

Necesidad del manejo clínico integral de pacientes cubanos adultos con síndrome Marfan.

Need for an integral clinical handling of adult Cuban patients with Marfan's syndrome.

Jeanette Hernández Llanes,^I Araceli Lantigua Cruz,^{II} Manuel Amador Antuña,^{III} Carlos Quintana Setién.^{IV}

Resumen

El síndrome Marfan es una enfermedad hereditaria. El aneurisma disecante aórtico es su causa mayor de letalidad. El tratamiento preventivo multidisciplinario de la etapa adulta es una necesidad pues es precisamente en esta etapa donde acontecen la mayoría de las complicaciones del síndrome. Se presentan los resultados de un estudio descriptivo transversal donde se estudiaron 51 enfermos adultos, en el periodo 2000-2010. Se caracterizó la muestra y se definieron los factores que inciden en la progresión de las complicaciones. La mayoría de los pacientes afectados no habían recibido un seguimiento clínico integral anterior al estudio, ni conocían las implicaciones de la enfermedad, por lo que un grupo de estos realizaban actividades físicas intensas; todo ello implicó modificar el estilo de vida, además de reajustar o incorporar el tratamiento específico. Se evidenció la necesidad del seguimiento multidisciplinario de los pacientes para la prevención de complicaciones.

Palabras clave: Síndrome Marfan, complicaciones, seguimiento.

Abstract

Marfan's syndrome is a hereditary disease, the dissecting aortic aneurysm being its major lethality cause. The preventive adult treatment is a must, since precisely in this stage of life the major syndrome complications appear. The results of a transversal descriptive study of 51 adult patients, carried out in the period 2000-2010 are presented. The sample was characterized and the factors influencing on the progression of complications were defined. Most of the affected patients had never received an integral clinical following previous to the study, and were not aware of the implications of the disease. Due to this, a group of the patients usually carried out intense physical activities, which led to modify their life styles, besides readjusting or incorporating the specific treatment. All these facts evidenced the need of a multidisciplinary monitoring of the patients in order to prevent complications.

Keywords: Marfan's syndrome, complications, monitoring.

^I Máster en Ciencias en Genética Médica. Especialista Primer Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente. Hospital Calixto García Iñiguez. La Habana. Cuba.

^{II} Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de Segundo Grado en Genética Médica. Profesor Titular. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

^{III} Especialista de Primer Grado de Cardiología. Profesor Instructor. Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana. Cuba.

^{IV} Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Hospital Calixto García. La Habana. Cuba.

Introducción

En el año 1896, el primer Profesor de Pediatría en Francia Antoine Bernard Jean Marfan, presentó al Hospital de París, el extraño caso de una niña con alta talla, anormalidades esqueléticas y oculares. A partir de este momento, se marcaba el comienzo en la investigación del síndrome Marfan (SM).¹ En Cuba el SM es manejado de forma multidisciplinaria en la etapa pediátrica y participan integralmente pediatras, cardiólogos, endocrinios, oftalmólogos, ortopédicos, entre otros, liderados por la especialidad de genética clínica; sin embargo, en la etapa de la adultez es deficiente el manejo clínico integral. Involucrar a los clínicos para la continuidad de la atención a estos pacientes en los hospitales de adultos, con sentido multidisciplinario, es una necesidad pues es precisamente en esta etapa donde acontecen la mayoría de las complicaciones del síndrome. Entre todas las alteraciones son las del sistema cardiovascular las que definen el pronóstico de vida y es el aneurisma disecante de la aorta la causa mayor de letalidad.^{2,3}

Ante este problema de salud, el seguimiento integral de los individuos con SM debe ser conocido y practicado por los profesionales cubanos, de esta manera los pacientes aprenderán a vivir con una enfermedad crónica que, con la acción preventiva, tratamiento y controles adecuados, hoy alcanza una esperanza de vida de 70 años.⁴ Con esa motivación se decidió realizar este estudio para evaluar el manejo clínico integral de pacientes cubanos adultos con síndrome Marfan.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal para caracterizar a los pacientes adultos con SM que fueron atendidos durante la infancia en la consulta de Genética Clínica del Hospital Juan Manuel Márquez o recogidos en registro de datos del Grupo Nacional de Marfan de Cuba. Fueron estudiados 51 pacientes con un rango de edad entre 15 a 68 años, en el periodo de tiempo comprendido desde septiembre de 2000 hasta septiembre de 2010, dividido en dos periodos: 2000-2003 y 2003-2010. Para el diagnóstico de los mismos se siguieron los criterios modificados de Ghent.⁵

Procedimientos

Los pacientes fueron citados personalmente por un especialista en Medicina Interna a través de notificación al área de salud, con el objetivo de evaluarlos en la consulta habilitada al efecto en el Hospital General Calixto García y examinarlos con otras especialidades como cardiología, oftalmología, ortopedia, entre otras. Previo consentimiento informado se les llenó

una hoja de recolección de datos para complementar la información de la historia clínica: antecedentes patológicos familiares, hábitos tóxicos, régimen de ejercicios o actividad física.

Resultados

Se estudiaron 51 pacientes con SM, en edades comprendidas entre los 15 y los 68 años, siendo la media de edad $30 \text{ años} \pm 13,6$ años. El 54,9 % (28/51) fueron del sexo masculino y 45,1 % (23/51) del sexo femenino.

La distribución del color de la piel resultó la siguiente: 23 blancos (45,1 %), 17 negros (33,3 %) y 11 mestizos (21,6 %).

En cuanto a los antecedentes patológicos familiares, 34 pacientes correspondían a las formas familiares del síndrome SM, lo que representa el 66,7 % del total y 17 (33,3 %) no tenían antecedentes.

Del total de pacientes, durante el primer periodo estudiado (2000 a 2003) fallecieron cuatro para un 7,8 %, tres de estos por causas relacionadas con el síndrome: dos como consecuencia de complicaciones cardiovasculares, uno súbitamente y el otro fue luego de estar instaurada la insuficiencia cardiaca congestiva a la que se le sobreañadió una bronconeumonía bacteriana intrahospitalaria; el tercer paciente por complicación postquirúrgica (sustitución valvular), estos pertenecían al grupo de edad de 25-34 años. El cuarto paciente (> 55 años) murió como complicación de un linfoma Hodgkin. Entre 2003-2010 falleció otro enfermo por complicaciones cardiovasculares de la insuficiencia mitral.

El hábito tóxico más frecuente fue la ingestión de café, que estuvo presente en más de la cuarta parte de los pacientes.

No se encontraron diferencias significativas de la actividad física con respecto a la edad. Del total de la muestra 14 pacientes realizaban actividad física intensa, lo cual representa el 27,4 %.

El tiempo transcurrido desde la última consulta, antes del periodo evaluado se presenta en la Tabla 1. Más del 50 % de los pacientes llevaban más de 3 años sin ser atendidos en consulta.

Tabla 1. Tiempo transcurrido desde la última consulta al inicio del estudio.

Tiempo transcurrido	No. de pacientes SM	Porcentaje %
< de 3 años	19	37,2
De 3 a 5 años	10	19,6
De 6 a 10 años	12	23,5
> de 10 años	10	19,6

Fuente: Hoja de recolección de datos e Historia clínica.

En la muestra, 20 pacientes (39,2 %), no tenían tratamiento médico antes de la primera evaluación en consulta. De los 31 pacientes que sí lo tenían (60,8 %), 14 pacientes recibían β -bloqueadores (27,4 %), 4 anticálcicos (7,9 %), 12 tratamientos oftalmológicos (23,6 %), 1 β -bloqueador más tratamiento oftalmológico (1,9 %).

Tabla 2. Pacientes con síndrome Marfan atendidos antes de este estudio según especialidad médica.

Especialidad Médica	Número de pacientes atendidos
Oftalmología	11
Cardiología	4
Genética	5
Cardiología + genética	14
Oftalmología + genética	2
Oftalmología + cardiología + genética + ortopedia	3
Oftalmología + cardiología + genética + ortopedia + endocrino + inmunología	9
No atendidos	7

Fuente: Hoja de recolección de datos e Historia clínica.

Del total de pacientes atendidos solo 15 individuos recibieron atención integral antes del inicio de este estudio; el resto, en número de 36 (70,6 %), no la recibieron.

En relación con el conocimiento que tenían los pacientes del síndrome, 30 de ellos sí conocían, representando el 58,8 %, el resto 21 (41,2 %) no conocían de la enfermedad.

Durante las pesquisas, fueron hallados y diagnosticados 4 pacientes, que desconocían de su padecimiento.

En los casos requeridos, los pacientes fueron evaluados en consultas de cardiología, oftalmología, ortopedia, neumología, psicología, dermatología y endocrino, todo coordinado por la especialidad de medicina interna en interrelación con la especialidad de genética médica.

Se indicó tratamiento profiláctico para la endocarditis infecciosa a 8 pacientes, previo a realizarse procedimientos quirúrgicos. Todos los pacientes tuvieron conocimiento del riesgo que trae consigo no cumplir con la profilaxis de esta complicación.

Se inició tratamiento cardiovascular específico de tipo betabloqueadores o anticálcicos a 19 pacientes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y diuréticos asociados en los casos necesarios. Se valoró tratamiento médico con fines quirúrgicos para sustitución valvular para los próximos dos años a 2 pacientes con insuficiencia mitral severa. Se

La relación de los pacientes que recibieron atención médica por especialidad, antes del primer periodo evaluado fue la siguiente: 30 pacientes se atendieron en la especialidad de cardiología, 25 en oftalmología y 33 en genética. En la tabla 2 se exponen los resultados por especialidades médicas.

puso tratamiento oftalmológico específico a 8 pacientes.

En cuanto al seguimiento ortopédico, 8 pacientes requirieron tratamiento, 1 de ellos recibió tratamiento quirúrgico por cifoescoliosis severa, 2 quedaron pendientes de cirugía por la misma alteración, al resto se le indicó fisioterapia y soportes para los pies.

Se indicó prevención y restricción de actividades físicas determinadas a los pacientes que no cumplían con este aspecto.

Se detectó una paciente de 17 años con embarazo oculto de 20 semanas de gestación, de alto riesgo. La misma presentaba dilatación severa de la raíz aórtica sin tratamiento; fue interconsultada con cardiología, psicología y psiquiatría. Todos los pacientes fueron informados del riesgo de la enfermedad para la descendencia, haciendo énfasis en las mujeres en edades fériles.

Se comunicó al médico y a la enfermera de la familia, por el área de salud de cada paciente, las particularidades de estos en cuanto al tratamiento preventivo, complicaciones y cuadro clínico.

Se confeccionó un resumen de Historia Clínica de cada paciente y un certificado médico que avala la enfermedad y la restricción de las actividades físicas.

Discusión

La caracterización de los pacientes con SM estudiados, mostró un patrón similar a lo reportado por otros

autores. Al igual que lo conocido para los trastornos con patrón de herencia autosómica dominante (HAD) no se observó preferencia por ningún sexo. En la ca-suística predominó en orden descendente el color de la piel blanca, negra y mestiza. En tal sentido se ha planteado la falta de relación del SM con la raza.⁶ Esta enfermedad genética tiene una gran expresividad variable inter e intrafamiliar que dificulta en ocasiones su diagnóstico debido a las más de 600 mutaciones encontradas en el gen de la fibrilina 1, ubicado en el locus 15q 21.1.⁷⁻⁹

Actualmente la frecuencia de la enfermedad es de 1:3000 nacidos vivos y la causa más frecuente de letalidad es el aneurisma disecante de la aorta.³ Se conoce que los pacientes con este síndrome tienen 1 000 veces más riesgo de estos eventos que la población en general.^{3,4}

El tratamiento con betabloqueadores ha incrementado la expectativa de vida de pacientes con SM conjuntamente con la cirugía vascular.¹⁰ También recientemente se invoca al Losartán como una alternativa más segura, pues mientras más temprano su uso menos repercusión cardiovascular tendrá el individuo afectado e incluso se menciona puede evitar el tratamiento quirúrgico.¹¹ La expectativa de vida de los pacientes con SM sin tratamiento es de 32 años debido a las complicaciones cardiovasculares, en más del 90 % de los casos las causas de muerte son la disección aórtica o la insuficiencia cardíaca debido a fallo valvular mitral.¹¹⁻¹⁴

Llama la atención en el estudio que los tres pacientes fallecidos por causas cardiovasculares pertenecen al grupo de edades de 25 a 34 años, ello refuerza la necesidad de labor preventiva desde edades tempranas para evitar complicaciones inesperadas como la muerte súbita, que no solo afectarían al paciente sino a la familia.

La participación de la familia en el conocimiento del SM es importante pues se trata de una enfermedad hereditaria con riesgo preconcepcional. Así mismo, esta debe conocer los cuidados que debe recibir el enfermo para evitar complicaciones.

Es preocupante que un alto porcentaje de pacientes no había recibido atención integral antes del periodo evaluado y no conocía de las implicaciones de la enfermedad. En relación con esto llama la atención que pacientes severamente afectados realizaban actividades complejas de fuerza, como el trabajo en la construcción y de estibadores, o desarrollaban actividades

físicas intensas, ya sea con entrenamiento deportivo diario, maratones incluso de tipo competitivos y formando parte de equipos deportivos provinciales. La Dra. Lemus en 1989 realizó una investigación previendo acerca de la detección del SM en los atletas de alta talla,¹⁵ y aun hoy se detectan individuos con esta condición genética que ponen en riesgo su vida por falta de sospecha y diagnóstico del síndrome.

Para este síndrome se contraindican actividades deportivas, tales como natación, ciclismo, boxeo, buceo de profundidad, voleibol, karate y judo.¹⁶ Estos deportes requieren de actividad física intensa y pueden agravar las alteraciones oftalmológicas propias del síndrome, por lo que se incrementa la longitud axial del globo ocular y la subluxación del cristalino. Como consecuencia de esto puede aparecer desprendimiento de retina y ceguera como secuela, así como también defectos refractarios secundarios.¹⁶ Desde el punto de vista cardiovascular aparecen complicaciones que son las que ponen en peligro la vida del paciente como la rotura o disección de aneurisma aórtico torácico y abdominal.¹⁷

Entre las causas de la no atención integral del alto porcentaje de pacientes adultos con SM encontrados en este estudio, se pudo identificar la falta de conocimiento de los pacientes sobre la enfermedad; en algunos la negación de la necesidad de este tipo de atención; las limitaciones físicas visuales y cardiovasculares que limitan el traslado de los mismos a las instituciones hospitalarias y la dificultad para ser atendidos en un mismo día por varios especialistas, lo que obliga al paciente a su traslado en varias frecuencias. Este último aspecto requiere de un médico coordinador central.

Los resultados avalan que el manejo clínico integral de adultos cubanos que padecen SM siguiendo el método clínico debe ser llevado a cabo por diversos especialistas: clínicos, oftalmólogos, cardiólogos, ortopédicos, etc., los que de conjunto con los genetistas clínicos pueden reducir el efecto de complicaciones previsibles y por consiguiente la mortalidad temprana de los mismos.¹⁸ La incorporación del médico de familia y el asesor genético del área de salud a este equipo también es vital para el diagnóstico precoz de la enfermedad en la atención primaria como elemento crucial para evitar las complicaciones cardíacas y oftalmológicas, aumentar la expectativa de vida de los pacientes y la calidad de vida individual y de la familia.

Referencias bibliográficas

1. Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol.* 2010 May;7(5):256-65. doi: 10.1038/nrcardio.2010.30. Epub 2010 Mar 30. Review.
2. Taub CC, Stoler JM, Perez-Sanz T, Chu J, Isselbacher EM, Picard MH, Weyman AE. Mitral valve prolapse in Marfan syndrome: an old topic revisited. *Echocardiography.* 2009 Apr;26(4):357-64. doi: 10.1111/j.1540-8175.2008.00825.x. Epub 2008 Nov 24.
3. Favaloro R Roberto, Casabé Horacio J, Segura Mónica, Abud José, Casas Jorge, López Claudio, Dulbecco Eduardo, Raffaelli Héctor. Tratamiento quirúrgico de las complicaciones de la aorta ascendente en el síndrome de Marfan. Resultados inmediatos y a largo plazo. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:884-7.
4. Hartog AW, Franken R, Zwinderman AH, Groenink M, Mulder BJ. Current and future pharmacological treatment strategies with regard to aortic disease in Marfan syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Apr;13(5):647-62. doi: 10.1517/14656566.2012.665446. Epub 2012 Mar 7. Review.
5. Bart L Loeys, Harry C Dietz, Alan C Braverman, Bert L Callewaert, Julie De Backer, Richard B Devereux, et. al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 476–485.
6. Shirley ED, Sponseller PD. Marfan syndrome. *J Am Acad Orthop Surg.* 2009 Sep;17(9):572-81.
7. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {#154700}: {6/19/2012}: World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
8. Herrera N Ramón, Valenzuela Carrero Roque, Luciardi L Héctor, Ragone R Silvia, Grados Reyes S. D'Jilmar, Miotti A Julio. Expresión fenotípica del síndrome Marfan. Seguimiento de tres generaciones sucesivas. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2004;33:66-71.
9. Shi-Min Yuan, Hua Jing. Marfan's syndrome: an overview. *Sao Paulo Med J.* 2010;128(6).
10. Mas Romero Carlos, Iturriño Monge Roberto. Protocolo de manejo cardiovascular en el síndrome Marfan. *Revista Costarricense de Cardiología.* 2004 Sept.;6(3).
11. Forteza Alberto, Evangelista Arturo, Sánchez Violeta, Teixidó Gisela, García Diana, Sanz Paz, et al. Valoración de la eficacia y la seguridad del losartán frente al atenolol en la prevención de la dilatación de la aorta en el síndrome de Marfan. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(6):492-498.
12. Von Kodolitsch Y., Raughunath M., Nienaber CA. Marfan syndrome: prevalence and natural course of cardiovascular manifestations. *Z Kardiol.* 1998;87(3):150-60.
13. Figueiredo S, Martins E, Lina MR, Alvares S. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Rev Port Cardiol.* 2001;20(12):1203-18.
14. Borrás Xavier, Gallego Pastora, Monserrat Lorenzo. Novedades en cardiología clínica. Patología de la aorta, miocardiopatía hipertrófica y profilaxis de la endocarditis infecciosa. *Rev esp Cardiol.* 2009;62:28-38.
15. Lemus Váldez MT. Detección del síndrome Marfan por análisis clínico de variaciones en la expresividad del gen. Tesis de Especialista en Genética Clínica. La Habana, 1988.
16. Martin G. Keane, Reed E. Pyeritz. Medical Management of Marfan Syndrome. *Circulation.* 2008; 117: 2802-2813 doi: 10.1161.
17. Raanani E, Ghosh P. The multidisciplinary approach to the Marfan patient. *Isr Med Assoc J.* 2008 Mar;10(3):171-4. Review.
18. Samir N, Al-Fannah W, Theodorson T, Al-Mahrezi A. Sultan Qaboos. MarfanSyndrome: Correct diagnosis can save lives. *Univ Med J.* 2012 Nov;12(4):526-30. Epub 2012 Nov 20.