

Consideraciones cardiovasculares del síndrome de Marfán en edades pediátricas

Cardiovascular considerations about Marfan's syndrome at pediatric ages

MSc. Dra. Giselle Serrano Ricardo, MSc. Dr. Luis Enrique Marcano Sanz, MSc. Dra. Dayamí Bacallao Carril

Cardiocentro Pediátrico "William Soler". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El síndrome de Marfán es una enfermedad hereditaria del tejido conectivo, que se describe en niños y en adultos, causada por una mutación en el gen que codifica la glicoproteína fibrilina tipo 1. Afecta múltiples órganos y sistemas, fundamentalmente cardiovascular, esquelético, oftalmológico, piel y tegumentos. Se presenta una revisión de los aspectos más actuales del diagnóstico, y la atención multidisciplinaria para lograr una reducción de la morbilidad y mortalidad en los pacientes pediátricos. Se concluye que el uso precoz de betabloqueadores e inhibidores del receptor AT-1 de la angiotensina II (losartán), constituyen actualmente los pilares fundamentales de la terapéutica farmacológica, pues disminuyen la frecuencia de complicaciones cardiovasculares, las cuales determinan el pronóstico de la enfermedad. La cirugía programada de la raíz aórtica, especialmente con preservación valvular, permite mejorar la expectativa de vida al evitar la alta mortalidad de los eventos agudos. Alternativas prometedoras son los procedimientos híbridos y el intervencionismo endovascular.

Palabras clave: síndrome de Marfán, enfermedades genéticas, pediatría.

ABSTRACT

Marfan syndrome is a hereditary disease of the connective tissue caused by mutation of type 1 fibrillin glycoprotein-coding gene in children and adults. This disease affects organs and systems, mainly cardiovascular, skeletal, ophthalmologic systems, skin and teguments. The review of the most current aspects of diagnosis, and the multidisciplinary care to reduce morbidity and mortality of pediatric patients were presented. It was concluded that the early use of betablockers and angiotensin II AT-1

receptor blocker (losartan) are the fundamental pillars of drug therapy, since they reduce the frequency of cardiovascular complications that determine the disease prognosis. The scheduled surgery of the aortic root, particularly valve preservation, allows improving the life expectancies because it prevents high mortality from acute events. Hybrid procedures and endovascular interventions are promising alternatives for the management of the disease.

Key words: Marfan syndrome, genetic diseases, pediatrics.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Marfán (SM) es un trastorno genético del tejido conectivo que se produce por un defecto en la síntesis de la fibrilina tipo 1 (FBN-1), proteína necesaria para la correcta función del colágeno.¹ Este síndrome toma su nombre del pediatra francés *Antoine Bernard Jean Marfán*, quien en 1896 describió por primera vez una paciente de 5 años de edad, que poseía las características más frecuentes de esta enfermedad: extremidades desproporcionadamente delgadas y largas, desarrollo muscular insuficiente y curvatura de la columna vertebral. Denominó a esta condición dolicoostenomelia.²

Afecta múltiples sistemas, que incluyen, al cardiovascular, esquelético y ocular. A diferencia de otros trastornos genéticos, no afecta negativamente a la inteligencia, al contrario, los pacientes suelen ser brillantes y carismáticos.³ Estudios recientes esclarecen la fisiología molecular de este síndrome, y brindan la posibilidad de nuevas opciones terapéuticas y quirúrgicas en aras de mejorar la supervivencia de estos pacientes.⁴⁻⁶ El propósito de esta revisión es brindar elementos actuales de un síndrome de diagnóstico eminentemente clínico, que requiere una atención multidisciplinaria para lograr una reducción de la morbilidad y mortalidad en los pacientes pediátricos.

DESARROLLO

Genética

Se hereda con carácter autosómico dominante, con penetrancia muy alta. Existe 5 a 25 % de los casos que no presentan antecedentes familiares de la enfermedad, lo que se denomina caso esporádico, y se piensa que ocurre por una mutación genética nueva y espontánea.^{1,3} Este síndrome es relativamente frecuente, con una prevalencia estimada de 1 cada 3 000 a 5 000 personas. No muestra predilección por el sexo, raza o zona geográfica en particular.^{3,6,7} Es causado por una mutación genética que ocurre en el brazo largo del cromosoma 15 (15q21),⁸ que se encuentra en el 90 % de los pacientes, el cual codifica a una glicoproteína llamada fibrilina tipo 1, molécula ubicua que se asocia en forma estrecha con las fibras de elastina, fundamentalmente en la pared vascular y en los tejidos valvulares, responsable de la producción, acumulación y ensamblaje de las fibras microfibrilares del tejido conectivo.^{6,9}

Estas fibras microfibrilares son componentes estructurales de varios tejidos, que incluyen la capa media de la aorta, el ligamento suspensorio del cristalino, la córnea, el periostio, el pericondrio, la piel, los pulmones y la duramadre. Dicha anomalía provoca disfunción de las fibras de elastina, que se traduce por disminución de la resistencia de

los tejidos de sostén.^{3,9,10} Recientemente se demostró que las características clínicas del SM también se asocian a una activación del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), por mutaciones en el receptor tipo 2 de ese factor. Este síndrome se denominó SM tipo 2.^{4,6}

Diagnóstico

Es difícil de realizar en la infancia debido a que muchos de los niños tienen un peso y una talla que se ubican dentro de los percentiles de normalidad. El diagnóstico es clínico, y depende de la combinación de varios criterios, además implica un reto debido a la gran variabilidad fenotípica entre los individuos afectados en una misma familia, la baja especificidad de muchos de los signos clínicos, y la existencia de otros desórdenes genéticos microfibrilares con los cuales hay que establecer el diagnóstico diferencial. El diagnóstico en los adultos se realiza según criterios de Ghent¹¹ (cuadro 1), nosología de escaso valor para edades pediátricas, ya que incluye manifestaciones clínicas inespecíficas o pobremente validadas en este grupo etario. Por esta razón, recientemente se propuso un nuevo esquema diagnóstico, en el que se destacan la dilatación de la raíz aórtica y la subluxación del cristalino como las manifestaciones cardinales de esta enfermedad. En ausencia de historia familiar, la presencia de estas 2 características es suficiente para el diagnóstico inequívoco de SM, sin embargo, en ausencia de una de las dos, se requiere la presencia de una mutación en FBN-1 o la combinación de manifestaciones sistémicas (cuadro 2).¹²

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de Ghent

	Criterios mayores	Criterios menores
Sistema esquelético	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Pectus carinatum</i> 2. <i>Pectus excavatum</i> que requiera cirugía 3. Relación brazada/talla > 1 4. Signos de la muñeca o pulgar positivos 5. Escoliosis > 20° o espondilolistesis 6. Reducida extensión de los codos < 170° 7. Desplazamiento medial del maleolo medial, causante de pie plano 8. Protrusión acetabular de cualquier grado 	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Pectus excavatum</i> no quirúrgico 2. Hiperactividad articular 3. Paladar ojival con apiñamiento dental 4. <i>Facie</i> (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia y fisuras palpebrales)
Sistema ocular	<ol style="list-style-type: none"> 1. Subluxación del cristalino 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Córnea plana 2. Longitud axial incrementada del globo ocular 3. Hipoplasia del iris o del músculo ciliar que cause miosis disminuida
Sistema cardiovascular	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dilatación de la aorta ascendente involucrando al menos los senos de Valsalva 2. Disección de la aorta ascendente 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prolapso de la válvula mitral con o sin insuficiencia valvular 2. Dilatación de la arteria pulmonar, en ausencia de estenosis pulmonar valvular o periférica, o cualquier otra causa obvia en < de 40 años 3. Calcificación del anillo mitral en < de 40 años 4. Dilatación o disección de la aorta torácica o abdominal en < de 50 años
Sistema pulmonar	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neumotórax espontáneo. 2. Bulas apicales.
Piel y tegumentos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ectasia dural lumbosacra 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estrías atróficas 2. Hernias recurrentes o incisionales
Historia familiar/genética	<ol style="list-style-type: none"> 1. Familiar de primer grado con SM 2. Presencia de mutación FBN-1 que cause SM conocido 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno

Cuadro 2. Nuevo esquema diagnóstico de manifestaciones sistémicas

Signo de la muñeca y del pulgar positivos: 3 (signo de la muñeca o del pulgar: 1)
<i>Pectus carinatum</i> : 2 (<i>pectus excavatum</i> o asimetría torácica: 1)
Desplazamiento medial del maleolo: 2 (pie plano: 1)
Neumotórax: 2
Ectasia dural: 2
Protrusión acetabular: 2
Aumento relación brazada/talla y escoliosis no severa: 1
Escoliosis o cifosis toracolumbar: 1
Extensión reducida de los codos: 1
Características faciales (3/5): 1 (dolicocefalia, enoftalmos, fisuras palpebrales, hipoplasia malar y retrognatia)
Estrías atróficas: 1
Miopía: 1
Prolapso valvular mitral: 1
Puntaje total: 20 puntos; score ≥ 7 diagnóstico positivo

Manifestaciones cardiovasculares

Determinan el pronóstico del SM, ya que son las que ocasionan la mayor morbilidad y mortalidad. En estos pacientes existe debilidad de la pared aórtica que compromete los senos de Valsalva y la aorta ascendente, lo que conlleva a la dilatación de la raíz aórtica e insuficiencia valvular. Es de mal pronóstico por su carácter progresivo durante la vida, con riesgo de complicaciones como disección y ruptura aórticas. La dilatación se acelera con el estrés físico o emocional y con el embarazo.^{1,3}

Las medidas de referencia deben estandarizarse de acuerdo con la edad y la superficie corporal, aunque un estudio reciente plantea que la medición del radio aórtico (medición de dimensión máxima a nivel de senos de Valsalva), dividido entre el diámetro de la aorta descendente (ambas medidas en el eje largo paraesternal mediante ecocardiografía transtorácica), constituye un método adecuado para evaluar la existencia de dilatación aórtica. Se consideran positivos, valores mayores o iguales a 2, con un 100 % de sensibilidad, y valores mayores o iguales a 2,3 con 100 % especificidad.¹³

La dilatación de la arteria pulmonar generalmente aparece antes de la dilatación de la raíz aórtica, sobre todo en niños. El compromiso de la válvula mitral es frecuente, pero menos grave. La disfunción valvular por prolapso, insuficiencia o calcificación, a menudo se asocia con degeneración mixomatosa valvular mitral, a diferencia de la insuficiencia valvular aórtica, que se debe a la dilatación de la raíz aórtica.¹⁴ Aunque con menor frecuencia, se describió el prolapso y regurgitación tricuspídeas, así como la insuficiencia pulmonar secundaria a la dilatación de esta.¹⁵

La ecocardiografía transtorácica o transesofágica permite realizar el diagnóstico y evaluar la progresión de las lesiones cardiovasculares, a la vez que determina el momento oportuno para una opción quirúrgica.¹⁴ La resonancia magnética nuclear (RMN) se emplea en forma precoz para evaluar la distensibilidad aórtica, indicador del estado de sus propiedades elásticas, y permite detectar compromiso antes que ocurra la dilatación.^{7,16}

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se debe realizar con otras enfermedades genéticas que comprometen el tejido conectivo, y enfermedades metabólicas que presentan algunos hallazgos clínicos semejantes pero expresados en forma aislada (cuadro 3).^{5,7,12,17}

Cuadro 3. Diagnóstico diferencial

<p>Enfermedades por defecto FBN-1:</p> <p>Subluxación familiar del cristalino Dilatación/disección aórtica familiar aislada Fenotipo MASS Síndrome de Shprintzen-Goldberg Aracnodactilia familiar</p>	<p>Enfermedades metabólicas:</p> <p>Homocistinuria</p>
<p>Enfermedades por defecto FBN-2:</p> <p>Aracnodactilia contractural congénita</p>	<p>Otras:</p> <p>Síndrome de Loeys-Dietz Síndrome de Ehlers-Danlos Hábito marfanoide familiar Enfermedad congénita polivalvular Osteogénesis imperfecta Síndrome de prolapso mitral familiar</p>

Fenotipo MASS: miopía, prolapso valvular mitral, dilatación aórtica, anomalías esqueléticas y piel laxa.

Tratamiento

La atención de los pacientes con SM requiere un equipo multidisciplinario, en el que intervengan genetistas, cardiólogos, pediatras, ortopedicos, oftalmólogos y cirujanos cardiovasculares con experiencia en este tipo de pacientes.^{16,18,19}

1. Medidas generales:

- Evaluación cardiológica que debe incluir seguimiento por ecocardiografía. Se indica tomografía axial computarizada (TAC) o RMN cuando la visibilidad de la raíz aórtica y de la aorta ascendente sea limitada. La frecuencia de evaluación dependerá de cada paciente según severidad de las lesiones, dimensión y rango de crecimiento aórticos.
- Evaluación por especialista en Genética para confirmación y seguimiento. Se recomienda la realización de consejo genético.
- Evaluación ortopédica y oftalmológica anual para detectar la aparición de lesiones, la evolución de ellas cuando están presentes, y para tratarlas oportunamente cuando lo requieran.
- Vigilancia pediátrica de los parámetros de crecimiento y desarrollo.

- Restricción de deportes violentos o de competición (artes marciales, boxeo), y de aquellas actividades que ocasionen incrementos paroxísticos de la presión intratorácica, como es el levantamiento de pesas, lo que puede ocasionar elevación brusca de la presión arterial y rotura de la aorta. Se recomienda la realización de ejercicio físico moderado como ciclismo, marcha y natación.
- Brindar apoyo psicológico para el paciente y sus familiares.
- Profilaxis de endocarditis infecciosa, cuando exista compromiso valvular, después de reemplazo de la raíz aórtica, o si hay prótesis valvular.
- En pacientes con hallazgos incompletos que no cumplan con todos los criterios diagnósticos, se sugiere reevaluación anual, ya que por el carácter progresivo de esta enfermedad pueden aparecer posteriormente.

2. Tratamiento farmacológico:

Tiene como objetivo disminuir la rigidez de la pared y la progresión de la dilatación aórtica, y de este modo, demorar la necesidad de intervención quirúrgica. Los medicamentos usados inicialmente tendían a reducir la fuerza contráctil sobre la pared aórtica debilitada, mientras que las estrategias más recientes se dirigen a restaurar la estructura celular normal antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Se emplean 3 grupos farmacológicos fundamentalmente para tratar a estos pacientes:²⁰

Betabloqueadores: los betabloqueadores evitan la aparición de la dilatación aórtica o detienen su progresión cuando ya comenzó, para lograr reducción del riesgo de disección en los pacientes. Su empleo se fundamenta en las propiedades de reducción del estrés de la pared aórtica, debido a la disminución de la contractilidad, de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y de la rigidez aórtica.^{7,17}

En 1994, *Shores* y otros²¹ publicaron los resultados de un estudio prospectivo en el cual no encontraron diferencias significativas entre controles y quienes recibieron propranolol. Sin embargo, el fármaco redujo la frecuencia de dilatación aórtica en un seguimiento de 10 años. Como resultado, los betabloqueadores se convirtieron en el tratamiento principal en niños y adultos con SM en muchos centros de atención. *Ladouceur*²² describió en un trabajo retrospectivo que el empleo de betabloqueadores retrasó la dilatación aórtica en niños afectados con el SM. De forma controversial, *Gersony* y otros²³ realizaron un metaanálisis que incluyó 6 estudios (5 de seguimiento no aleatorio, y 1 aleatorio prospectivo) en 802 pacientes, en el que se demostró que no había evidencia de los beneficios clínicos del uso de betabloqueadores en los pacientes con SM. En la actualidad, la indicación precoz de betabloqueadores se debe considerar en todos los pacientes con SM, incluso aquellos con diámetros aórticos menores de 4 cm, a menos que exista contraindicación absoluta para su uso.^{7,16,17}

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA): sus mecanismos de acción son múltiples e incluyen inhibición de la conversión de angiotensina I en angiotensina II, inhibición de la hidrólisis de la kinina, disminución de la expresión del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), mediador que contribuye a la activación de metaloproteinasas, y degeneración de la capa media de la pared de la aorta. Estos fármacos tienen acción tanto a nivel de la capa media como a nivel endotelial, debido a que la angiotensina II es un determinante principal de la estructura vascular.²⁰ Se conoce que los IECA reducen la rigidez aórtica.²⁴ En una investigación prospectiva que incluyó 58 participantes, los pacientes que recibieron IECA tuvieron un índice más bajo de rigidez aórtica que los tratados con betabloqueantes, con menor incidencia de dilatación de la raíz aórtica.²⁵

*Ahimastos*²⁶ publicó un estudio de intervención, aleatorizado, controlado y a doble ciegas, en pacientes con SM que usaron betabloqueadores a dosis estándar, que demostró el efecto beneficioso de añadir perindopril frente a placebo en aras de mejorar la distensibilidad arterial y reducir el incremento en las dimensiones de la aorta ascendente. Además, los pacientes tratados con perindopril presentaron reducción de la concentración de TGF- β .

Inhibidores del receptor AT-1 de la angiotensina II: investigaciones con modelos murinos demostraron que la deficiencia de fibrilina-1 produce incremento de la actividad del TGF- β , y que dicho aumento se relaciona directamente con la debilidad de la pared de la aorta y la aparición de disección aórtica.²⁷ La importancia de este hallazgo radica en la utilidad de ofrecer nuevas posibilidades terapéuticas para esta enfermedad. Como la activación del TGF- β incrementa la actividad de la angiotensina II, se supuso que un bloqueador de los receptores de la angiotensina podría prevenir los principales efectos vasculares del SM.⁵

Habashi y otros²⁸ describieron que la administración de losartán, un antagonista del receptor de AT-1 de angiotensina, previno la aparición del aneurisma aórtico en ratones afectados con el SM, lo que no se logró con la administración de propranolol. Resultados similares fueron publicados en un reporte pionero en pacientes pediátricos con el uso de dicho fármaco.²⁹ Un ensayo clínico multicéntrico y aleatorio de losartán *versus* atenolol en pacientes con SM, transcurre actualmente.³⁰ Investigaciones recientes de laboratorio demostraron que la administración combinada de losartán y doxiciclina (inhibidor no específico de metaloproteinasas de la matriz) tiene un efecto sinérgico en la prevención secundaria del aneurisma aórtico en modelos murinos portadores del SM.³¹ El tratamiento con losartán, que disminuye el TGF- β y restaura la integridad de la pared aórtica en animales de experimentación con SM, no mitigó la pérdida ósea. Inversamente, el tratamiento con alendronato, que restringe la actividad osteoclástica, mejoró la calidad ósea, pero no la progresión de aneurismas aórticos.³² Parece haber consenso, a la luz de los nuevos conocimientos de la patogenia del SM, que el tratamiento debe considerar una estrategia multidrogas, según el nivel de alteración molecular sobre el que se quiera actuar.

3. Tratamiento quirúrgico cardiovascular:

La alta mortalidad de los pacientes no tratados, casi exclusivamente, resulta de complicaciones cardiovasculares como la ruptura o la disección aórtica aguda. La supervivencia promedio es alrededor de 30 años.³³ Con una atención multidisciplinaria, optimizada y cirugía profiláctica de reemplazo de la raíz aórtica, los enfermos pueden lograr una expectativa de vida prácticamente normal y evitar la alta morbilidad y mortalidad de los eventos agudos. La cirugía programada de la raíz aórtica presenta una mortalidad inferior a 4 % frente a 20 % de mortalidad en la cirugía de emergencia.³⁴

Actualmente el diagnóstico positivo se realiza precozmente, por lo que es mayor el número de pacientes con SM que reciben una intervención quirúrgica durante la infancia. Los resultados quirúrgicos en este grupo de pacientes son buenos, con tasas de morbilidad y mortalidad bajas.³⁴⁻³⁸ En 1968, *Bentall* y *de Bono*³⁹ describieron la técnica de reemplazo de la aorta ascendente con tubos protésicos y válvulas mecánicas en su interior. Aunque dicha intervención es reproducible y tiene buenos resultados a largo plazo, aún existen riesgos de tromboembolismos y endocarditis, además de que la necesidad de anticoagulación predispone a hemorragias, sobre todo, en niños y adolescentes.³⁵

En los últimos años se desarrollaron nuevas prótesis biológicas para la sustitución valvular aórtica, sin embargo la degeneración del injerto y la necesidad potencial de una nueva operación de alto riesgo, aconsejan reservar el uso de las bioprótesis solo en los

casos de endocarditis protésica, en los que se sustituye el conducto protésico valvado por un homoinjerto aórtico.³⁴ La posibilidad de conservar la propia válvula del paciente, y por consiguiente, hacer innecesaria la anticoagulación, condujeron al desarrollo de técnicas de remodelación o reimplantación de la raíz aórtica. La técnica de remodelación fue introducida en pacientes adultos por *Yacoub*⁴⁰ en 1979, y el método de reimplantación, por *David*⁴¹ en 1988. Hasta la fecha, estas intervenciones en niños muestran buena función valvular a corto y mediano plazo.^{34,35} Se conoce que las técnicas de reimplantación exhiben mejores resultados que las técnicas de remodelación en el SM, pues impiden la regurgitación posterior causada por la dilatación anular, particularmente si se emplea un conducto de dacrón con los senos de Valsalva prediseñados, lo que ayuda a estabilizar la raíz aórtica, mejora la hemostasia y la integridad valvular a largo plazo.^{34,38,42}

Las indicaciones actuales para reemplazo de la raíz aórtica en el SM son:^{35,38}

1. Diámetro en la región de los senos aórticos igual o mayor de 5 cm, o de 4,5 cm en pacientes con historia familiar de ruptura o disección aórtica.
2. Disección aórtica, ya sea aguda o crónica.
3. Aneurisma con crecimiento mayor de 1 cm por año.
4. Empeoramiento de la regurgitación aórtica en una raíz dilatada, si se pretende realizar técnicas de preservación valvular.

Las 2 últimas son especialmente importantes en niños, en los cuales las recomendaciones, según diámetros aórticos indizados, no han sido establecidas. La experiencia del cirujano y la selección del paciente son importantes para elegir la técnica. Las contraindicaciones para las intervenciones de reimplantación con preservación valvular incluyen insuficiencia valvular severa, fenestración múltiple o retracción severa de las valvas, disección aórtica aguda en pacientes inestables, dilatación de la raíz aórtica excesiva, o válvula bicúspide con calcificación importante.^{34,38}

La supervivencia, a largo plazo, después de la cirugía del SM, está todavía comprometida por las arritmias y las disecciones del arco aórtico distal, sin embargo este peligro no justifica, hasta hoy, sustituir el tejido no dilatado en la primera intervención, ya que el proceder sería extremadamente complejo y llevaría un número muy importante de suturas en un tejido enfermo. No obstante, por esta razón, se recomienda, además del tratamiento médico estricto, un riguroso control ecocardiográfico cada 6 meses y TAC o RMN anual.³⁵

Por otra parte, se debe recordar que la alteración de la fibrilina, con el tiempo, puede hacer recidivar la lesión valvular y requerir el reemplazo de esta si se había conservado inicialmente.¹⁰ Asimismo, las válvulas mecánicas actuales, a pesar de su excelente durabilidad, pueden necesitar recambio si se implantaron en niños de corta edad.

Con relación a la disfunción de la válvula mitral en pacientes con SM, su reparación es exitosa en la mayoría de los casos, con muy bajo índice de reemplazo valvular, y está indicada según los mismos criterios que se emplean para este tipo de lesión en pacientes no afectados por el SM.⁴³ El papel del intervencionismo endovascular con *stent* cubiertos en el SM, es muy controversial. La mayoría de los grupos lo excluyen entre sus indicaciones por el gran riesgo que entraña manipular la pared aórtica frágil, no solo por la alta frecuencia de nuevas fugas, sino por desencadenar disección de segmentos proximales al dispositivo endoluminal. Esta alternativa a la cirugía está reservada, como medida de rescate, para enfermos en los que la cirugía convencional tiene un riesgo prohibitivo, en pacientes con múltiples dilataciones aneurismáticas a lo largo de toda la aorta, y operaciones previas.⁴⁴ Otra alternativa prometedora son los procedimientos híbridos

(quirúrgico-intervencionista) por etapas o combinados, para preservar la aorta, y disminuir eventos neurológicos posoperatorios.⁴⁵

CONSIDERACIONES FINALES

Se hace necesario el diagnóstico precoz de este síndrome durante la infancia, sobre todo, de las manifestaciones cardiovasculares, porque determinan el pronóstico de la enfermedad. Se recomienda tratamiento farmacológico oportuno para retrasar la dilatación aórtica y la necesidad de intervención quirúrgica. La atención de estos pacientes requiere un equipo multidisciplinario con evaluación periódica, debido a su carácter progresivo. La cirugía profiláctica de reemplazo de la raíz aórtica permite lograr una expectativa de vida prácticamente normal, con buenos resultados quirúrgicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet*. 2005;366:1965-76.
2. Marfan A. Un cas de déformation congénitale des quatres membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bull Mem Soc Med Hop*. 1896;13:220-6.
3. Callewaert B, Malfait F, Loeys B, De Paepe A. Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2008;22:165-89.
4. Ramirez F, Dietz HC. Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2007;17:252-8.
5. Salamanca FG. Nuevos hallazgos moleculares en el síndrome de Marfán. *Gac Med Mex*. 2008;144:349-50.
6. Gao LG, Luo F, Hui RT, Zhou XL. Recent molecular biological progress in Marfan syndrome and Marfan-associated disorders. *Ageing Research Reviews*. 2010;9:363-8.
7. Oliva PN, Moreno RA, Toledo MG, Montecinos AO, Molina JP. Síndrome de Marfán. *Rev Med Chil*. 2006;134:1455-64.
8. Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. *N Engl J Med*. 1990;323:152-9.
9. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. 1991;352:337-9.
10. Faivre L, Masurel-Paulet A, Collod-Beroud G, Callewaert BL, Child AH, Stheneur C, et al. Clinical and molecular study of 320 children with Marfan syndrome and related type I fibrillinopathies in a series of 1009 probands with pathogenic FBN1 mutations. *Pediatrics*. 2009;123:391-8.
11. De Paepe A, Deveraux RB, Dietz HC, Hannekam RCM, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan Syndrome. *Am J Med Genet*. 1996;62:417-26.

12. Loeys B, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:476-85.
13. Kemna MS, Murphy DJ, Silverman NH. Screening for aortic root dilation in Marfan syndrome using the ratio of the aortic root to descending aortic diameters in children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:1109-3.
14. Espinola NZ, Casanova MG, Muñoz LC, Ibáñez F, Keirns C, Amezcua LG, et al. Echocardiometric evaluation of cardiovascular abnormalities in Marfan syndrome. *Arch Cardiol Mex.* 2005;75:133-40.
15. Geva T, Sanders SP, Diogenes MS, Rockenmacher S, Van Praagh R. Two-dimensional and doppler echocardiographic and pathologic characteristics of the infantile Marfan syndrome. *Am J Cardiology.* 1990;65:1230-7.
16. Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of Marfan Syndrome. *Circulation.* 2008;117:2802-13.
17. Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM. Marfan Syndrome. Diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol.* 2008;33:3-7.
18. Ades L. Guidelines for the diagnosis and management of Marfan syndrome. *Heart Lung Circ.* 2007;16:28-30.
19. Milewicz D, Dietz H, Miller C. Aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation.* 2005;111:150-7.
20. Yetman AT. Cardiovascular pharmacotherapy in patients with Marfan syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2007;7:117-26.
21. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 1994;330:1335-41.
22. Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff JM, Edouard T, Dulac Y, Acar P, et al. Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 2007;99:406-9.
23. Gersony DR, McClaughlin MA, Jin Z, Gersony WM. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2007;114:303-8.
24. Ahimastos AA, Natoli AK, Lawler A, Blombery PA, Kingwell BA. Ramipril reduces large-artery stiffness in peripheral arterial disease and promotes elastogenic remodeling in cell culture. *Hypertension.* 2005;45:1194-9.
25. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilation in patients with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 2005;95:1125-7.
26. Ahimastos AA, Aggarwal A, D'Orsa KM, Formosa MF, White AJ, Savarirayan R, et al. Effect of perindopril on large artery stiffness and aortic root diameter in patients with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298:1539-47.

27. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet.* 2003;33:407-11.
28. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science.* 2006;312:117-21.
29. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 2008;358:2787-95.
30. Lacro RV, Dietz HC, Wruck LM, Bradley TJ, Colan SD, Devereux RB, et al. Rationale and design of a randomized clinical trial of beta-blocker therapy (atenolol) versus angiotensin II receptor blocker therapy (losartan) in individuals with Marfan syndrome. *Am Heart J.* 2007;154:624-31.
31. Yang HC, Moo JK, Chum E, van Breemen C, Chung AW. Effectiveness of combination of losartan potassium and doxycycline versus single-drug treatments in the secondary prevention of thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:305-12.
32. Nistala H, Lee-Arteaga S, Carta L, Cook JR, Smaldone S, Siciliano G, et al. Differential effects of alendronate and losartan therapy on osteopenia and aortic aneurysm in mice with severe Marfan syndrome. *Hum Mol Genet.* 2010;19:4790-8.
33. Silverman DI, Burton KJ, Gray J. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 1995;75:157-60.
34. Cameron DE, Alejo DE, Patel ND, Nwakanma LU, Weiss ES, Vricella LA, et al. Aortic root replacement in 372 Marfan patients: evolution of operative repair over 30 years. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:1344-50.
35. Everitt M, Pinto N, Hawkins J, Mitchell M, Kouretas P, Yetman A. Cardiovascular surgery in children with Marfan syndrome or Loeys-Dietz syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:1327-33.
36. Kallenbach K, Baraki H, Khaladj N, Kamiya H, Hagl C, Haverich A, et al. Aortic valve-sparing operation in Marfan syndrome: what do we know after a decade? *Ann Thorac Surg.* 2007;83:764-8.
37. Miller D. Valve-sparing aortic root replacement: current state of the art and where are we headed? *Ann Thorac Surg.* 2007;83:736-9.
38. Patel N, Arnaoutakis G, George T, Allen J, Alejo D, Dietz HC, et al. Valve-sparing aortic root replacement in children: intermediate-term results. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg.* 2011;12:415-9.
39. Bentall H, DeBono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax.* 1968;23:338-9.
40. Yacoub MH, Fagan A, Stassano P, Radley-Smith R. Results of valve conserving operations for aortic regurgitation. *Circulation.* 1983;68:321.

41. David TE, Feindel C. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103:617-22.
42. Susumu K, Nobuyuki U, Seiryō S, Toshiaki H. The sinus of Valsalva relieves abnormal stress on aortic valve leaflets by facilitating smooth closure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:1528-35.
43. Cameron DE. Mitral valve surgery in children with the Marfan syndrome. *Prog Pediatr Cardiol.* 1996;5:205-10.
44. Cooper DG, Walsh SR, Sadat U, Hayes PD, Boyle JR. Treating the thoracic aorta in Marfan syndrome: surgery or TEVAR? *J Endovasc Ther.* 2009;16:60-70.
45. Takahashi Y, Tsutsumi Y, Shirakawa Y, Ohashi H. Total aortic repair in Marfan syndrome using stent grafting with hybrid techniques. *J Vasc Surg.* 2009;52:1365-6.

Recibido: 10 de noviembre de 2011.

Aprobado: 23 de diciembre de 2011.

Giselle Serrano Ricardo. Cardiocentro Pediátrico "William Soler". Calle San Francisco y Perla, municipio Boyeros. La Habana, Cuba. Correo electrónico:
giselleserrano@infomed.sld.cu