki T, Morisaki H, Von Kodolitsch Y, Dupuis-Girod S, Morris SA, Jeremy R, Odent S, Adès LC, Bakshi M, Holman K, LeMaire S, Milleron O, Langeois M, Spentchian M, Aubart M, Boileau C, Pyeritz R, Milewicz DM; Montalcino Aortic Consortium. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016 Dec;9(6):548-558. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001485. Epub 2016 Nov 21

28. Williams JA, Loeys BL, Nwakanma LU, Dietz HC, Spevak PJ, Patel ND, François K, DeBacker J, Gott VL, Vricella LA, Cameron DE. Early surgical experience with

Loeys-Dietz: a new syndrome of aggressive thoracic aortic aneurysm disease *ann Thorac Surg.* 2007 Feb;83(2):S757-63; discussion S785-90.

29. Krohg-Sørensen K, Lingaas PS, Lundblad R, Seem E, Paus B, Geiran OR. Cardiovascular surgery in Loeys-Dietz syndrome types 1-4. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 Dec 1;52(6):1125-1131. doi: 10.1093/ejcts/ezx147.

30. Cooley DA, De Bakey ME. Surgical considerations of intrathoracic aneurysms of the aorta and great vessels. *Ann Surg.* 1952 May;135(5):660-8.

31. Lawrie GM, Earle N, DeBakey ME Long-term fate of the aortic root and aortic valve after ascending aneurysm surgery. *Ann Surg.* 1993 Jun;217(6):711-2.

32. Michael E. De Bakey, Denton A. Cooley Surgical Considerations of Acquired Diseases of the Aorta *Ann Surg.* 1954 Jun; 139(6): 763–775. doi: 10.1097/00000658-195406000-00005.

33. Michael E. De Bakey, Denton A. Cooley, Oscar Creech, Jr. Surgical Considerations of Dissecting Aneurysm of the Aorta *Ann Surg.* 1955 Oct; 142(4): 586–610.

34. Wheat MW Jr, Wilson JR, Bartley TD. Successful Replacement of the entire ascending aorta and aortic valve. *JAMA.* 1964 May 25;188:717-9.

35. Hugh Bentall, Antony De Bono A technique for complete replacement of the ascending aorta *Thorax.* 1968 Jul; 23(4): 338–339.

36. Yacoub MH, Aguib H, Gamrah MA, Shehata N, Nagy M, Donia M, Aguib Y, Saad H, Romeih S, Torii R, Afifi A, Lee SL. Aortic root dynamism, geometry, and function after the remodeling operation: Clinical relevance. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Sep;156(3):951-962.e2.

37. Cabrol C, Pavie A, Gandjbakhch I, Villemot JP, Guiraudon G, Laughlin L, Etievent P, Cham B. Complete replacement of the ascending aorta with reimplantation of the coronary arteries: new surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981 Feb;81(2):309-15.

38. Kourliouros A, Soni M, Rasoli S, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, O'Regan D, Athanasiou T. Evolution and current applications of the Cabrol procedure and its modifications. *Ann Thorac Surg.* 2011 May;91(5):1636-41.

39. Kourliouros A1, Soni M, Rasoli S, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, O'Regan D, Athanasiou T. Evolution and current applications of the Cabrol procedure and its modifications. *Ann Thorac Surg*. 2011 May;91(5):1636-41.
40. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:617-621.
41. Amer H, et al, Valve sparing aortic root surgery: from revolution to evolution? *J Vis Surg*, 2019;5:14.
42. Hess PJ Jr, Klodell CT, Beaver TM, Martin TD, The Florida sleeve: a new technique for aortic root remodeling with preservation of the aortic valve and sinuses. *Ann Thorac Surg*, 2005;80:748–750.
43. MacLellan WR1, Schneider MD. Death by design. Programmed cell death in cardiovascular biology and disease. *Circ Res*. 1997 Aug;81(2):137-44.
44. Al-Kandari N, Fadel F, Al-Saleh F, Khashab F, Al-Maghrebi M. The Thioredoxin System is Regulated by the ASK-1/JNK/p38/Survivin Pathway During Germ Cell Apoptosis Molecules. 2019 Sep 12;24(18). pii: E3333.
45. Understanding selenoprotein function and regulation through the use of rodent models». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* (en inglés) **1823** (9): 1633-1642.
46. Torres, Juan; Flores, Luis; Barbosa, Gloria; Sabanero, Myrna; Cruz, Graciela (2017). «Micronutrientes la Lucha por la Salud: Las Selenoproteínas». *REVISTA NATURALEZA Y TECNOLOGIA. UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO*.
47. Jirong, Y.; Huiyun, P.; Zhongzhe, Y.; Birong, D.; Weimin, L.; Ming, Y.; Yi, S. (July 2012). «Sodium selenite for treatment of Kashin-Beck disease in children: a systematic review of randomised controlled trials». *Osteoarthritis and Cartilage* **20** (7): 605-613.
48. Wan XL et al. Dietary selenomethionine increases antioxidant capacity of geese by improving glutathione and thioredoxin systems. *Poult Sci*. 2019 Sep 1;98(9):3763-3769.
49. Nève, J. (July 1995). «Human selenium supplementation as assessed by changes in blood selenium concentration and glutathione peroxidase

activity». *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)* **9** (2): 65-73.

50. Martinez, R Lindholt J.S., Blanco L.M, et al, “ Increased levels of thioredoxin in patients with abdominal aortic aneurysms (AAAs). A potential link of oxidative stress with AAA evolution”, *Atherosclerosis* 212(2010) 333- 338.

51. Seong HA, Manoharan R, Ha H. Coordinate Activation of Redox-Dependent ASK1/TGF- $\beta$  Signaling by a Multiprotein Complex (MPK38, ASK1, SMADs, ZPR9, and TRX) Improves Glucose and Lipid Metabolism in Mice. *Antioxid Redox Signal*. 2016 Mar 10;24(8):434-52.

52. Wan XL et al. Dietary selenomethionine increases antioxidant capacity of geese by improving glutathione and thioredoxin systems. *Poult Sci*. 2019 Sep 1;98(9):3763-3769.

53. Soto ME, Iturriaga Hernández AV, Guarner Lans V, Zuñiga-Muñoz A, Aranda Fraustro A, Velázquez Espejel R, Pérez-Torres I. Participation of oleic acid in the formation of the aortic aneurysm in Marfan syndrome patient. Participation of oleic acid in the formation of the aortic aneurysm in Marfan syndrome patient *Front Physiol*. 2018 Feb 12;9:77.

54. Lomelí O, Pérez-Torres I, Márquez R, Criales S, Mejía AM, Chiney C, Hernández-Lemus E, Soto ME. The Evaluation of Flow-Mediated Vasodilation in the Brachial Artery Correlates With Endothelial Dysfunction Evaluated by Nitric Oxide Synthase Metabolites in Marfan Syndrome Patients. *Front Physiol*. 2018 Aug 21;9:965.

55. Oller J, Méndez-Barbero N, Ruiz EJ, Villahoz S, Renard M, Canelas LI, Briones AM, Alberca R, Lozano-Vidal N, Hurlé MA, Milewicz D, Evangelista A, Salaices M, Nistal JF, Jiménez-Borreguero LJ, De Backer J, Campanero MR, Redondo JM. Nitric oxide mediates aortic disease in mice deficient in the metalloprotease Adamts1 and in a mouse model of Marfan syndrome. *Nat Med*. 2017 Feb;23(2):200-212.

56. Pérez-Torres, V. Guarner-Lans, and M. E. Rubio-Ruiz, “Reductive stress in inflammation-associated diseases and the pro-oxidant. Effect of antioxidant agents,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 18, no. 10, pp. 2098, 2017.

57. M. Deponete, "Glutathione catalysis and the reaction mechanism of glutathione-dependent enzymes," *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1830, no. 5, pp. 3217-3266, 2013.
58. M. P. Rayman, Selenium and human health. *Lancet*, vol. 379, no. 9822, pp. 1256-1268, 2012
59. Zwolak, and H. Zaporowska, "Selenium interactions and toxicity: a review. Selenium interactions and toxicity," *Cell Biology and Toxicology*, vol. 28, no. 1, pp. 31–46, 2012
60. M. Natasha, Shahid, N. K. Niazi et al., "A critical review of selenium biogeochemical behavior in soil-plant system with an inference to human health," *Environmental Pollution*, vol. 234, no. 1, pp. 915–934, 2018
61. C. Lei, X. Niu, J. Wei, J. Zhu, and Y. Zhu, "Interaction of glutathione peroxidase-1 and selenium in endemic dilated cardiomyopathy," *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, vol. 399, no. 1-2, 102–108, 2009
62. R. Brigelius-Flohé, and L. Flohé, "Selenium and redox signaling," *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 617, pp. 48–59, 2017
63. M. Kieliszek, "Selenium fascinating microelement, properties and sources in food," *Molecules*, vol. 24, no. 7, pp. E1298, 2019.
64. Jaroslaw W. Zmijewski,<sup>1,2\*</sup> Douglas R. Moellering,<sup>2\*</sup> Claire Le Goffe,<sup>1</sup> . Oxidized LDL induces mitochondrially associated reactive oxygen/nitrogen species formation in endothelial cells . *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289: H852–H861, 2005.
65. Maan A. Awad, Sarah R. Aldosari and M. Ruhul Abid\*. Genetic Alterations in Oxidant and Anti-Oxidant Enzymes in the Vascular System. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 2018
66. Ago T, Sadoshima J. Thioredoxin and ventricular remodeling. *J Mol Cell Cardiol.* (2006) 41:762–73.
67. Schwertassek U, Weingarten L, Dick TP. Identification of redox-active cell-surface proteins by mechanism-based kinetic trapping. *Science's STKE* (2007) 2007:pl8.



68. R. Martinez, J.S. Lindholt, L.M. Blanco, et al, "Increased levels of thioredoxin in patients with abdominal aortic aneurysms (AAAs). A potential link of oxidative stress with AAA evolution", *Atherosclerosis* 212(2010) 333- 338
69. Tatiana Bedarida\*,†,1 Alison Domingues\*,†,1 Stephanie Baron,‡ et al. Reduced endothelial thioredoxin-interacting protein protects arteries from damage induced by metabolic stress in vivo, *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 75, no. 9, pp. 1567–1586, 2018
70. J. Lu, and A. Holmgren, "The thioredoxin antioxidant system," *Free Radic Biology and Medicine*, vol. 66, pp. 75–87, 2014
71. A. A. Tinkov, G. Bjørklund, A. V. Skalny, et al., "The role of the thioredoxin/thioredoxin reductase system in the metabolic syndrome: towards a possible prognostic marker?," *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 75, no. 9, pp. 1567–1586, 2018
72. K. K. Singh, K. Rommel, A. Mishra, et al., "TGFB1 and TGFB2 mutations in patients with features of Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome," *Human Mutation*, vol. 27, no. 8, pp. 770–777, 2006
73. K. Tsubouchi, J. Araya, M. Yoshida et al., "Involvement of GPx4-Regulated Lipid Peroxidation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pathogenesis," *The Journal of immunology*, vol. 203, no. 8, pp. 2076–2087, 2019.
74. H. H. Yang, C. Van Breemen, and A. W. Chung, "Vasomotor dysfunction in the thoracic aorta of Marfan syndrome is associated with accumulation of oxidative stress," *Vascular Pharmacology*, vol. 52, no. 1-2, pp. 37–45, 2010
75. L. Wang, X. Cheng, H. Li et al., "Quercetin reduces oxidative stress and inhibits activation of c Jun N terminal kinase/activator protein 1 signaling in an experimental mouse model of abdominal aortic aneurysm," *Molecular Medicine Reports*, vol. 9, no. 2, pp. 435–442, 2014
76. L. Wang, X. Cheng, H. Li et al., "Quercetin reduces oxidative stress and inhibits activation of c Jun N terminal kinase/activator protein 1 signaling in an experimental mouse model of abdominal aortic aneurysm," *Molecular Medicine Reports*, vol. 9, no. 2, pp. 435–442, 2014.].698069