



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA, MANAGUA
UNAN – MANAGUA

Facultad de medicina
Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”

Tema de investigación
Para optar al título de Médico Pediatra

Comportamiento clínico y epidemiológico del síndrome de Marfan en
pacientes pediátricos atendidos en la consulta externa de genética del
Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, Managua. Enero a diciembre
2018.

Autor: Dr. Juan Uriel Velez Cruz

Tutor y asesor metodológico.

Dr. Gerardo Mejía.

(Genetista Pediatra)

Managua. 2019.

OPINIÓN DEL TUTOR

El trabajo de investigación realizado por el Dr. Juan Uriel Vélez Cruz para optar al título de Especialista en Pediatría, titulado: "Comportamiento clínico y epidemiológico del síndrome de Marfan en pacientes pediátricos atendidos en la consulta externa del Hospital Manuel de Jesús Rivera, Managua. Enero a diciembre 2018", es el primer trabajo que se realiza sobre el tema y sienta las bases para futuras investigaciones en éste y otros temas relacionados a Genética.

La importancia de la detección en edad pediátrica, de ciertas características de los pacientes con Síndrome de Marfan, permitirá dar seguimiento y detectar tempranamente alteraciones llamadas criterios mayores y que representan un riesgo muy importante para la vida o para la calidad de vida de dichos pacientes, ya que muchas veces aparecen en edades adultas.

Por otro lado, es el Pediatra con el que la familia primero consulta por excesivo crecimiento en altura, delgadez extrema, o alteraciones visuales, esqueléticas o cardíacas, por lo que son estos profesionales de la salud, los que deben estar preparados para detectarlos y referirlos a las especialidades correspondientes, incluyendo a genética.

Considero que el esfuerzo realizado por el Dr. Vélez Cruz, tendrá en el futuro un complemento muy importante cuando podamos realizar a estos pacientes los estudios genéticos moleculares necesarios para confirmar contundentemente el diagnóstico desde el inicio de las manifestaciones clínicas, lo que permitirá un seguimiento y detección temprana adecuados para evitar mortalidad y mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por esta enfermedad genética.

Contenido

Resumen	2
Introducción	3
Antecedentes	5
Justificación	7
Objetivos.....	8
Marco teórico	9
Historia.....	9
Características clínicas.....	10
Manifestaciones cardiovasculares.....	12
Manifestaciones oculares	16
Manifestaciones musculo-esqueleticas	17
Pronóstico	20
Manejo	21
Tratamiento farmacológico:	22
Diseño metodológico	24
Operacionalización de variables	27
Resultados	32
Análisis	34
Conclusiones.....	42
Recomendaciones.....	44
Citas bibliográficas	45
Anexos.....	47

Resumen

En el Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera, en el período de enero a diciembre del 2018 se realizó un estudio, observacional; transversal, retrospectivo, tipo serie de casos, en 21 pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de Marfan para conocer el comportamiento clínico y epidemiológico de esta enfermedad. Entre los hallazgos se observó que la mayoría de los pacientes eran del sexo masculino, con un 52,3%; el 40% de estos niños provenían de zonas rurales, además el mayor porcentaje de los casos de desnutrición se presentaron en los pacientes procedentes de esta zona. Las principales enfermedades cardiovasculares diagnosticadas por ecocardiograma en pacientes con síndrome de Marfan fueron la dilatación de la raíz aórtica en el 38% asociado a insuficiencia aórtica en el 10%, el prolapso de la válvula mitral estuvo presente en la cuarta parte de estos niños, la insuficiencia mitral con un porcentaje menor, en un paciente se diagnosticó afección de la aorta ascendente y en otro dilatación de la arteria pulmonar. Entre las otras manifestaciones asociadas al diagnóstico de este síndrome la talla alta asociada en algunos casos a aracnodactilia o hiperlaxitud fue la más frecuente principalmente en varones, el pectum excavatum con una mayor frecuencia en varones se presentó en la tercera parte al igual que trastornos oculares, la escoliosis se presentó en la cuarta parte de los casos con un mayor porcentaje en mujeres. En relación con la evolución, la mayoría continuaban en seguimiento, un niño con dilatación aórtica abandonó el seguimiento, el 29% de casos que representa la mitad de niños con dilatación aórtica reciben tratamiento médico con betabloqueadores, el 100% de los niños recibieron evaluación genética, ninguno de estos pacientes tiene evaluación psicosocial.

Introducción

La extrema variabilidad clínica, la ausencia de características patognomónicas y alteraciones fenotípicas comunes, hacen del síndrome de Marfan una enfermedad difícil de diagnosticar lo que conlleva a en algunas ocasiones a realizar diagnósticos de forma tardía, y debido al carácter progresivo de esta enfermedad, el mal pronóstico se incrementa en la mayoría de los pacientes. (Pineda, 2004)

La utilización de criterios mayores y menores resulta ser una herramienta útil para el diagnóstico temprano siendo la dilatación y/o disección de la aorta ascendente, el criterio mayor o manifestación clínica más importante debido a su gravedad, la que puede corregirse de forma quirúrgica si es detectada precozmente principalmente en la niñez, mejorando así las expectativas de vida. Estudios recientes, han demostrado que el manejo farmacológico, quirúrgico y multidisciplinario oportuno al igual que la evaluación periódica permite retrasar las complicaciones cardiovasculares y musculo-esqueléticas que caracterizan a éste síndrome. (Dietz, 2017), (Hyun, 2017)

Dada la alta tasa de mortalidad en pacientes con síndrome de Marfan no tratados, es fundamental instaurar medidas tempranas de manejo para aumentar su esperanza de vida. Y para esto, aunque se conoce las bases moleculares y genéticas de este síndrome, su diagnóstico sigue basándose, principalmente, en las características clínicas. (Evangelista, 2018).

En el Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera, cada año se atienden alrededor de 750 niños con cardiopatías congénitas, y de ellos, aproximadamente el 3% son clasificadas como una manifestación clínica del síndrome de Marfan. A partir del mejoramiento en el equipamiento del hospital en el 2013, también mejoró el seguimiento de los casos ya conocidos y se ha logrado

hacer mejores diagnósticos en los casos nuevos. Dado que tampoco se cuenta con estudios nacionales que caractericen esta patología, la realización de estudios con un enfoque clínico multidisciplinario le permiten al médico hacer un mejor diagnóstico, tomando en cuenta las manifestaciones clínicas debido a la amplia variación de signos y síntomas incluso entre los miembros de una misma familia todo ello dirigido a lograr un diagnóstico principalmente en etapas tempranas de la vida.

En base a lo anterior el planteamiento del problema es el siguiente:

Cuál es el comportamiento clínico-epidemiológico de pacientes pediátricos con diagnóstico del síndrome de Marfan atendidos en de la consulta externa de genética del Hospital infantil Manuel de Jesús Rivera, en el período de enero a diciembre 2018.

Antecedentes

En 1896, el Profesor de Pediatría de origen francés Antoine Bernard Jean Marfan, presentó al Hospital de París, el extraño caso de una niña con talla alta, anomalías esqueléticas y oculares. A partir de este momento, se marcaba el comienzo en la investigación del Síndrome Marfan. En 1931, Weve escribió por primera vez sobre la naturaleza heredable del síndrome. Este mismo autor es quien lo incluye más tarde dentro de los trastornos mesenquimatosos.

Inicialmente no se había hecho referencia a las alteraciones cardiovasculares, estudios sucesivos, llevados a cabo por diferentes especialistas, se fueron unificando en criterios, que consiguieron atribuirle al síndrome de Marfan la característica de ser, una de las enfermedades hereditarias más conocidas, evidenciándose a su vez la afectación de diversos sistemas. .

Durante años, a partir de detalladas descripciones e investigaciones clínicas, se ha podido llegar a un mejor conocimiento de las bases moleculares, celulares y bioquímicas del síndrome de Marfan. En 1986 es descubierta una proteína del tejido conectivo llamada Fibrilina por la investigadora japonesa Lyn Sakai. En 1991 es mapeado el gen que codifica a dicha proteína en el brazo largo del cromosoma 15 en la banda 21, nombrándose al mismo FBN 1.

En el año 1998, a partir de estudios moleculares en diferentes familias, se detectaron alrededor de 48 mutaciones esporádicas, considerándose la Heterogeneidad alélica también implicada en este proceso genético, es decir diferentes mutaciones pueden causar idéntico o similar fenotipo. Los estudios realizados a lo largo de los años sobre este síndrome nos han permitido acercarnos a las características clínicas de estos pacientes, así como en la evolución de

la enfermedad. Anteriormente, la prevalencia de este trastorno fue estimada en 1:100 000, pero con estudios moleculares del gen, la prevalencia ha variado. (Hernández Llanes, 2011).

Hernández Llanes, (2011) realizó un análisis de la condición de la enfermedad de Marfan en la población cubana, en la que se observó un comportamiento diferente entre familias en correspondencia con la gran variabilidad en la expresión reportada para el síndrome.

Fueron revisadas muchas páginas electrónicas donde se han publicado estudios sobre las manifestaciones clínicas relacionadas con el síndrome de Marfan. A nivel nacional hay poca información sobre este tema.

Justificación

El diagnóstico de síndrome de Marfan en niños y adolescentes resulta difícil ya que muchas veces las manifestaciones clínicas pueden estar presentes en la población general no afectada o en otras enfermedades de la colágena, lo que dificulta muchas veces su distinción. Puesto que esta enfermedad se asocia con una muerte prematura en pacientes sin tratamiento, la realización de un diagnóstico correcto y precoz es de gran importancia.

En la actualidad el diagnóstico no se realiza de forma exclusiva con el análisis genético molecular, ya que muchas veces no está disponible. Reconocer las manifestaciones clínicas, relacionadas con los sistemas que se afectan en el síndrome de Marfan, especialmente las que comprometen el sistema cardiovascular y musculoesquelético resulta de gran importancia, esto permitirá al clínico hacer un diagnóstico más temprano, de preferencia en la niñez, lo que beneficiaría a muchos niños que de no ser valorados y manejados oportunamente, con los años progresarán a las complicaciones más graves, sin la mínima oportunidad de salvarse de un final trágico como es el morir de forma prematura y peor aun llevando una vida con muchas limitaciones y problemas serios de autoestima, que pueden mejorar o ser tratados de forma multidisciplinaria, lo que a su vez mejorará su pronóstico.

La naturaleza multisistémica de la enfermedad requiere un manejo multidisciplinario. Conocer los criterios diagnósticos y saber cuáles son los sistemas más afectados, permitirá realizar intervenciones enfocadas a un manejo integral, de igual manera los médicos de atención primaria podrán referir a unidades de mayor resolución los casos que cumplan con los criterios; para confirmar el diagnóstico y ser manejados de forma oportuna.

Objetivos

Objetivo general

Determinar el comportamiento clínico-epidemiológico del síndrome de Marfan en pacientes pediátricos atendidos en la consulta externa de genética del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, en el período de enero a diciembre del 2018.

Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas de niños con diagnóstico de síndrome de Marfan
2. Analizar las enfermedades cardiovasculares diagnosticadas por ecografía asociadas a pacientes con síndrome de Marfan.
3. Identificar otras manifestaciones clínicas o criterios asociados al diagnóstico de síndrome de Marfan
4. Determinar la evolución y manejo de estos pacientes

Marco teórico

El síndrome de Marfan es una enfermedad autosómica dominante con alta penetrancia, de forma que todos los afectados virtualmente desarrollan la enfermedad, aunque con marcada heterogeneidad fenotípica, todos los casos de síndrome de Marfan son causados por una mutación en el gen de la FBN1, y en el 75% de los casos existen antecedentes familiares. (Sanchez, 2011) Soto y cols., reportan una prevalencia es de 1 en 5000 a 1 en 10000 (2018)

Durante mucho tiempo se pensó que la base exclusiva de la enfermedad era la pérdida de la integridad del tejido conectivo con la reducción y la fragmentación de las fibras elásticas en los tejidos afectados, lo cual ofrece una explicación de la patología aórtica, aunque no de otras manifestaciones de la enfermedad, como el sobrecrecimiento de los huesos largos, el engrosamiento valvular y la hipoplasia muscular. (Sanchez, 2011).

Historia

En 1896 Antoine-Bernard-Jean Marfan describió por primera vez esta entidad en una niña de 5 años con varias anomalías esqueléticas. En 1995, McKusick incluyó esta enfermedad con un patrón autosómico dominante en la categoría de enfermedades del colágeno hereditarias. Desde entonces el conocimiento de la enfermedad se ha ampliado de forma progresiva, con la descripción de afectaciones oculares, esqueléticas, cardiovasculares, en el pulmón, en la piel y en los tegumentos que definen la enfermedad, recopiladas en los criterios de Ghent, que en la actualidad conforman la base del diagnóstico de la enfermedad en adultos. La detección en 1991 del gen que codifica la fibrilina 1 y que conforma la base genética de la enfermedad, amplió el conocimiento global de la enfermedad y ayudó a la definición de otras enfermedades del

colágeno asociadas al Marfan, algunas con mejor pronóstico que la misma enfermedad y otras con un peor pronóstico que precisa diferentes consideraciones en su seguimiento.

El diagnóstico clínico en adultos debe realizarse basándose en estos criterios, aunque son poco útiles en niños y en adultos jóvenes. Tales criterios como señala, Loeys y cols., (2004), han demostrado ser eficaces incluso tras la mejora de las técnicas de biología molecular, consiguiendo la confirmación diagnóstica hasta en el 90% de los casos.

Características clínicas

El diagnóstico actualmente se basa en la sumatoria de criterios mayores y menores, que se desprenden de la evaluación clínica de los pacientes, y, en algunos casos, está apoyado por la biología molecular. (Serrano, 2012)

Para establecer el diagnóstico de esta enfermedad se precisa de al menos un criterio mayor en al menos dos sistemas afectados y un tercer sistema afectado. En caso de historia familiar o genética compatible (definida por la presencia de una mutación en el gen FBN1), es suficiente con un criterio mayor de un órgano o sistema y/o la afectación de un segundo. Los criterios no pueden aplicarse antes de los 18 años ya que la enfermedad habitualmente se expresa de forma incompleta.

Criterios mayores (≥ 2 criterios mayores hacen diagnóstico)

- Dilatación o disección aórtica a nivel de los senos de Valsalva.
- Cuatro de ocho criterios esqueléticos: pectus excavatum o carinatum que requieran cirugía, escoliosis $> 20^\circ$ o espondilolistesis, dolicoostenomelia con aracnodactilia, signos del pulgar y de la muñeca positivos, extensión del codo $< 170^\circ$, pie plano, acetábulo anormalmente profundo con signos de erosión acelerada en cualquier grado (por Rx), aumento de la brazada respecto de la talla.
- Ectasia dural lumbosacra (RM o TC).
- Ectopia lentis.
- Historia familiar de síndrome de Marfan (familiar afectado).

Criterios menores (2 criterio mayores y 1 o más criterios menores hacen diagnóstico)

- Pectus excavatum de moderada severidad
- Hiperlaxitud articular.
- Paladar alto con superposición de piezas dentarias.
- Apariencia facial (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia, fisuras palpebrales hacia abajo).
- Neumotórax espontáneo o bullas apicales.
- Prolapso de válvula mitral.
- Dilatación de arteria pulmonar sin causa aparente en menores de 40 años.
- Calcificación del anillo mitral en menores de 40 años.
- Dilatación/disección de la aorta descendente toraco-abdominal en menores de 50 años.

- Córnea aplanada, aumento de la longitud axial del globo ocular, iris hipoplásico o músculo ciliar hipoplásico.
- Estrías atróficas sin causa aparente.
- Hernia incisional o recurrente. Enfermedades relacionadas

Manifestaciones cardiovasculares

La mayor morbilidad y mortalidad temprana en el síndrome de Marfan está relacionada con las alteraciones en el sistema cardiovascular como son la dilatación de la aorta ascendente a nivel de los senos de Valsalva con o sin insuficiencia de la válvula aórtica y la disección de la aorta ascendente lo que predispone a la ruptura de la aorta, ambas consideradas como criterios mayores para el diagnóstico. Otras manifestaciones consideradas como criterios menores son la presencia de .prolapso de la válvula mitral con o sin regurgitación, prolapso de válvula tricúspide y dilatación de la arteria pulmonar proximal. La regurgitación de la válvula mitral y aórtica conlleva a la disfunción ventricular y en ocasiones a falla cardíaca. (Dietz, 2017)

El ciclo cardíaco es por naturaleza pulsátil, con expansión aórtica durante la sístole y el acortamiento durante la diástole. Este flujo cardíaco pulsátil se caracteriza por cambios en la presión y contribuye a la progresión de la disección aórtica comparada con el flujo no pulsátil. El mecanismo buffers de los niveles de fluctuación entre las presiones extremas de la sístole y diástole, que permiten un estrecho flujo continuo de sangre se basa en la elasticidad de la aorta por el efecto conocido como “efecto Windkessel”, el cual está comprometido en el síndrome de Marfan. (Hyun, 2017)

Muchos investigadores concuerdan que el diagnóstico temprano de personas con síndrome de Marfan, es de gran importancia ya que las cirugías y el tratamiento de

manifestaciones y complicaciones cardiovasculares mejoran las expectativas de vida en estos pacientes. (Pepe, 2016), (Serrano, 2012), (De Backer, 2009). A pesar de los progresos en tratamiento médico y quirúrgico de las lesiones aórticas, estas complicaciones en el síndrome de Marfan se asocian a una alta morbimortalidad, lo que puede estar relacionado según estos autores a un diagnóstico y tratamiento tardío y también a lesiones en el ventrículo izquierdo que fueron reconocidos hasta hace poco tiempo (De Backer, 2009) (Pepe, 2016). De Becker (2009), publicó sobre la prevalencia de manifestaciones cardiovasculares, localizadas más allá de la raíz aórtica, como prolapso de la válvula mitral, calcificación del anillo de la válvula mitral, dilatación de la arteria pulmonar principal y dilatación o disección de la aorta descendente. Este mismo autor al igual que otros investigadores encontraron una alta prevalencia de prolapso de la válvula mitral en pacientes con síndrome de Marfan indicando que es un hallazgo útil en el diagnóstico de éste síndrome. De Becker (2009), en su estudio observó la función del ventrículo en pacientes con síndromes de Marfan libres de enfermedad valvular, utilizando la combinación de ecocardiograma convencional (combinada con Doppler) y Resonancia Magnética (RM), demostrando que los pacientes con síndrome de Marfan presentan una combinación de disfunción diastólica y sistólica que no está relacionada con la enfermedad cardíaca valvular, lo que se atribuye a disfunción miocárdica contráctil primaria la que probablemente se relaciona con alteraciones elásticas del miocardio. Esta observación según refiere el autor es importante para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el síndrome de Marfan. Algunos pacientes se pueden beneficiar de tratamientos que mejoran la función miocárdica y sobreviven más tiempo gracias a los avances en los tratamientos médicos y quirúrgicos. La disfunción del ventrículo izquierdo se vuelve un problema en el seguimiento de estos pacientes.

El aneurisma de la aorta torácica puede ocurrir en etapas temprana de la vida, y puede ser detectado en etapa fetal por ecocardiografía. La frecuencia de progresión y el riesgo de disección en un paciente son impredecibles. Nuevas perspectivas (Pepe, 2016), en el manejo de pacientes con historia familiar de disección aórtica, consideran que el incremento rápido en el diámetro a más de 3 mm en repetidas mediciones, presencia de regurgitación aórtica severa o diámetro que progresa a más de 45 mm son indicaciones de cirugía, debido a que el diámetro aórtico continúa creciendo tanto en hombres como en mujeres, alcanzando mediciones con alto riesgo de ruptura o disección.

La elongación de la válvula mitral y el engrosamiento mixomatoso, conlleva usualmente a prolapso valvular y regurgitación, siendo el prolapso mitral una de las anomalías más comúnmente reportada en el síndrome de Marfan, con una variada prevalencia (28% a 75%) en comparación con la prevalencia de la población en general. En niños puede complicarse con regurgitación mitral severa y disfunción miocárdica resultando en falla cardíaca. Neonatos con síndrome de Marfan pueden desarrollar insuficiencia valvular y defectos del septo atrial y ventricular. Investigadores han identificado enfermedades cardíacas primarias en ausencia de prolapso de válvula mitral, sugiriendo un problema intrínseco de la función miocárdica y posible cardiomiopatía en pacientes con síndrome de Marfan. (Pepe, 2016)

La ecocardiografía transtorácica (ETT) es la prueba fundamental para la evaluación y el seguimiento de la afectación cardiovascular. Para la evaluación de la dilatación aórtica, la proyección de elección es el eje largo de la ventana paraesternal, todas las medidas deben ser estrictamente perpendiculares al eje de la aorta y comparadas con nomogramas dependiendo de la edad y de la superficie corporal del paciente. La dilatación aórtica se define como un diámetro normalizado mayor de la media más dos desviaciones estándar con respecto a la media (Z

score>2). Pero a veces los nomogramas no son válidos en pacientes con tallas superiores al percentil 95, pudiendo sobreestimar en estos pacientes el diámetro de la aorta. En estos casos, algunos autores proponen la medición de la tasa entre el diámetro de los senos de Valsalva y del anillo aórtico por lo general esta tasa permanece constante en personas sanas y es independiente de la edad y de la superficie corporal, pudiendo ser de ayuda en la evaluación en niños (una tasa >1,45 predeciría la existencia de dilatación aórtica con una sensibilidad del 82% y una especificidad del 100%). No obstante esta tasa, aun siendo de ayuda, no está suficientemente validada y tiene falsos positivos, como pacientes con anillo aórtico estrecho.

En pacientes con mala ventana ecocardiográfica tanto la tomografía computarizada (TC) como la resonancia magnética (RM) son de ayuda para el diagnóstico y para el seguimiento en pacientes con cirugía aórtica, así como para evaluar el resto de la aorta (que puede estar afectada hasta en el 10% de los pacientes). (Sanchez, 2011)

Manifestaciones oculares

La ectopia del lente ocular es uno de los cinco criterios mayores usados para el diagnóstico de síndrome de Marfan, mientras que la miopía es un criterio menor, ambos conllevan a complicaciones como desprendimiento de retina, glaucoma y amaurosis. (Pepe, 2016)

Las alteraciones oculares relacionadas con el síndrome de Marfan pueden interferir severamente en el desarrollo y la función visual. A menudo suponen la primera manifestación del síndrome, por lo que todo individuo con sospecha de padecer la enfermedad debe ser evaluado en profundidad por el oftalmólogo. (Waduthantri, 2017)

Las alteraciones oculares más frecuentes son:

Subluxación del cristalino (ectopia lentis) hasta en el 80 % de los casos. La mayoría de las veces es bilateral y el desplazamiento es hacia el lado temporal y arriba, aunque todas las direcciones son posibles. Presumiblemente se debe a fijaciones zonulares débiles. No suele presentarse al nacimiento. Su aparición es habitual antes de los 10 años.

Miopía, degeneraciones retinianas y tracciones vítreoretinianas periféricas, son complicaciones que pueden estar presentes.

Glaucoma, que puede deberse a varios mecanismos: anomalías en el ángulo de la cámara anterior (presente hasta en el 75 %), desplazamientos del cristalino que provoquen bloqueo pupilar directo o desplazamiento anterior del iris.

Otras manifestaciones oftalmológicas presentes son hipoplasia del músculo dilatador de la pupila, lo cual favorece una mala midriasis, incluso farmacológica, escleras azules, córneas aplanadas, megalocórneas o queratoncono, ptosis y estrabismo.

Las estructuras del segmento anterior pueden presentar alteraciones variadas. El cuerpo ciliar puede aparecer inmaduro con hipoplasia de elementos musculares, un trabeculum amplio y línea de Schwalbe casi inexistente. En el iris a veces aparecen defectos de transiluminación, así como una inserción muy posterior de él, con procesos iridínicos anormalmente extensos. En su superficie anterior pueden no aparecer los anillos circunferenciales ni las criptas que aparecen en condiciones normales.

Manifestaciones musculo-esqueléticas

La estatura por arriba del percentil 95 y los brazos desproporcionadamente largos para el tamaño del tronco son la característica fenotípica más prominente; otras características son la escoliosis, el pectum excavatum o carinatum, paladar ojival, laxitud ligamentaria, disminución mineral ósea en columna vertebral y caderas, hipermotilidad articular es muy frecuente y afecta aproximadamente al 85% de los pacientes menores de 18 años y el 56% de los adultos; estos pacientes sufren artralgias, mialgias y lesiones ligamentosas, afección de la columna vertebral, con escoliosis muy marcada, que afecta hasta un 60% de los pacientes, protrusión acetabular se puede ver en un 40% de los pacientes.

Puede aparecer un patrón ventilatorio restrictivo en pacientes con pectus excavatum severo que ocurre en 2/3 de los pacientes con síndrome de Marfan. Un 4–11% de los pacientes pueden sufrir neumotórax espontáneo, que puede estar asociado a bullas apicales.

(Sanchez, 2011). Pacientes adultos con síndrome de Marfan tienen una tendencia aumentada al colapso de las vías aéreas durante el sueño, lo que causa las conocidas apneas obstructivas del sueño, que pueden favorecer la somnolencia diurna.

El pectus excavatum o “pecho hundido”, es una de las deformidades más comunes con una prevalencia de 0.1 a 2.6% seguido del pectus carinatum o pecho de paloma con una prevalencia de 0.6%. La primera consiste en un sobrecrecimiento de la región condral junto con un desplazamiento de la parte inferior del esternón, lo que resulta en una deformidad cóncava, que puede desencadenar fatiga, molestias o dolor torácico y compromete la respiración durante el ejercicio. Soto (2018), señala una relación hombre mujer de 4:1 y su progresión es evidente durante la adolescencia y está relacionada con el crecimiento anormal de los cartílagos costochondrales. Para este autor, éstas deformidades no pueden considerarse totalmente benignas ya que en el pectus excavatum puede haber compresión de cavidades cardíacas cuando hay disminución considerable del espacio entre la columna y el esternón, con serias consecuencias hemodinámicas, y afectación de la función pulmonar y de la vía aérea. En estos casos el tratamiento debe analizarse más allá de la estética dado que pueden cursar con afección psicológica, baja autoestima y tendencia al aislamiento social incluso con ideas suicidas en algunos adolescentes.

La escoliosis es la desviación frontal del raquis asociada a rotación de los cuerpos vertebrales. La magnitud de la curva debe ser mayor de 10° (técnica de Cobb) y asociada a rotación vertebral. Ambas alteraciones deben ser visibles en la radiografía posteroanterior realizada con el paciente de pies, descalzo y con el tronco bien relajado. Los síntomas más comunes son: lumbalgia, cefalea, debilidad, disminución de la sensibilidad, y ocasionalmente

dolor rectal y púbico. Se agrava en posición supina y mejora al acostarse; su gravedad aumenta con la edad, y es severa solo en menos del 20% de los pacientes. (SAP, 2016)

Pronóstico

La progresión del riesgo cardiovascular es mayor en niños con diagnóstico efectuado antes de los 10 años de edad y en los casos esporádicos. En mujeres con Marfan esporádico, el compromiso cardiovascular es más precoz y con mayor riesgo de complicaciones y muerte al final de la segunda década. Existe actualmente una mayor expectativa de vida por los beneficios de la cirugía, una mayor frecuencia de casos leves detectados por el uso precoz de medios diagnósticos y el uso de betabloqueadores. La insuficiencia aórtica aparece en general con dilatación mayor a 50 mm y el riesgo de disección con diámetro mayor a 60 mm. Mart, Khan, Smith y Kavey (2013), demostraron que la medición del radio aórtico (medición de dimensión máxima a nivel de senos de Valsalva en relación a edad y superficie corporal) mediante ecografía, es un método adecuado para evaluar la existencia de dilatación aórtica y que valores mayores o iguales a 1,3 mm o incremento mayor a 5% anual tienen más riesgo de complicaciones.

Según describe Pineda (Pineda), las complicaciones cardiovasculares causaron 30 a 40% de las muertes de personas con síndrome de Marfan, principalmente por insuficiencia cardíaca, endocarditis, disección y ruptura de la aorta, infarto del miocardio o arritmias ventriculares. Actualmente la supervivencia ha mejorado con expectativas de vida de hasta 70 años, debido al desarrollo de técnicas quirúrgicas más efectivas, detección temprana de las complicaciones y un mejor manejo médico.

Manejo

La evaluación cardiológica debe incluir seguimiento por ecocardiografía. Se indica tomografía axial computarizada (TAC) o RN 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.

Los pacientes deben ser evaluados por genética con fines diagnósticos y de asesoramiento 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 al igual que la restricción de deportes violentos o de competición (artes marciales, boxeo), y de aquellas actividades que ocasionen incrementos paroxísticos de la presión intra-torácica, 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. El apoyo psicológico para el paciente y sus familiares debe realizarse según lo amerite el caso. Se recomienda la profilaxis de endocarditis infecciosa, cuando exista compromiso valvular, después de reemplazo de la raíz aórtica, o si hay prótesis valvular. (Serrano, 2012)

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.

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. 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. (De Backer J. , 2009) (Pepe, 2016)

En 1994, Shores et al; 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 pacientes con 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. (Serrano, 2012)

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 de estos pacientes es alrededor de 30 años. 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. (Serrano, 2012)

Ladouceur; describió en un trabajo retrospectivo que el empleo de betabloqueadores retrasó la dilatación aórtica en niños afectados con síndrome de Marfan. Gersony et al; realizaron un metaanálisis en el que demostraron que no había evidencia de los beneficios clínicos del uso de betabloqueadores en los pacientes con síndrome de Marfan. En la actualidad, la indicación precoz de betabloqueadores se debe considerar en todos los pacientes con síndrome de Marfan, incluso aquellos con diámetros aórticos menores de 4 cm, a menos que exista contraindicación absoluta para su uso. (Serrano, 2012)

Las indicaciones actuales para reemplazo de la raíz aórtica en el síndrome de Marfan son: 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 aortica o disección aórtica ya sea aguda o crónica, aneurisma con crecimiento mayor de 1 cm por año, empeoramiento de la regurgitación aórtica en una raíz dilatada. Las dos últimas son especialmente importantes en niños, en los cuales las recomendaciones, según diámetros aórticos indicados, no han sido establecidas.

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. Asimismo, las válvulas mecánicas actuales, a pesar de su excelente durabilidad, pueden necesitar recambio si se implantaron en niños de corta edad.

Según señalan Serrano y cols.(2012), en aquellos pacientes que presentan disfunción de la válvula mitral, su reparación es exitosa en la mayoría de los casos, con muy bajo índice de reemplazo valvular, y esta es indicada basándose en los mismos criterios que se emplean para este tipo de lesión en pacientes no afectados por esta enfermedad.

Diseño metodológico

Lugar del estudio: Estudio que se realizó en la consulta externa de genética del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, Managua en el período de enero a diciembre del 2018.

Tipo de estudio: Se trata de un estudio descriptivo, explicativo de tipo observacional, retrospectivo, de serie de casos.

Unidad de análisis: Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de síndrome de Marfan en el período de estudio.

Población de estudio y muestra: La población estudiada fueron los pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de Marfan, según los criterios establecidos, la muestra fue la misma población de estudio.

Criterios de inclusión:

- Niños con síndrome de Marfan que se encuentran en seguimiento en la consulta externa de genética en el HIMJR.

Criterios de exclusión:

- Niños que por las manifestaciones clínicas se sospechó de síndrome de Marfan, pero no cumplieron criterios para el diagnóstico definitivo.

Tipo de muestro: No probabilístico de conveniencia

Plan de análisis

La variable dependiente fue el síndrome de Marfan y las variables independientes todas las variables sociodemográficas, como edad, sexo, edad al momento del diagnóstico, tiempo de seguimiento, estado nutricional, criterios o enfermedades cardiovasculares diagnosticadas como dilatación de la raíz aórtica, valvulopatías, afecciones musculoesqueléticas como talla alta, hiperlaxitud, aracnodactilia, dismorfismo, pectus excavatum, escoliosis, afecciones oculares y en piel y que conllevaron al diagnóstico, así también las variables relacionadas con la evolución de los pacientes como seguimiento, abandono, fallecimiento, cirugías, manejo médico, evaluación genética, psicosocial y de otras disciplinas.

Recolección de la información

Se realizó con el instrumento elaborado para recolectar la información el que contenía todas las variables del estudio en base a los objetivos planteados. La búsqueda de los pacientes se realizó con la revisión de los libros de estadística y expedientes clínicos que proporcionó el hospital.

Posterior a la selección de los pacientes en base a los criterios de inclusión se procedió a llenar el instrumento de recolección para introducirlos en el programa SPSS versión 22 y ser analizados. Para el análisis de variables cuantitativas se calculó la media, mediana y moda. Para el análisis de las variables cualitativas se calcularon porcentajes y frecuencias y en el análisis comparativo de variables dicotómicas cualitativas se utilizó la tabla 2 x 2 y se calculó el RR y chi cuadrado y se determinó el grado de asociación entre las diferentes variables con un índice de confianza del 0.05%. Los resultados se plasmaron en gráficos con los diferentes porcentajes.

Consideraciones éticas:

- El respeto a las personas: (principio de autonomía). A pesar que la información se obtuvo del expediente clínico se mantuvo anónimo el nombre de los pacientes afectados, identificándolos en la ficha de recolección de la información con las iniciales de sus nombres, apellidos y número de expediente.
- La búsqueda del bien, (principios de beneficencia y no maleficencia): Lo que se pretendió fue lograr el máximo beneficio en base a los conocimientos, capacidad y oportunidad que nos brinda la ciencia y la evidencia científica utilizando la información que se logre obtener para estudios de investigación y contribuir a mejorar la salud en los pacientes.
- El principio a la justicia: Toda persona tiene derecho a la salud por lo que las investigaciones científicas deben dirigirse a mejorar la eficacia y efectividad de los recursos médicos.

Operacionalización de variables

Objetivo 1: Describir las características sociodemográficas

Variable	Definición	Valor/escala	Indicadores
Edad	Años de vida cumplidos al momento del estudio	1 a 4 5 a 10 11 a 15	Fecha de nacimiento registrada en el expediente clínico.
Sexo	Expresión fenotípica que caracteriza al individuo y lo diferencia en hombre y mujer	Femenino Masculino	Datos registrados en el expediente clínico
Procedencia	Área geográfica de domicilio de la persona	Rural Urbana	Datos registrados en el expediente clínico
Edad al momento del diagnóstico	Años cumplidos del paciente al momento que fue diagnosticado con síndrome de Marfan	1 a 4 años 5 a 10 años 11 a 15 años	El registrado en el expediente clínico
Estado nutricional	Estado de salud del niño en base a su talla y peso tomando en cuenta los percentiles recomendados por la OMS	Desnutrición Normo peso	Expediente clínico

Objetivo 2: Determinar las enfermedades cardiovasculares y su asociación con otros criterios clínicos del síndrome de Marfan.

Variable	Definición	Valor/escala	Indicador
Dilatación de la raíz aórtica con afección de los senos de Valsalva	Criterio mayor en la clasificación de Ghent para el diagnóstico de síndrome de Marfan considerándose de alto riesgo diámetros mayores de 40 mm	Si No	Ecocardiogramas registrados en el expediente clínico
Disección aórtica con afección de la aorta ascendente	Complicación grave del síndrome de Marfan considerado un criterio mayor para diagnosticar síndrome de Marfan	Si No	Expediente clínico
Prolapso de la válvula mitral	Daño o afección de la válvula ubicada a nivel de las cavidades izquierda del corazón y que se considera un criterio menor del síndrome de Marfan	Si No	Expediente clínico
valvulopatías	Afección de cualquiera de las diferentes válvulas del corazón que participan en la expulsión de la sangre durante la sístole y diástole	Insuficiencia mitral Insuficiencia aórtica Insuficiencia tricuspídea Insuficiencia pulmonar	Ecocardiograma registrado en el Expediente clínico
Dilatación de la arteria pulmonar	Ensanchamiento de la luz de la arteria pulmonar y que puede	Si No	Ecocardiograma registrado en el

proximal	asociarse al síndrome de Marfan		expediente
Radio entre el diámetro de los senos de Valsalva y el anillo aórtico	Medida utilizada para determinar el grosor de la raíz aórtica y el mayor riesgo de complicaciones	Mayor de 1.45 mm Menor de 1.45	Ecocardiograma reportado

Objetivo 3: Identificar otras manifestaciones clínicas o criterios menores asociadas al síndrome de Marfan.

Variable	Definición	valor/ escala	Indicador
Talla alta	Característica fenotípica considerada como criterio menor y que se asocia al diagnóstico de síndrome de Marfan.	Si No	Expediente clínico
Manifestaciones del sistema musculoesquelético	Afecciones que se presentan en pacientes con síndrome de Marfan y que son considerados criterios menores	Pectus excavatum Hiperlaxitud Dimorfismo en fascias Escoliosis Aracnodactilia	Expediente clínico

Afecciones del sistema ocular	Anomalías localizadas a nivel del cristalino, músculos, que pueden causar estrabismo, ceguera, miopía u otra alteración	Si No	Expediente clínico
Otros criterios menores	Otras alteraciones de cualquier sistema que participan en el diagnóstico de síndrome de Marfan	Estrías Hernias Neumotórax espontaneo	Expediente clínico

Objetivo 4: Determinar la evolución y manejo de estos pacientes

variable	definición	escala	Indicador
Seguimiento	Niños con diagnóstico de síndrome de Marfan que continúan bajo control y vigilancia a nivel hospitalario	Si No	Expediente clínico
Manejo médico	Pacientes con afección cardiovascular que están recibiendo tratamiento farmacológico para evitar el progreso de la dilatación aórtica	Si No	Expediente clínico
Manejo quirúrgico	Pacientes que fueron intervenidos por afección cardiovascular ya sea a nivel aórtico o valvular u otra cirugía	Si No	Expediente clínico

Valoración por el servicio de ortopedia.	Pacientes con síndrome de Marfan que fueron valorados por especialista de ortopedia durante su seguimiento	Si No	Expediente clínico
Valoración psicosocial	Pacientes que durante el seguimiento de su enfermedad recibieron atención psicosocial	Si No	Expediente clínico

Resultados

En el estudio se recopilaron un total de 21 expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de Marfan, las edades oscilaron entre 2 a 15 años, con una Media de 13, Mediana de 14 y una Moda de 15 años, la mayoría de los niños se encontraban en el rango de 11 y 15 años (71%), el 24% entre los 5 a 10 años y el 5% se encontraba entre 1 y 4 años. El diagnóstico en la mayoría de los pacientes se realizó entre los 10 a 15 años (62%). La edad Media para el diagnóstico fue 11 años, Mediana de 12 y Moda de 13 años, solo el 33% de los niños tenían un seguimiento mayor de 3 años.

Respecto al sexo no hubo una diferencia significativa encontrando que 11 de los pacientes fueron del sexo masculino lo que corresponde a un 52.3% y 10 pacientes del sexo femenino lo cual representa un 47.6%.

El 40% de los casos con síndrome de Marfan provenían de zonas rurales y el 60% de zona urbana. El 25% de los niños de zona rural el diagnóstico se realizó antes de los 10 años a diferencia de los de zona urbana que solamente el 17% se realizó antes de este periodo. El 76% se encontraban con un peso adecuado a su talla, los niños que presentaron desnutrición y bajo peso provenían del sector rural.

Se constató que de los 21 pacientes en estudio, 10 de ellos (47.6%) presentaron alguna alteración cardíaca, el 30% de estos pacientes tenían una alteración, otro 30% tenían 2 alteraciones y el 40% presentaron 3 o más alteraciones cardíacas. Entre las principales enfermedades cardiovasculares diagnosticadas destacan, en el 28% el diagnóstico fue dilatación de la raíz aórtica a nivel de los senos de Vasalva, el 23% prolapso de la válvula mitral, el 19% insuficiencia mitral, el 10% insuficiencia aórtica, el 10% insuficiencia tricúspide, 5% afección

del arco aórtico, 5% dilatación de la arteria pulmonar principal, 5% persistencia conducto arteriovenoso y 10% comunicación interauricular.

En relación al total de pacientes con síndrome de Marfan, el 60% del total de mujeres y el 36.3% de varones presentaron algún tipo de afección cardiovascular. El 30% de las niñas y el 27% de niños presentaron dilatación de la raíz aórtica, el 18% de varones y el 30% del total de mujeres presentaron prolapso de la válvula Mitral.

En relación a las manifestaciones clínicas o criterios asociados al síndrome de Marfan se observó que las mayoría de los niños se encontraban en una talla mayor que la esperada para su edad (67%), El varón presentó este hallazgo con mayor porcentaje que la mujer (69% y 63%), El 43% de niños tenían características dismórficas en relación a sus características corporales. El pectum excavatum se presentó en la tercera parte de los pacientes pediátricos, observando que de los siete casos que se presentaron en el estudio solo uno fue mujer, al analizarlo con el total de niños y niñas el porcentaje fue de 54% y 10% respectivamente.

La escoliosis se presentó en la cuarta parte de los pacientes con síndrome de Marfan, todos ellos también presentaron talla alta, el 40% se asoció a aracnodactilia y el otro 40% presentaban manifestaciones oculares, en un niño se asoció a pectum excavatum.

Al igual que el pectum excavatum, las alteraciones oculares se presentaron en el 33% de los niños, la luxación del cristalino solo se detectó en un niño que también se asoció a dilatación de la raíz aortica y a insuficiencia mitral, las otras alteraciones oculares fueron ametropía e hipertropía y astigmatismo. `

En relación a la evolución de los niños con síndrome de Marfan, uno fue intervenido para corregir la valvulopatía, uno de los niños con dilatación de la aorta abandonó, el 95% continúan

en seguimiento y el 29% de los niños se encuentran recibiendo tratamiento médico. Los fármacos utilizados fueron principalmente el propranolol, y en menor frecuencia atenolol, ninguno de los niños tiene valoración psicosocial, a pesar de constituir un pilar fundamental en el manejo de estos niños.

Análisis

Se analizaron un total de 21 expedientes con diagnóstico de síndrome de Marfan, cuyas edades oscilaron entre 2 a 15 años, con una Media de 13, Mediana de 14 y una Moda de 15 años, la mayoría de los niños se encontraban en el rango de 10 y 15 años (71%) el diagnóstico en la mayoría de los pacientes se realizó entre los 11 a 15 años (62%), observando que en más del 70% el diagnóstico fue a partir de los 10 años, con una edad Media de 11 años, Mediana de 12 y Moda de 13 años, solo la tercera parte de los niños tienen un seguimiento mayor de 3 años. A pesar del poco tiempo de seguimiento en la mayoría de los niños (67%), se realizó en edades que coinciden con otros estudios como la edad reportada por Oliva y cols., que fue entre los 11 a 12 años. (Oliva, 2006) Esto se explica ya que algunas manifestaciones relacionadas con el crecimiento son las que hacen sospechar el diagnóstico, las cuales son más evidentes durante la adolescencia.

Al analizar la prevalencia en relación al sexo, no se observó diferencia significativa, lo cual coincide con un estudio reportado por Geva en 1990 en el que reporta que la frecuencia en varones y mujeres fue casi similar en 2/3 de los casos. (Oliva, 2006). En el estudio se observó un mayor porcentaje tanto de mujeres como hombres en edades de 11 a 15 años (80% y 63.6%) respectivamente. Estos hallazgos guardan relación con las diferentes manifestaciones clínicas que se presentan en ambos sexos ya que esta puede variar, dado que en los varones generalmente predominan manifestaciones como la talla mayor que el esperado para la edad asociada a dimorfismo que lo diferencia de otros niños o anomalías como el pectum excavatum que pueden llamar la atención tanto a la familia como a médicos relacionados con la atención de estos niños.

El 40% de los casos con síndrome de Marfan provenían de zonas rurales, por el hecho de ser el Hospital infantil de referencia nacional. Además se observó que el diagnóstico en edades más tempranas tuvo una mayor frecuencia en niños de zonas rurales lo que debería ser lo contrario, situación que debe de alertar ya que la sospecha de esta enfermedad debe de iniciar en los médicos de atención primaria para referir de forma oportuna niños con manifestaciones clínicas relacionadas, para ser estudiados con mayor profundidad.

La mayoría de los niños con síndrome de Marfan en el estudio (76%), se encontraban con un peso adecuado a su talla, aunque la mayor parte de los niños con bajo peso provenían del sector rural, situación que refleja la pobreza de estas familias y lo difícil que resulta el cumplimiento de manejos en base a su problema y el mayor riesgo de complicaciones en estos niños. Según refiere Serrano y cols, (2012), que debido a que la mayoría de estos niños presentan un peso que se ubican dentro de los percentiles de la normalidad, lo que hace difícil el diagnóstico de ésta enfermedad.

Al analizar las manifestaciones cardiovasculares en estos pacientes se observó una prevalencia del 47.6% de los casos, siendo la principal y de mayor frecuencia la dilatación de la raíz aórtica en el 28%, un paciente presentó afección a nivel de arco aórtico. En la tercera parte de estos pacientes pediátricos, la dilatación se asoció a insuficiencia de la válvula aórtica. Hallazgos similares se reportaron en el estudio de Lipscomb mencionado por Olivas (2006), en la que también predominó la lesión aórtica con un porcentaje similar (32%), en estos pacientes el diagnóstico se realizó entre los 11 y 12 años a diferencia de los pacientes del estudio cuyo diagnóstico se realizó entre los 14 y 15 años. Esto refleja el retraso que se presentan algunos pacientes para realizarles los estudios que confirmarán su diagnóstico. Como lo señalan algunas revisiones o estudios, estas manifestaciones pueden aparecer a edades tempranas y el pronóstico

muchas veces depende del manejo oportuno tanto médico como quirúrgico. (Hyun, 2017) (De Backer J. , 2009), (Pepe, 2016) La cuarta parte de los niños con síndrome de Marfan, presentaron prolapso de la válvula mitral, hallazgo cardiovascular considerado como un criterio menor, la insuficiencia de la válvula mitral se presentó en un porcentaje menor aunque ambas como señala pueden afectar de forma severa al músculo ventricular haciéndolo insuficiente, con daño severo en los niños. La prevalencia de esta anomalía coincidió con la de otros estudios, que reportan de un 28% a más. Según señala Pineda (2004) y Oliva (2006) es la afección más frecuente en niños, predominando en adultos la dilatación en la raíz aórtica, insuficiencia y disección de la aorta. En los pacientes del estudio la dilatación aórtica fue la que más predominó. Todo esto debe considerarse para mantener el seguimiento ecográfico adecuado en estos niños y detectar cualquier avance o desarrollo de estas anomalías. (Dietz, 2017) (Pepe, 2016). Según señala Oliva (2006), la mortalidad en niños lactantes se debe principalmente a lesiones de la válvula mitral y en niños mayores o adolescentes la causa de muerte es debido a lesiones en la aorta. La insuficiencia tricúspidea y la dilatación de la arteria pulmonar principal también considerados como criterios menores, se presentaron en un porcentaje menor (10% en cada caso), hallazgo que se presenta con menor frecuencia según lo reportado en la literatura, pero como señala Serrano (2012) cuando se presenta en niños la dilatación de la arteria pulmonar puede aparecer antes de la dilatación de la arteria aórtica. En el estudio se observó que las niñas presentaron un porcentaje mayor de casos de dilatación de la raíz aórtica al compararlo con el porcentaje de los niños (30% y 27%), estos hallazgos no tuvieron significancia estadística (RR: 1.22, p: 0.7, IC95% 0.36. 4%) En los casos de prolapso mitral se observó también un porcentaje mayor en mujeres 30% vs 18%. Al analizar de forma general las alteraciones cardiovasculares se observó que la mayoría de las niñas del estudio presentaron algún tipo de alteración (60%),

principalmente las de tipo valvular, a diferencia que en el varón que el porcentaje fue menor (36%) con una diferencia moderadamente significativa RR: 1.65, p: 0.2; IC95% 0.80.-3.30). La mayoría de los niños al momento del diagnóstico de las lesiones cardiovasculares tenían entre 13 a 15 años edad, lo que coincide con otros estudios ya que generalmente es la edad en que es diagnosticada este tipo de enfermedades ya que es el período en que aparecen la sintomatología, por lo que todo niño con manifestaciones cardiovasculares asociado a manifestaciones musculoesqueléticas u oftalmológicas se debe sospechar éste síndrome. Analizando los otros criterios asociados a las patologías cardiovasculares, estas se asociaron a talla alta en más de la mitad de los niños siendo mayor en los que presentaron dilatación de la raíz aórtica (63%), así también las características dismórficas en estos niños se asociaron con el mismo porcentaje, el pectum excavatum y los trastornos oculares con un caso de luxación del cristalino se presentaron en la tercera parte de los pacientes con afección cardiovascular, con un porcentaje mayor de pectum excavatum en los niños con dilatación aórtica, la literatura describe al pectum excavatum, la talla alta, la aracnodactilia y afecciones oculares criterios que hacen el diagnóstico de síndrome de Marfán, (Oliva, 2006) (Pineda, 2004). La escoliosis fue un criterio asociado en la cuarta parte de los niños con este síndrome

En relación a las manifestaciones clínicas o criterios asociados al síndrome de Marfan se observó que las mayoría de los niños se encontraban en una talla mayor que la esperada para su edad (67%), siendo al igual que en otros estudios la característica musculo-esquelética y fenotípica más prominente (Pineda, 2004), (Oliva, 2006). El varón presentó este hallazgo con mayor porcentaje que la mujer (69% y 63%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, con un RR de 1.11 y p: 0.5, lo que hace ver que tanto los niños como las niñas con talla alta asociada a otros criterios mayores o menores debe hacer sospechar al clínico en la

atención primaria en este tipo de enfermedades para ser estudiados de forma multidisciplinaria. El 43% se consideraron con características dismórficas en relación a sus características corporales. El pectum excavatum se presentó en la tercera parte de los pacientes, observando que de los siete casos que se presentaron en el estudio solo uno fue mujer, al analizarlo con el total de niños y niñas el porcentaje fue de 54% y 10% respectivamente, con un RR tres veces mayor en varones ($p: 0.13$; $IC_{95\%} : 0.55 - 25$), estos hallazgos coinciden con la literatura ya que reportan la mayor prevalencia en el varón, esto conlleva a que el diagnóstico de síndrome de Marfan sea más precoz en el varón, dado la preocupación por el niño, los padres y la sospecha por el médico de esta patología, o así también por los síntomas respiratorios y cardiovasculares que puede presentar el niño como palpitaciones, cansancio, dolor que fueron los que refirieron en el estudio.

La escoliosis se presentó en la cuarta parte de los pacientes con síndrome de Marfan, siendo también una de las manifestaciones o criterios menores que se presentan en esta enfermedad al igual que el pectum excavatum y que pueden ayudar al diagnóstico cuando se asocian a los otros criterios menores o a un criterio mayor ya que es una condición clínica que se presenta en la población pediátrica y adolescencia a partir de los 10 años de edad, esta manifestación fue un poco más frecuente en la mujer que en el varón, con un RR de 1.08 y $p: 0.6$; lo que refleja que tanto en el varón como en la mujer la escoliosis es un criterio que puede considerarse en pacientes pediátricos con sospecha o diagnóstico de síndrome de Marfan. La mayor prevalencia en mujeres se ha reportado en revisiones sistemáticas o en estudios incluso hasta en porcentajes mayores (SAP, 2016). Dado que existen otras patologías que causan escoliosis, en estos niños esta anomalía se asoció a otras manifestaciones ya que se consideró un criterio menor observando que el 40% de los niños con escoliosis también presentaron lesión de la aorta por lo que se le sumó como criterio menor, todos ellos presentaron talla alta, el 40% se

asoció a aracnodactilia y el otro 40% presentaban manifestaciones oculares, en un niño se asoció a pectum excavatum.

Al igual que el pectum excavatum, las alteraciones oculares se presentaron en el 33% de los niños, siendo la luxación del cristalino un criterio mayor, este solo se detectó en un niño que también se asoció a dilatación de la raíz aortica y a insuficiencia mitral, las otras alteraciones oculares fueron ametropía e hipermetropía y astigmatismo. En algunas revisiones reportan prevalencias de más del 40% o más. (Waduthantri, 2017), (Pineda, 2004) en las niñas la frecuencia de alteraciones oculares fue mayor (RR: 1.22, p: 0.55, IC95%: 0.36-4). Muchas veces en los hospitales debido a que resulta difícil la valoración continua y oportuna por oftalmología algunas veces no se logran diagnosticar enfermedades que competen a esa disciplina por lo que por tal razón la prevalencia en estos niños fue menor. A pesar de ello en la mayoría de los niños que `presentaron alteraciones oculares, también se les sumó alteraciones musculo-esqueléticas como escoliosis, pectum excavatum o hiperlaxitud (72%), así también más de la mitad de estos niños tenían talla alta (57%), al igual que lesión cardiovascular ya sea dilatación de la aorta, arteria pulmonar o valvulopatía principalmente de la mitral.

La aracnodadilia y la hiperlaxitud se presentaron en un porcentaje menor, la cual asoció a otros criterios, como la talla alta en todos los casos, dilatación de la aorta en la mitad de los casos, valvulopatías y trastornos oculares en la tercera parte así también en la tercera parte de los niños con escoliosis.

En relación a la evolución de los niños con síndrome de Marfan, uno fue intervenido para corregir la valvulopatía, uno de los niños con dilatación de la aorta abandonó, el 95% continúan en seguimiento y la cuarta parte de los niños se encuentran recibiendo tratamiento médico. Los

fármacos utilizados fueron principalmente el propranolol, y en menor frecuencia atenolol. Según señalan los estudios sobre el tema, el manejo con betabloqueadores, resulta de mucha utilidad y es recomendado como profiláctico en todo paciente con síndrome de Marfan que tenga dilatación de la raíz aórtica ya que se puede reducir su progresión, especialmente en aquellos con un diámetro aórtico menor de 40 mm, ya que cuando los niños alcanzan diámetros de 50 mm lo más recomendable es la cirugía. El 28% de los niños presentaron dilatación de la raíz aórtica y no todos están recibiendo tratamiento farmacológico, conducta que puede beneficiarlos ya que se reduciría el diámetro de la arteria mejorando las expectativas de vida ya que no se debe esperar a mayor edad para recibir o que el daño progrese cuando las cirugías cardiovasculares en los países pobres son difíciles de alcanzar, a veces hay que esperar instituciones de otros países para que estos niños puedan recibir este beneficio que prolongaría su vida ya que se ha demostrado que puede llegar a vivir con la misma esperanza de vida que la población general. (De Backer J. V., 2004) (Pepe, 2016) En relación a valoraciones con otras disciplinas, ninguno tiene valoración psicosocial, ni por el servicio de nutrición y sólo el 47% tiene valoración por ortopedia en el expediente. En estos niños como lo recomiendan sociedades de genética, cardiología, ortopedia y otras, deben ser manejados de forma multidisciplinaria que incluyan evaluaciones anuales ofatalmológicas, ortopédicas, psicológicas, nutricionales dado la afectación en los diferentes sistemas y la repercusión psicosocial que esta enfermedad conlleva siendo una carga dura y difícil tanto para el niño o adolescente como para los padres, en estos pacientes pediátricos no se encontró evaluaciones en todas las disciplinas principalmente la psicosocial.

Conclusiones

1. En los pacientes pediátricos con síndrome de Marfan, referente al sexo no hubo una diferencia significativa, el rango de edad que predominó fue entre los 14 y 15 años, una edad al momento del diagnóstico entre los 10 a 13 años, un seguimiento menor de 3 años y un estado nutricional ubicado en el percentil acorde a su peso y talla.
2. Las principales enfermedades diagnosticadas por ecocardiograma en pacientes pediátricos con síndrome de Marfan fueron la dilatación de la raíz de la aorta asociada en un menor porcentaje a insuficiencia aórtica, el prolapso e insuficiencia de la válvula mitral, y en un menor porcentaje la dilatación de la arteria pulmonar principal, afección del arco aórtico, insuficiencia de la válvula tricúspide.
3. Las manifestaciones u otros criterios asociados al diagnóstico del síndrome de Marfan fueron la talla alta en la mayoría de los pacientes asociada o no a aracnodactilia e hiperlaxitud, el dimorfismo, el pectum excavatum, trastornos oculares y escoliosis.
4. En la mayoría de niñas con síndrome de Marfan el diagnóstico se asoció a enfermedades cardiovasculares principalmente la dilatación de la aorta como criterio mayor, la escoliosis y trastornos oculares como criterios menores, a diferencia que en el varón la talla alta y el pectum excavatum fueron los criterios menores que más se asociaron.

5. En relación a la evolución, la mayoría de estos niños continúan en seguimiento, a pesar de ello solo la mitad de los casos con dilatación de la raíz aórtica mayor de 40 mm reciben manejo con betabloqueadores y el manejo multidisciplinario no ha sido el adecuado.

Recomendaciones

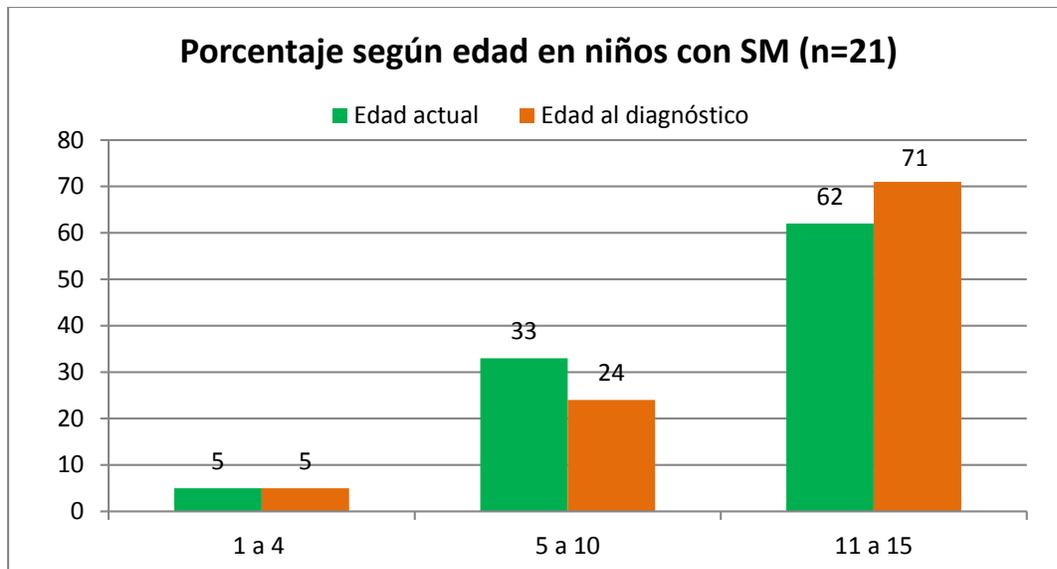
1. Realizar actividades de educación continua dirigida a personal médico y enfermería que laboran en el área de atención primaria, sobre este tipo de enfermedades que si bien es cierto son raras, se pueden presentar y ser diagnosticados en edades tempranas, lo que permitirá un tratamiento oportuno.
2. Garantizar a los pacientes con síndrome de Marfan que se encuentran en seguimiento el manejo multidisciplinario, que pueda dar respuesta a las necesidades médicas, quirúrgicas y psicosociales de estos pacientes.
3. Garantizar tratamiento con betabloqueadores al 100% de los pacientes que presentan dilatación de la raíz aortica.
4. Realizar un estudio de seguimiento con estos pacientes, para determinar el porcentaje de pacientes que desarrollaran dilatación de la raíz aortica u otra manifestación cardiovascular.

Citas bibliográficas

- De Backer, J. (2009). Cardiovascular characteristics in Marfan syndrome and their relation to the genotype. *Rev Med Genet Pediatría en Genética*, 71(6): 335-71.
- De Backer, J. V. (2004). Comprehensive molecular screening of the FBN1 gen favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. *Human Mutad*, 24 (2): 140-6.
- Dietz, H. (12 de October de 2017). *Marfan syndrome*. Obtenido de Gene Reviews Advancede: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1335/>
- Evangelista, A. T. (2018). Avances en el diagnóstico y manejo terapéutico de la patología genética de la aorta. *Rev Argent Cardiol*, 437- 444.
- Hernández Llanes, J. (2011). *Síndrome de Marfán, algunas observaciones desde perspectiva cubana*. Habana: Hospital” Calixto García Iñiguez.
- Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. "La Mascota". (2018). *Estadística vitales de salud* . Managua : Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. "La Mascota".
- Hyun, K. K. (7 de novienbre de 2017). *Betabloqueantes para la prevención de la disección aórtica en el síndrome de Marfán*. Obtenido de Base de datos de Cochrane: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011103.pub2/full/es>
- Mart, C. K. (2002). A new on line method for predicting aortic root dilatation during two dimensiional echocardiography in pediatric patiens with Marfan syndrome using the sinus of Vasalva to annulus ratio. *Pediatr Cardiol, Hershey Medical Center, USA*, 24(2): 118-21.
- Oliva, P. M. (2006). Síndrome de Marfán. *Rev Med Chile, Santiago*, 134(11): 1455-64.
- Pepe, G. G.-., (2016). Marfan síndrome: current perspectives. *Appli Clin Genet*, (9): 55-65; doi: 10.2147/TACG.S96233.
- Pineda, C. A. (2004). Síndrome de Marfan. *archivos de cardiología en México*, 74(2): 482-484.
- Sanchez, R. (2011). Enfermedad de Marfán: revisión clinicoterapeutica y guías de seguimiento. *Seminario de la Fundación Española de Reumatología*, 12(4): 101-134; DOI: 10.1016/j.semreu.2011.09.001.
- SAP. (2016). Consenso de escoliosis idiopática del adolescente. *Arch Argent Pediat*, 114(6): 585-94.

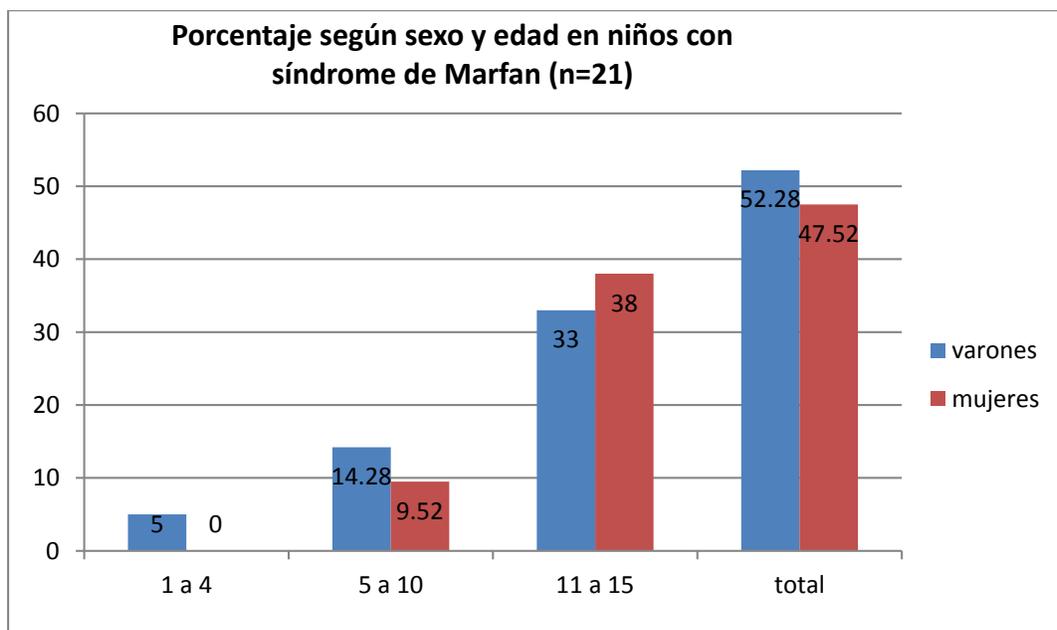
- Serrano Ricardo, G., Marcano Sanz, L. E., & Bacallao Carril, D. (2012). Consideraciones cardiovasculares del síndrome de Marfán en edades pediátricas. *Rev. Cub. Pedia*, 84(2): 176-187.
- Soto, M. C. (2018). Pectus excavatum y carinatum en el síndrome de Marfá y síndromes similares: prevalencia e impacto clínico pulmonar y cardiovascular. *Gaceta Médica de México*, 154(2): 567-78.
- Valderrama, J. g. (2009). Síndrome de Maarfan. *Serie enfermedades raras*, 41(5): 235-294.
- Waduthantri, S. (2017). Ocular manifestations of Marfan"s syndrome. *Medical Journal de Singapore Natinal Eye*, 10(2): 118-119.

Gráfica 1: Distribución según edad actual, al momento de diagnóstico en pacientes pediátricos con síndrome de Marfan.



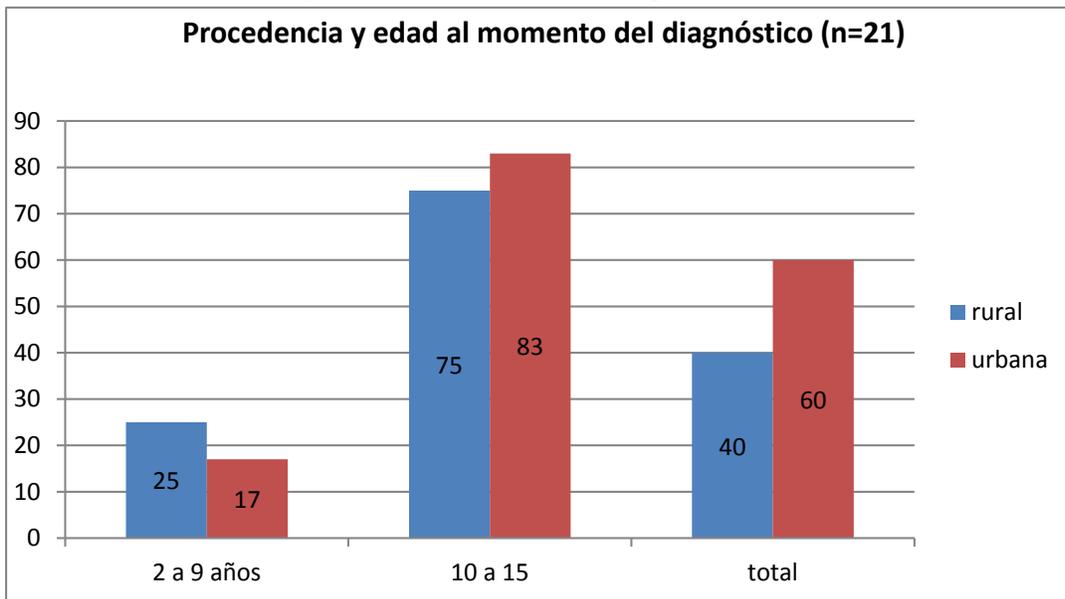
Fuente: Ficha de recolección de datos, sistema de informática HMJR

Gráfica 2: Porcentaje de pacientes pediátricos con síndrome de Marfan según edad y sexo.



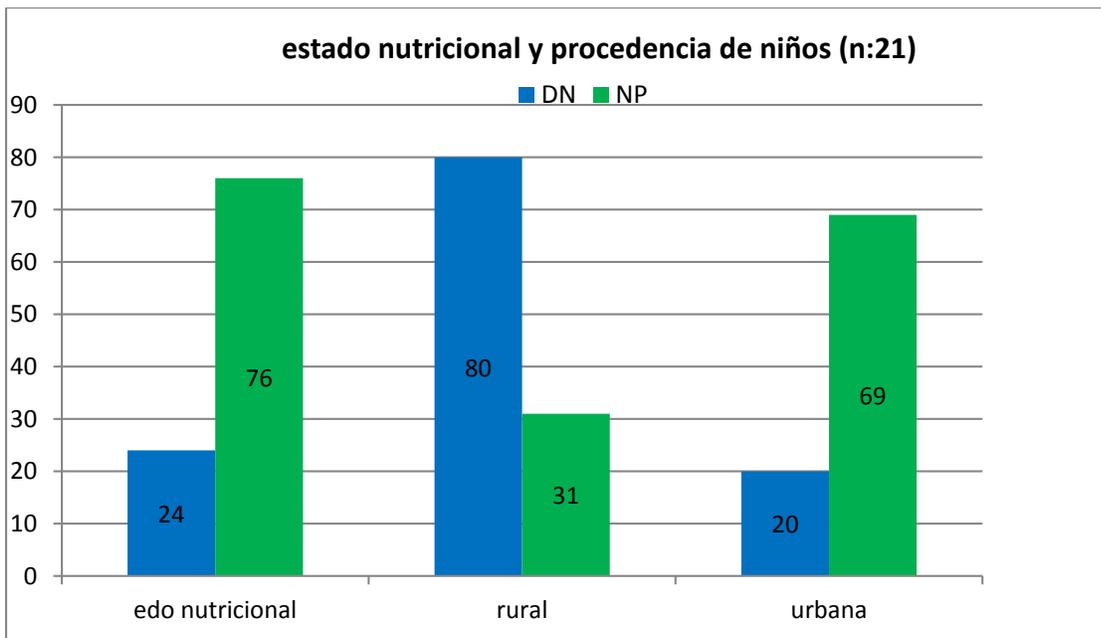
Fuente: Ficha de recolección de datos, sistema de informática HMJR

Gráfica 3: Procedencia y edad al momento del diagnóstico en niños síndrome de Marfan.



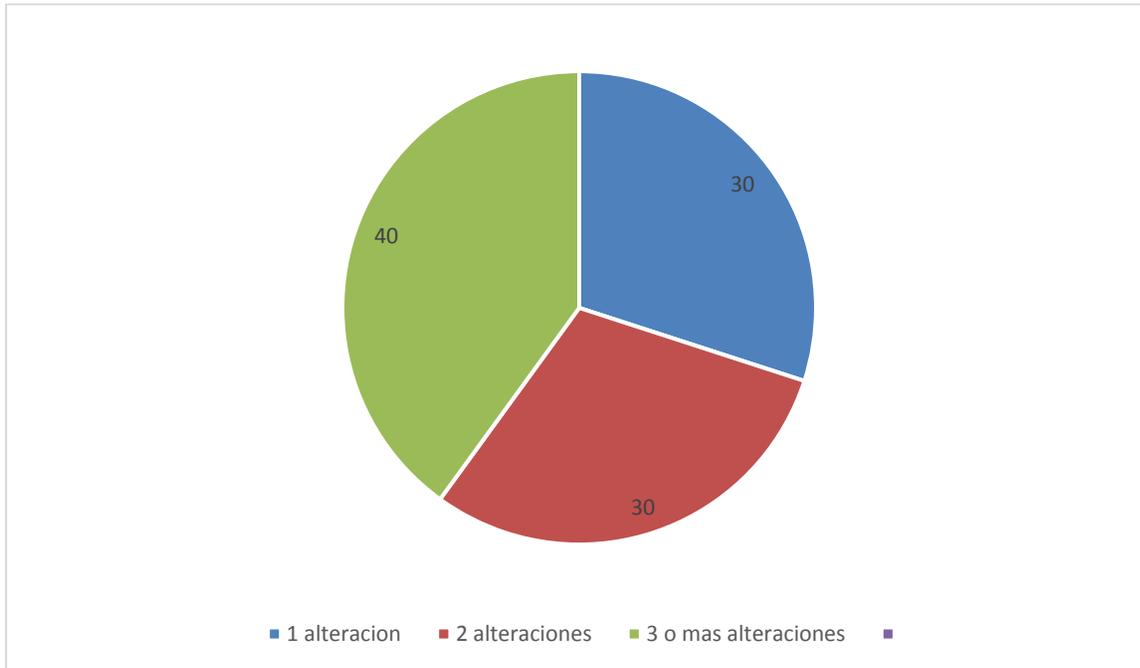
Fuente: Ficha de recolección de datos, sistema de informática HMJR

Gráfica 4: Estado nutricional y procedencia de niños con síndrome de Marfan.



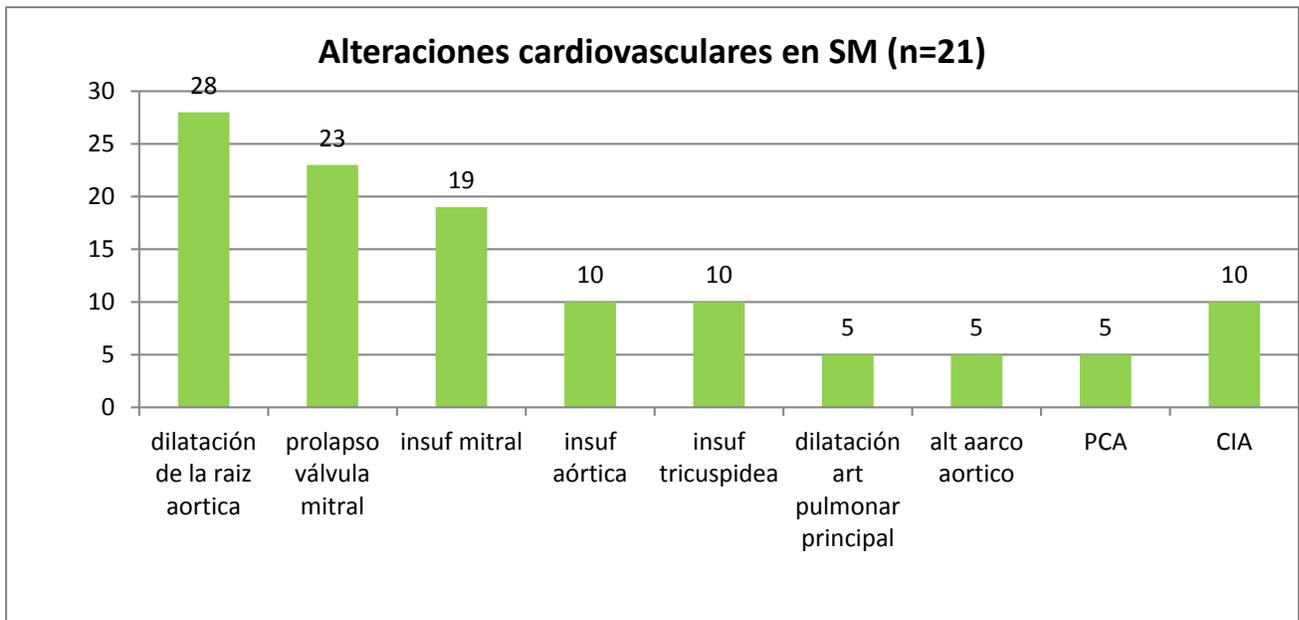
Fuente: Ficha de recolección de datos, sistema de informática HMJR

Grafica 5: Porcentaje de pacientes con una o más alteraciones cardiovasculares (n=21)



Fuente: Expediente clínico.

Gráfica 6: Alteraciones cardiovasculares en pacientes pediátricos con síndrome de Marfan



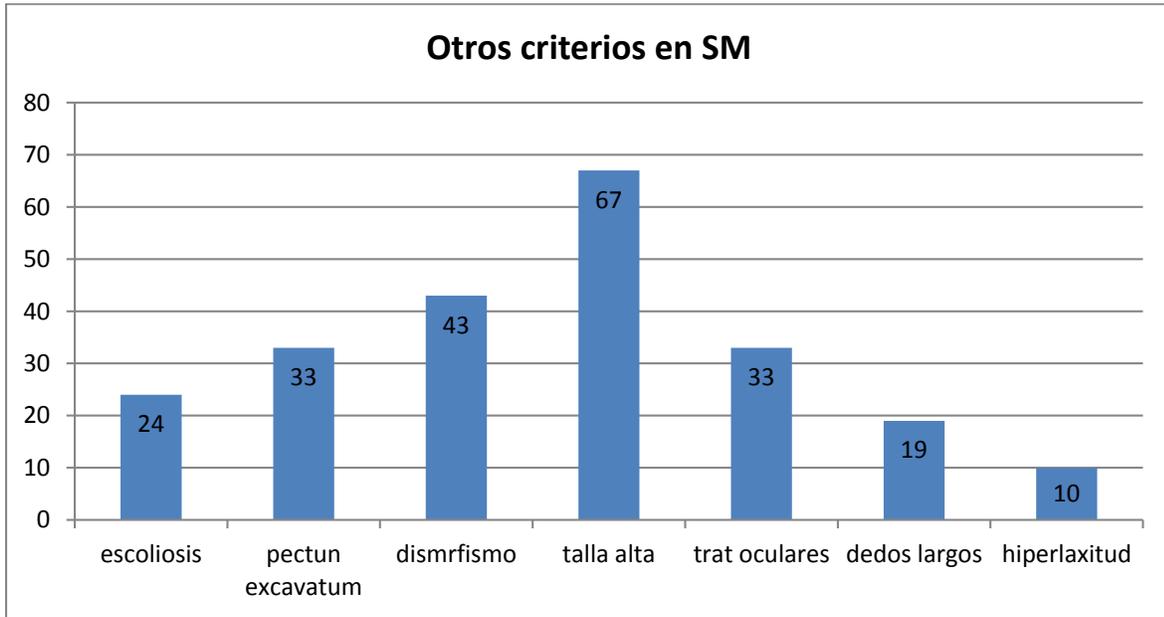
Fuente: Expediente clínico.

Tabla numero 1: Manifestaciones clínicas en pacientes con síndrome de marfan.

Criterios clínicos	Número de casos
Escoliosis	5
Pectum excavatum	7
Dismorfismo	9
Talla alta	14
Trastornos oculares	7
Dedos largos	4
Hiperlaxitud	2

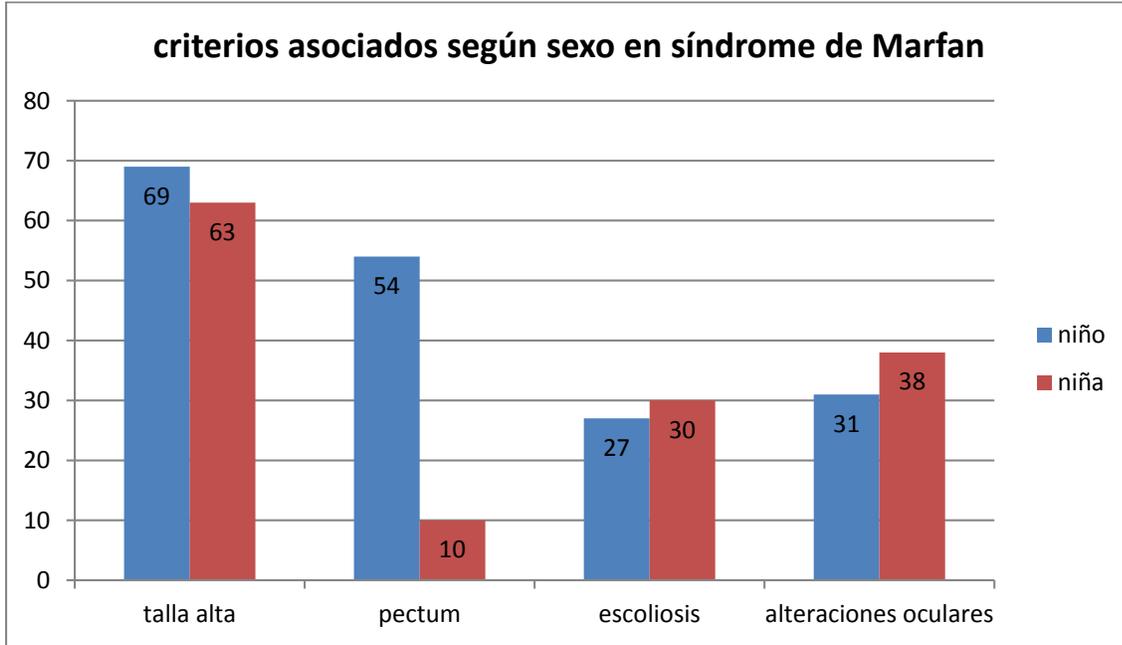
Fuente: Expediente clínico, sistema de informática HMJR

Gráfica 7: Criterios o manifestaciones clínicas asociadas en niños con síndrome de Marfan (n=21)



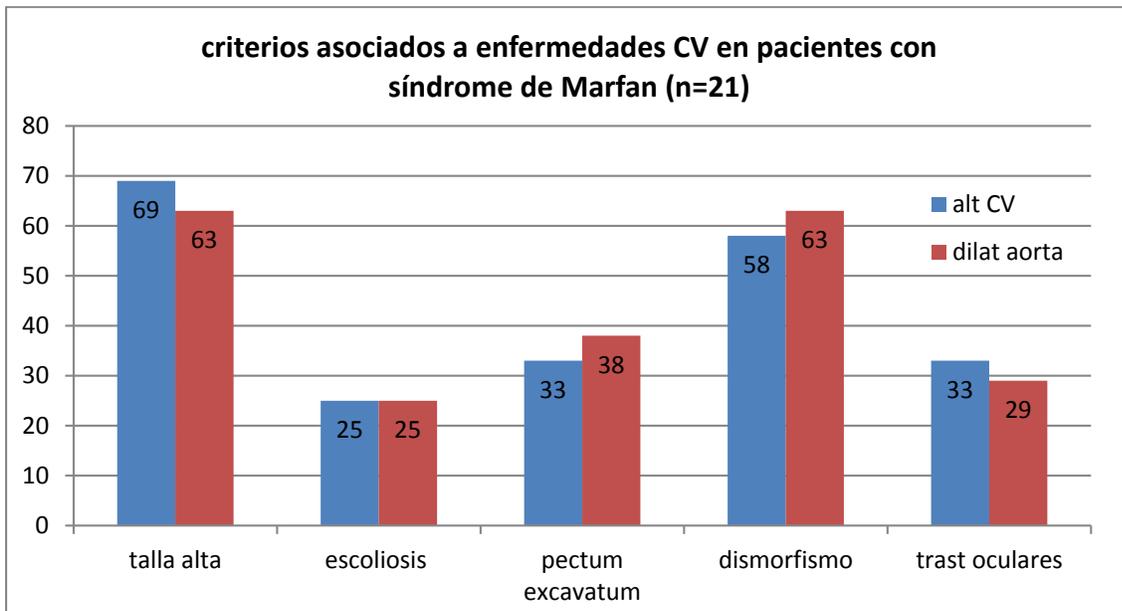
Fuente: Expediente clínico, sistema de informática HMJR.

Gráfica 8: Criterios o manifestaciones clínicas asociadas al síndrome de Marfan



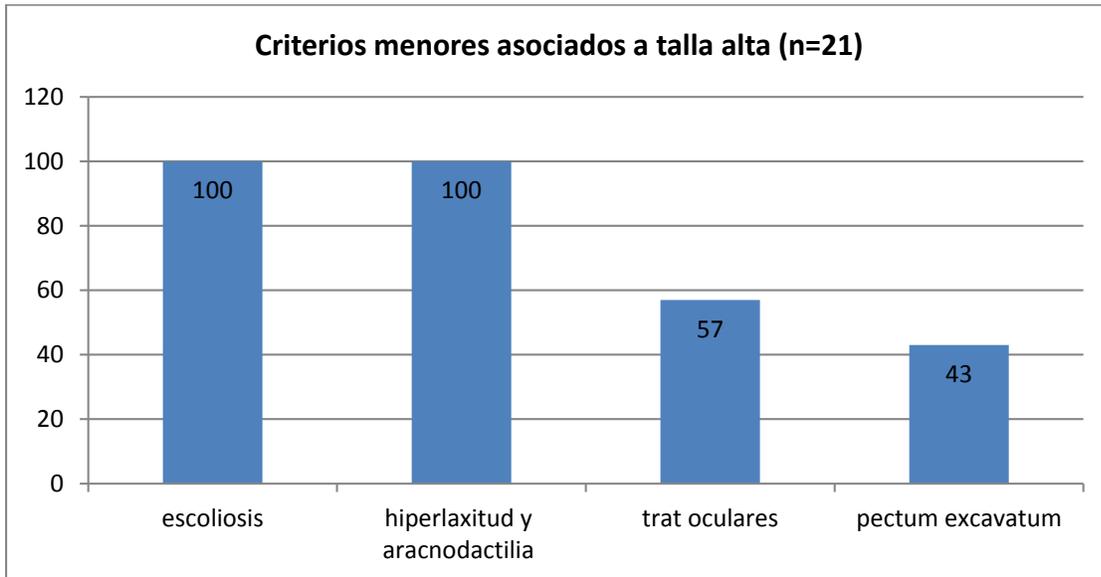
Fuente: Ficha de recolección de datos, sistema de informática HMJR

Gráfica 9: Criterios asociados a dilatación de la raíz de la aorta u otras patologías cardiovasculares en niños con síndrome de Marfan



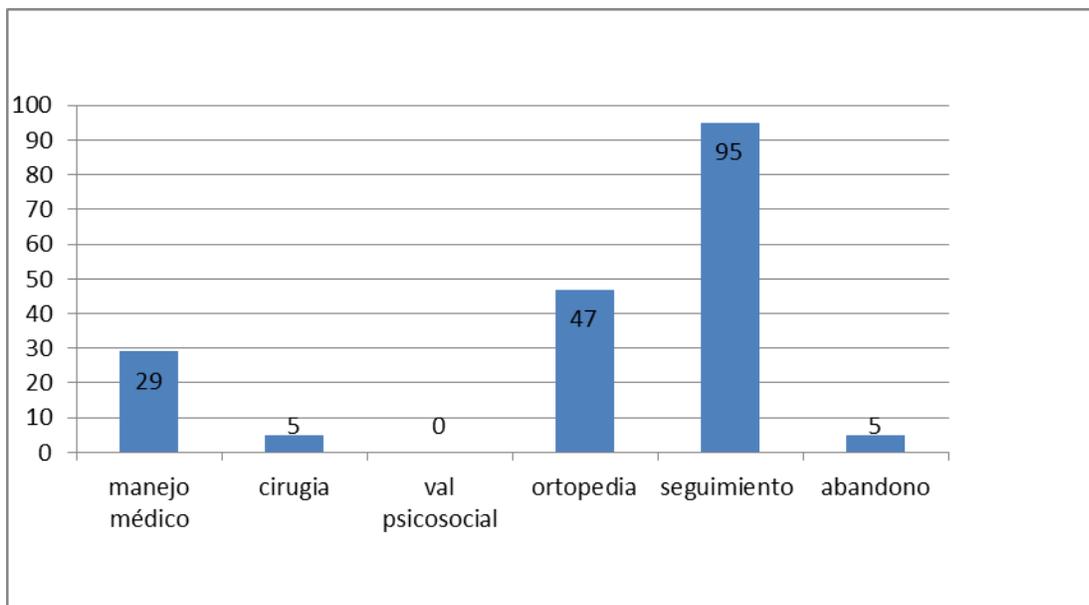
Fuente: Ficha de recolección de datos, sistema de informática HMJR

Gráfica 10: Criterios no cardiovasculares asociados a talla alta en pacientes pediátricos con síndrome de Marfan



Fuente: Ficha de recolección de datos, sistema de informática HMJR

Gráfica 11: Evolución de pacientes pediátricos con síndrome de Marfan (n=21)



Fuente: Ficha de recolección de datos, sistema de informática HMJR