



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“FRECUENCIA, EDAD DE INICIO Y EVOLUCIÓN DE LA
DILATACIÓN AÓRTICA EN LA EDAD PEDIATRICA Y
ADOLESCENCIA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE MARFAN
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. PAOLA STEPHANIE GARCÍA VARGAS

TUTOR: DR. JESÚS DE RUBENS FIGUEROA



CIUDAD DE MÉXICO.

2025



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.

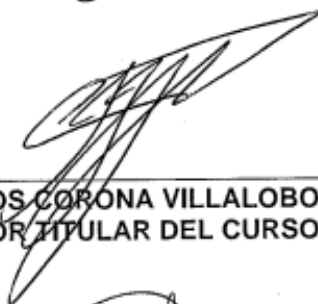
**“FRECUENCIA, EDAD DE INICIO Y EVOLUCIÓN DE LA DILATACIÓN AÓRTICA EN LA EDAD
PEDIÁTRICA Y ADOLESCENCIA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE MARFAN EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA.”**



**DRA. MARTHA PATRICIA MÁRQUEZ AGUIRRE
ENCARGADA DE LA DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA**



**DRA. NANCY EVELIN AGUILAR GÓMEZ
ENCARGADA DE LA SUBDIRECCIÓN DE PROGRAMACIÓN Y
EVALUACIÓN EDUCATIVA**



**DR. CARLOS CORONA VILLALOBOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



**DR. JESÚS DE RUBENS FIGUEROA
TUTOR DE TESIS**



**DR. CARLOS GONZÁLEZ-REBELES GUERRERO
ASESOR METODOLÓGICO**

Contenido

1.- MARCO TEÓRICO	4
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
3.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	11
4.- JUSTIFICACIÓN	11
5.- OBJETIVOS	12
6.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
7.- POBLACIÓN	13
8.- TAMAÑO DE LA MUESTRA	14
9.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN	14
10.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	14
11.- VARIABLES	15
12.- ANALISIS ESTADISTICO	20
13.- RESULTADOS	21
14.- DISCUSIÓN	30
15.- CONCLUSIONES.	31
16.- BIBLIOGRAFIA.....	32
17.- CRONOGRAMA	34
18.- ANEXOS	35

1.- MARCO TEÓRICO

Antecedentes

El síndrome de Marfan es una enfermedad genética de herencia autosómica dominante, caracterizada por alteraciones del tejido conectivo asociado a mutaciones en el gen de la fibrilina. Descrito por primera vez en 1896 por Antonie Bernard Marfan, quien reporto en una niña de 5 años la presencia de deformidades en extremidades, caracterizadas por alargamiento y delgadez de estas, dándole el nombre a esta malformación de dolicoestenomelia y a la apariencia de los dedos como arnodactilia. Fue casi 100 años después de su primera descripción, en 1991 que se demostró que la mutación en el gen FBN1 que codifica al gen de la Fibrilina 1 era el involucrado en la fisiopatogenia de este síndrome ¹.

Epidemiología

Su expresión clínica variable y dependiente de la edad son factores que intervienen en el sub diagnóstico de este padecimiento. La incidencia de Síndrome de Marfan es de aproximadamente 1-1.5 por cada 5,000 individuos. Sin predominio por ningún sexo ni raza ². En un estudio de Dinamarca realizado en población de 1977 a 2014 encontraron una prevalencia máxima de 6.5/100,000 habitantes con una edad media al diagnóstico de 19 años ³. En Taiwán se realizó otro estudio del año 2000 a 2012 con reporte de prevalencia general de 10.2/100,000 individuos ⁴. En México se estima una prevalencia de 1 por cada 5,000 individuos. Un mejor diagnóstico y tratamiento han incrementado la esperanza de vida, sin embargo, esta sigue siendo significativamente menor en las personas con síndrome de Marfan y gran parte secundario a complicaciones cardiovasculares ⁵. En los 70's se reportaba un promedio de edad de muerte a los 32 años, siendo los problemas cardiacos la principal causa de muerte (93%) ⁶, con un incremento del 25% según un estudio realizado a finales de los años 90's ⁷. Groth et al reporto una esperanza de vida de 50 años, con riesgo de mortalidad de 3 a 4 veces mayor que en la población general. Mas recientemente en un estudio realizado en Noruega se encontró una mortalidad en hombres 8 veces mayor y en mujeres hasta 4 veces mayor comparado con la población general.

Fisiopatogenia y bases genéticas

El síndrome de Marfan es una enfermedad hereditaria que afecta al tejido conectivo y que es causada por mutaciones en el gen de la fibrilina 1 (FBN1), con afectación en el Cromosoma 16p13. La fibrilina es una glucoproteína predominante en tejidos conectivos elásticos y no elásticos, esencial para la fibrillogénesis elástica. En la actualidad se reconocen más de 3,000 mutaciones en el gen fibrilina y esto podría explicar la variabilidad en la expresión fenotípica del síndrome de Marfán. Se considera que 75% de las personas con fenotipo de síndrome de Marfan tienen historia familiar de esta enfermedad, mientras que el otro 25% son ocasionados por mutaciones de novo. Las alteraciones en la fibrilina provocan fragmentación, desorganización y pérdida de la lámina elástica, afectando a múltiples sistemas del cuerpo, en forma más notable el cardiovascular, ocular, esquelético y pulmonar ⁸, con una gran heterogeneidad fenotípica. Se ha demostrado que en pacientes con síndrome de Marfan existe una inmadurez de las células musculares lisas en la túnica media aórtica y una delgadez de la íntima lo que condiciona alteración en la contractilidad de la pared vascular, esto asociado a disminución en la expresión en los niveles de fibrilina-1. Se han encontrado además características degenerativas en la túnica media secundario al incremento de la apoptosis en esta región asociado a un incremento en la señalización de receptores de angiotensina II con inducción del factor transformante beta ⁹.

La dilatación de la raíz de la aorta (D-RAo) es la complicación más frecuente cardiovascular, incluyendo la insuficiencia aórtica (IAo), disección (DAo) y ruptura (RAo) como principal causa de morbimortalidad en los pacientes con síndrome de Marfan ¹⁰.

Manifestaciones clínicas

Se caracteriza por un gran rango de manifestaciones clínicas que involucran alteraciones esqueléticas, oculares, del sistema cardiovascular, musculares, cutáneas, pulmonares, entre otras.

Manifestaciones cardiovasculares:

Presentes en hasta 80% de los individuos con diagnóstico de síndrome de Marfan, sin embargo, en niños tiende a presentarse de una forma más leve y por lo tanto fácilmente pasan desapercibidas. Hay algunas proteínas unidas a fibrilina que correlacionan con características clínicas como son: LTBP1 para aortopatía, MAGPs y LTBP3 para dilatación y disección aórtica ¹¹.

La principal alteración cardiovascular es la dilatación de la raíz aórtica, progresando a aneurisma aórtico y disección o ruptura aórtica, considerada la complicación más amenazante para la vida del síndrome de Marfan, esto secundario a un adelgazamiento aberrante de la región media de la pared aórtica con fragmentación, dilatación y formación de aneurismas. La dilatación ocurre principalmente en los senos de Valsalva, fenómeno explicado por su alto contenido de fibras elásticas, aunque se puede extender a otros segmentos de la aorta y se reporta hasta en 83% de los individuos con síndrome de Marfan, se ha demostrado también que niños y adultos tienen una frecuencia similar de dilatación de la raíz aórtica (75% vs 85%), lo que indica que la mayoría de los pacientes desarrollan esta alteración a temprana edad. Otras alteraciones cardiovasculares son insuficiencia aórtica en 25%, prolapso e insuficiencia de la válvula mitral presentes en 48 a 88%, siendo la insuficiencia intermitente en cuanto a su severidad durante el transcurso de la enfermedad ^{12,13}, prolapso e insuficiencia de la válvula tricúspide y la dilatación de la arteria pulmonar considerada poco frecuente en niños, más común en la población adulta, alcanzando incidencia de hasta 76% ¹⁴. Referente a alteraciones electrofisiológicas, se han descrito fibrilación auricular, taquicardia ventricular y alteraciones en la repolarización como QT prolongado en pacientes con síndrome de Marfan. En cuanto al síndrome de Wolff Parkinson White a pesar de que se ha mencionado en algunos reportes de casos, no se ha podido establecer una asociación positiva ¹⁵. Por último, se menciona la miocardiopatía primaria caracterizada por disfunción ventricular primaria no relacionada a la enfermedad valvular, con incremento de los diámetros de ventrículo izquierdo, encontrándose en 3% de pacientes con síndrome de Marfan ¹⁶.

Criterios diagnósticos:

A pesar de estas mutaciones bien definidas, el diagnóstico se sigue basando en la evaluación clínica y la historia familiar de los pacientes. Los criterios de Ghent, cuentan con una alta especificidad de 97%, sin embargo, presentan la limitación de no tener en cuenta la dependencia de la edad en algunas manifestaciones clínicas, haciendo más desafiante el diagnóstico en niños. Niños con sospecha de síndrome de Marfan que durante primera valoración no tiene manifestaciones cardiovasculares como dilatación de la raíz aortica, historia familiar positiva para síndrome de Marfan u otras manifestaciones clínicas que no cumplen con el puntaje de corte de criterios de Ghent, requieren una valoración posterior, haciendo énfasis en la poca aplicabilidad de los criterios diagnósticos y la necesidad de seguimiento en casos con sospecha de síndrome Marfan. En un estudio realizado en Francia, se obtuvo información de una serie de casos positivos para mutaciones del gen FBN1 en menores de 18 años, encontrándose que solo el 56% cumplía con criterios clínicos para realizarse el diagnóstico a comparación de adultos en quienes el diagnóstico clínico se realizó en un 79% de los individuos ¹⁷. Debido a la poca aplicabilidad de los criterios en la población pediátrica, la necesidad de estudios más especializados y el uso de criterios poco validados, en 2010 se realizó una modificación a los criterios de Ghent, dándole más peso a las manifestaciones cardiovasculares y oculares como hallazgos clínicos cardinales ¹⁸. Para establecer el diagnóstico de síndrome de Marfan en individuos sin historia familiar del mismo se requiere de la presencia de dilatación de la raíz aórtica y ectopia lentis, mutación en FBN1 o score sistémico >7 puntos. En individuos con historia familiar de síndrome de Marfan el diagnóstico se realiza con la presencia de ectopia lentis, score sistémico >7 puntos o dilatación con z >2 en mayores de 20 años o >3 en menores de 20 años. En menores de 20 años, se tienen consideraciones especiales ya que en algunos casos pueden no categorizarse dentro del diagnóstico confirmatorio, por lo que en el escenario de pacientes con score sistémico <7 y mediciones aorticas limítrofes en ausencia de mutación de FB1, se recomienda el uso del término desorden inespecífico del tejido conectivo conectivo. En pacientes con historia familiar de mutación de FBN1 sin dilatación de la raíz aórtica se deberá

utilizar el término Síndrome de Marfan potencial. Los criterios modificados de Ghent se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Criterios de Ghent modificados.

Criterios de Ghent modificados
<p>En ausencia de historia familiar de síndrome de Marfan</p> <p>1.- Aorta $z > 2$ y ectopia lentis = Síndrome de Marfan</p> <p>2.- Aorta $z > 2$ y mutación FBN1 = Síndrome de Marfan</p> <p>3.- Aorta $z > 2$ y score sistémico > 7 puntos = Síndrome de Marfan</p> <p>4.- Ectopia lentis y FBN1 identificada en individuos con aneurisma aórtico = Síndrome de Marfan</p> <p>- Ectopia lentis con o sin score sistémico, sin mutación en FBN1 o con mutación FBN1 no relacionada con aneurisma/disección aórtica = Síndrome de ectopia lentis</p> <p>- Aorta $z > 2$ y score sistémico > 5 sin ectopia lentis = Fenotipo con miopía, prolapso mitral, dilatación limítrofe de la raíz aórtica, estrías y hallazgos esqueléticos.</p> <p>- Prolapso de la válvula mitral y aorta $z > 2$ y score sistémico < 5 sin ectopia lentis = síndrome de prolapso de la válvula mitral</p>
<p>En presencia de historia familiar de síndrome de Marfan</p> <p>5.- Ectopia lentis e historia de síndrome de Marfan = Síndrome de Marfan</p> <p>6.- Score sistémico > 7 puntos e historia familiar de síndrome de Marfan = Síndrome de Marfan</p> <p>7.- Aorta $z > 2$ en mayores de 20 años, $z > 3$ en menores de 20 años e historia familiar de Síndrome de Marfan = Síndrome de Marfan</p>
<p>Score de hallazgos sistémicos</p> <p>Signo de la muñeca y el pulgar =3 (signo de la muñeca o el pulgar=1)</p> <p>Pectum carinatum =2 (pectum excavatum o asimetría pectoral =1)</p> <p>Deformidad retropié =2 (pie plano =1)</p> <p>Neumotórax =2</p> <p>Ectasia dural =2</p> <p>Protrusión acetabular =2</p> <p>SS/SI reducida y radio brazo/estatura incrementada y escoliosis no severa =1</p> <p>Escoliosis o cifosis toracolumbar =1</p> <p>Extensión reducida del codo =1</p> <p>Hallazgos faciales (3/4) =1 (dolicocefalia, enoftalmos, fisura palpebral baja, hipoplasia malar, retrognatía)</p> <p>Estría cutánea =1</p> <p>Miopía > 3 dioptrías =1</p> <p>Prolapso mitral (todos los tipos) =1</p>

Evaluación ecocardiográfica

El diagnóstico clínico de síndrome de Marfan requiere la complementación de estudios de imagen como el ecocardiograma que permite una visualización

adecuada de la estructura cardíaca y sus alteraciones. Se debe realizar un estudio ecocardiográfico en todos aquellos pacientes en los que se sospeche de síndrome de Marfan como parámetro basal y para descartar otras cardiopatías congénitas, posteriormente se requiere de una monitorización ecocardiográfica rutinaria, para identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de complicaciones, evaluando la progresión de la dilatación aórtica y las otras lesiones como compromiso de la válvula mitral, válvula tricúspide, válvula y tronco pulmonar y evaluación de la función ventricular. Se recomienda un segundo estudio a los 6 meses del diagnóstico para establecer el plan de seguimiento, siendo por lo general requerido un estudio ecocardiográfico anual y en aquellos que presenten una velocidad de dilatación mayor de 0.5 cm/año o diámetros mayores a 4.5 cm de la raíz aórtica, se deberá incrementar la frecuencia de monitorización a por lo menos cada 6 meses^{19,20}.

La angiotomografía y resonancia magnética son estudios que complementan la valoración de la raíz aórtica, sobre todo en aquellos pacientes en los que el estudio ecocardiográfico cuenta con limitaciones como deformidades de la pared torácica.

Tratamiento médico de la enfermedad aórtica

Se cuenta con varias estrategias farmacológicas, siendo los más vigentes los beta-bloqueadores y antagonistas de los receptores de angiotensina.

Los beta-bloqueadores fueron los primeros fármacos en utilizarse como parte del tratamiento médico posterior a que en 1971 se sugirió que una disminución en el estrés hemodinámico en la aorta proximal podría prevenir la ruptura aórtica en pacientes con Marfan²³. En el transcurso de los años se ha demostrado su efectividad en disminuir la velocidad de dilatación aórtica, sobre todo en estadios iniciales, así como mejoría en la supervivencia libre de eventos a largo plazo²⁴. Los beta-bloqueadores más utilizados son propranolol, atenolol y metoprolol, siendo de elección atenolol.

Los antagonistas de los receptores de angiotensina como losartan en estudios experimentales en ratones han resultado eficaces en la disminución de dilatación

aortica y reversión parcial de otras manifestaciones no cardiovasculares ²⁵. En el estudio realizado por Pediatric Heart Network en el 2014 se comparó atenolol contra losartan encontrando una disminución del diámetro de la raíz aortica durante el tratamiento por 3 años en ambos grupos sin diferencias significativas, pero con menor incidencia de eventos adversos en el grupo de atenolol ²⁶. Hasta el momento en estudios en donde se ha utilizado la sinergia de losartan más beta-bloqueador, tampoco se ha demostrado una ventaja en comparación a la terapia individual con beta-bloqueador. Con la evidencia actual, se sugiere el uso de beta-bloqueadores como primera línea de tratamiento y reservar losartan para aquellos casos en los que los beta-bloqueadores no son bien tolerados.

Tratamiento quirúrgico de la enfermedad aórtica

El riesgo de mortalidad es mayor en aquellos pacientes con un diámetro de la raíz aortica mayor de 5 cm, por lo que se considera el punto de corte para valorar el reemplazo de la raíz aortica con un injerto sintético. En pacientes con factores de riesgo adicionales como historia familiar de disección aórtica, progresión de la dilatación con una velocidad mayor a 5 mm/año, incremento de más de 1 desviación estándar en el puntaje z, dilatación difusa de la raíz aórtica y aorta ascendente o tortuosidad significativa de las arterias vertebrales se debe considerar la cirugía profiláctica cuando el diámetro de la raíz aortica es de 4.5 cm. Otra indicación quirúrgica es un índice área aórtica/altura mayor de 10 cm²/m. La mortalidad reportada a corto plazo en la cirugía profiláctica es de 1.5% muy por debajo del 11.7% en aquellos casos donde se realiza cirugía de emergencia por disección aortica. Debido a que la disección aórtica es infrecuente en la población pediátrica, no se han definido criterios para valorar la cirugía de aorta ²⁹.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de Marfan es una enfermedad causada por alteraciones del tejido conectivo, con manifestaciones multisistémicas, sin embargo, son las de índole cardiovascular las que mayor importancia pronostica confieren debido a su asociación con una alta morbilidad, considerándose además la primera causa de mortalidad en personas con Síndrome de Marfan.

El resultado clínico de los pacientes con síndrome de Marfan es determinado de forma importante por la prevalencia y prevención de la disección de aorta, por lo que la detección temprana de dilatación aórtica y tratamiento preventivo tienen un alto impacto pronostico en los pacientes con síndrome de Marfan, sin embargo, la edad de inicio de esta manifestación no se encuentra bien definida y niños enviados a valoración cardiovascular con sospecha de síndrome de Marfan sin evidencia de dilatación aórtica en primer ecocardiograma, pueden ser egresados sin un seguimiento posterior, presentándose esta manifestación de forma más tardía disminuyendo la posibilidad de diagnóstico oportuno y tratamiento preventivo adecuado.

3.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia, edad de inicio y evolución de la dilatación aórtica en los niños con síndrome de Marfan en seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría?

4.- JUSTIFICACIÓN

Existe amplio conocimiento de las manifestaciones cardiovasculares presentes en el adulto con síndrome de Marfan, incluyéndose como parte de los criterios diagnósticos de dicho síndrome. Sin embargo, en la población pediátrica la bibliografía aun es escasa. En el adulto, la complicación más importante relacionada con la morbilidad y mortalidad es la dilatación aórtica, si la diagnosticamos de forma temprana, podemos incidir en su tratamiento oportuno, al igual que otras anomalías cardiovasculares.

El Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia a nivel nacional, con la oportunidad de dar diagnóstico y seguimiento multidisciplinario a aquellos pacientes con enfermedades como síndrome de Marfan. Se plantea realizar este estudio para evaluar el inicio de manifestaciones cardiovasculares tanto por clínica como ecocardiográfica y su evolución en el tiempo de seguimiento en los niños con diagnóstico de síndrome de Marfan.

5.- OBJETIVOS

- Objetivo general

En niños con síndrome de Marfan, describir la edad de inicio y evolución de la dilatación aórtica en la edad pediátrica estudiados de enero del 2017 a diciembre del 2021 en el Instituto Nacional de Pediatría.

- Objetivos específicos

- Describir las características generales de la población pediátrica con síndrome de Marfan en seguimiento por el servicio de cardiología

- Describir las alteraciones cardiovasculares y su frecuencia en los pacientes pediátricos con síndrome de Marfan.

- Determinar la frecuencia y edad de inicio de la dilatación de la raíz aórtica en los niños con Síndrome de Marfan.

- Describir la evolución de los diámetros arteriales y lesiones cardiacas asociadas en pacientes que cuenten con estudios ecocardiográficos seriados durante el periodo de tiempo seleccionado.
- Describir el desenlace de los pacientes con Síndrome de Marfan durante el tiempo de seguimiento.
- Determinar la presencia de asociaciones entre dilatación de la raíz aórtica y antecedentes demográficos y clínicos.

6.- MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Estudio observacional, ambispectivo, longitudinal y descriptivo.

Diseño de estudio: Cohorte ambispectiva

Descripción del estudio: Se revisarán los expedientes y estudios ecocardiográficos de los pacientes con diagnóstico o sospecha de síndrome de Marfan valorados por el servicio de Genética que se encuentren en seguimiento por cardiología. Se registrarán las variables que se vaciarán en la hoja de concentración de datos, teniendo una forma por cada estudio que sea realizado y cita de seguimiento. (Anexo).

El diagnóstico clínico se llevará a cabo con los criterios de Ghent, se incluirán aquellos que cumplan con las características para diagnóstico confirmatorio de síndrome de Marfan y al tratarse de pacientes en edad pediátrica, se incluirán aquellos que cumplan con antecedente familiar y score sistémico >4 o sin antecedente familiar y >7 puntos del score sistémico aun sin presencia de dilatación de la raíz aórtica. El estudio de la cardiopatía y la evaluación de las medidas se realizó con ecocardiografía, con ecocardiograma Philips IE 33 y EPIC con transductores 5-7 MHz y en algunos casos complementado con resonancia magnética tomografía axial computarizada.

7.- POBLACIÓN

Población objetivo. Pacientes con síndrome de Marfan.

Población elegible. Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en seguimiento por el servicio de cardiología pediátrica a quienes se le haya realizado ecocardiograma transtorácico durante el periodo comprendido entre enero del 2017 a diciembre del 2021.

8.- TAMAÑO DE LA MUESTRA

Será a conveniencia, incluyendo todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección. Se estima que de forma mensual se realizan aproximadamente 1-2 valoraciones por síndrome de Marfan, esperando obtener alrededor de un total de 120 pacientes referidos a cardiología con sospecha de síndrome de Marfan en un periodo de 5 años.

9.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Niños de 1 a 18 años con diagnóstico confirmatorio de Síndrome de Marfan mediante criterios clínicos o métodos moleculares, valorados por el servicio de Genética.
- Niños de 1 a 18 años con sospecha de Síndrome de Marfan y cumplan con afectación sistémica por criterios de Ghent (>7 puntos) o con antecedente familiar de síndrome de Marfan y score sistémico >4 puntos.
- Pacientes que cuenten con valoración cardiovascular y por lo menos un ecocardiograma realizado durante el tiempo seleccionado.

10.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes de paciente o folio institucional con datos insuficientes.

- Expediente o folio institucional con imágenes ecocardiográficas insuficientes para valorar medidas arteriales.
- Pacientes en los que se haya descartado síndrome de Marfan.
- Pacientes que hayan perdido seguimiento por cardiología.

11.- VARIABLES

Nombre de la variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición de la variable
Genero	Determinado de acuerdo con genitales externos del paciente.	Catagórica, nominal	1.- Femenino 2.- Masculino
Edad	Tiempo de vida en años desde el nacimiento hasta la fecha de primera valoración.	Numérica continua	Años
Fecha inicial	Fecha de primera valoración por ecocardiograma transtorácico.	Numérica continua	En formato dd.mm.aaaa
Fecha de nacimiento	Fecha en que nació el paciente	Numérica continua	En formato dd.mmm.aaa
Diagnóstico clínico	De acuerdo con Score Sistémico de Ghent.	Catagórica, nominal	
Diagnóstico molecular	Resultado del estudio de biología molecular.	Catagórica, nominal	0.- No 2.- LTBP3 3.- LTBP1 4.- MAGPs 5.- TGFB1 6.- TGFB2 7.- SMAD
Antecedente familiar	Historia familiar de	Catagórica, nominal	0.- No 1.- Si
Presencia de cardiopatía	Enfermedad estructural cardiovascular	Catagórica, nominal	0.- No 1.- Si a.- PVM

			b.- IAo c.- IP d.- IM e.- IT f.- Ao bivalva e.- CIA f.- Otras
Anillo aórtico	Ecocardiograma bidimensional, ventana paraesternal vista eje largo. Se mide en el borde interior de la inserción de la valva coronariana derecha y no coronariana en el punto de máxima apertura de la válvula cerca de meso sístole.	Numérica, continua.	Milímetros
Z de anillo aórtico	Valor indexado a la superficie corporal.	Numérica continua.	Puntaje Z
Raíz aórtica	Ecocardiograma bidimensional en el máximo diámetro de los senos de Valsalva durante tele diástole.	Numérica continua.	Milímetros
Z de raíz aórtica	Valor indexado a la superficie corporal.	Numérica continua.	Puntaje Z
Velocidad de dilatación por año	Comparación de medida inicial y final de raíz aórtica por ecocardiograma en un periodo de doce meses.	Categórica, nominal	1.- >0.5 mm/año 2.- 0.67 mm/año
Aorta ascendente	Ecocardiograma bidimensional, ventana supraesternal, se	Numérica continua.	Milímetros

	mide del borde interno en tele diástole, el diámetro máximo 1 cm por arriba de la unión sinotubular.		
Z de aorta ascendente	Valor indexado a la superficie corporal.	Numérica continua.	Puntaje Z
Arco proximal	Ecocardiograma bidimensional, ventana supraesternal, de borde interno a borde interno en sístole, posterior a la salida del tronco braquiocefálico y la carótida interna.	Numérica continua.	Milímetros
Z de arco proximal	Valor indexado a la superficie corporal.	Numérica continua.	Puntaje Z
Arco distal	Ecocardiograma bidimensional, ventana supraesternal, arco distal De borde interno a borde interno en sístole, entra la salida de la carótida interna y subclavia izquierda.	Numérica continua.	Milímetros
Z de arco distal	Valor indexado a la superficie corporal.	Numérica continua.	Puntaje Z
Istmo aórtico	Ecocardiograma bidimensional, en ventana supraesternal, se encuentra situado entre el origen de la arteria subclavia izquierda y el final	Numérica continua.	Milímetros

	de la unión del ductus arterioso con la aorta descendente.		
Z de istmo aórtico	Valor indexado a la superficie corporal.	Numérica continua.	Puntaje Z
Aorta descendente torácica	Ecocardiograma bidimensional, en ventana paraesternal eje largo, se realizará medición de borde interno a borde interno.	Numérica continua.	Milímetros
Z de aorta DT	Valor indexado a la superficie corporal.	Numérica continua.	Puntaje Z
Aorta abdominal	Ecocardiograma bidimensional, en ventana subcostal se mide el borde interno en meso sístole, la máxima dimensión a nivel del diafragma.	Numérica continua.	Milímetros
Anillo de la pulmonar	Ecocardiograma bidimensional, en ventana paraesternal eje corto: En tele diástole, la máxima dimensión a nivel de la válvula pulmonar.	Numérica continua.	Milímetros
Z de anillo de la pulmonar	Valor indexado a la superficie corporal.	Numérica continua.	Puntaje Z
Tronco de la arteria pulmonar	Ecocardiograma bidimensional, en ventana paraesternal eje corto: En tele diástole, la máxima dimensión en un punto a la	Numérica continua.	Milímetros

	mitad de la válvula pulmonar y su bifurcación.		
Z de tronco de la arteria pulmonar	Valor indexado a la superficie corporal.	Numérica continua.	Puntaje Z
Aneurismas	Z score mayor de + 2.5	Categórica, nominal.	0.- No 1.- Si
Tratamiento	Estrategia terapéutica utilizada durante tiempo de estudio.	Categórica, nominal.	0.- Sin tratamiento 1.- Medico a.- B bloqueadores b.- IECAS c.- Losartan 2.- Quirúrgico a.- Davis b.- Bentall c.- Prótesis valvular
Evolución	Desenlace clínico del paciente durante el seguimiento.	Categórica, nominal.	0.- Defunción 1.- NYHA I 2.- NYHA II 3.- NYHA III 4.- NYHA IV
FEVI	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo con método biplanar por Simpson.	Numérica, continua.	Porcentaje.
Tensión arterial	Fuerza ejercida por la sangre sobre las arterias, medida mediante método auscultatorio u oscilométrico.	Numérica, continua.	mmHg.
Causa de fallecimiento.	Diagnóstico de defunción.	Categórica, nominal.	1.- Disección aórtica 2- Hemorragia intracraneal 3.- Otras 4.- Desconocida.

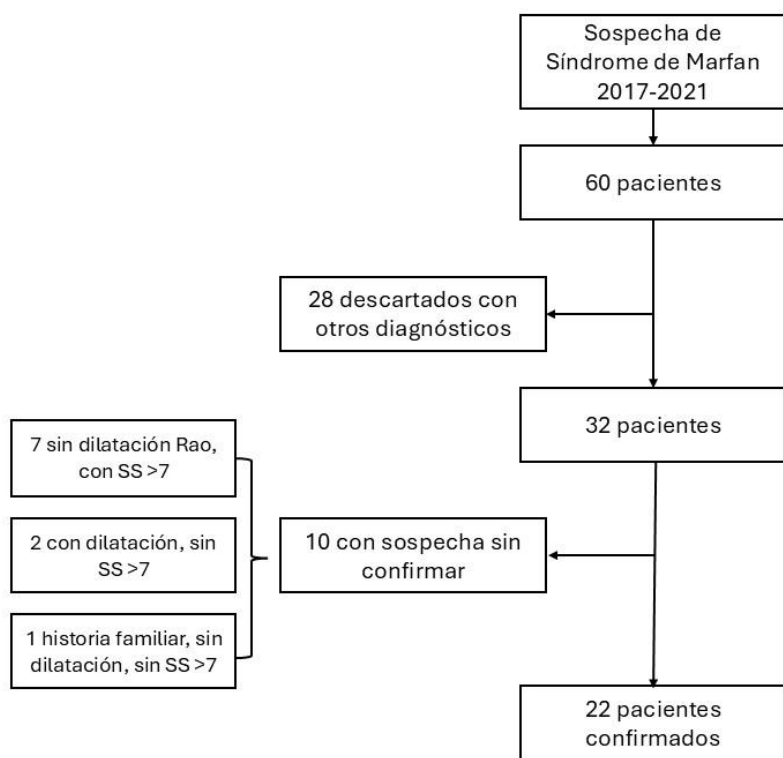
12.- ANALISIS ESTADISTICO

Se elaborará una base de datos en el programa Excel que incluye todas las variables seleccionadas para el estudio, dichos datos se exportaran al programa estadístico SPSS versión 29 para su codificación, a través del cual se realizará el análisis de estos. Las variables numéricas se resumirán con media y desviación estándar si tienen distribución normal o mediana, mínimo y máximo en caso de no tenerla. Las variables categóricas se resumirán con frecuencias y porcentajes. Los cambios en el diámetro de la aorta se describirán en forma tabular y gráfica. La frecuencia de dilatación aórtica se describirá por frecuencias y porcentajes con la primera evaluación tanto global y por edad; de igual forma se describirá en ecocardiogramas subsecuentes. Los resultados se presentarán en gráficos y tablas. Se buscarán asociaciones entre las características sociodemográficas y clínicas con la presencia y/o grado de dilatación de la raíz aórtica, con prueba chi cuadrada. En caso de encontrar asociaciones se buscarán factores de riesgo por medio de razón de momios.

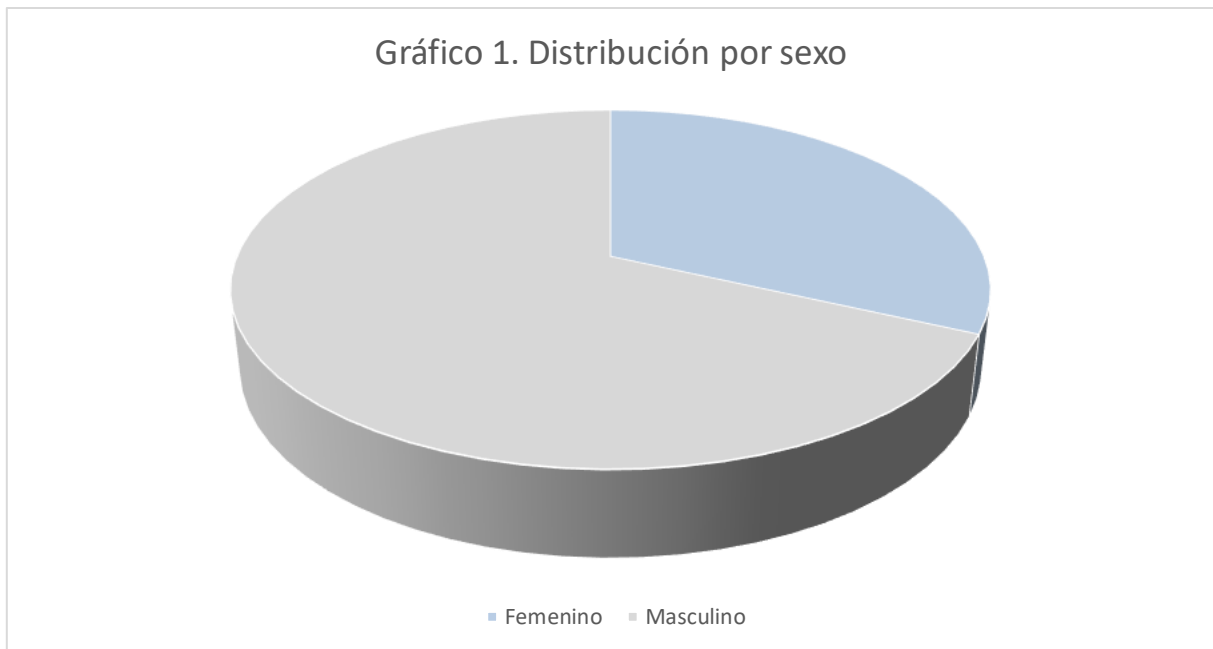
13.- RESULTADOS

Características de la población de estudio

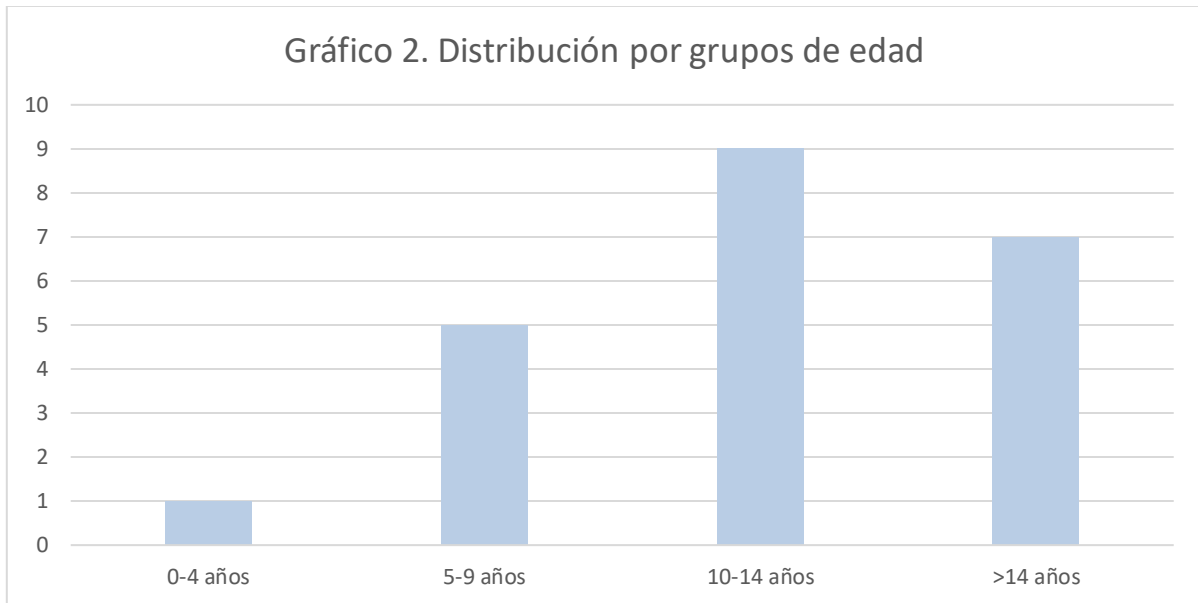
Se revisaron un total de 60 expedientes de pacientes que se encontraban en seguimiento por sospecha de síndrome de Marfan en el servicio de cardiología del año 2017 al 2021. Se realizó una revisión exhaustiva del expediente clínico y criterios diagnósticos, siendo excluidos 28 pacientes (28/60) en los que durante su seguimiento se diagnosticó un padecimiento diferente a síndrome de Marfan. De los 32 pacientes restantes, 10 no cumplían hasta el momento con los criterios diagnósticos, por lo que también fueron excluidos, dejando un total de 22 pacientes con diagnóstico confirmado de síndrome de Marfan o síndrome de Marfan potencial para continuar el estudio. Diagrama 1.



Del total de 22 pacientes incluidos n=7 (31.8%) fueron mujeres y n=15 (68.2%) fueron hombres. Gráfico 1.



La media de edad al inicio del estudio de los pacientes incluidos fue 11 años, (+- 4) con una edad mínima de 7 meses y máxima de 17 años. Del total solo 1 paciente (4.5%) se encontraba dentro del grupo de edad de menores de 4 años, 5 pacientes (22.7%) en el grupo de 5-9 años, 9 (40.9%) en el grupo de 10-14 años y 7 pacientes (31.8%) eran mayores de 15 años. La distribución se demuestra en el grafico 2.



Respecto al diagnóstico, n=13 casos (59.1%) se clasificaron como esporádicos, en 11 de estos casos el diagnóstico se realizó al cumplir con el criterio de dilatación de la raíz aórtica + score sistémico mayor de 7 puntos y los 2 pacientes restantes fueron clasificados como síndrome de Marfan potencial al contar con una mutación genética identificada pero aún sin dilatación de la raíz aórtica. De los n=9 (40.3%) casos familiares, en 3 pacientes el diagnóstico se realizó al presentar dilatación de la raíz aórtica, en 5 al contar con un score sistémico mayor de 7 y en 1 al presentar ectopia lentis. Gráfico 1.

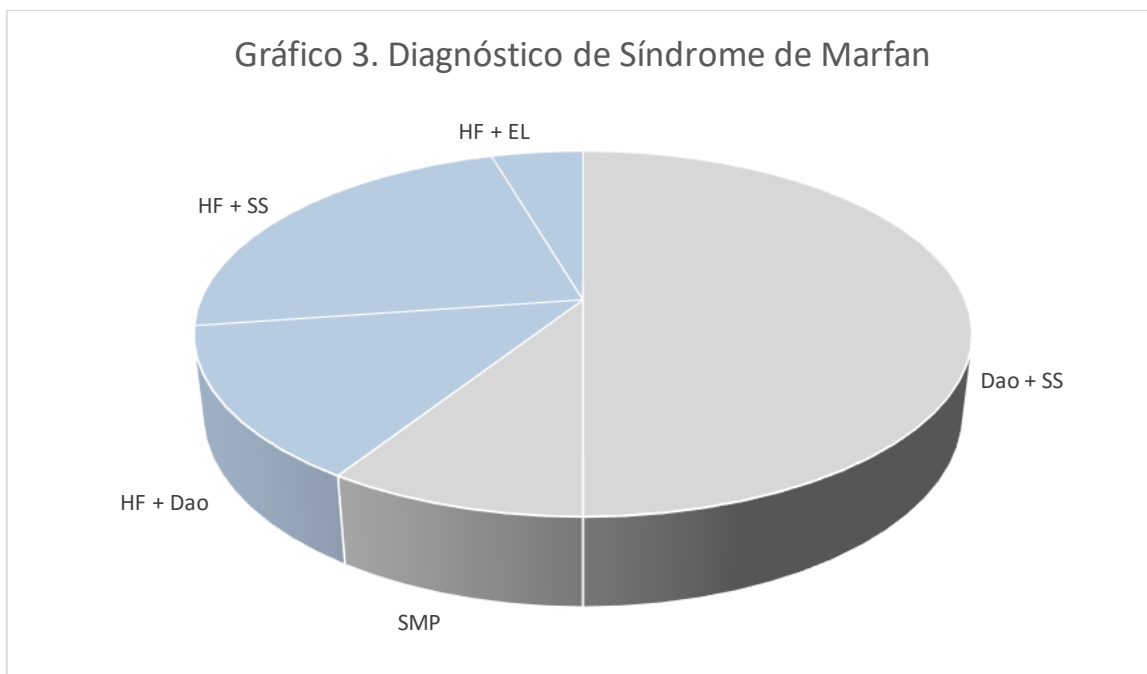


Gráfico 3: Distribución del diagnóstico de síndrome de Marfan. En gris se demuestran los casos de novo, en azul los casos familiares. SMF: Síndrome de Marfan potencial. Dao + SS: Dilatación de la raíz aórtica + score sistémico. HG + EL: Historia familiar + ectopia lentis. HF+SS: Historia familiar + score sistémico. HF + Dao: Historia familiar + dilatación de la raíz aórtica

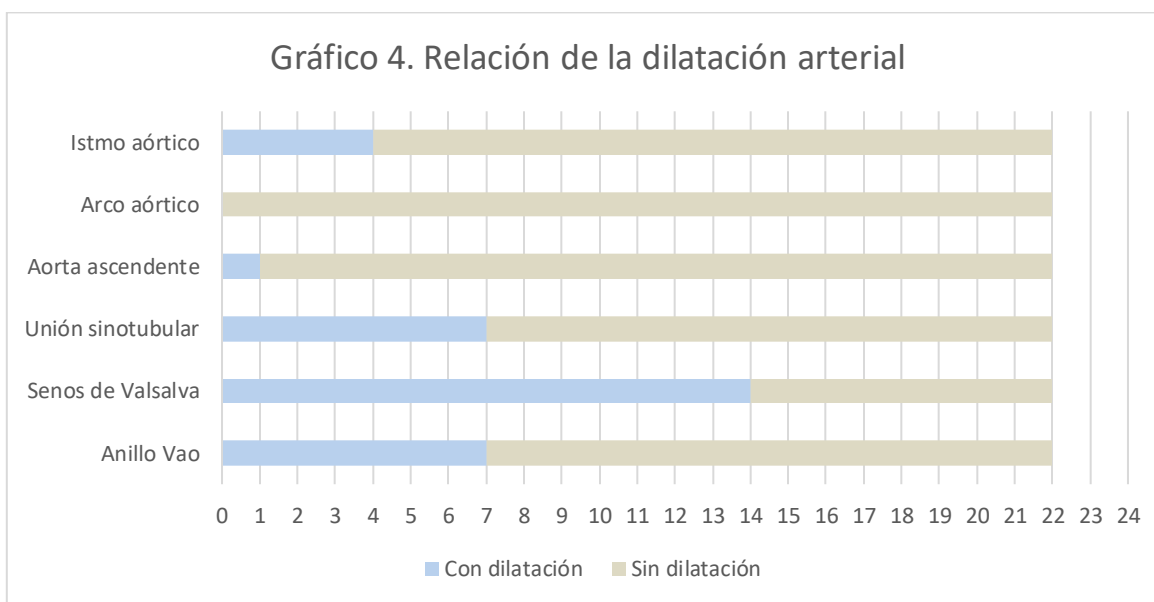
Durante el periodo de estudio 16 pacientes contaron con más de 1 valoración, mientras que 6 pacientes únicamente contaron con una evaluación, secundario a pérdida del seguimiento o cumplimiento de la mayoría de edad.

Manifestaciones cardiovasculares

Durante los estudios ecocardiográficos se identificó que n=7 (31.8%) de los pacientes presentaban alguna otra alteración cardiovascular diferente a dilatación arterial, identificándose con mayor proporción insuficiencia mitral n=6 (27.3%) seguido por prolapso de la válvula mitral n=2 (9.1%), insuficiencia aórtica n=2 (9.1%) insuficiencia pulmonar n=2 (9.1%), además se encontró comunicación interauricular en un paciente, mientras que en el resto de los pacientes n=15 no se identificó alteración cardiovascular diferente a la dilatación arterial.

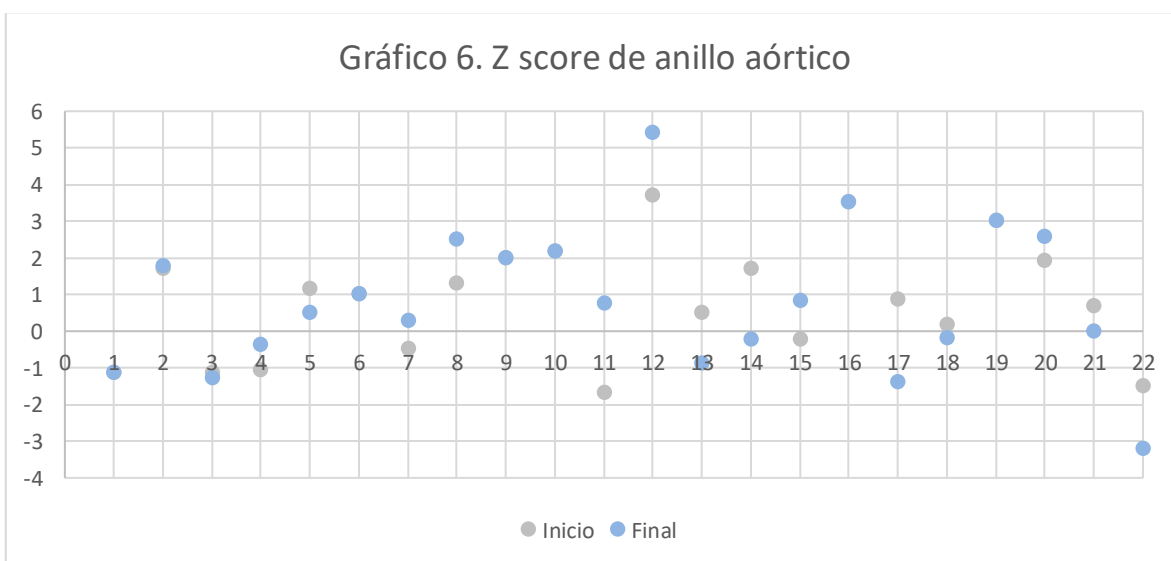
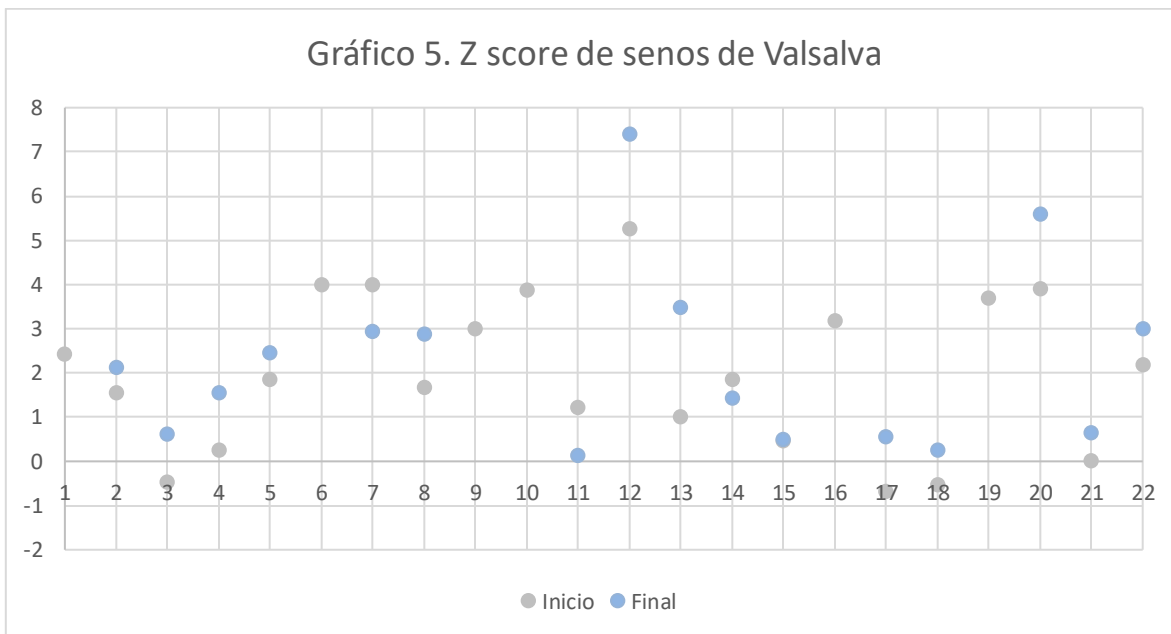
Dilatación arterial

De los 22 pacientes, en n=14 (63%) se detectó dilatación en algún sitio de la aorta. De estos casos con dilatación aórtica, n=7 (50%) presentaron dilatación del anillo aórtico, n=14 (100%) en senos de Valsalva, n=6 (42%) en unión sinotubular, n=4 (28%) en istmo aórtico y n=1 (7%) en aorta ascendente, mientras que ningún paciente presentó dilatación del arco aórtico y solo 1 (7%) paciente presentó dilatación de aorta descendente. Todos los pacientes que presentaron incremento en los diámetros de anillo aórtico, unión sinotubular, istmo, aorta ascendente o aorta descendente, presentaron también dilatación en los senos de Valsalva. Solo 4 pacientes presentaron dilatación a nivel de los senos de Valsalva de forma aislada. Gráfico 4.



De los n=14 pacientes con dilatación de la raíz aórtica, n=10 fueron identificados durante la primera evaluación, mientras que n=4 desarrollaron dilatación durante el tiempo de estudio. Al comparar la medición inicial y la medición final, de los 16 pacientes que contaron con estudio de control, n=12 (75%) pacientes presentaron un incremento de >0.5 mm/año en el diámetro a nivel de senos de Valsalva, mientras que en n=3 (18.7%) el incremento fue menor a 0.5 mm/año y en 1 (6.2%) paciente se observó regresión en el diámetro. La media de incremento del diámetro en senos de Valsalva en milímetros por año fue de 1.6 mm/año (+3.34).

No en todos los pacientes se realizó medición del diámetro de anillo pulmonar y tronco de la arteria pulmonar; de los 13 pacientes con medición en el anillo pulmonar, solo n=2 pacientes (11.1%) presentaron dilatación en este sitio. De los 8 pacientes con reporte de diámetro en tronco de la arteria pulmonar, solo 1 paciente presentó dilatación en dicho sitio. Los pacientes con dilatación en anillo o tronco pulmonar también presentaron dilatación en aorta.



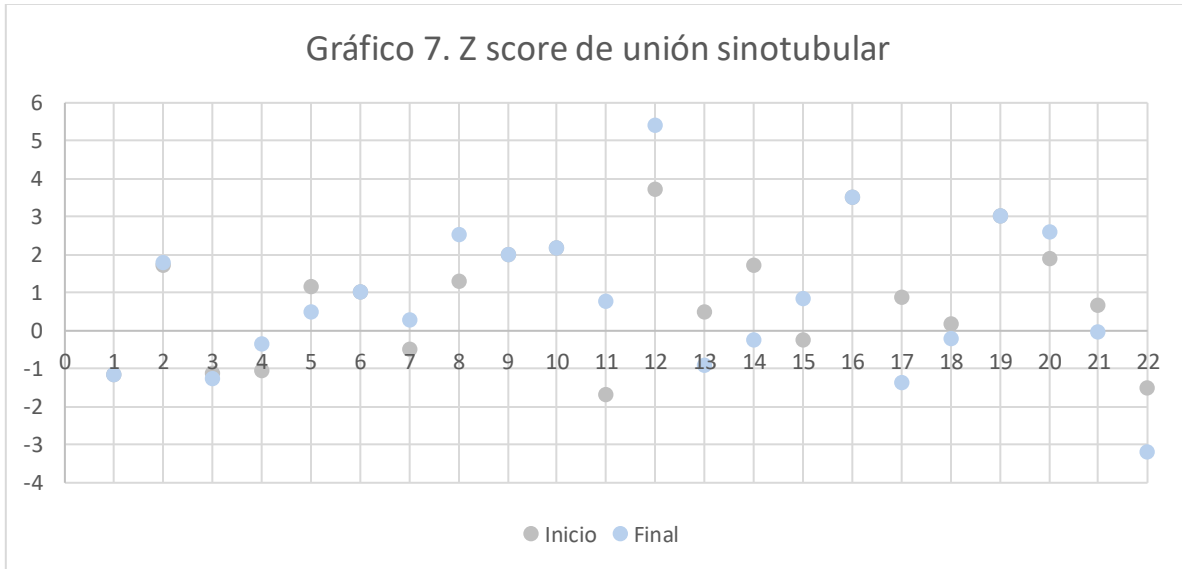


Gráfico 5,6,7. Se observa la distribución del z score de cada paciente al inicio y su distribución al final del estudio, en los diferentes segmentos de la raíz aórtica.

Del total de pacientes, n=18 (81.8%) estaban bajo tratamiento médico o fue necesario iniciarlo en algún momento del seguimiento, de estos n=16 (72.7%) tenían tratamiento con ARA 2, n=2 (9.1%) tenían tratamiento con IECA y n=1 (4.5%) con beta bloqueador. N=4 (18.2%) de los pacientes no tenían tratamiento farmacológico. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio requirió tratamiento quirúrgico (Davis, Bentall, Prótesis valvular) durante el periodo de estudio.

Análisis comparativo

Sexo

Del total de pacientes, n=3 mujeres (13.6%) presentaron dilatación de la raíz aórtica y n=11 (50%) hombres también presentaron dilatación, sin lograr demostrar una relación estadísticamente significativa entre el sexo y la presencia de dilatación de la raíz aórtica con una p 0.16.

Edad

La media de edad de los pacientes sin dilatación de la raíz aórtica fue de 11 años (+3.5) mientras que la edad promedio al inicio de la dilatación de la raíz aórtica fue de 12.9 (+4.7) , con una edad mínima de 7 meses, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa en la edad y la presencia o no de dilatación de la raíz aórtica, con una p de 0.09.

Score sistémico de Ghent.

Los pacientes con dilatación de la raíz aórtica contaban con un score sistémico promedio de 7.9 (+1.16) mientras que aquellos que no tenían dilatación el promedio fue de 7.3 (+2.87), sin encontrar asociación entre la puntuación sistémica y la presencia de dilatación, con una p 0.56.

Otras alteraciones cardiovasculares

Se identificó que los pacientes en los que se detectó insuficiencia mitral por ecocardiograma, se relacionaron de forma positiva al hallazgo de dilatación de la raíz aórtica, con una p <0.05, mientras que el resto de alteraciones como prolapso de la válvula mitral, insuficiencia aórtica o pulmonar no se encontró asociación estadísticamente significativa.

En cuanto a la evolución clínica del total de pacientes n=20 (90.9%) se encontraron asintomáticos, con clase funcional I, mientras que n=2 (9.1%) presentaron deterioro de clase funcional con clase II de NYHA, sin encontrar relación entre deterioro de la clase funcional y la presencia de dilatación de la raíz aórtica con una p 0.67.

Tabla 2. Tabla de comparación múltiple.				
Variables	Población general.			P
		Pacientes sin dilatación durante el seguimiento	Pacientes con dilatación durante el seguimiento.	
Características sociodemográficas				
Sexo femenino	7 (31.8)	4 (18.18)	3 (13.6)	0.16
Sexo masculino	15 (68.2)	4 (18.18)	11 (50)	0.16
Edad (años)	13 ($\pm 3,72$)	11($\pm 3,54$)	12,99 ($\pm 4,70$)	0.09
Diagnostico				
Puntuación del Score Sistémico de Ghent	8 ($\pm 2,51$)	7,37 ($\pm 2,87$)	7,91($\pm 1,16$)	0.56
Ecocardiografía				
Alteraciones cardiovasculares	7 (31.8)	2 (28.5)	5 (71.4)	<0.05*
<i>PVM</i>	2 (9.1)	0 (0)	2 (100)	0.26
<i>IAO</i>	2 (9.1)	0 (0)	2 (100)	0.26
<i>IP</i>	2 (9.1)	1 (50.0)	1 (50.0)	0.67
<i>IM</i>	6 (27.3)	2 (33.3)	4 (66.6)	<0.05*
<i>CIA</i>	1 (4.5)	1 (100)	0 (0,0)	0.17
Sin otras alteraciones	15 (68.2)	6 (40.0)	9 (60.0)	0.23
Milímetros de dilatación por año	1.60 ($\pm 3,34$)	1.20 ($\pm 1,52$)	4.12 ($\pm 4,72$)	0.11
Evolución clínica				
NYHA I	20 (90.9)	7 (35)	13 (65)	0.65
NYHA II	2 (9.1)	1	1	0.67

Tabla 2. Valor de P para Chi cuadrada o T de Student para muestras independientes.

14.- DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluó la presencia de dilatación de la raíz aórtica en pacientes con síndrome de Marfan y su evolución en el tiempo, así como de otras alteraciones cardiovasculares. En cuanto a las características de la población de estudio se ha reportado una afectación similar en ambos sexos, sin embargo, en nuestra revisión se observó una mayoría significativa del diagnóstico en pacientes masculinos correspondiendo al 68% de los casos.

Respecto al diagnóstico, diferente a lo descrito en la mayoría de la bibliografía en donde predominan los casos familiares, la mayoría de los pacientes de nuestro estudio (60%) correspondieron a casos esporádicos o presentación de novo.

Al realizar la evaluación y mediciones arteriales, específicamente de la raíz aórtica se observó que similar a lo reportado, el sitio más afectado es a nivel de los senos de Valsalva, seguido por el anillo aórtico y la unión sinotubular, sin embargo, no fue posible demostrar la afectación de la arteria pulmonar al no contar con todas las mediciones correspondientes en los pacientes. La edad promedio de detección de dilatación de aórtica fue a los 12.9 años, al realizar el análisis comparativo para encontrar factores asociados a la dilatación de la raíz aórtica no se observó diferencia significativa entre el sexo, la edad y el score sistémico de Ghent en comparación a aquellos pacientes sin dilatación aórtica, lo que resalta la importancia de realizar la evaluación cardiológica ante la primera sospecha de síndrome de Marfan, independientemente de la edad y la expresión fenotípica del mismo.

En cuanto al resto de las alteraciones cardiovasculares, predomina la afectación valvular con prolapso de la válvula mitral e insuficiencia mitral en aproximadamente un tercio de los pacientes. De estas alteraciones, la asociada a dilatación de la raíz aórtica fue la insuficiencia mitral, lo que incrementa la morbilidad de los pacientes y resalta la importancia de la evaluación ecocardiográfica completa, así como el seguimiento.

No fue posible encontrar una relación entre el inicio de tratamiento y la progresión de la dilatación de la raíz aórtica debido a la limitante del tamaño de la muestra y la falta de estudios de seguimiento en todos los pacientes.

15.- CONCLUSIONES.

Las alteraciones cardiovasculares están bien establecidas como determinantes del pronóstico de los pacientes con síndrome de Marfan, de ahí la importancia de la evaluación temprana que permita intervenciones oportunas en estos pacientes. En nuestra población la dilatación de la raíz aórtica se identificó como la principal alteración cardiovascular, seguido de la afectación valvular mitral y aórtica. No se encontró una diferencia significativa entre el promedio de edad de la detección de dilatación arterial comparándose con aquellos sin dilatación, por lo que es importante la evaluación temprana y el seguimiento estructurado de estos pacientes, así como la educación del paciente y familiares para evitar la pérdida de seguimiento.

El estudio tuvo sus limitantes debido al tamaño de la muestra que es considerado pequeño para poder extrapolar los resultados, así como la pérdida de seguimiento que provocó que no se tuvieran los suficientes estudios seriados.

16.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Dietz, HC et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. 1991;352 (6333):337–339.
- 2.- Pyeritz, R. The Marfan syndrome. *Annual review of medicine*. 2000; 51(1):481-510.
- 3.- Groth, K. Prevalence, incidence, and age at diagnosis in Marfan Syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*. 2015;(10):153.
- 4.- Chiu, H. Epidemiological profile of Marfan syndrome in a general population: a national database study. *Mayo clinic proceedings*. 2014; 89 (1):34-42.
- 5.- Vanem, T. Survival, causes of death, and cardiovascular events in patients with Marfan syndrome. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2018;6(6):1114-1123.
- 6.- Murdoch, B. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *New England journal of medicine*. 1972; 286(15):804-808.
- 7.- Silverman, D. et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *The american journal of cardiology*. 1995; 75(2):157-160
- 8.- Groth, K. Causes of Mortality in the Marfan Syndrome (from a Nationwide Register Study). *The american journal of cardiology*. 2018;122(7):1231-1235.
- 9.- Grewal, N. Pathogenesis of aortic wall complications in Marfan syndrome. *Cardiovascular pathology*. 2018;33:62-69.
- 10.- De Paepe A, Devereux BR, Dietz CH, Hennekam CM R, Pyeritz ER. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62(4):417-26.
- 11.- Manchola LA, Gran IF, Teixido TG, Lopez GF, Roses NF, Sabaté RA. Marfan syndrome and Loeys Dietz syndrome in children: A multidisciplinary team. *Revista Española Cardiología*. 2018;71(7):585-587.
- 12.- Karnebeek CD, et al. Natural history of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Archives of Disease in Childhood*. 2001; 84(2):129–137
- 13.- Porciani, MC, et al. Prevalence of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Italian Heart Journal Supplement*. 2021;5(8):647-652
- 14.- Mckusick, V. The Cardiovascular Aspects of Marfan's Syndrome: A Heritable Disorder of Connective Tissue. *Circulation*. 1955;11(3):321-342.
- 15.- Aydin, A. Observational Cohort Study of Ventricular Arrhythmia in Adults with Marfan Syndrome Caused by FBN1 Mutations. *Plos ONE*. 2013;8(12)e81281.
- 16.- Hetzer, R. Gunter, S. Delmo, EM. Cardiomyopathy in Marfan syndrome. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016; 49(2):561–568

- 17.- Wozniak-Mielczarek, L. Differences in Cardiovascular Manifestation of Marfan Syndrome Between Children and Adults. *Pediatric cardiology*. 2018. 11;40(2):393-403.
- 18.- Faivre, L. et al. Clinical and Molecular Study of 320 Children With Marfan Syndrome and Related Type I Fibrillinopathis in a Series of 1009 Probands With Pathogenic FBN1 Mutations. *PEDIATRICS*. 2009; 123(1):391-398
- 19.- Loeys, BL. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47(7):476-485
- 20.- Keane, M. Pyeritz, R. Medical management of Marfan Syndrome. *Circulation*. 2008;117(21):2802–2813
- 21.- Geva, T. The clinical course and echocardiographic features of Marfan syndrome in childhood. *Archives of pediatrics and adolescent medicine*. 1987;141(11):1179-1182.
- 22.- Tinkle, B. Health supervision for children with Marfan syndrome. *Pediatrics*. 2013; 132(4):1059-1072
- 23.- Halpern BL, Char F, Murdoch JL, Horton WB, McKusick VA. A prospectus on the prevention of aortic rupture in the Marfan syndrome with data on survivorship without treatment. *Johns Hopkins Medical Journal* 1971;129(3):123-129.
24. Hyun-Kyoung, K. Beta blockers for preventing aortic dissection in Marfan syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 7(11)
- 25.- Habashi, J. Losartan, an AT1 Antagonist, Prevents Aortic Aneurysm in a Mouse Model of Marfan Syndrome. *Science*. 2006; 312(5770):117-121
- 26.- Lacro, R. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2014; 371(22):2061-2071
- 27.- Ozdemir, O. Echocardiographic findings in children with Marfan syndrome. *Cardiovascular journal of Africa*. 2011;22(5):245-248
- 28.- Espinola-Zavala, N. Echocardiometric evaluation of cardiovascular abnormalities in Marfan syndrome. *Archivos de cardiología de México*. 2005;75(2):133-140
- 29.-Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J Iii, Augoustides JG, Beck AW, et al. 2022 ACC/AHA guideline for the diagnosis and management of Aortic Disease: A report of the American heart association/American college of cardiology joint committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* . 2022;80(24):e223–393.

17.- CRONOGRAMA

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES																			
ACTIVIDAD	MARZO -DICIEMBRE	ENERO 2022	FEBRERO 2022	MARZO 2022	ABRIL 2022	MAYO 2022	JUNIO 2022	JULIO 2022	AGOSTO 2022	NOVIEMBRE 2024	DICIEMBRE 2024	ENERO 2025	FEBRERO 2025	MARZO 2025	ABRIL 2025	MAYO 2025	JUNIO 2025	JULIO 2025	
Búsqueda de información	X																		
Marco teórico	X																		
Planteamiento del problema, justificación, objetivos.		X																	
Material y métodos			X	X															
Plan de análisis					X	X													
Entrega de protocolo / autorización							X	X											
Recolección de información							X	X	X										
Procesamiento de la información										X	X								
Análisis de la información											X	X							
Redacción de la tesis												X	X	X					

