

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina Física y Rehabilitación
(Hidrología Médica)



ESTUDIO SOBRE LA PRESENCIA DE ECTASIA
DURAL Y DOLOR LUMBAR EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE MARFAN

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

M^a Paz Sanz Ayán

Bajo la dirección de los doctores

Antonio Álvarez Badillo
Alberto Forteza Gil

Madrid, 2014



TESIS DOCTORAL

Departamento de Medicina Física y de Rehabilitación. Hidrología

Médica

ESTUDIO SOBRE LA PRESENCIA DE ECTASIA DURAL Y DOLOR LUMBAR EN PACIENTES CON SÍNDROME DE MARFAN

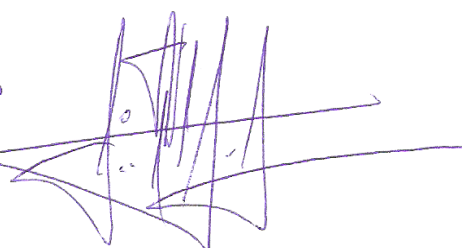
M^a PAZ SANZ AYÁN

Directores de Tesis: Dr. Antonio Álvarez Badillo

Dr. Alberto Forteza Gil

ALBERTO FORTEZA GIL, ADJUNTO DEL SERVICIO DE CIRUGÍA CARDIACA, RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE SÍNDROME DE MARFAN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE Y PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMEDICAS DE LA UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID,

INFORMA, que Doña **MARIA PAZ AYAN**, ha realizado bajo mi supervisión el trabajo de investigación titulado: “ **ESTUDIO SOBRE LA PRESENCIA DE ECTASIA DURAL Y DOLOR LUMBAR EN PACIENTES CON SINDROME DE MARFAN**”. En este trabajo se llegan a unas conclusiones finales que son reflejo de su profundo conocimiento sobre esta enfermedad, así como de un diseño y metodología apropiados. El tema expuesto reúne la originalidad y el interés necesario, así como los demás requisitos formales exigibles para que pueda ser presentado y defendido públicamente para optar al Grado de Doctor por esta Universidad.


HOSPITAL "12 de Octubre"
CONSULTA DE CIRUGIA
CARDIACA

Madrid 29 de Enero de 2013



DEPARTAMENTO DE MEDICINA FÍSICA Y DE REHABILITACIÓN. HIDROLOGÍA MÉDICA
FACULTAD DE MEDICINA
Universidad Complutense de Madrid
Ciudad Universitaria s/n. 28040 Madrid
Teléfono 91 394 1518 Fax 91 394 1516

ANTONIO ÁLVAREZ BADILLO, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FÍSICA Y REHABILITACIÓN. HIDROLOGÍA MÉDICA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

INFORMA que Doña **MARÍA PAZ SANZ AYÁN**, ha realizado bajo mi supervisión el trabajo de investigación titulado: **“ESTUDIO SOBRE LA PRESENCIA DE ECTASIA DURAL Y DOLOR LUMBAR EN PACIENTES CON SÍNDROME DE MARFAN”**. En este trabajo, partiendo de un gran conocimiento del tema clínico objeto de estudio, se han trazado unos objetivos reales y establecido unas hipótesis para cuya contestación se ha contado con una metodología novedosa, que ha permitido aportar unos resultados que, tras su análisis y discusión minuciosamente realizados a la luz del conocimiento científico actual, han facilitado la elaboración de sus conclusiones finales. Por todo ello, se entiende que aúna el interés y la originalidad, así como los demás requisitos formales exigibles para que pueda ser presentado y defendido públicamente para optar al Grado de Doctor por esta Universidad.

Madrid, 21 de Enero de 2013



[Handwritten signature]

Agradecimientos

Desde estas líneas pretendo expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que durante estos años de trabajo han estado a mi lado, familia, amigos y compañeros, y que de una u otra forma han contribuido a que esta tesis haya llegado a buen fin.

Considero que todo aquel que ha tenido alguna relación conmigo durante el desarrollo de esta tesis merece mi total agradecimiento, ya que estoy segura de que en algún momento ha escuchado estoicamente quejas y lamentaciones, alegrías y satisfacciones, o entusiastas ideas sobre la relación de la ectasia dural con el dolor lumbar en los afectados por el Síndrome de Marfan. Si alguna de las personas que han pasado por mi vida en estos últimos años no se encontrara en estas líneas espero que no se sienta ofendida por ello, ya que pueden estar seguros de que responde a uno de mis habituales despistes.

Especialmente quisiera mostrar mi gratitud y más sincero cariño al Dr. y Profesor Antonio Álvarez Badillo, por tener siempre la puerta abierta para resolver dudas, atender quejas y en general, solucionar todo tipo de problemas que han surgido en el desarrollo del trabajo.

De igual forma quisiera agradecer al Dr. Alberto Forteza su ayuda y apoyo constante y la confianza depositada en mí al permitirme formar parte de la Unidad de Síndrome de Marfan del Hospital 12 de Octubre y por haber contado siempre con su inestimable consejo y experiencia. Gracias por facilitarme el trabajo y por abrirme puertas.

Al Dr. Alfonso Lagares quiero agradecerle su desinteresada ayuda y su apoyo en la realización de las mediciones volumétricas de las ectasias dures que tan duras me resultaron, por prestarme el software y la sala donde poder realizarlas y por mostrarse accesible en todo momento.

A todos mis compañeros del servicio de Medicina Física y Rehabilitación del Hospital 12 de Octubre, tanto médicos, auxiliares de enfermería, administrativos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, los actuales y los que pasaron por aquí y ahora no están, con los que he compartido gran parte de mi trabajo, les agradezco toda la ayuda que me han prestado así como los buenos momentos, y alguno no tan bueno que he pasado en su compañía.

Me gustaría recordar al Dr. Enrique Robles y al Dr. Daniel Solera y agradecerles todo lo que he aprendido trabajando junto a ellos y el haber sido compañeros y guía indiscutible de mis primeros pasos en el mundo de la Rehabilitación.

A los miembros de la Unidad Multidisciplinar del Dolor crónico del 12 de Octubre por despertar mi interés en el tratamiento y en el cuidado de los pacientes que padecen dolor crónico.

Debo agradecer al personal de la Unidad de Marfan y al servicio de Radiología, en especial sus técnicos por su colaboración en el desarrollo de este trabajo.

Le doy las gracias a mi hermana Carmen por escucharme, por interesarse por mi trabajo, por ser una figura ejemplar de lo que es el esfuerzo, la superación y el sacrificio en el trabajo.

Le doy las gracias a mi marido Eduardo, porque sin él todo esto sería imposible, porque me aguanta, porque me quiere, porque me ayuda y por ser mi nexo con el mundo real, ese que está tras las paredes del hospital. Gracias por apoyarme en todas las decisiones que tomo.

Gracias a mis hijas por hacerme ver que existe un mundo maravilloso lleno de imaginación, y por todas esas sonrisas, gritos y besos que nos dedicamos día a día.

Pero mi mayor agradecimiento se lo debo a mis padres, por haberme enseñado que toda recompensa requiere un sacrificio y que todo por lo que te esfuerzas cuando lo

consigues sabe mejor. Gracias por vuestro esfuerzo y por la educación que me habéis dado.

Me gustaría expresar mi agradecimiento a la Fundación Mapfre por su beca- ayuda a la Investigación en el año 2010 sin cuya financiación hubiera sido imposible haber llevado a cabo este proyecto.

Por último me gustaría agradecer a todos los afectados por el Síndrome de Marfan que han colaborado en este trabajo y en general a todos y cada uno de los que pasan por mi consulta, de los que he aprendido y a los que espero haberles informado, tratado y ayudado a sobrellevar mejor todos los síntomas musculoesqueléticos que genera esta patología.

Índice	Página
Abreviaturas	16
Resumen/Abstract	21
Capítulo 1. Introducción	
1.1 Consideraciones históricas	25
1.2 Consideraciones médicas	33
1.2.1 Epidemiología	33
1.2.2 Genética	34
1.2.2.1 Generalidades	34
1.2.2.2 Gen de la fibrilina 1 (FBN 1)	35
1.2.2.3 Genes TGFBR 1 y 2 (receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 y 2)	36
1.2.2.4 Modo de herencia	37
1.2.2.5 Correlación genotipo-fenotipo	37
1.2.3 Criterios diagnósticos	38
1.2.3.1 Nuevos criterios diagnósticos	43
1.2.4 Diagnóstico diferencial	45
1.2.5 Manifestaciones clínicas	50
1.2.6 Órganos y sistemas comprometidos	50

1.2.6. A. Sistema musculoesquelético	50
1.2.6. B. Sistema Cardiovascular	57
1.2.6. C. Sistema Ocular	59
1.2.6. D. Sistema Respiratorio	60
1.2.6. E. Piel y tegumentos	61
1.3 Ectasia Dural	62
1.3.1 Consideraciones médicas	64
1.3.1. A Patogenia de las manifestaciones clínicas	64
1.3.1. B Ectasia Dural y dolor lumbar	65
1.3.2 Aspectos radiológicos	66
1.3.3 Tratamiento de la Ectasia Dural	67
1.3.4 Ectasia dural y anestesia	68
1.3.5 Ectasia dural en niños	69
1.4. Tratamiento	70
1.4.1 Prevención Primaria	70
1.4.2 Prevención de las complicaciones	70
1.4.3 Tratamiento de las complicaciones cardiovasculares	72
1.5 Calidad de vida	75

Capítulo 2. Objetivos e Hipótesis

2.1 Objetivos	77
2.1.1 Objetivo principal	77
2.1.2 Objetivos secundarios	77
2.2 Hipótesis de trabajo	78
2.2.1 Hipótesis primaria	78
2.2.2 Hipótesis secundarias	78

Capítulo 3. Metodología del estudio

3.1 Material	79
3.1.1 Sujetos del estudio	79
3.1.2 Cuantificación del dolor lumbar	79
3.1.3 Variables del estudio	81
3.1.4 Cálculo y determinación de la ED y el scalloping	83
3.1.5 Cuestionarios autoadministrados	85
3.1.5.1 Índice de discapacidad de Oswestry	85
3.1.5.2 SRS 22 (Scoliosis Research Society)	85
3.1.5.3 SF 36 versión 2	86
3.1.6 Seguimiento	88
3.1.7 Análisis estadístico	89
3.1.8 Cálculo del tamaño de la muestra	89
3.1.9 Limitaciones	90

Capítulo 4. Resultados

4.1 Resultados Generales	91
4.2 Resultados teniendo en cuenta la presencia de ED	97
4.3 Resultados por grupo de clasificación	100
4.4 Resultados de la calidad de vida	108
4.5 Otros resultados	110
4.6 Resultado de la muestra de niños	111
4.6.1 Resultados generales	111
4.6.2 Resultados teniendo en cuenta la presencia de ED	113
4.6.3 Resultados de calidad de vida	115
4.6.4 Otros resultados	116

Capítulo 5. Discusión

5.1 Discusión del método	117
5.2 Discusión de los resultados	118
5.2.1 Análisis de las variables	119
5.2.1.1 Variables demográficas	119
5.2.1.2 Variables sociológicas	122

5.2.1.3 Variables clínicas	125
5.2.2 Análisis relacionado directamente con la ED	128
5.2.3 Análisis de los cuestionarios de incapacidad y calidad de vida	133
5.2.4 Análisis de otras variables	137
5.2.5 Análisis de la muestra de niños	142
5.2.5.1 Datos clínicos generales	143
5.2.5.2 Ectasia dural en niños	145
5.2.5.3 Calidad de vida	148
5.2.5.4 Análisis de otras variables	149
Capítulo 6. Conclusiones	151
Capítulo 7. Glosario	153
Capítulo 8. Bibliografía	167
Anexos	186

ABREVIATURAS

AAT: aneurismas aórticos torácicos

AGG- Ment: agregado mental (del cuestionario SF-36)

AGG- Phys: agregado físico (del cuestionario SF-36)

Ao: arteria aorta

BP: dolor corporal (del cuestionario SF-36)

C: cefalea

cm: centímetros

COL3A1: gen que codifica para el colágeno tipo 3

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud

DA: Dolor abdominal

DC: dolor cervical

DD: dolor dorsal

DE: desviación estándar

DEc: Dural Ectasia

DL: dolor lumbar

DM: déficit motor

DMMII: dolor en miembros inferiores

DMO: densidad mineral ósea

Dx: diagnóstico

ED: ectasia dural

EEUU: Estados Unidos de Norteamérica

EGF: factor de crecimiento epidérmico

EL: ectopia lentis

FBN1: gen que codifica la fibrilina

FBN2: gen que codifica la fibrilina 2

FEF: flujo espiratorio forzado

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FTAAD: aneurismas de la aorta torácica no sindrómicos

GH: salud general (del cuestionario SF-36)

HDO: Hospital 12 de Octubre

HF: historia familiar

IC: intervalo de confianza

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II

IMC: Índice de masa corporal

IMMERSO: Instituto de migraciones y Servicios Sociales

Kg: kilogramos

L₄: cuarta vértebra lumbar

L₅: quinta vértebra lumbar

MA: meningocele anterior

MASS: M: afectación mitral consistente en la aparición de prolapso valvular, con diversos grados de regurgitación; A: los diámetros de la raíz aórtica pueden estar en los límites superiores de la normalidad para el tamaño del cuerpo, pero no hay progresión a aneurisma ni predisposición a la disección; S: estrías cutáneas; S: anomalías esqueléticas similares a las presentes en el SM

MCS: componente de salud mental (del cuestionario SF-36)

MH: salud mental (del cuestionario SF-36)

mm: milímetros

mm³: milímetros cúbicos

MMII: miembros inferiores

NMF: National Marfan Foundation

MRI: Magnetic resonance nuclear

MS: Marfan Syndrome

MVV: ventilación voluntaria máxima

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: odds ratio

PCS: componente de salud físico (del cuestionario SF-36)

PF: función física (del cuestionario SF-36)

PVM: prolapso válvula mitral

RMN: resonancia magnética nuclear

RE: rol emocional (del cuestionario SF-36)

RIQ: rango intercuartil

RP: rol físico (del cuestionario SF-36)

S: Scalloping

S₁: primera vértebra sacra

S₂: segunda vértebra sacra

SEDv: forma vascular del Síndrome de Ehlers-Danlos

SEL: síndrome de Ectopia Lentis

SF: función social (del cuestionario SF-36)

SF-36: Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey

SLD: síndrome de Loeys-Dietz

SM: síndrome de Marfan

SPSS: Statistical Product and Service Solutions

SPVV: síndrome de prolapso de válvula mitral

SRS: Scoliosis Research Society

SSG: síndrome de Shprintzen-Goldberg

SS/SI: ratio segmento superior/inferior

TAA: aneurisma de aorta torácica

TAC: tomografía axial computarizada

TGF- β : factor transformante de crecimiento β

TGFBR 1 y 2: receptor del factor de crecimiento transformante β 1 y 2

VC: capacidad vital

VED: volumen de la ectasia dural

VS: valor del scalloping

VT: vitalidad (del cuestionario SF-36)

Z: z score

RESUMEN/ ABSTRACT

Introduction

Marfan Syndrome (MS) is a hereditary disorder of the connective tissue that can affect the heart, blood vessels, lungs, eyes, bones, ligaments, skin and the fibrous membrane that covers the Central Nervous System. Having an incidence of 1 per 5000 to 10000 births, it is the most frequent of rare diseases.

MS is caused by a mutation of the gene that code for fibrillin (FBN1), although the importance of transforming growth factor beta (TGF- β) in the genesis of the disease has recently been discovered. Fibrillin is an essential protein of the connective tissue that contributes to its strength and elasticity, and that is necessary for the adequate coupling of collagen fibres. This protein is abundant in the aorta, in the ligaments that maintain the lens of the eye and in the bones. The fibrillin found in the connective tissue of people with MS is scarce or defective, which may cause these tissues to stretch abnormally, as they cannot tolerate normal amounts of tension.

Dural ectasia (DEc) is defined as a widening of the dural sac under L5, and it is present in patients with connective tissue disorders and in over 60% of patients with MS.

Among the varied musculoskeletal symptoms of MS, the most frequent is upper back and/or lower back pain, which is present in over 50% of the patients and is often disabling. Its aetiology has not yet been defined, and the relation between DE and lower back pain had not been demonstrated until recently.

Objetive

The objective of this study is to assess clinically and radiologically (by MRI) if DEc is associated to lower back pain in a sample of patients with MS.

We also aim to ascertain the rate of DEc in this population, determine the disability that lower back pain causes in these patients, to make a record of the different

musculoskeletal conditions suffered by these patients and find out how it affects their relationship with their setting and their daily life.

Material and method

92 patients diagnosed with MS according to Ghent criteria were studied prospectively for one year. Underwent a medical history, imaging tests, including a lumbar spine MRI volumetric and 3 questionnaires were given: SRS 22 (Scoliosis Research Society) and SF 36 v-2 and Oswestry Disability Index subdivided according to the sample in group I (patients with moderate lower back pain and / or severe) and group II (patients without pain).

Results

Physical characteristics and effects were most notable for systems, dolichostenomelia 91.3% (n = 84), arachnodactyly 88% (n = 81), pectus carinatum 15.2% (n = 14) and 19.6% excavatum (n = 18), typical facies 85.9% (n = 79), scoliosis Cobb angle <20 °, 64.1% (n = 59), 69% of them left lumbar scoliosis and 31% double right thoracic and lumbar curves left, feet flat 27.2% (n = 25), foot arches 18.5% (n = 17), acetabular protrusion 12% (n = 11), 43.5% ocular involvement (n = 40), dilated aortic root 71.7% (n = 66), mitral prolapse 34.8% (n = 32), headache 45.7% (n = 42) and DEc 57.6% (n = 53).

The frequency of DEc in our series was 57.6% (95% CI 46.97 to 68.25%). In the univariate analysis found that the incidence of ED was significantly higher in Group I (OR 3.34 with 95% CI 1n21-8, 68) p = 0.016. The mean dural volume of patients in Group I was 26300.37 ± 20315.47 mm³ and in patients in group II was 15679.61 ± 19804.27 mm³. The mean difference in volume of the DEc Group I versus II was significant at p = 0.020

Conclusions

1. The presence and size of the DEc are significantly associated with back pain in MS, not the spinal deformity, that it is not associated with a higher intensity of pain in these patients. The mere presence of ED does not necessarily mean that the patient has back pain.
2. The DEc is the second most common manifestation after aortic dilatation, if not taken into account the physical features such as dolichostenomelia and arachnodactyly, scoliosis or musculoskeletal trait. The proportion of patients with ED has greater overall phenotypic involvement than without.
3. The failure that causes the pain, is higher in patients with DEc and causes a decrease in the quality of life in all its dimensions, not only between the two groups, but compared with the general population. A greater volume of DEc is associated with greater disability as all questionnaires used.
4. The degree of disability in patients with MS who have it valued, are encompassed within a moderate disability, but not directly related to the presence of Dec.
5. The presence of DEc in a pediatric population with MS is not significantly associated with LBP contrary to what occurs in adults, and as in these spinal deformity or scalloping is not associated with higher pain intensity.
6. It is the first work that yields data on the quality of life of pediatric patients with MS demonstrate that negatively affected their quality of life below the population mean except in physical function and general health assessment is staff they do for their health.
7. The evaluation by a rehabilitation physician in these patients contributes to the physical and functional detailed assessment and can identify clinical manifestations that

are relevant in the context of a patient with MS contributing to early diagnosis and treatment and prevention of complications.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CONSIDERACIONES HISTÓRICAS

La primera referencia en la literatura médica del Síndrome de Marfan (SM) se remonta a 1896 cuando Bernard-Jean Antoine Marfan (1858-1942) presentó el caso de una niña de 5 años, Gabrielle P, a la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, que posteriormente fue publicado con el título “Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l’allongement des os avec un certain degré d’amincissement” cuya traducción al español sería “Un caso de malformación congénita de los cuatro miembros, más pronunciada en los extremos, que se caracteriza por el alargamiento de los huesos con un grado de adelgazamiento”, en la revista Bull Soc Méd Hôp (Paris) en 1896¹. Marfan hizo referencia con especial atención, a los miembros desproporcionadamente largos, unidos a una delgadez ósea y la presencia de deformidad en la columna, y especificó en su artículo que la madre de la niña había notado las anomalías de su hija desde el nacimiento. Los dedos de los pies y las manos eran excepcionalmente largos y delgados. Usó el término "dedos de araña" (aracnodactilia) y de dolicostenomelia (en griego *stenos* significa estrecho y delgado, y *melos* significa miembro), para referirse a la enfermedad. La niña empeoró de sus alteraciones óseas y hoy se cree que no murió por el llamado síndrome de Marfan sino de tuberculosis².

B-JA Marfan publicó fundamentalmente sobre temas pediátricos. En 1897 fue coautor del *Tratado de las Enfermedades de Niños* que recibió el premio de la Academia francesa de Ciencias. Investigó entre otras patologías los efectos perjudiciales de la leche de cabra en los niños y también destacó el uso de rayos ultravioleta para la prevención y el tratamiento del raquitismo^{2, 3}.

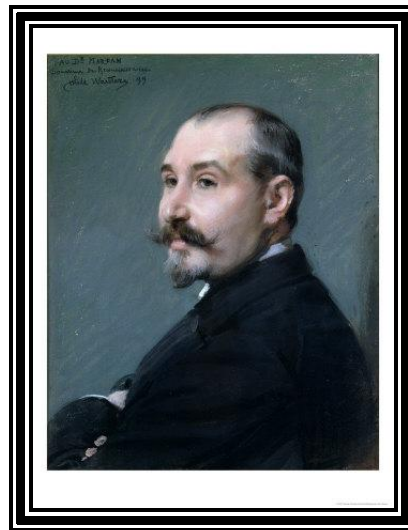
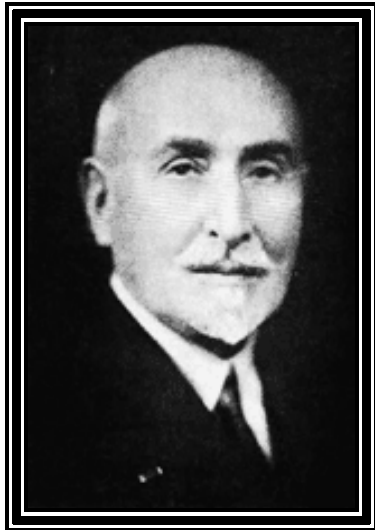


Fig. 1a y b. Bernard-Jean Antoine Marfan. Emile Charles Wauters : Bernard-Jean Antoine Marfan 1899. Paris, Musee d'Histoire de la Medecine

Fue, indudablemente uno de los pioneros de la Pediatría en Francia y una de las figuras más importantes de su tiempo.

En 1902 Henri Méry y Léon Babonneix estudiaron de nuevo el caso descrito por B-J A Marfan; tenían la ventaja de disponer ya de radiografías. Observaron que tenía una gran escoliosis y que había asimetría torácica, y usaron el término hipercondroplasia⁴.

En el mismo año Achard⁵ informó del caso de otra muchacha con manifestaciones similares y tituló su artículo "la aracnodactilia", en base a sus dedos largos. También hizo un comentario sobre la hiperflexibilidad articular de su paciente y la naturaleza familiar de su condición.

El SM ha recibido numerosos nombres a lo largo de su historia, aracnodactilia (Achard, 1902), hipercondroplasia (Méry y Babonneix, 1902), distrofia mesodérmica congénita, (Weber), o dolicoftenomelia.

Salle describió las anomalías oculares y cardíacas asociadas. Boeger en 1914 relacionó la ectopia del cristalino con el síndrome y en 1943 las manifestaciones cardiovasculares fueron claramente descritas por Baier y colaboradores^{6,7}.

En 1931 Henricus Jacobus Marie Weve (1888-1962) demostró que el trastorno era transmitido como un rasgo dominante y parece que fue el primero en usar el término de SM⁸.

En 1955 Victor McKusick fue el primero en establecer una clasificación de las enfermedades relacionadas con los defectos del tejido conectivo, que se resumieron en la publicación de su monografía “Trastornos hereditarios del tejido conectivo”⁹.

Pero si nos planteamos cuál es el primer dato que encontramos en la historia sobre la existencia o la presencia de personas con SM nos tenemos que remontar hasta el antiguo Egipto donde se documenta que el faraón Akenatón, décimo de la dinastía XVIII de Egipto, esposo de Nefertiti y padre de Tutankamon, y su familia, presentaban un fenotipo característico que muchos investigadores han intentado filiar, proponiéndose tres teorías: Síndrome de Fröhlich, hermafroditismo o SM. Se ha descartado el síndrome de Fröhlich porque se caracteriza por presentar infertilidad y retraso mental entre otras y Akenaton fue padre de 10 hijos. Con respecto al hermafroditismo, algunos investigadores estadounidenses como Braverman, asegura, como se pueden ver en las estatuas que de él se conservan, formas claramente femeninas¹⁰. Por su parte, el egiptólogo Donald B. Redford, ha afirmado que Akenaton pudo haber sufrido el SM basado en los rasgos físicos de las esculturas y relieves de Akenaton y su familia.



Fig. 2 Busto del faraón Akenaton en el Museo del Cairo

Algunos de los rostros de la historia que se documentan como afectados por el SM son:

- María I de Escocia (María Estuardo) nacida en Escocia en 1542 y que murió a los 45 años decapitada



Fig. 3 María Estuardo reina de Escocia. Retrato oficial. Blairs Museum. The Museum of Scotland's Catholic Heritage. 1561-1567. Desconocido

- Rachmaninoff, compositor, pianista y director de orquesta ruso nacido en 1873 que muere a los 70 años por cáncer (melanoma)

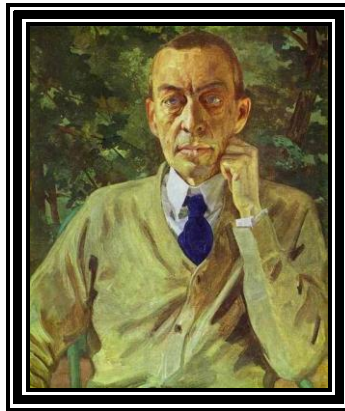


Fig. 4 Retrato de Sergei Rachmaninoff 1925, por Konstantin Somov, y actualmente conservado en la Galerie Tretiakov. Moscu

- Niccolò Paganini, violinista, violista, guitarrista y compositor italiano nacido en 1782 y que murió a los 58 años por cáncer de laringe y por su tratamiento con mercurio para la sífilis

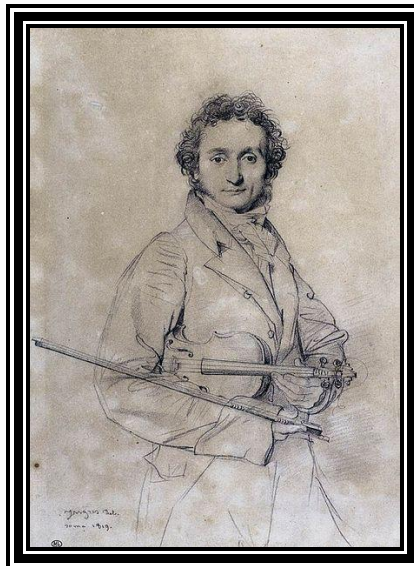


Fig. 5 El violinista Niccolò Paganini. Jean Auguste Dominique Ingres. 1819. Museo del Louvre

- Abraham Lincoln nacido en 1809 en Kentucky y decimosexto presidente de los Estados Unidos que murió a los 56 años asesinado de un disparo.

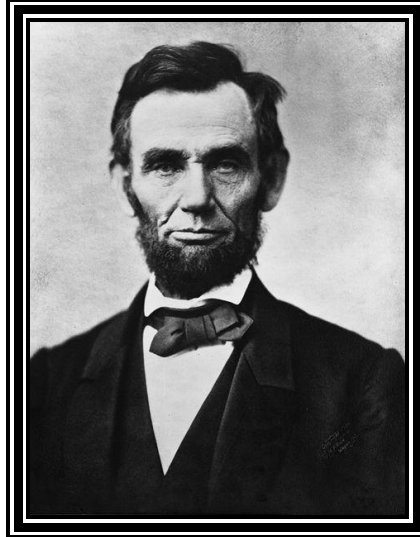


Fig. 6 Abraham Lincom. Foto realizada en 1863 por Alexander Gardner. División de Impresiones y Fotografías de la Biblioteca del Congreso de los Estados Unidos

- Joey Ramone nacido en Nueva York en 1951 músico y vocalista de Ramones que muere a los 50 años por un linfoma



Fig. 7 Vocalista de Ramones. Foto de 1980

- Vicent Schiavelli actor italoamericano nacido en Nueva York en 1948, que murió a los 57 años de cáncer de pulmón

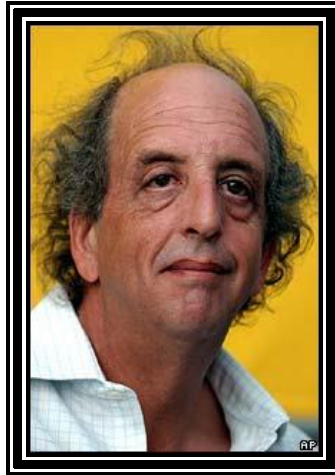


Fig 8. Vincent Schiavelli

- Michael Phelps nadador estadounidense nacido en 1985 que fue diagnosticado de SM y describe en su libro “Michael Phelps: Beneath the Surface (bajo la superficie)” entre otros temas su vivencia personal. (Con la descripción de los nuevos criterios de SM en los cuales es imprescindible tener patología cardiaca para padecerlo, Michael Phelps estaría encuadrado como otro trastorno del tejido conectivo pero no como SM).



Fig 9. Michael Phelps tras los juegos Olímpicos de Pekín en 2008. Oficina Ejecutiva del Presidente de los Estados Unidos

- Javier Botet actor e ilustrador español nacido en Ciudad Real en 1977. A los 5 años se le diagnostica de SM siendo intervenido en Madrid de pectus excavatum, a los 20 años de cifoescoliosis y a los 28 años, de forma preventiva de dilatación del arco aórtico en el Hospital Universitario 12 de Octubre.



Fig 10. Javier Botet en la IX Muestra de „Cine y Discapacidad”, organizada por la Confederación Andaluza de Personas con Discapacidad Física y Orgánica (CANF-COCEMFE Andalucía)

1.2 CONSIDERACIONES MÉDICAS

1.2.1 EPIDEMIOLOGÍA

El SM es un trastorno hereditario del tejido conectivo con manifestaciones pleiotrópicas que involucran al corazón, vasos sanguíneos, pulmones, ojos, huesos, ligamentos, piel y a la Duramadre que cubre el Sistema Nervioso Central¹¹. Se hereda como rasgo autosómico dominante con penetrancia completa (es decir, todas las personas que tienen el gen presentan el fenotipo), pero de expresividad variable y su incidencia es de uno por cada 5000-10000 personas en todos los grupos étnicos y afectando a ambos sexos por igual, siendo una de las más frecuentes de las denominadas “enfermedades raras”^{12, 13, 14, 15}.

Sin embargo, de un 15 a un 30% de los casos no tienen historia familiar y se les denominan casos "esporádicos", creyéndose que son ocasionados por una mutación espontánea.

Ocasiona defectos esqueléticos que se reconocen generalmente en una persona alta y delgada con extremidades largas, dedos en forma de araña, malformaciones torácicas (pectus excavatum o pectus carinatum), curvatura de la columna (escoliosis o cifoescoliosis) y con un grupo particular de características faciales que incluyen dientes apiñados y un paladar muy arqueado u ojival. Los problemas oculares asociados más comunes son miopía y la *ectopia lentis* (el cristalino tiende a encontrarse desplazado hacia arriba, pero las zónulas permanecen intactas y permiten una acomodación normal).

La supervivencia está principalmente determinada por la severidad de la afectación cardiovascular, siendo la patología aórtica (rotura o disección aórtica) y la insuficiencia cardíaca producida por insuficiencia mitral o aórtica, las causas más frecuente de

muerte^{14, 16} Alrededor del 90% de los pacientes con SM tendrán una complicación cardiovascular durante su vida, incluyendo cirugía de la raíz de aorta, disección de aorta o cirugía de la válvula mitral.

1.2.2 GENÉTICA

1.2.2.1 Generalidades

El SM es una alteración hereditaria que afecta principalmente a la composición química del tejido conectivo, cuya función es sustentar y asistir en el crecimiento de las células que conforman el organismo. Está caracterizado por una anormal composición química del tejido conectivo, cuyos componentes esenciales son proteínas fibrosas, proteoglicanos y proteínas de adhesión (colágeno, elastina, fibrilina, fibronectina, laminina) y otras que provienen de los fibroblastos, los cuales se pueden diferenciar en condroblastos y osteoblastos.

La modificación radica principalmente en la fibrilina, proteína esencial para que la elastina forme fibras elásticas del tejido conjuntivo, otorgándole resistencia y maleabilidad al tejido. La composición anormal de la fibrilina se origina por una mutación de los genes en los cromosomas 5 y 15, pero recientemente se ha descubierto la importancia del factor transformante de crecimiento beta (TGF- β) en la génesis de la enfermedad^{17, 18}.

En 1986¹⁹ se identificó la fibrilina 1 como el principal componente de la matriz extracelular presente en todos los tejidos con manifestaciones fenotípicas de la enfermedad y en 1991 se relacionó el gen de la fibrilina 1 (FBN1) con el SM, describiéndose dos pacientes con una mutación en el mencionado gen (R239P). Este hecho permitió integrar la genética en el estudio de pacientes con SM, llegando en

1996¹⁹ a incluir la identificación de una mutación en FBN1 como criterio mayor en el diagnóstico del síndrome. Desde entonces se han identificado más de 1700 mutaciones en el gen FBN1 relacionadas con el SM que se clasifican en cinco grupos: mutaciones con cambio de sentido, mutaciones que introducen un codón de terminación prematura, mutaciones que afectan los lugares de ensamblaje, deleciones multiexónicas y pequeñas deleciones o inserciones que no afectan al marco de la lectura¹⁸. Además se han identificado otros genes relacionados con la enfermedad con fenotipos muy parecidos al SM con los que es necesario realizar un diagnóstico diferencial como el TGFBR 1 y 2 (receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 y 2)^{20,21}.

1.2.2.2 Gen de la fibrilina 1 (FBN 1)

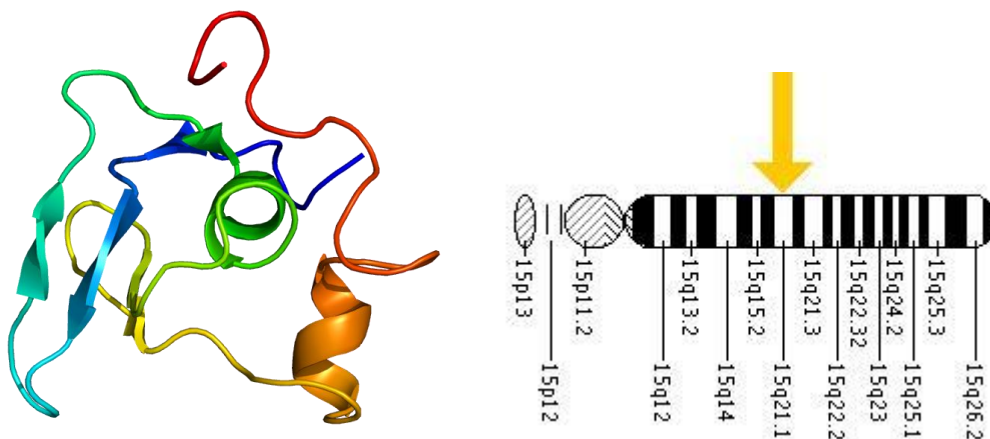


Fig.11 a y b. a) estructura tridimensional de la FBN1. b) cromosoma nº 15q21.1

El gen de la fibrilina 1 consta de 65 exones y está localizado en el cromosoma 15q-21.1 (Fig. 11 a y b). Codifica la proteína fibrilina 1 que es un componente importante del tejido conectivo elástico y no elástico y es la principal proteína de un grupo de microfibrillas del tejido conectivo importante para la normal fibrillogénesis elástica. Dicho gen tiene varias secuencias ricas en cisteína, homólogas al factor de crecimiento epidérmico (EGF). 47 exones codifican un dominio completo EGF y 43 de éstos

incluyen la secuencia consenso para la unión al calcio. El calcio juega un papel muy importante en la estabilidad del dominio y confiere una mayor resistencia a la degradación proteolítica^{21, 22}.

1.2.2.3 Genes TGFBR 1 y 2 (receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 y 2)

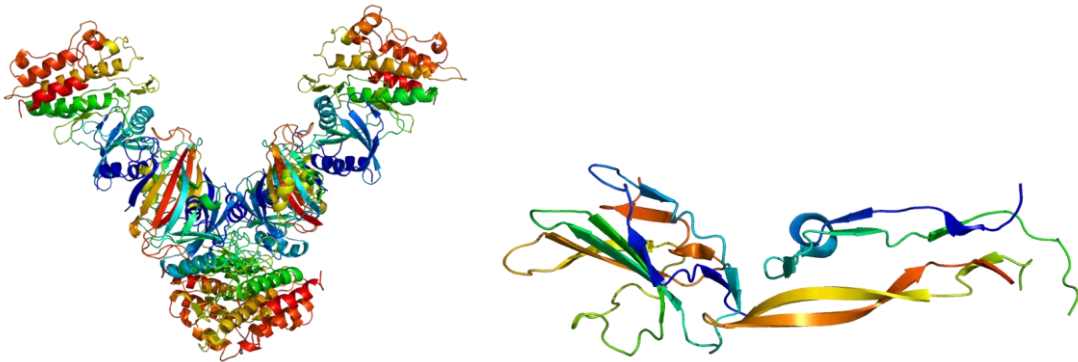


Fig 12 a) Estructura tridimensional del receptor de TGF-beta. 1 b) Estructura tridimensional del receptor de TGF-beta. 2

Existen pacientes diagnosticados o con sospecha de padecer el SM en los que se han encontrado mutaciones en estos genes. Suelen presentar una forma más agresiva de la enfermedad vascular, con disecciones y roturas arteriales a edades más tempranas y con diámetros más pequeños. Inicialmente se les denominó SM tipo 2, pero posteriormente a estos pacientes con características marfanoides, enfermedad vascular agresiva y presencia de otras características morfológicas como la tortuosidad arterial, hipertelorismo, úvula bífida, pies zambos, etc, se les agrupó dentro del síndrome de Loeys-Dietz^{21, 23}.

1.2.2.4 Modo de herencia

La posibilidad de encontrar una mutación cuando se estudia a un paciente con SM es alta aunque depende de varios factores como la edad, la historia familiar o el método utilizado para el diagnóstico genético. En los estudios que se han publicado varía del 76 al 93%²¹.

Se hereda siguiendo una herencia autosómica dominante, por tanto el riesgo de que el hijo de un padre afectado o de una madre afectada tenga la enfermedad es del 50%. El 75% de las personas afectadas por el SM tienen a uno de sus padres afectado y solo un 25-30%, presentan una mutación de novo o espontánea que se suele dar durante la replicación celular previa a la división celular en el oocito o aparece en un gameto¹⁹. La penetrancia en el SM es prácticamente del 100%²¹, entendiéndose por penetrancia el porcentaje de portadores de la mutación que manifiestan el fenotipo a una determinada edad.

1.2.2.5 Correlación genotipo-fenotipo

Aunque se ha documentado que no existe correlación genotipo-fenotipo^{24, 25} existen determinadas situaciones en las que dicha correlación sí se da. Así se puede concretar que:

- Las formas más severas y más progresivas de la enfermedad (lo que se denomina Marfan neonatal) presentan mutaciones en la parte central del gen, entre los exones 24 y 32. Pero esto no es una norma general ya que existen formas neonatales que presentan mutaciones en otros exones e individuos con formas leves de la enfermedad que sí presentan alteraciones en dichos exones.

- Los pacientes con mutaciones que alteran el procesado del propéptido C-terminal han sido relacionadas con afectaciones predominantemente esqueléticas de la enfermedad.
- Mutaciones en diferentes regiones del gen pueden producir los mismos efectos globales.
- Mutaciones idénticas en diferentes regiones pueden implicar severidad diferente.
- Las formas leves, sin disección, suelen asociarse con mutaciones de los exones 59 a 65 e implican la introducción de nuevas cisteínas.

1.2.3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El SM fue incluido por primera vez en 1955 en una clasificación del tejido conectivo por Victor McKusick, como se ha dicho con anterioridad⁹, pero no fue hasta 1986 cuando un panel internacional de expertos²⁶ definió un conjunto de criterios clínicos (nosología de Berlín) para el diagnóstico de SM, con una modificación posterior en 1996²⁷ referida desde entonces como nosología de Gante. Esta última que incluyó la presencia de mutaciones en el gen FBN1, y con unos criterios más restrictivos que los de la nosología de Berlín, tuvo como objetivos disminuir el sobrediagnóstico del síndrome y facilitar mejores guías para diferenciarlo de otros síndromes que se superponen²⁸.

Los criterios de Gante (Tabla 1) se han utilizado para realizar el diagnóstico del SM con una altísima especificidad, al haberse detectado mutaciones en FBN1 hasta en el 97% de los pacientes que reúnen estos criterios²⁹. Pero el hecho de no tener en cuenta la dependencia de la edad en algunas de las manifestaciones clínicas, haciendo difícil el

diagnóstico en niños, o incluir algunas manifestaciones clínicas no específicas, ha hecho que esta clasificación también presente limitaciones.

Esto puede dar lugar a diagnosticar como SM de forma errónea a pacientes con síndrome de *ectopia lentis*, síndrome de prolapso de válvula mitral o el fenotipo MASS (M: afectación mitral consistente en la aparición de prolapso valvular, con diversos grados de regurgitación; A: los diámetros de la raíz aórtica pueden estar en los límites superiores de la normalidad para el tamaño del cuerpo, pero no hay progresión a aneurisma ni predisposición a la disección; S: estrías cutáneas; S: anomalías esqueléticas similares a las presentes en el SM).

También puede darse el caso contrario, que pacientes diagnosticados de *ectopia lentis* y dilatación aórtica sin suficientes manifestaciones esqueléticas no sean diagnosticados como SM.

Con el objeto de salvar estas limitaciones en la nosología de Gante, así como por la necesidad de definir mejor algunas categorías diagnósticas, identificar individuos que podrían presentar diagnósticos alternativos y para concretar guías de manejo para distintos grupos de pacientes, tales como los niños, que no cumplen criterios inicialmente pero pueden hacerlo en un futuro reciente, se ha propuesto una revisión de dicha nosología.

Un grupo internacional de expertos en el diagnóstico y manejo del SM convocado en Bruselas por la National Marfan Foundation (EEUU), ha definido y publicado recientemente la nosología de Gante revisada³⁰. Esta modificación está basada en la revisión crítica de amplias cohortes de pacientes publicadas, y las opiniones y la extensa experiencia de los miembros del grupo en la aplicación de los criterios clásicos, en el diagnóstico diferencial del SM y en la solidez y las limitaciones del estudio genético.

Tabla 1- Criterios diagnósticos de la nosología de Gante

Órgano/Sistema	Requisitos para la clasificación de criterio mayor	Requisitos para la afectación de órgano/sistema
Esquelético	Al menos 4 de los siguientes <ol style="list-style-type: none"> 1. Pectus carinatum 2. Pectus excavatum que requiere cirugía 3. Ratio entre segmentos reducido o ratio envergadura y estatura elevado (<1,05) 4. Signos del pulgar y muñeca positivos 5. Escoliosis (20°) o espondilolistesis 6. Extensión del codo reducida (<170°) 7. Desplazamiento medial del maléolo interno causando pie plano 8. Protrusión acetabular 	Al menos 2 hallazgos para criterio mayor, o una de esa lista y 2 de los siguientes criterios menores: <ol style="list-style-type: none"> 1. Pectus excavatum de moderada severidad 2. Hiperlaxitud articular 3. Paladar con arco pronunciado o aglomeración dental 4. Apariencia facial característica (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia, fisura palpebral baja)
Ocular	<i>Ectopia lentis</i>	Al menos 2 de los siguientes criterios menores: <ol style="list-style-type: none"> 1. Cornea anormalmente aplanada 2. Aumento de la longitud axial ocular 3. Hipoplasia del iris o del músculo ciliar, provocando miosis reducida
Cardiovascular	Al menos uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Dilatación de la aorta ascendente con o sin regurgitación, afectando a los senos de Valsalva 2. Disección de la aorta ascendente 	Al menos uno de los siguientes criterios menores: <ol style="list-style-type: none"> 1. Prolapso de la válvula mitral, con o sin regurgitación 2. Dilatación de la arteria pulmonar, en ausencia de estenosis u otra causa en individuos menores de 40 años 3. Calcificación del anillo mitral en menores de 40 años 4. Dilatación o disección de la aorta torácica descendente o abdominal en menores de 50 años
Pulmonar	Ninguno	Al menos uno de los siguientes criterios menores: <ol style="list-style-type: none"> 1. Neumotorax espontáneo 2. Bullas apicales
Tegumentos	Ninguno	Al menos uno de los siguientes criterios menores: <ol style="list-style-type: none"> 1. Estrías marcadas en ausencia de variaciones ponderales importantes, embarazo o estrés repetido 2. Hernia recurrente o incisional
Duramadre	Ectasia dural lumbosacra	Ninguna

Para el diagnóstico del SM en pacientes sin antecedentes familiares de enfermedad deben estar involucrados dos órganos/sistemas que reúnan criterios mayores y al menos la afectación de un tercer órgano/sistema. En pacientes con historia familiar de SMF solo se requiere un criterio mayor, con datos que sugieran afectación de un segundo sistema. (De Peape et al²⁷)

Las modificaciones que introducen estas guías son las siguientes:

- Se concede mayor valor a los hallazgos más importantes del SM como son el aneurisma o disección de la raíz aórtica y a la *ectopia lentis*, siendo suficiente la combinación de ambas para establecer el diagnóstico. El resto de manifestaciones oculares y cardiovasculares, así como los hallazgos de otros órganos o sistemas, contribuyen a un *score* sistémico (Tabla 2) que guía el diagnóstico cuando está presente la enfermedad aórtica pero no la *ectopia lentis*.
- Se le asigna un papel más importante al estudio genético molecular de FBN1 y de otros genes relevantes como el TGFBR1 y el TGFBR2. En la práctica diaria no se considera un requisito formal, ya que la carga económica es importante y no aporta un 100% de sensibilidad y especificidad, pero se considera adecuado realizarla cuando está disponible.

Tabla 2. Score de hallazgos Sistémicos

<ul style="list-style-type: none"> • Signo de la muñeca y el pulgar: 3 (Signo de la muñeca o el pulgar:1) • Pectus carinatum :2 (pectus excavatum o asimetría torácica: 1) • Deformidad del retropié: 2 (pie plano: 1) • Neumotorax: 2 • Ectasia Dural: 2 • Protrusion acetabular: 2 • SS/SI reducida y ratio brazo/estatura incrementada y escoliosis no severa:1 • Escoliosis o cifosis toracolumbar :1 • Reducción de la extensión del codo:1 • Hallazgos faciales (3/5): 1 (dolicocefalia, enoftalmos, fisura palpebral inclinada hacia abajo, hipoplasia malar, retrognatia) • Estrias cutáneas: 1 • Miopia > 3 dioptrias: 1 • Prolapso de la válvula mitral (todos los tipos): 1
<p>Total máximo: 20 puntos; puntuación de ≥ 7 indica afectación sistémica SS/SI: ratio segmento superior/inferior</p>

Aunque el diagnóstico de SM puede realizarse sin necesidad de un estudio genético, existen indicaciones para realizarlo¹⁹:

- En pacientes que no cumplen los criterios clínicos, en particular en pacientes con *ectopia lentis* aislada y pacientes con rasgos cardiovasculares sugestivos, con hallazgos esqueléticos o en casos esporádicos en gente joven.
 - Es muy útil en familiares (niños) de pacientes afectados para saber si ellos han heredado la mutación de sus padres y seguir controles periódicos.
 - En pacientes en los que el diagnóstico genético pueda influir su estilo de vida, como los deportistas, o pueda influir en la iniciación del tratamiento o la programación de controles y seguimiento clínico.
 - Se utiliza en el diagnóstico prenatal, analizando el ADN extraído de células fetales obtenidas de las vellosidades coriónicas entre la 10 y 12 semanas de gestación.
 - En el diagnóstico preimplantacional, en tratamientos de fecundación in vitro, estudiando si los embriones son portadores o no de la mutación patogénica e implantando en el útero los que no la tengan presente.
- Algunas de las manifestaciones del SM menos específicas pierden importancia en la evaluación diagnóstica como ocurre con la hiperlaxitud articular, el pectus excavatum, estrías cutáneas, pie plano, etc.
 - Los nuevos criterios formalizan el concepto de la necesidad de consideraciones diagnósticas y pruebas adicionales si los pacientes reúnen suficientes criterios de SM pero muestran hallazgos inesperados, sobre todo ante la posibilidad de un diagnóstico alternativo específico que nos hiciera cambiar la forma de abordaje, tales como el síndrome de Shprintzen-Goldberg (SSG), Loeys-Dietz (SLD), la forma vascular del síndrome de Ehlers-Danlos (SEDv), enfermedad no específica del tejido conectivo y el llamado “SM potencial”.

1.2.3.1 Nuevos criterios diagnósticos

En la nosología revisada en el año 2010, los nuevos criterios diagnósticos se han definido para un paciente índice esporádico o para un paciente con historia familiar positiva (Tabla 3).

A. En ausencia de historia familiar de SM, el diagnóstico puede establecerse en cuatro supuestos distintos:

1. La presencia de disección o dilatación de la raíz aórtica ($Z\text{-score} \geq 2$, ajustado a edad y superficie corporal)³¹ y *ectopia lentis* diagnóstica SM, independientemente de la existencia de hallazgos sistémicos, salvo cuando estos sean indicativos de SSG, SLD o SEDv

Tabla 3. Criterios de Gante revisados para el diagnóstico de SM

En ausencia de historia familiar de SM
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ao ($Z \geq 2$) y EL = SM^a 2. Ao ($Z \geq 2$) y mutación FBN1 = SM 3. Ao ($Z \geq 2$) y score sistémico (≥ 7 puntos) = SM^a 4. EL y FBN1 identificada en individuos con aneurisma aórtico = SM <ul style="list-style-type: none"> • EL con o sin score sistémico, sin mutación en FBN1, o con mutación FBN1 no relacionada con aneurisma/disección aórtica = SEL • Ao ($Z \geq 2$) y score sistémico ($Z \geq 5$) sin EL = MASS • PVM y Ao ($Z < 2$) y score sistémico (< 5) sin EL = SPVM
En presencia de historia familiar (HF) de SM
<ol style="list-style-type: none"> 5. EL y HF de SMF = SM 6. Score sistémico ≥ 7 puntos y HF de SM = SM 7. Ao ($Z \geq 2$ en mayores de 20 años, $Z \geq 3$ en menores de 20 años) e HF de SM = SM
<p>Ao: diámetro aórtico en senos de Valsalva (indicado por Z- score) o disección Mutación FBN1: mutación en fibrilina 1 EL: ectopia lentis MASS: fenotipo con miopía, prolapso mitral, dilatación limítrofe de raíz de aórtica ($Z < 2$), estrías y hallazgos esqueléticos PVM: prolapso de válvula mitral SEL: síndrome de ectopia lentis SMF: indica síndrome de Marfan SPVM: síndrome de prolapso de válvula mitral Z: Z-score</p> <p>^a Advertencia: descartar síndrome de Shprintzen-Goldberg, síndrome de Loeys-Dietz o Ehlers-Danlos tipo vascular y tras estudio de mutaciones en TGFBR1/2, COL3A1 y bioquímica de colágeno</p>

2. La presencia de disección o dilatación ($Z\text{-score} \geq 2$) y la identificación de una mutación casual en FBN1 es suficiente para establecer el diagnóstico, aún en ausencia de *ectopia lentis*.
3. En presencia de disección o dilatación ($Z\text{-score} \geq 2$), sin *ectopia lentis* y ausencia o desconocimiento de mutaciones en FBN1, puede establecerse el diagnóstico de SM cuando existan suficientes hallazgos sistémicos (≥ 7 puntos), aunque se deben excluir en este caso la posibilidad de SSG, SLD o SEDv con los estudios correspondientes.
4. En presencia de *ectopia lentis* pero sin dilatación/disección aórtica, la identificación de una mutación en FBN1 previamente asociada a enfermedad aórtica permite confirmar el SM. Si la mutación en FBN1 no está asociada a enfermedad cardiovascular el paciente sería clasificado como síndrome de *ectopia lentis*.

B. En caso de individuos con historia familiar de SM, el diagnóstico puede ser establecido por la presencia de *ectopia lentis*, un score sistémico ≥ 7 puntos o la presencia de dilatación de la raíz aórtica ($Z \geq 2$ en adultos ≥ 20 años, o $Z \geq 3$ en individuos < 20 años)

Además de los supuestos previos se consideran dos nuevas situaciones en menores de 20 años. Primero, el “trastorno inespecífico del tejido conectivo” para los casos con insuficientes hallazgos sistémicos (< 7) y/o dimensiones limítrofes de la raíz aórtica ($Z < 3$), sin mutación de FBN1. En segundo lugar, el término “SM potencial”, se aplicaría en los casos, esporádicos o familiares, con mutación identificada en FBN1 pero dimensiones que no alcanzan un Z score de 3.

En adultos se definen además 3 categorías alternativas: síndrome de *ectopia lentis* (SEL), síndrome de prolapso de válvula mitral (SPVM) y el fenotipo MASS.

Por último algunos pacientes son difíciles de clasificar debido a la superposición de fenotipos en distintas entidades.

1.2.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen enfermedades y síndromes en los que se reconocen manifestaciones clínicas que se superponen con el SM. 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 presentados de forma aislada. (Tabla 4 a y b)

Tabla 4a. Diagnóstico diferencial del SM³²

Enfermedades por defecto FBN1- cromosoma 15	Enfermedades por defecto FBN2- Cromosoma 15	Enfermedades metabólicas	Otras
Subluxación del cristalino familiar Dilatación /disección aórtica familiar aislada Fenotipo MASS Craneosinostosis marfanoide	Aracnodactilia contractural congénita	Homocistinuria	Hábito marfanoide familiar Enfermedad congénita familiar Síndrome prolapso mitral familiar Síndrome Stickler

Tabla 4b. Diagnóstico diferencial del SM³³

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	
Aneurismas de la aorta torácica sindrómicos	<p>No fibrilinopatías</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Loeys-Dietz • Síndrome de Ehler-Danlos tipo IV • Síndrome de Turner • Síndrome de Beals • Síndrome de Alagille • Enfermedad poliquística renal autosómica dominante <p>Fibrilinopatías</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Shprintzen-Goldberg • Síndrome de Weill-Marchesani • Fenotipo MASS
Aneurismas de la aorta torácica familiares no sindrómicos (FTAAD)	Locis TAAD1, TAAD2, TAAD3, TAAD4, TAAD5, FAA1 y TAAD-asociado a ductus arterioso persistente Valvula aórtica bicúspide

TAA: aneurisma de aorta torácico

1. **Síndrome de prolapso de válvula mitral o síndrome de Barlow³⁴**: (con afectación esquelética o sin ella). Puede acompañarse de comunicación interauricular y malformaciones esqueléticas torácicas y escoliosis
2. **Características esqueléticas aisladas que predominan en el SM**
3. ***Ectopia lentis familiar*³⁵**: se encuentran algunas manifestaciones esqueléticas típicas del SM e incluso mutaciones en el gen de la fibrilina 1, pero este síndrome se caracteriza por la ausencia de enfermedad aórtica. Es difícil de realizar el diagnóstico diferencial en sujetos jóvenes con SM en desarrollo y en ausencia de un familiar afectado. La presencia de aneurisma aórtico o historia familiar de enfermedad aórtica, o la identificación de mutaciones en el gen de FBN1 previamente asociado a aneurisma aórtico, es suficiente para cambiar el diagnóstico a SM. Para asegurarse de que no haya errores dependientes del crecimiento, no debe realizarse el diagnóstico de *ectopia lentis* familiar en menores de 20 años. Es una alteración genéticamente heterogénea, con herencia autosómica dominante, causada por mutaciones en el gen de la fibrilina 1 y por mutaciones recesivas en LTBP2 y ADAMSTL4.
4. **Síndrome de Shprintzen-Goldberg³⁶**: se caracteriza por un hábito marfanoide, con anomalías craneofaciales (craneosinostosis, rasgos faciales dismórficos característicos), esqueléticos y cardiovasculares, y dificultades de aprendizaje. Se presenta de forma esporádica y algunos de estos pacientes presentan mutaciones en el gen de la fibrilina-1
5. **Fenotipo MASS³⁷**: El término se acuñó para denominar a los pacientes con un trastorno sistémico del tejido conectivo que no cumplía los criterios diagnósticos de otros síndromes conocidos, especialmente del SM con el que comparte muchas de sus manifestaciones fenotípicas. Está producida por una mutación en

el gen de la fibrilina y se caracteriza por la presencia de miopía, prolapso de la válvula mitral, dilatación aórtica (leve y no progresiva) y anomalías en el tejido cutáneo y musculoesquelético. Al menos dos sistemas deben estar afectados para establecer el diagnóstico.

6. **Síndrome de Loeys-Dietz**^{37, 38, 39}: es una enfermedad autosómica dominante resultado de una mutación en alguno de los genes que codifican para el receptor del factor de crecimiento transformante β (TGFB1 o TGFB2). Se pueden distinguir dos variantes fenotípicas (Tabla 5)

Tabla 5. Síndrome de Loeys-Dietz³⁴

	Loeys-Dietz tipo I	Loeys-Dietz tipo II
Fenotipo	Hipertelorismo Craneosinostosis Úvula bífida/paladar hendido Tortuosidad arterial y aneurismas	Sin otras anomalías craneofaciales, excepto úvula bífida Similar al síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV
Genes mutados	TGFB1 y TGFB2	TGFB1 y TGFB2
Prevalencia	Desconocida	Desconocida
Pronóstico	Mediana de supervivencia, 37 años. Fallecimiento a la edad media de 26 años	Mediana de supervivencia, 37 años. Fallecimiento a la edad media de 26 años

Los aneurismas de aorta son muy frecuentes (98%) aparecen a edades tempranas y se caracterizan por un alto riesgo de disección y/o rotura, incluso con diámetros $<5 \text{ cm}$ ^{34, 38}. Hasta el 53% de los pacientes desarrollan aneurismas en otras localizaciones. En general los pacientes con manifestaciones craneofaciales más severas presentan una enfermedad arterial más agresiva. Con respecto a las manifestaciones esqueléticas suelen presentar las mismas que el SM añadiendo la posible presencia de malformaciones en los pies tipo pies zambos⁴⁰.



Fig. 13. Pies zambos en síndrome de Loeys Dietz

7. **Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV**^{33, 38, 40}: es producido por una mutación en el gen que codifica para el colágeno tipo 3 (COL3A1) y se transmite de forma autosómica dominante. Se caracteriza por una fragilidad vascular y visceral extrema, que puede conducir a roturas vasculares y viscerales espontáneas o ante mínimos traumatismos. Otras manifestaciones de la enfermedad, como la hiperlaxitud cutánea y articular, son menos marcadas que en los otros subtipos. La mayor parte de las muertes se producen por roturas vasculares.
8. **Aracnodactilia contractural congénita o síndrome de Beals**^{34, 41}: es debido a mutaciones en el gen de la fibrilina 2 (FBN2), heredadas de modo autosómico dominante. A pesar de que el fenotipo puede ser similar al del SM, se diferencia por la aparición de contracturas en flexión múltiples, aracnodactilias, cifoescoliosis grave, pabellones auriculares anormales e hipoplasia muscular. Se asocia a elongación aórtica y aneurisma de aorta torácica, pero no se ha documentado progresión hacia la disección de ésta.
9. **Homocistinuria**⁴²: Es una enfermedad con herencia autosómica recesiva, producida por un déficit de cistationin-beta-sintetasa. Es típico presentar un gran crecimiento de los huesos largos, con altura elevada y ectopia lentis aunque sin afectación de la aorta. Pueden presentar retraso mental,

predisposición al tromboembolismo y aterosclerosis coronaria. El diagnóstico se realiza buscando altas concentraciones en plasma de homocisteína o con el test de nitroprusiato en orina.

10. Síndrome de Stickler⁴³: enfermedad genética del tejido conectivo de carácter progresivo. Se han encontrado hasta ahora 3 genes que participan en el desarrollo del síndrome: COL2A1, COL11A1 y COL12A1; el primero representa la mayoría de los casos (75%) y los afectados muestran síntomas articulares, auditivos y oculares, al igual que los que tienen mutación en el gen COL11A1. Los defectos visuales en ambos pueden ser: degeneración vítrea, desprendimiento de retina, miopía, glaucoma de ángulo abierto, cataratas precoces, pero no incluye la subluxación de cristalino. Sin embargo, el tercer gen es una variación del síndrome que también recibe el nombre de afectación oto-espondilo-metafisaria, porque incluye solamente a las articulaciones y a la audición sin afectación visual.

11. Aneurismas de la aorta torácica familiares no sindrómicos (FTAAD):

La mayoría de los aneurismas aórtico torácicos (AAT) y disecciones aórticas familiares se producen en pacientes que no pueden encuadrarse en ninguno de los síndromes descritos anteriormente (Tabla 4b). En general, en estos pacientes las complicaciones (rotura o disección) se dan a edades más tempranas (56,8 años) en comparación con los pacientes con aneurismas espontáneos (64,3 años) aunque sin alcanzar la precocidad de los AAT sindrómicos^{33, 44}. Desde el punto de vista genético, los FTAAD presentan una marcada heterogeneidad, habiéndose identificado hasta el momento 7 locis diferentes: TAAD1, TAAD2, TAAD3, TAAD4, TAAD5, FAA1 y TAAD-asociado a ductus arterioso persistente³⁷. El patrón de herencia es autosómico dominante con penetrancia

incompleta. La heterogeneidad genética es un inconveniente para su diagnóstico, y hoy en día, los genes ya descubiertos explican solo el 20% del total de los FTAAD.

1.2.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas que presentan los pacientes con SM son muy variados, y pueden darse desde el nacimiento o ir apareciendo a lo largo de la vida. La sospecha diagnóstica se suele basar en los hallazgos físicos.

Existen tres formas de presentación relacionadas estrechamente con la edad:

Marfan neonatal: se trata de la variante menos frecuente y más grave de la enfermedad. La causa de muerte en estos pacientes son las alteraciones valvulares que presentan, a diferencia de otras edades en las que predomina la afectación aórtica. Suelen morir durante el primer año de vida por insuficiencia cardíaca^{45, 46}.

Marfan Infantil: lo describe Oliva P³² tras la revisión de varios estudios describiendo una edad media de aparición de 11,4 años en los casos esporádicos y de 7,3 en los casos familiares⁴⁷. La edad de aparición de las lesiones extracardiacas en niños se describe en la Tabla 6.

Tabla 6. Edad de aparición de las lesiones extracardiacas en niños

Alteraciones esqueléticas
• Aracnodactilia: desde recién nacido
• Pie plano: desde 2-3 años
• Alteraciones faciales: desde los 3-4 años
• Paladar ojival: desde 3-4 años
• Escoliosis: - Edad menor: 14 meses - Edad media: 7 años - Edad más frecuente: 10-14 años
• Deformidad tórax: - Edad menor: 18 meses - Edad máxima: pubertad
• Ectopia lentis: desde los 6 a 14 años
• Miopía severa : desde los 10 años
• Estrías: desde los 11 a los 14 años

La dilatación de aorta se presenta a una edad media de 11 años y como manifestación asociada presenta retardo de la marcha y trastorno del aprendizaje.

Marfan clásico: esta forma es la más frecuente y reconocida y se presenta en niños, adolescentes y adultos. Sus manifestaciones se recogen en los criterios revisados de Gante³⁰ anteriormente descritos.

1.2.6 ÓRGANOS Y SISTEMAS COMPROMETIDOS

A. Sistema musculoesquelético

Las alteraciones esqueléticas son las más frecuentes y precoces y pueden aparecer desde el nacimiento, o lo más común, desarrollarse durante la infancia. Son las que establecen la sospecha de enfermedad. Son progresivas con la edad y se completan en la adolescencia.

A continuación se detallan las manifestaciones más importantes:

A. 1. Características que determinan el fenotipo

- Talla alta con mayor envergadura o dollicostenomelia, representada por la mayor magnitud del segmento pubis-talón con relación al segmento pubis-occipucio, y por el índice brazada/talla mayor a 1,05.
- Extremidades desproporcionadamente largas con respecto al tronco.
- Aracnodactilia, (Fig. 15)
- Hiper movilidad articular en relación con una hiperlaxitud y escasa masa muscular, presentando hipotonía.

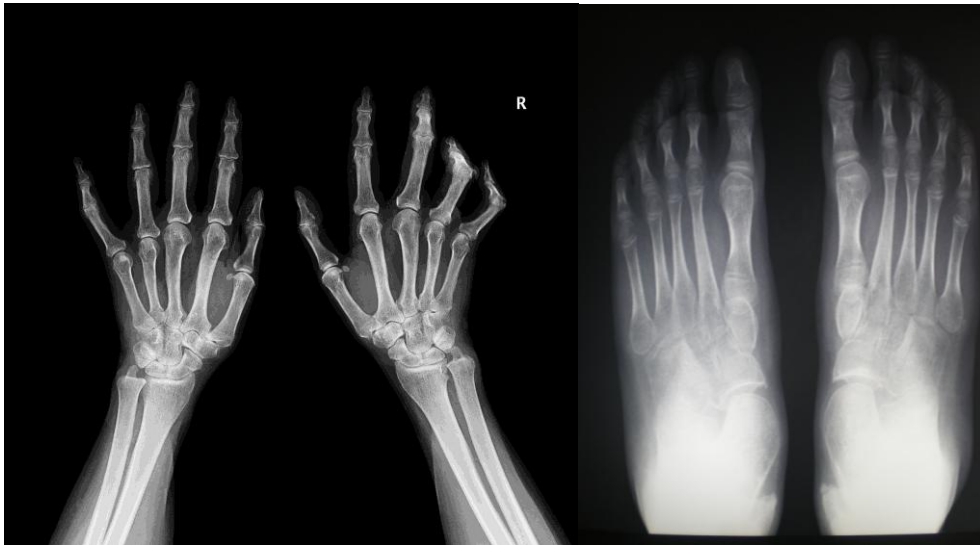


Fig 15. Aracnodactilia en manos y pies

- La combinación de crecimiento excesivo de huesos y laxitud articular genera los siguientes signos clínicos, el *signo “del pulgar” o de Steinberg*, que es positivo cuando el pulgar se opone completamente dentro de la mano cerrada y se proyecta más allá del borde cubital, y por otro lado el *signo “de la muñeca” o de Walker-Murdoch*, que es positivo si la falange distal del primer y quinto dedo de una mano, se superponen 1-2 centímetros al colocarse rodeando la muñeca. (Fig. 16 a y b). El signo del pulgar puede ser negativo en un alto porcentaje de casos con SM y suele ser positivo en el síndrome de Ehlers Danlos, en el 1,1% de niños sanos de raza blanca y en el 2,7% de niños de raza negra⁴⁸. El signo de la muñeca es más frecuente que el signo del pulgar y tiene menos falsos positivos que éste⁴⁹

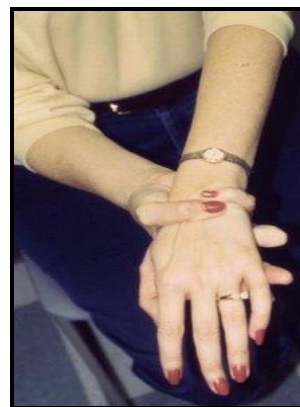


Fig 16 a y b. Signo del pulgar y de la muñeca

- Los rasgos faciales incluyen una cara larga y estrecha con los ojos hundidos (enofthalmos), baja inclinación de las fisuras palpebrales, huesos planos a nivel de la mejilla (hipoplasia malar), y se observa micrognatia y retrognatia. El paladar puede ser arqueado y estrecho (ojival) y a menudo se asocia con desplazamiento de los dientes lo que puede requerir como tratamiento el uso de ortodoncia dentaria o un expansor palatino.

Es importante señalar que los individuos con el SM no son necesariamente altos para los estándares de la población, sino que son más altos que lo que estaría previsto teniendo en cuenta sus antecedentes genéticos⁵⁰.

A. 2. Deformidad de la columna

La escoliosis afecta al 62% de los pacientes con SM y progresa rápidamente durante los períodos de crecimiento, provocando una deformidad importante, dolor y problemas ventilatorios de tipo restrictivo⁵¹. Solo un 12 a 21% requieren algún tipo de intervención terapéutica quirúrgica⁵², dado el alto porcentaje de fracasos y complicaciones que se han notificado en este tipo de intervenciones si las comparamos con la población con escoliosis idiopática⁵³. Se inicia entre la primera y segunda décadas de la vida e incluso más tardíamente. El tipo de escoliosis más frecuente es el de doble curvatura (torácica derecha y lumbar izquierda), que se da en 50% de casos (Fig. 17), seguida por la curvatura torácica derecha en 30% de casos⁵⁴. En el SM las curvas progresan más rápidamente que en la escoliosis idiopática y se vuelven estables al llegar a la edad adulta sólo si la curva al llegar a esa edad es menor de 30 grados⁵³.

La escoliosis ocasionalmente aparece junto a cifosis que no suele ser estructurada, es decir, suelen ser actitudes cifóticas relacionadas con hipotonía de la musculatura de la columna.

La estabilización quirúrgica suele ser necesaria a partir de curvas entre 40 -50 grados sobre todo si van unidas a clínica dolorosa y restricciones respiratorias.



Fig 17. Típico patrón escoliótico en pacientes con SM, doble curva, torácica derecha y lumbar izquierda

Pero la escoliosis no es la única deformidad en la columna de estos pacientes. Se describen alteraciones de los distintos componentes vertebrales tales como pedículos estrechos, apófisis transversas anchas (megapófisis), distancia interpedicular más amplia, vértebras festoneadas (scalloping) y anomalías de transición⁵⁵.

Se observan también con alta frecuencia espondilolistesis.

A. 3. Pectus excavatum y carinatum

Es el hundimiento o la protrusión hacia afuera del esternón respectivamente. Se cree que es generado por el sobrecrecimiento de las costillas hacia el interior de la cavidad torácica (excavatum) o hacia el exterior (carinatum). El pectus excavatum se aprecia en

dos tercios de los pacientes con SM y puede llegar a ser grave provocando afectación cardiaca o respiratoria con déficit ventilatorio restrictivo, siendo necesaria una cirugía terapéutica y no solo estética⁵⁶ (Fig 18). El pectus carinatum salvo por la estética, no genera ningún tipo de complicaciones ni afectación aunque es más específico de SM que el excavatum.

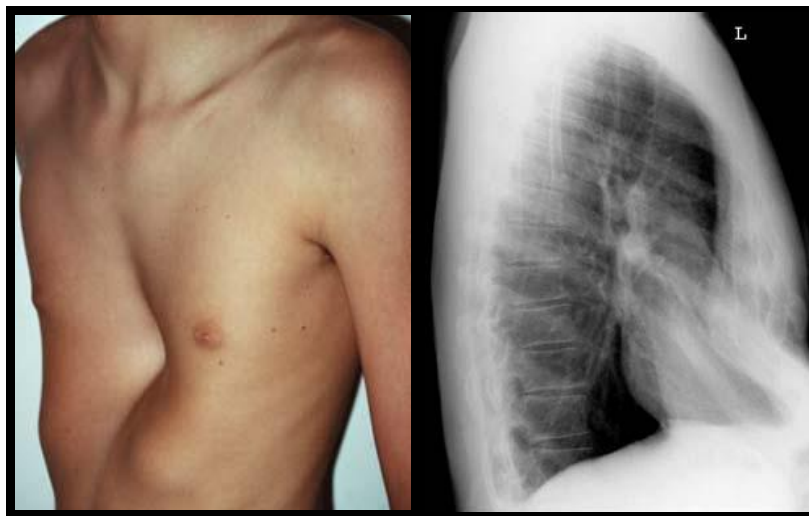


Fig 18. Pectus excavatum. Proyección radiológica lateral de parrilla costal

A. 4. Protrusión acetabular

Es un hallazgo común en el SM⁵⁷ y uno de los criterios mayores de la nosología de Gante. La prevalencia y la severidad no aumentan después de la madurez esquelética. Se observa una incidencia del 31%⁵⁷. El acetábulo puede ser anormalmente profundo y mostrar una erosión acelerada (Fig. 19). Los criterios radiológicos que la definen son, medición del ángulo que se forma desde el centro de la cabeza femoral al borde del acetábulo, que sea mayor de 40°, colapso de la imagen de gota o signo de la lágrima, y pelvis invadida por el acetábulo más allá de la línea ilioisquiática⁵⁸ (Tabla 7). Existen muchas teorías sobre la causa, como es la de la osificación anormal del cartílago trirradiado o la existencia de una variación genética propia del síndrome. Es necesario monitorizar la cadera entre los 8 y 13 años mediante exploración clínica y radiológica

al igual que se monitoriza la escoliosis ya que normalmente suele ser asintomática o simplemente se evidencia una limitación a las rotaciones de caderas⁵⁷.

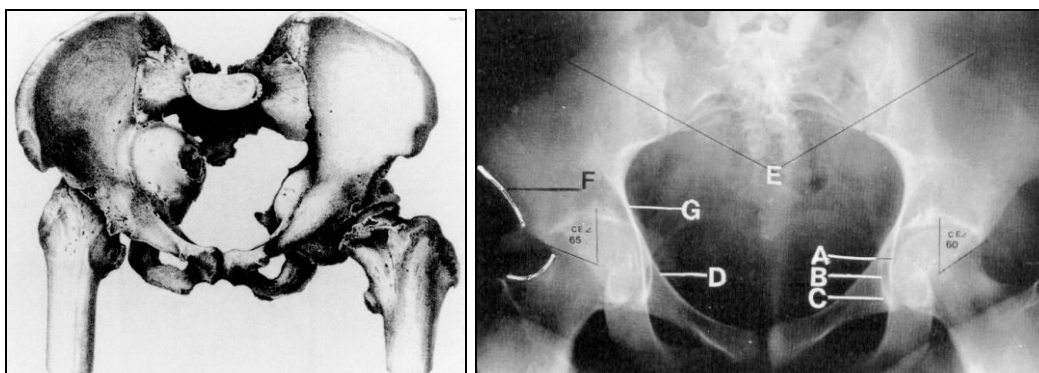


Fig 19. Protrusión acetabular. A: línea ilioisquiática o de Kohler. B: línea acetabular que representa el área subcondral de la superficie semilunar del acetábulo. C: gota o lágrima. D: línea ileopectínea. E: Alas iliacas. F: Línea Brailsford. G: segmento arqueado de la línea ileopectínea

Tabla 7. Parámetros radiológicos en la protrusión acetabular

<ul style="list-style-type: none"> • Distancia de la cabeza femoral a la línea ilioisquiática • Ángulo de Wiberg $> 40^\circ$ • Signo de la gota que cruza la línea ilioisquiática • Línea acetabular que cruza la línea de Kohler • Acetábulo que cruza la línea ileopectínea

A. 5. Pies Planos

El pie plano valgo es la patología del pie que se evidencia con más frecuencia en los pacientes con SM y se relaciona con el incremento de la laxitud ligamentaria generada por la patología del tejido conectivo, siendo su incidencia del 25,2%⁵⁹. También se ve con menor frecuencia pies cavos.

La intervención quirúrgica rara vez se indica, únicamente en pies planos dolorosos o en los que generan una desestructuración de la marcha produciendo dolor en rodillas y caderas, cansancio o calambres musculares.

A. 6. Densidad mineral ósea

Aunque algunas investigaciones reportan la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en estos pacientes, el significado de los hallazgos en relación con el riesgo de sufrir fracturas es incierto⁶⁰. No existe asociación entre la DMO y la presencia de escoliosis. Kohlmeier⁶¹, ha postulado que la fibrilina anormal de estos pacientes, puede afectar a las propiedades biomecánicas del hueso al interferir con la distribución de la mecánica, induciendo la deformación del esqueleto durante el desarrollo, o creando una alteración de la mineralización de la matriz ósea. La mayoría de los estudios demuestran una osteopenia en estos pacientes, pero algunos también han encontrado osteoporosis⁶².

A. 7. Desarrollo muscular

Se observa hipotonía y miopatía. El músculo de los pacientes con SM se caracteriza por la variación en el tamaño de las fibras, infiltración grasa y la excesiva matriz celular entre las fibras⁵³. La debilidad y la laxitud de los músculos, tendones, capsulas articulares, ligamentos y aponeurosis genera entre otros genu recurvatum, hiperextensibilidad articular, pies planos y luxaciones. Por el contrario en algunas articulaciones proximales puede haber contracturas con reducción de la movilidad como ocurre con relativa frecuencia en el codo, como resultado de contracturas congénitas de las articulaciones.

B. Sistema cardiovascular

Las lesiones cardiovasculares determinan el pronóstico del SM, ya que son las que ocasionan la mayor mortalidad, constituyendo hace pocos años, la causa de

fallecimiento del 70 al 95% de los casos^{63, 64}, antes de que se practicara la cirugía profiláctica de la dilatación de aorta.

La incidencia de lesiones cardiovasculares depende de la edad, 40-80% en niños y 80-100% en adultos³².

La afectación típica de la aorta en el SM consiste en la progresiva dilatación de la raíz, comenzando a nivel de los senos de Valsalva, aunque puede extenderse a otros segmentos (Fig. 20). El aneurisma de aorta ascendente puede ocasionar disección, rotura aórtica aguda o insuficiencia aórtica⁶⁵. La dilatación se acelera con el estrés físico o emocional y con el embarazo.

Otras patologías que se presentan con alta prevalencia son el prolapso valvular mitral, con o sin insuficiencia, la persistencia del foramen oval permeable, la dilatación y/o disección de la aorta torácica descendente o abdominal⁶⁶ y en menor medida la dilatación de la arteria pulmonar habiendo salido de los criterios diagnósticos en la última revisión realizada.

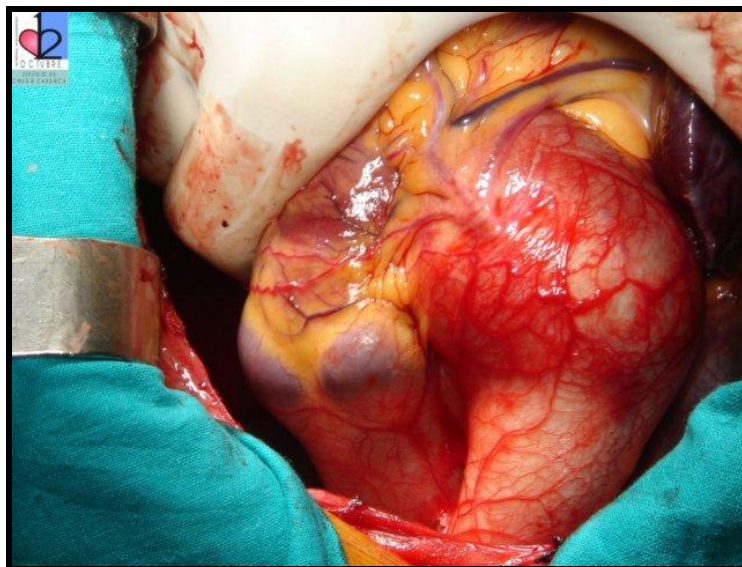


Fig 20. Paciente con SM observándose gran dilatación de los senos de Valsalva de la arteria pulmonar, además de la aneurictasia aórtica (dilatación de la raíz y senos de Valsalva). La arteria coronaria derecha (ostium) se observa bastante desplazada.

El examen histológico revela la fragmentación de las fibras elásticas, la pérdida de contenido de elastina, y la acumulación de componentes de la matriz amorfa en la media de la aorta^{67, 68}.

Las cuestiones claves con respecto al seguimiento, actitud terapéutica farmacológica y quirúrgica de las patologías más frecuentes en el sistema cardiovascular se reflejan en la tabla 8.

Tabla 8. Cuestiones claves en el manejo cardiovascular

- La terapia con fármacos betabloqueantes debe aplicarse sin tener en cuenta la edad del paciente, si existe dilatación de aorta, pero el tratamiento profiláctico puede ser más efectivo en pacientes con un diámetro de aorta menor de 4 cm⁶⁹
- Otros fármacos antihipertensivos como calcioantagonistas o IECAS también han objetivado un efecto similar o incluso superior al de los betabloqueantes⁷⁰
- Habashi et al⁷¹ han demostrado en ratones con mutación de la fibrilina 1 que el losartán (un antagonista de los receptores de la angiotensina II) puede prevenir la progresión de la dilatación de aorta y otras alteraciones propias del SM⁷²
- Los factores de riesgo para la disección de aorta incluyen el diámetro aórtico mayor de 5 cm, dilatación de aorta que se extiende más allá de los senos de Valsalva, ritmo rápido de dilatación (>5% por año, o 1,5 mm/año en adulto) e historia familiar de disección de aorta
- Realizar por lo menos una evaluación anual que debe incluir, historia clínica y ecocardiografía. En niños se recomienda realizarla a intervalos de 6 a 12 meses; la frecuencia depende del diámetro de la aorta (en relación al área de superficie corporal)
- La cirugía profiláctica del arco aórtico se debe considerar cuando el diámetro de la aorta y los senos de Valsalva excedan los 5 cm.
- En el embarazo hay un incremento del riesgo de disección de aorta si el diámetro aórtico excede los 4 cm. Es necesaria la monitorización cardiovascular durante el embarazo y el puerperio¹⁷

También se han visto lesiones vasculares en otros órganos como a nivel cerebral donde se han descrito hemorragias subaracnoideas espontáneas secundarias a roturas de aneurismas⁷³.

C. Sistema ocular

Las manifestaciones oculares del SM incluyen la *ectopia lentis* (40-56%), miopía (28%) y el desprendimiento de retina (0,78%)^{74, 75}. Se puede ver luxación del cristalino en la cámara anterior mediante el estudio con lámpara de hendidura después de dilatación

pupilar. La subluxación normalmente se desarrolla en la infancia, pero puede aparecer por primera vez en la segunda década⁷⁶ (figura 21a).

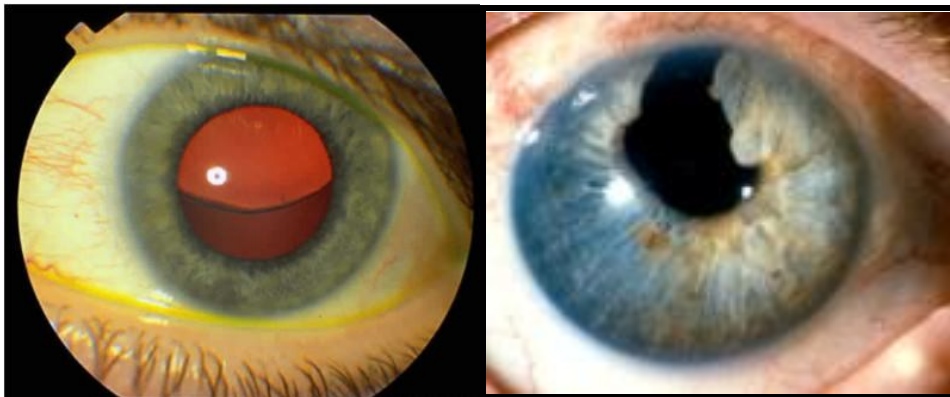


Fig 21. a) Subluxación de cristalino en paciente con SM. b) Coloboma de iris

La miopía se asocia con un incremento de la longitud del globo ocular y un aumento del riesgo de desprendimiento de retina e igualmente existe mayor riesgo de glaucoma y catarata temprana.

La detección precoz y la corrección del defecto refractivo evitan la ambliopía. La corrección después de la edad de 12 años, es poco probable que restaure la agudeza visual y, en todo caso, requiere la valoración de un oftalmólogo con experiencia.

Con frecuencia los problemas oculares son controlados adecuadamente solo con gafas pero la lensectomía vítrea con láser de forma profiláctica puede prevenir el desprendimiento de retina y puede ser eficaz en la mejoría de la agudeza visual en algunos pacientes⁷⁷.

Otros rasgos oculares que pueden estar presentes son las escleras azuladas y el coloboma del iris (Figura 21b)

D. Sistema respiratorio

Además de lo referido anteriormente con respecto al pectus excavatum y carinatum, los pacientes con SM pueden sufrir neumotórax espontáneos (4-11%) y pueden ir asociados a bullas apicales⁷⁸. La recurrencia es común y por eso a veces es necesario realizar una

pleurodesis química o quirúrgica o incluso la extirpación quirúrgica de las bullas pulmonares.

Los pacientes con SM presentan un aumento del volumen pulmonar total y residual y una menor absorción máxima de oxígeno, con reducción de la capacidad aeróbica⁷⁹.

Los pacientes adultos tienen tendencia al colapso de las vías aéreas superiores durante el sueño, presentando apnea obstructiva del sueño. Esto está asociado a las anomalías de estructuras craneofaciales y puede contribuir a la somnolencia diurna, en ocasiones atribuida al tratamiento con betabloqueantes⁸⁰.

E. **Piel y tegumentos**

Numerosos signos cutáneos se han descrito en la literatura pero sólo las estrías atróficas (hombros, pecho, flancos, caderas y glúteos) no relacionadas con cambios bruscos de peso ni embarazo y las hernias incisionales o recurrentes se describen en los criterios de Gante⁸¹. Otros hallazgos en la piel son cicatrices anormales, cambios en la pigmentación, cutis laxo y un anormal acúmulo graso en determinadas zonas como en la región posterior cervical y a nivel abdominal (Fig. 22).

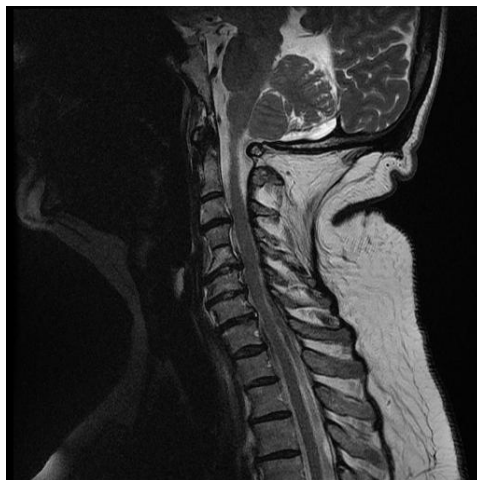


Fig. 22. RMN de columna cervical donde además de la existencia de una anomalía ósea consistente en la fusión de C3 y C4 y protrusiones discales C4-C5, C5-C6 y C6-C7, se puede observar un anormal acúmulo de pániculo adiposo en una paciente con SMF no obesa.

1. 3. ECTASIA DURAL

La Ectasia Dural (ED) se define por Anh et al⁸², como “*el ensanchamiento o dilatación del saco dural que rodea la médula espinal, con un aumento del volumen mayor de dos desviaciones estándar por encima de la media de la población sana.*” Está presente en trastornos del tejido conectivo y entre el 60-92% de los pacientes con SM. El mismo autor define su presencia en términos radiológicos mediante criterios mayores: dilatación del saco dural en su diámetro anteroposterior en el plano sagital por debajo de S₁, mayor que por encima de L₄ o presencia de meningocele anterior, y como criterios menores, la presencia de la envoltura de la raíz nerviosa en L₅ > 6,5 mm y scalloping en S₁ > 3,5 mm⁸³. Los pacientes que tienen uno de los dos criterios mayores se considera que tienen ED y sin embargo se necesita la presencia de los dos criterios menores para considerar la existencia de la ED (Tabla 9).

Tabla 9. Criterios radiológicos (RMN y TC) de ED en el SM

Presencia de Ectasia Dural	Presencia de un criterio mayor o presencia de ambos criterios menores
Criterios Mayores	Ancho del saco dural sagital en S ₁ o por debajo mayor que la anchura del saco dural por encima de L ₄
	Presencia de meningocele anterior
Criterios menores	Envoltura de la raíz nerviosa en L ₅ > 6,5mm de diámetro
	Scalloping en S ₁ > 3,5 mm

Fattori et al⁸⁴, clasificaron la ED en varios grados según los hallazgos radiológicos de la RMN (Tabla 10)

Tabla 10. Clasificación de los grados de ED por RMN según Fattori^{84, 85}

Grado	Saco Dural	Características
0	Normal	Saco dural rectilíneo y regular
1	ED leve	Abombamiento del saco dural y la falta de grasa epidural a nivel de la pared posterior de un cuerpo vertebral, presencia de pequeños quistes radiculares, o ambas características
2	ED moderada	Abombamiento del saco dural y la falta de grasa epidural a nivel de la pared posterior de dos o más cuerpos vertebrales y presencia de quiste radicular grande
3	ED severa	Presencia de meningocele anterior sacro

Actualmente la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) son consideradas las técnicas de elección para el diagnóstico de la ED por la claridad con que muestran la extensión del saco dural y la erosión ósea.

Aunque la ED puede aparecer a lo largo de todo el canal medular es más frecuente encontrarla a nivel de L₅, S₁ y S₂, donde la presión hidrostática del líquido cefalorraquídeo es mayor⁸⁶.

Otros trastornos del tejido conectivo en los que puede aparecer la ED son el síndrome de Ehler-Danlos⁸⁷, neurofibromatosis tipo I⁸⁸ y la espondilitis anquilosante⁸⁹.

Se consideraba como un criterio mayor específico dentro de la nosología de Gante ya que es la segunda manifestación más común en el SM después de la afectación cardiovascular⁹⁰, hasta el año 2010 cuando se han redefinido dichos criterios, como hemos expuesto anteriormente³⁰, donde la ED y otras manifestaciones esqueléticas, forman parte de un “*score sistémico*” en el que se puntúa de 1 a 3 según su especificidad (Tabla 2)

Se cree que es el déficit de fibrilina 1 lo que la produce, pero no es la única causa. En modelos de ratones con fenotipo Marfan, se ha evidenciado que la deficiencia de fibrilina 1 en el tejido conectivo perturba la homeostasis de éste, produciéndose una elastolisis, inflamación y destrucción del tejido conectivo⁹¹. Este estudio concluye, que los cambios que se dan en la duramadre, son similares a los que se dan en las fibras elásticas de los tejidos afectados por el síndrome, lo que corrobora la teoría de que la ectasia dural se genera por el aumento de la presión hidrostática a ese nivel sobre una duramadre debilitada. Esta debilidad dural puede ser debida en parte a la sobreactivación del factor de crecimiento transformante β y a la elastolisis generada por la gelatinasa A, produciendo ruptura del colágeno.

1. 3. 1. Consideraciones médicas

1.3.1. A. Patogenia de las manifestaciones clínicas

Existen varias hipótesis sobre los mecanismos o las posibles causas de los síntomas que origina la ED. Las distintas posibilidades incluyen la presión directa sobre el periostio, erosión de los elementos óseos de la columna lumbosacra^{92, 93, 94,95}, distorsión o tracción de las raíces nerviosas^{96, 97}, adelgazamiento y debilitamiento estructural del sacro produciendo microfracturas e inestabilidad, presión directa sobre órganos abdominales por la presencia de meningocele anterior (Fig. 23), variaciones en el volumen del líquido cefalorraquídeo o incremento de la presión en el interior de los quistes duros^{83, 98}.

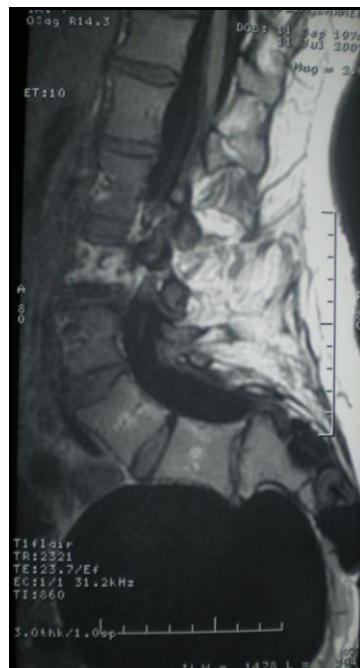


Fig 23. RMN de columna lumbar donde se evidencia un meningocele sacro anterior en paciente con SM

Los síntomas que normalmente se relacionan con la presencia de ED en los distintos estudios son: dolor lumbar, cefaleas, dolor en miembros inferiores, dolor abdominal, déficit motor y sensitivo en miembros inferiores, disturbios en esfínteres incluyendo la incontinencia o el estreñimiento, alteraciones de la marcha y déficits neurológicos^{82, 97, 99} aunque algunos estudios la definen como un hallazgo asintomático³².

1.3.1. B. Ectasia Dural y dolor lumbar

El aumento de la esperanza de vida de los pacientes con SM en los últimos años debido a la cirugía preventiva de aorta, ha generado una mayor consulta relacionada con el dolor en el esqueleto axial y complicaciones neurológicas, de ahí la importancia de conocer las causas que originan estos problemas.

La ED se sabe que produce adelgazamiento de la cortical de los cuerpos vertebrales, pedículos y láminas de las vértebras y un ensanchamiento del canal neural⁸².

Actualmente la información que nos ofrece la bibliografía se centra en describir casos clínicos que relacionan la ED con el dolor lumbar^{97, 100, 101}. Existen únicamente 2 trabajos que relacionan estos dos factores, uno realizado en 32 pacientes con SM⁸² y otro con 22 pacientes⁹⁵. En el primero, Ahn concluye que es posible que la presencia y tamaño de la ED se asocie con dolor, pero que la mera presencia de ED no necesariamente se ve acompañada de sintomatología. En el segundo Foran a partir de sus resultados, plantea un posible cuadro clínico típico que puede generar la existencia de una ED. Dicho cuadro consistente en: dolor lumbosacro, cefalea, dolor en región proximal de miembros inferiores acompañado de debilidad y parestesias por encima y por debajo de las rodillas, dolor genital y alteración de la capacidad funcional. El dolor aparecería con una frecuencia diaria y se podría ver exacerbado por la bipedestación mantenida y no aliviarse con el decúbito.

1.3.2. Aspectos radiológicos

En una radiografía convencional se pueden describir y medir varias anomalías óseas con una alta prevalencia¹⁰²: anomalías de transición lumbosacra, vértebras bicóncavas, aumento de las distancias entre los procesos intertransversos y la distancia

interpedicular más amplia de lo normal. Anh et al.¹⁰³ realizaron un estudio para determinar si los diferentes hallazgos radiográficos convencionales pueden predecir la presencia de ED en pacientes con SM, concluyendo que el scalloping posterior del cuerpo vertebral de L₅, la distancia interpedicular a nivel L₃-L₅ y el diámetro sagital de L₄ y L₅ son significativamente diferentes en los pacientes Marfan con ED y los que no la tienen, demostrando estos criterios una alta especificidad pero poca sensibilidad. Existe una controversia entre distintos autores en saber si estas variaciones se deben a un patrón anormal de crecimiento primario relacionado con el propio SM o si pueden ser secundarios a la presencia de una ED^{92, 104}.

La RMN es la técnica radiológica de elección para la evaluación de la ED. Ofrece una vista multiplanar del canal medular y muestra claramente la anatomía espinal, facilitando el desarrollo de un sistema de clasificación para la evaluación de la severidad de la dilatación del saco dural⁹⁴. Además se trata de una técnica no invasiva.

Como se ha expuesto anteriormente, Fattori et al.⁸⁴ en 1999, categorizaron los grados de severidad de la ED por RMN mediante un método no cuantitativo (Tabla 10). Los autores refieren que la severidad de los hallazgos está relacionada con la edad, dándole credibilidad a la especulación de que esta anomalía surge como consecuencia de una presión continua y pulsátil del líquido cefalorraquídeo, siendo ésta mayor en la parte lumbar baja y sacra del canal neural cuando los pacientes se encuentran en bipedestación debilitando progresivamente la pared dural congénitamente defectuosa.

Villeirs et al.¹⁰⁵ también en 1999, definen la ED como un incremento del diámetro laterolateral del saco dural > de 3,75 cm en un corte axial de TAC. La valoración de la ED que proponen Oosterhof et al.¹⁰⁶ en 2001 está basada en los valores de corte de los diámetros anteroposteriores de los cuerpos vertebrales y del saco dural desde L₃ a S₁ obtenidos mediante RMN.

Y por último, y ya comentado previamente por ser el más utilizado actualmente, Ahn et al.^{82, 83} definen la ED según los siguientes criterios radiológicos mayores: dilatación del saco dural en su diámetro anteroposterior en el plano sagital por debajo de S₁, mayor que por encima de L₄ o presencia de meningocele anterior; y como criterios menores: la presencia de la envoltura de la raíz nerviosa en L₅ > 6,5 mm y scalloping en S₁ > 3,5 mm. (Tabla 9). Weigang et al.¹⁰⁷ hacen una evaluación de estos tres últimos métodos de cuantificación de la ED concluyendo que existe una gran discrepancia entre los tres métodos diagnósticos radiológicos por lo que debería buscarse un método más seguro y con mayor sensibilidad y especificidad.

Ahn et al.^{82, 83} utilizando sus criterios radiológicos van más allá y realizan una medición del volumen que ocupa la ED para darle mayor peso a ésta como causante del dolor lumbar.

1.3.3. Tratamiento de la Ectasia dural

Actualmente el manejo del dolor es el único tratamiento cuando la ED es sintomática, aunque estos pacientes suelen estar infratratados. Desafortunadamente no es posible reemplazar la duramadre como se hace con la aorta. Se puede realizar cirugía en casos de dolor lumbar incapacitante, ante la presencia de meningocele anterior, espina bífida, desarrollo anómalo y fusión de alguna vértebra lumbar.

Las técnicas utilizadas van desde la extracción por vía endoscópica del meningocele¹⁰⁸, o por cirugía abierta vía abdominal o/y lumbar¹⁰⁹ y vía perineal, hasta la realización de derivaciones lumboperitoneales¹¹⁰. Todos los trabajos concluyen que cuando es necesaria una intervención quirúrgica, porque los defectos de la duramadre provoquen un estrechamiento del canal y afectación neurológica o dolor incapacitante, es necesario plantearse enfoques quirúrgicos diferentes a los habituales por las particularidades

anatómicas en el SM^{111, 112}. Las complicaciones que se han descrito tras la cirugía de columna en los pacientes con SM son las siguientes: hemorragias e infecciones (10%), desgarro dural (8%), fallos en la fijación de la instrumentación (21%), pseudoartrosis (10%) y se han dado casos de fallecimiento¹¹³.

1.3.4. Ectasia Dural y anestesia

Cuando nos encontramos ante la necesidad de llevar a cabo un acto quirúrgico en un paciente con SM que normalmente requeriría una inyección epidural para su anestesia, es importante buscar la presencia de anomalías durales antes de su planificación por el riesgo de complicaciones. La ED y otras anomalías lumbosacras deben ser reconocidas como contraindicaciones para la analgesia epidural quirúrgica de columna vertebral, no sólo por las complicaciones que pueden aparecer, sino porque están descritos casos en la literatura en los que no se consigue un adecuado bloqueo anestésico como resultado de la presencia de la ED¹¹⁴. Se ha observado que la densidad y el volumen del líquido cefalorraquídeo (LCR) influyen en la propagación de la anestesia espinal y en la duración de ésta¹¹⁵. Los cambios hidrodinámicos del LCR que se originan ante la existencia de una ED pueden ser los causantes de que exista una hipotensión intracraneal, alteraciones de la densidad y el volumen del LCR y lleven a un fallo en la efectividad de la anestesia espinal¹¹⁶.

1.3.5. Ectasia dural en niños

Existen claras diferencias entre la columna del paciente adulto y la del paciente pediátrico sano que se describen a continuación^{117, 118}:

- Elongación craneocaudal: en el momento del nacimiento el final de la médula espinal coincide con el nivel vertebral L₂-L₃, en tanto que, un año después estará a nivel de L₁.

Igualmente la cisterna magna lumbar se extiende en período neonatal a nivel de la 4ª vértebra sacra y un año después queda relegado a S₂.

- Curvaturas vertebrales: en el recién nacido y en el lactante la columna presenta una cifosis cervico-tóraco-lumbar. La relación con las estructuras de las cinturas escapular y pelviana varía, lo que condiciona que las referencias óseas para localizar la altura de los espacios intervertebrales sean distintas.

- Composición del espacio epidural: la grasa presente en neonatos y lactantes en el espacio epidural es especialmente laxa si se le compara con la del adulto. El menor grado de condensación entre los distintos discos intervertebrales hace que los agujeros de conjunción sean especialmente holgados.

- En general, los centros de osificación vertebral están osificados de forma incompleta al principio de la infancia, y los discos son más gruesos y tienen mayor contenido hídrico que en los adultos. El canal medular y los orificios de conjunción son de mayor tamaño y existe una menor curvatura.

- Distancia piel-espacio epidural: el menor tamaño de dichas estructuras anatómicas condiciona una menor distancia entre ambas.

1.4 Tratamiento

1.4.1. **Prevención primaria:** el consejo genético se debe plantear de forma individual, exponiendo todas las opciones disponibles (adopción, diagnóstico prenatal y diagnóstico preimplantacional). Dada la escasa relación genotipo-fenotipo y la gran variabilidad intra e inter familiar, la decisión debe ser asumida de forma personal por el paciente.³²

1.4.2. **Prevención de complicaciones:**

A. Se requiere evaluación anual ortopédica, cardiovascular y oftalmológica para detectar la aparición de lesiones, la evolución de ellas cuando están presentes y para tratarlas oportunamente cuando lo requieren. Evaluación por genetista para confirmación y seguimiento si se considera necesario. Realizar vigilancia pediátrica de los parámetros de crecimiento y desarrollo. Pautas de seguimiento profesional y guías destinadas a la educación de los padres y pacientes

B. Prevención de las complicaciones cardiovasculares:

- La evaluación cardiológica debe ser tanto clínica como ecocardiográfica y su frecuencia dependerá tanto de la existencia de lesiones como de su severidad. Recomendaciones precisas de actividad física de acuerdo al grado de compromiso cardíaco se encuentran avaladas con evidencia IA y IIA¹¹⁹. En niños, es necesario orientarlos hacia el desarrollo de habilidades y deportes como golf, marcha, pesca, natación, tiro con arco...

- Efectuar profilaxis de endocarditis infecciosa cuando existe compromiso valvular, después de reemplazo de raíz aórtica o si hay válvula protésica¹²⁰.

- Uso de betabloqueantes destinados a evitar la aparición de la dilatación aórtica, o detener su progresión cuando ya ha comenzado para reducir el riesgo de disección. Su uso se fundamenta en las propiedades de disminuir el inotropismo, la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la rigidez aórtica¹²⁰ y debe ser precoz y a dosis adecuadas. Otros estudios realizados con fármacos antihipertensivos como calcioantagonistas o IECAS también han objetivado un efecto similar o incluso superior al de los betabloqueantes^{121, 122}. Estudios experimentales recientes sugieren que la utilización de losartán en pacientes con SM, podría prevenir la progresión de la enfermedad mediante su efecto inhibidor sobre el factor transformante de crecimiento beta⁷². Se recomienda mantener frecuencias cardíacas en reposo menores de 70 latidos por minuto en adultos y 80 en niños y tras el ejercicio menor de 100 en adultos y 110 en niños.

- El embarazo puede agravar las lesiones cardiovasculares por la presencia de un estado hiperdinámico, existiendo mayor riesgo de ruptura aneurismática; el riesgo es menor si el compromiso cardíaco es mínimo y la raíz aórtica es menor de 40 mm. Se recomienda evitarlo si existe dilatación mayor de 44 mm o realizar cirugía preventiva antes del embarazo; con diámetros entre 40 y 44 mm se debe evaluar de acuerdo a la velocidad de dilatación y a la historia familiar¹²⁰. La vía del parto aún es motivo de debate, planteándose parto vaginal o cesárea de acuerdo a las lesiones existentes y su grado. Se debe evitar el estrés del parto con anestesia epidural y hacer esfuerzos por acortar la segunda fase del trabajo de parto⁶⁴. La anestesia raquídea o epidural debe administrarse sólo después de considerar la presencia de ED.

- C. Realización de distintas técnicas de rehabilitación para mejorar el tono muscular y actividad física moderada no traumática (natación, bicicleta) de acuerdo al compromiso cardíaco.
- D. Frenado de la talla a través de inducción de pubertad precoz mediante tratamiento hormonal.
- E. Buscar causas de dificultad del aprendizaje: trastorno visual, retardo motor, baja autoestima, efecto de medicamentos.
- F. Apoyo psicológico para el niño y su familia. Evaluar aspectos positivos del paciente y capacidad de los padres de tratarlo como un niño normal. Buscar grupos y literatura de apoyo. En adolescencia, apoyar con educación respecto de estilo de vida, limitaciones físicas y ocupacionales, sexualidad, reproducción y riesgos genéticos¹²³.
- G. En pacientes con hallazgos incompletos que no cumplen con todos los criterios para la enfermedad, se sugiere reevaluar en forma anual, ya que por el carácter progresivo de esta patología pueden aparecer posteriormente.

1.4.3 **Tratamiento de las complicaciones cardiovasculares**

Es siempre de tipo quirúrgico. En la insuficiencia mitral, situación que se da especialmente en niños, se puede optar por una reparación valvular que se determina de acuerdo a los criterios generales para este tipo de lesión, como síntomas y dilatación ventricular o disfunción sistólica. En los aneurismas de la raíz de aorta el tratamiento básicamente consiste en reemplazar toda la aorta por un conducto artificial y reimplantar las arterias coronarias. Existe controversia sobre qué hacer con una válvula aórtica que en la mayoría de los pacientes presenta un aspecto normal. Se dispone de dos alternativas: sustituir la válvula

por una prótesis mecánica o preservar mediante diferentes técnicas quirúrgicas. (Fig. 24). Aunque ambos enfoques son aceptados, en los últimos años la mayoría de los grupos quirúrgicos con experiencia en este tipo de intervenciones son partidarios de conservar la válvula en los pacientes con SM. La gran ventaja es que se evita la anticoagulación crónica en una población muy joven. Sin embargo, se debe tener presente que por existir una alteración de la fibrilina, con el tiempo puede aparecer la lesión valvular, requiriéndose posteriormente el reemplazo de ésta^{64, 120}.

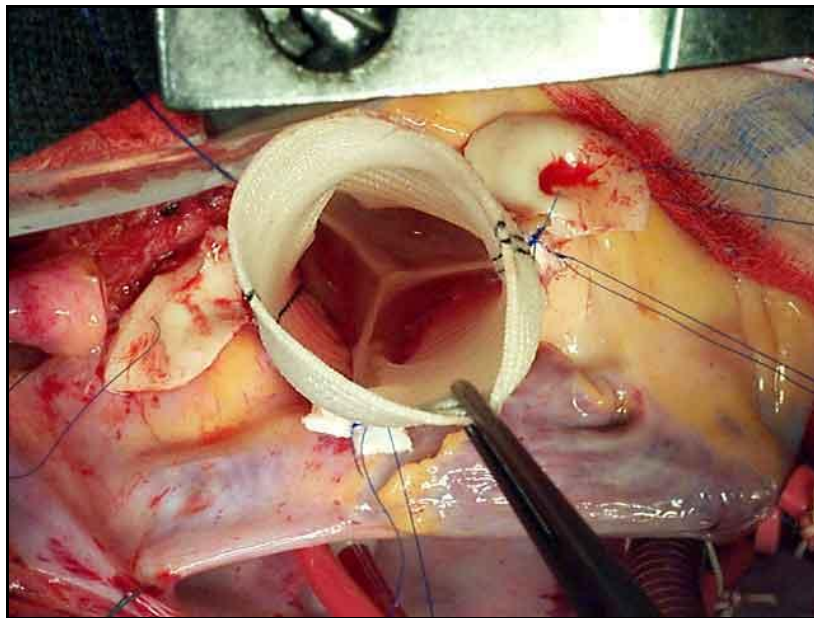


Fig 24. Cirugía de aneurisma. Técnica de David

La indicación de cirugía en la dilatación aórtica se realiza en niños y adolescentes cuando el diámetro de la raíz aórtica es mayor al doble que lo normal para la edad y superficie corporal y en caso de progresión rápida (mayor de 1 cm por año) de la dilatación⁶⁴. En adultos, se recomienda^{64, 120}:

a) si > 55 mm;

b) si > 50 mm en pacientes con historia familiar de disección, con insuficiencia severa que requiere cirugía o con crecimiento rápido de raíz aórtica mayor de 2 mm por año;

c) si $> 45-50$ mm cuando se ha planificado un reemplazo con preservación de válvula;

d) máximo de 44 mm en la mujer que desea un embarazo.

1.5 Calidad de vida

La calidad de vida, como la define la Organización Mundial de la Salud¹²⁴, “*es la percepción del individuo de su situación en la vida, dentro del contexto cultural y de los valores en que vive, en relación con sus objetivos, expectativas, valores e intereses*”. Al ser un concepto tan amplio y abstracto, en las ciencias de la salud se prefiere usar el término de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)¹²⁵. Las mediciones de la CVRS son comúnmente usadas como criterios de evaluación en los ensayos clínicos en diferentes enfermedades, particularmente en las enfermedades crónicas, donde la calidad de vida puede ser tan importante o más que la supervivencia absoluta. Por ello se han desarrollado métodos reproducibles como son los cuestionarios de calidad de vida. Estos deben ser capaces de registrar percepciones del paciente de forma cuantitativa de tal manera que sean capaces de evaluar, describir y comparar.

Disponemos de dos tipos de cuestionarios: los genéricos y los específicos. Los genéricos son diseñados para pacientes con cualquier enfermedad de forma que pueden valorar aspectos no relacionados con la patología específica a evaluar, por lo que serán menos sensibles ante los cambios secundarios a tratamientos¹²⁶. Además, los genéricos a diferencia de los específicos, consideran otros aspectos como la salud mental, aspectos sociales y emocionales tan importantes en el paciente con SM.

Existen pocos trabajos que hablen sobre la calidad de vida de estos pacientes, y los que existen se centran en cuestionarios genéricos o relacionados con patología cardíaca¹²⁷,^{128,129, 130, 131, 132}. Todos estos trabajos concluyen que el SM produce un impacto en la calidad de vida pero también que la mayoría de estos pacientes hacen frente a su situación.

El uso de cuestionarios específicos de patología degenerativa de la columna lumbosacra y de su deformidad en estos pacientes está poco extendido.

Tradicionalmente se ha creído que en los pacientes con lumbalgia, el dolor causa la incapacidad, definida como la limitación de las actividades cotidianas, y que ambos factores explican la merma de calidad de vida. Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que la intensidad del dolor y el grado de incapacidad se correlacionan débilmente, y que en ésta última intervienen más factores, especialmente de tipo psicológico y social¹³³. Así, hay pacientes con mucho dolor que siguen realizando la mayoría de sus actividades y viceversa. Para nosotros, los médicos, la prioridad suele ser mejorar el dolor. Sin embargo, es conveniente identificar los aspectos que influyen más en la calidad de vida de los pacientes para determinar cuáles son sus prioridades y tenerlas en cuenta al definir la estrategia de tratamiento. Además, si los determinantes de la calidad de vida varían con el tiempo, identificar esas variaciones puede ser necesario para optimizar las estrategias de tratamiento en cada momento.

Por todo ello se ha diseñado este trabajo cuyos objetivos e hipótesis se exponen a continuación.

2 OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1 Objetivos

2.1.1 Objetivo Principal:

Evaluar clínica y radiológicamente, si la presencia y el tamaño de la ED se asocian con dolor lumbar en pacientes con SM.

2.1.2 Objetivos Secundarios:

2.1.2.1 Determinar la incapacidad que origina el dolor lumbar en los pacientes con SM, tanto física, mental como estéticamente, y conocer cómo afecta a su relación con el entorno y su vida diaria.

2.1.2.2 Realizar un registro de las distintas afectaciones musculoesqueléticas que sufren estos pacientes, en los diferentes grupos de edad.

2.1.2.3 Conocer en una muestra amplia de pacientes con SM cuál es la prevalencia real de la ED.

2.2. Hipótesis de trabajo:

2.2.1. Hipótesis Primaria:

La presencia y el tamaño de la ED en el paciente con SM son los principales causantes de dolor lumbar y sintomatología acompañante, así como del dolor en miembros inferiores, alteraciones de la sensibilidad, déficit neurológico, alteraciones esfinterianas y cefaleas entre otros (en ausencia de otras patologías óseas).

2.2.2. Hipótesis Secundarias:

- A mayor tamaño de la ED se corresponderá un mayor grado de sintomatología.
- La presencia de dolor lumbar en los pacientes con SM, originará una incapacidad tanto física, como mental y estética, y afectará a su relación con el entorno y a su vida diaria.

3. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

3.1 Material

Para alcanzar los objetivos planteados se realizó un estudio prospectivo de un año de duración, con pacientes con SM con criterios de Gante positivos, provenientes de la consulta de la Unidad multidisciplinar de SM del hospital universitario 12 de Octubre. Desde 2004 se han valorado en dicha Unidad más de 500 pacientes, considerándose de referencia nacional en el manejo de esta patología.

3.1.1 Sujetos del estudio

Criterios de inclusión: todos los pacientes con diagnóstico de SM según los Criterios de Gante, con y sin dolor lumbar.

Criterios de exclusión: Incapacidad para hacer RMN, presentar cirugías previas en la columna lumbar, tumores espinales, espondiloartrosis o espondilolistesis, estenosis de canal lumbar y escoliosis lumbar mayor de 20°.

De estos pacientes se formaron dos grupos, uno con SM y dolor lumbar (Grupo I) y otro con SM sin dolor lumbar (Grupo II) y a todos se les hizo una RMN para valorar la presencia o ausencia de ED.

3.1.2 Cuantificación del dolor lumbar

Para realizar una cuantificación del dolor y poder incluir a los pacientes en los dos grupos previamente señalados I y II, se les pasó en la primera consulta el cuestionario **Índice de Discapacidad de Oswestry**¹³⁴ (validado para la población española) (Anexo I), por el que se clasifica a los pacientes en los que tienen dolor lumbar y en los que no.

El resultado se obtiene de sumar los puntos dados en cada respuesta y calcular el nivel de discapacidad según la siguiente fórmula:

$$\frac{\sum \text{puntos.totales}}{50} \times 100 = \% \text{ incapacidad}$$

De 0%-20% (Incapacidad mínima) y consideramos no dolor lumbar; 21%-40% (Incapacidad moderada); 41%-60% (Incapacidad severa); 61%-80% (Incapacitado); 81%-100%, estos pacientes pueden estar postrados en cama o exageran sus síntomas.

A partir de 21% lo consideraremos como dolor lumbar.

- **0%-20% (Incapacidad mínima):** El paciente puede realizar la mayoría de las actividades de su vida. Usualmente no está indicado el tratamiento con excepción de sugerencias para levantar pesos, postura, actividad física y dieta.
- **21%-40% (Incapacidad moderada):** El paciente puede experimentar más dolor y dificultades para levantar pesos, sentarse o estar de pie. Los viajes y la vida social son más dificultosas y pueden estar incapacitados para trabajar. El cuidado personal, actividad sexual y el sueño no están groseramente afectados. El tratamiento conservador puede ser suficiente.
- **41%-60% (Incapacidad severa):** El dolor es el principal problema en estos pacientes pero también pueden experimentar grandes problemas en viajar, cuidado personal, vida social, actividad sexual y sueño. Una evaluación detallada es apropiada.
- **61%-80% (Incapacitado):** El dolor de espalda tiene un impacto en todos los aspectos de la vida diaria y el trabajo. El tratamiento activo es requerido.

- **81%-100%:** Estos pacientes pueden estar postrados en cama o estar exagerando sus síntomas.

Se escogió la escala de Oswestry porque junto a la de Roland y Morriss, es la más utilizada y recomendada a nivel mundial para medir la repercusión funcional del dolor lumbar^{135, 136}. Es una de las escalas más utilizadas actualmente en los centros de Rehabilitación Europeos¹³⁷ y ha sido traducida y adaptada a numerosos idiomas como el castellano, francés, alemán, danés, finlandés, austriaco, griego, noruego, sueco, japonés, turco... La adaptación transcultural a la población española se publicó en 1995¹³⁸. La versión en castellano ha demostrado fiabilidad, validez y consistencia interna y es una de las más utilizadas entre los neurocirujanos españoles¹³⁹. Se ha calculado en 5 minutos el tiempo que tarda el paciente en rellenar la escala y en 1 minuto el tiempo que se emplea en puntuarla por personal entrenado¹⁴⁰. Interpretar y registrar el resultado implica tiempo adicional. La validez de esta escala no se pierde por no contestar una de las preguntas, únicamente cambiaría la fórmula que se debería aplicar que sería la siguiente:

$$\frac{\sum \text{puntos.totales}}{45} \times 100 = \% \text{incapacidad}$$

Esto nos permite utilizar la escala en niños ya que podemos prescindir de la pregunta que se refiere a la actividad sexual.

3.1.3 Variables del estudio

Demográficas: edad, edad al diagnóstico de SM, sexo, talla, comunidad autónoma a la que pertenecen.

Sociológicas: actividad laboral, tipo de incapacidad, valoración de minusvalía y porcentaje de ésta.

Clínicas:

- Historia familiar de SM
- Años al diagnóstico del síndrome
- Causa que propició la sospecha
- Características físicas [dolicoostenomelia, aracnodactilia, facies típica (dolicocefalia, prognatismo mandibular, hipertelorismo, prominencia frontal, paladar ojival)]
- Alteraciones musculoesqueléticas (pectus carinatum o excavatum, escoliosis, pies planos o cavos, signo de la muñeca y el pulgar, protrusión acetabular)
- Datos sobre la existencia de patología cardiovascular (dilatación de aorta, prolapso mitral, intervención quirúrgica cardíaca)
- Otras cirugías
- Afectación ocular.
- Presencia de dolor cervical, dorsal y/o lumbar, dolor abdominal, dolor en MMII
- Duración del dolor lumbar y si requirió tomar algún tipo de fármaco para su mejoría sintomática
- Alteración de esfínteres
- Déficit motor y/o sensitivo
- Presencia de cefaleas.
- Técnica de Rehabilitación realizadas en relación con el dolor lumbar
- Si ha precisado a lo largo de su vida algún tipo de ortoprótesis
- Si realiza algún tipo de actividad física

Pruebas de imagen: Realización de **RMN de Columna Lumbosacra volumétrica** valorando:

- Presencia de meningocele anterior
- Scalloping medido en L₄, L₅ y S₁
- Presencia de ED según los criterios de Ahn et al⁸³
- Medición del volumen en milímetros cúbicos (mm³).

El equipo de RMN con el que se trabajó es un Signa Excite Hd 12-D; Gradient Set 33mt/m/120 t/m/seg Softime:scantools 11.0.

También se realizaron otro tipo de pruebas radiológicas como telemetrías de columna, radiografías simples de columna lumbosacra y pelvis que se hacían necesarias para la inclusión o no dentro del estudio.

La peculiaridad de la RMN de columna lumbar volumétrica es que nos permite llevar a cabo una reconstrucción de los 100 cortes sagitales que realiza para poder calcular el volumen.

Para la realización de estas pruebas se solicitó la firma de un consentimiento informado (Anexo II)

3.1.4 Cálculo y determinación de la ED y el scalloping

La presencia o ausencia de ED fue consensuada por una especialista en Radiodiagnóstico y por una especialista en Rehabilitación (la autora). Los criterios utilizados para determinar la presencia de ED fueron los siguientes: ancho mediosagital del saco a nivel de S₁ mayor que el ancho por encima de L₄, la existencia de erosión ósea de los cuerpos vertebrales a nivel central en el plano sagital producido por el abombamiento de la duramadre a ese nivel (*scalloping*) y presencia de meningocele anterior.

La medición del volumen de la ED y la medición del *scalloping* se realizó mediante el programa Analyze 8.1 (Academic) Biomedical Imaging Software, que permitió

seleccionar el área de interés (ED desde platillo superior de L₄ a platillo inferior de S₁ en la proyección sagital detectando áreas de igual densidad) en cada uno de los aproximadamente 100 cortes que se necesitan para hacer una medición volumétrica.

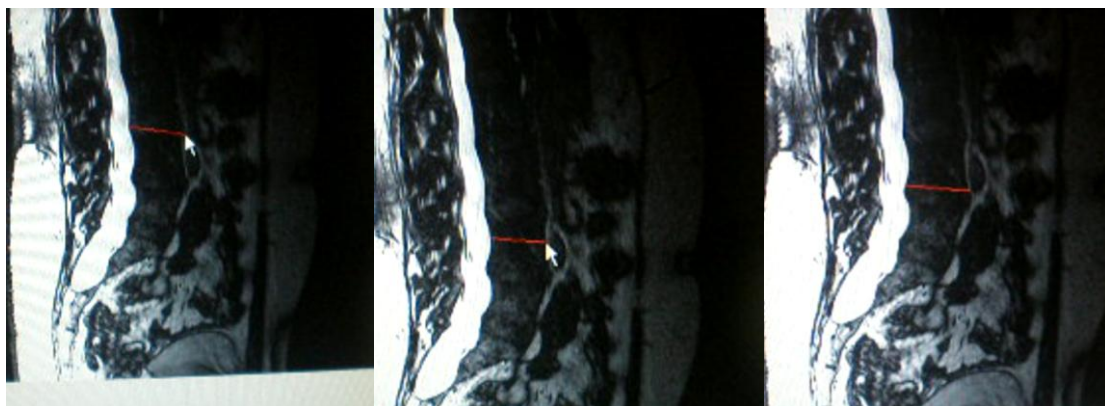


Fig. 25. Medición de scalloping con Analyze en L₄

El estudio fue realizado por una única evaluadora (la autora), para disminuir posibles sesgos. Posteriormente el software hace un cálculo matemático y nos ofrece los resultados del volumen en mm³. Este método de medición volumétrica se ha utilizado y validado en patologías pulmonares¹⁴¹.

El software también permite medir los diámetros lineales de las vértebras L₄, L₅ y S₁ para poder calcular el *scalloping* mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{d1 + d3}{2} - d2$$

siendo *d1* el diámetro del platillo superior vertebral, *d2* el diámetro central o medio de la vértebra y *d3* el diámetro del platillo inferior vertebral medido en milímetros (mm) dándonos información de la deformidad que produce la ED sobre estas vértebras (Fig. 25 y 26).

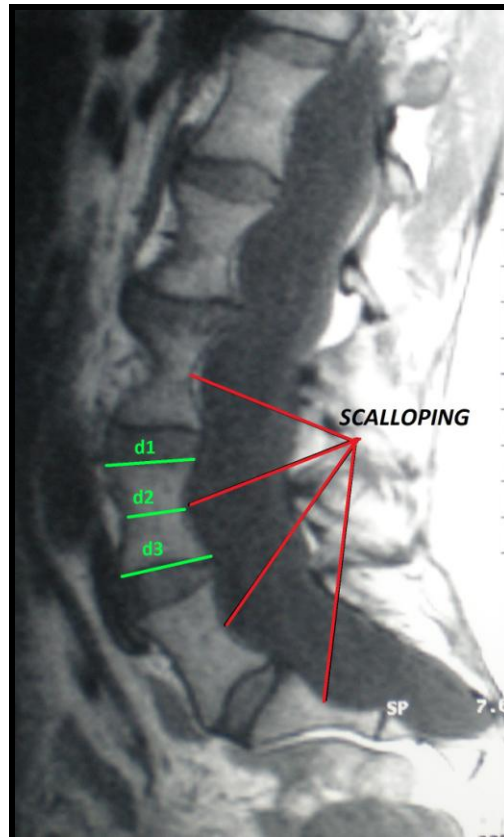


Fig 26. RMN de columna lumbar en paciente con SM donde se muestra la presencia de una ED, scalloping y los diámetros lineales de las vértebras *d1*, *d2* y *d3*

3.1.5 Cuestionarios autoadministrados

3.1.5.1 Índice de Discapacidad de Oswestry

Ya comentado previamente

3.1.5.2 SRS 22 (Scoliosis Research Society)

Validado para la población española¹⁴² (Anexo III). Ha sido impulsado por la *Scoliosis Research Society* (SRS)¹⁴³. Ha mostrado cualidades métricas de fiabilidad y validez semejantes al original. Este cuestionario puede utilizarse a cualquier edad. Consta de 22 ítems e incluye una dimensión sobre satisfacción con el tratamiento recibido, además de las dimensiones de Función-Actividad, Dolor, Imagen-Apariencia y Salud Mental, que también proporcionan una puntuación global de calidad de vida. Cada ítem es puntuado desde 1 (peor estado posible) a 5 (mejor posible). Cada dominio tiene una suma total

que va desde 5 a 25 puntos excepto el de satisfacción del tratamiento recibido que va de 2 a 10. La suma de los primeros cuatro dominios (Función-Actividad, Dolor, Imagen-Apariencia y Salud Mental) da un subtotal de 100 puntos, y la suma total con el último dominio es de 110. El resultado es normalmente expresado como la media de cada dominio.

3.1.5.3 SF 36 versión 2

Validado para la población española^{144, 145}. (Anexo IV) El cuestionario de salud SF-36 (SF-36 Health Survey) es uno de los instrumentos genéricos más utilizados en todo el mundo para la evaluación de la CVRS. Está constituido por 35 ítems divididos en 8 dimensiones. Contiene un ítem adicional que no forma parte de ninguna dimensión y que mide el cambio de la salud en el tiempo. Las 8 dimensiones son las siguientes:

- **Función Física (PF):** Grado en que la falta de salud limita las actividades físicas tales como el autocuidado, caminar, subir escaleras, inclinarse, coger o llevar pesos y realizar esfuerzos moderados e intensos (10 ítems)
- **Rol Físico (RP):** Grado en que la salud física interfiere en el trabajo y otras actividades diarias incluyendo un rendimiento menor del deseado, limitación en el tipo de actividades realizadas o dificultad en la realización de actividades (4 ítems)
- **Rol Emocional (RE):** grado en el que los problemas emocionales afectan al trabajo y otras actividades diarias, considerando la reducción del tiempo dedicado, disminución del rendimiento y del esmero en el trabajo (3 ítems)
- **Función Social (SF):** grado en el que los problemas físicos o emocionales derivados de la falta de salud interfieren en la vida social habitual (2 ítems)

- Salud Mental (MH): valoración de la salud mental general, considerando la depresión, ansiedad, autocontrol, y bienestar general (5 ítems)
- Salud General (GH): valoración personal del estado de salud, que incluye la situación actual y las perspectivas futuras y la resistencia a enfermarse (5 ítems)
- Dolor Corporal (BP): medida de la intensidad del dolor padecido y su efecto en el trabajo habitual y en las actividades del hogar (2 ítems)
- Vitalidad (VT): sentimiento de energía y vitalidad, frente al de cansancio y desánimo (4 ítems)

Para cada una de las 8 dimensiones, los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala que tiene un recorrido desde 0 (el peor estado de salud para esa dimensión) hasta 100 (el mejor estado de salud) (Tabla 11).

El cuestionario no genera un índice global. Sin embargo, permite el cálculo de una media de la salud física y mental.

Detecta tanto estados positivos de salud como negativos y explora salud física y salud mental, pero existen aspectos importantes de la salud del individuo, como son el funcionamiento cognitivo, sexual y familiar, que no son evaluados con este instrumento genérico.

Tabla 11. Contenido de las escalas del SF36 (Significado de las puntuaciones de 0 a 100)

Dimensión	Nº de ítems	Peor puntuación(0)	Mejor (100)
Función física	10	Muy limitado para llevar a cabo todas las actividades físicas incluido baño y ducha	Lleva a cabo todas las actividades físicas incluido baño y ducha
Rol físico	4	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias
Dolor corporal	2	Dolor intenso y limitante	Sin dolor ni limitación
Salud general	5	Evalúa como mala su salud Y cree que va a empeorar	Evalúa la salud excelente
Vitalidad	4	Cansado y exhausto todo el tiempo	Dinámico y lleno de energía todo el tiempo
Función social	2	Interferencia extrema y frecuente con actividades sociales normales, por problemas físicos o emocionales	Actividades sociales normales sin interferencias
Rol emocional	3	Problemas con el trabajo y otras actividades diarias por problemas emocionales	Ningún problema con el trabajo y otras actividades diarias por problemas emocionales
Salud Mental	5	Sentimiento de angustia y depresión durante todo el tiempo	Sentimiento de felicidad, tranquilidad y calma durante todo el tiempo
Ítem de transición de salud	1	Cree que su salud es ahora mucho peor que hace 1 año.	Cree que su salud es ahora mucho mejor que hace 1 año

3.1.6. Seguimiento

Los pacientes acudieron a revisiones periódicas protocolizadas pudiendo acudir cuando lo necesitaran a la Unidad de Marfan del HDO

3.1.7 Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE) o en mediana y rango intercuartil (RIQ) en caso de asimetría.

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de χ^2 o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Se estimó el efecto con la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Se ajustaron los efectos con un modelo de regresión logística.

Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas por cada una de las variables independientes categorizadas mediante el test de la t de Student (en comparaciones de una variable con dos categorías), previo estudio de la homogeneidad de varianzas, o test no paramétricos (U de Mann-Witney) en caso de asimetría. Se presentan las diferencias absolutas junto a su IC 95%. En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0.05. El paquete informático utilizado fue SPSS para Windows versión 15.0.

3.1.8 Cálculo del tamaño de la muestra

En base a los estudios previos que relacionan la ED y el dolor lumbar^{82, 84}, y teniendo en cuenta la incidencia de la ED⁸², no se consideró necesario el cálculo ya que el SM constituye una enfermedad rara, por lo que se intentó recoger el mayor número de personas afectadas que pudieran participar incorporándose todas ellas.

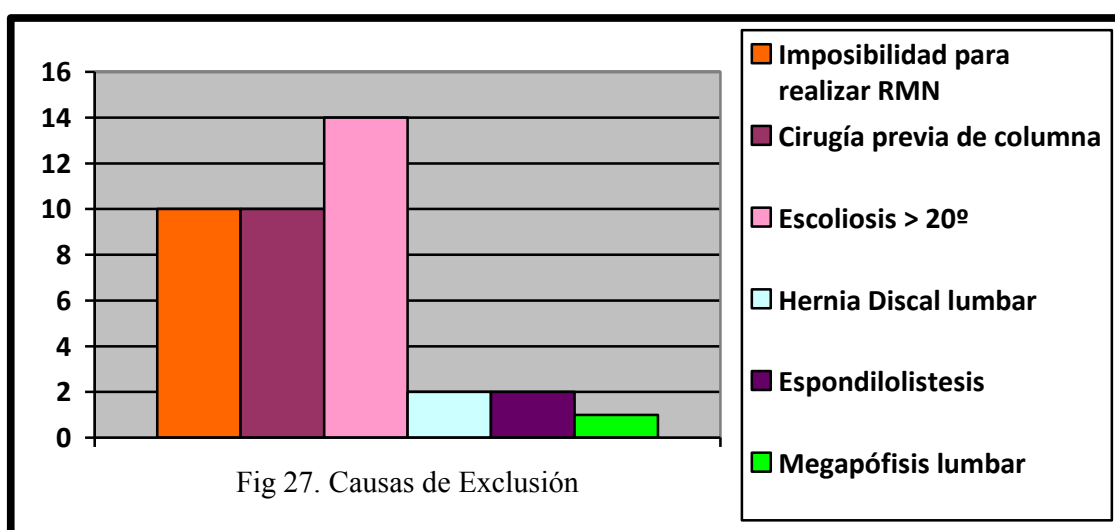
3.1.9 Limitaciones

- Inicialmente se intentó llegar a una muestra de al menos 100 pacientes, por considerarlo un número lo suficientemente significativo al tratarse de una enfermedad rara y de hecho se valoraron 131, de los cuales tras introducir los criterios de exclusión, la muestra se redujo a 92.
- Se encontró una importante dificultad a la hora de realizar la medición volumétrica de cada una de las RMN ya que inicialmente se pensó que el software, con la evaluación de un único corte, sería capaz de realizar una extrapolación y ofrecernos los datos del volumen de la ED. Sin embargo fue necesario realizar la medición de 100 cortes sagitales y medir cada uno de éstos para que el programa pudiera darnos los resultados del volumen total de la ED de cada individuo.

RESULTADOS

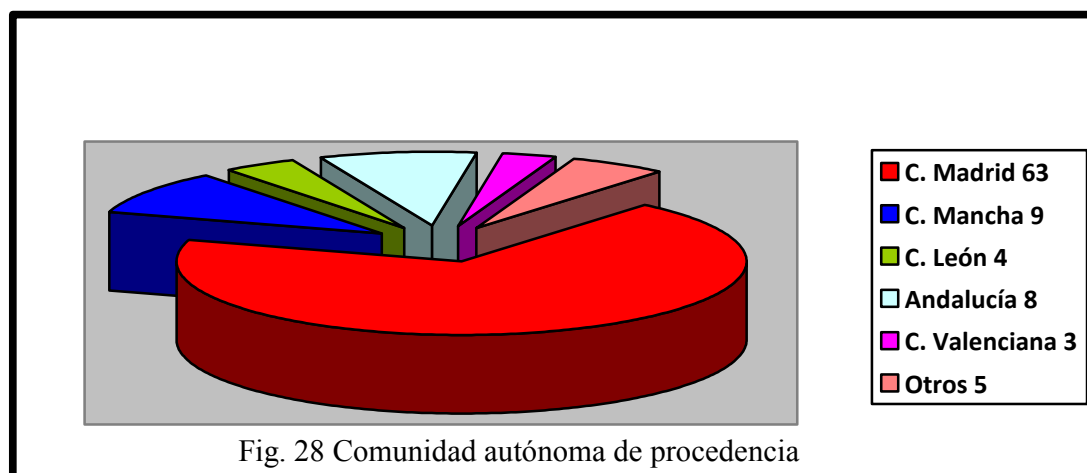
4.1 Resultados Generales

Se evaluaron prospectivamente 131 pacientes consecutivos con SM (criterios de Gante positivos²⁶) durante un año. Treinta y nueve pacientes quedaron excluidos, por imposibilidad para realizar RMN (n=10), cirugía previa de columna vertebral (n=10), por escoliosis con ángulo de Cobb >20° (n=14), hernia discal lumbar (n=2), megapófisis lumbar (n=1) y espondilolistesis (n=2). Fig. 27



De los 92 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, 45 (49%) eran hombres y 47 (51%) mujeres, y de ellos 26 niños menores de 15 años (13 niños y 13 niñas).

La comunidad autónoma de procedencia se muestra en la Fig. 28.



Los datos descriptivos globales sobre la muestra se presentan en las tablas 12, 13 y 14.

Tabla 12. Datos clínicos cuantitativos de la muestra

	Media	DE	Mínimo	Máximo	Mediana
Edad (años)	27	15	5	66	28
Edad m al Dx (años)	16,4	15,3	1	62	17
Talla (cm)	172,5	26	123	215	173,5
Peso (Kg)	65,3	20,8	20	113	68
Duración del DL (días)	856	1659	0	7300	873,5
Vol de ED (mm³)	19027,5	20465,2	14845,7	82786	16504,5
Vol de la región sin ED (mm³)	7778,9	2023,1	6234,4	9589,34	7819,7
Oswestry	13	14	0	58	8
SRS 22 Total	3,78	0,74	0	5	4
SRS 22 Función /Actividad	3,87	0,74	0	5	4,1
SRS 22 Dolor	3,93	1,04	0	5	4,3
SRS 22 Autoimagen	3,5	0,92	0	5	3,6
SRS 22 Salud Mental	3,73	9,89	0	5	3,9
Valor medio de Minusvalía (%)	48	21	5	89	42

Edad m: edad media, Dx: diagnóstico, Vol: volumen, ED: ectasia dural, DE: desviación estándar, DL: dolor lumbar

Tabla 13. Datos globales obtenidos del cuestionario SF-36

	Media	DE	Mínimo	Máximo	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
PF	76,63	21,93	15,00	100,00	85,00	65,00	95,00
RP	77,27	27,28	,00	100,00	93,75	50,00	100,00
BP	63,99	28,52	,00	100,00	72,00	41,00	84,00
GH	50,88	19,57	5,00	95,00	47,00	40,00	63,75
VT	58,13	21,76	6,25	100,00	62,50	43,75	75,00
SF	81,25	25,10	,00	100,00	100,00	62,50	100,00
RE	87,45	20,12	8,33	100,00	100,00	83,33	100,00
PF_NORM	47,20	9,23	21,26	57,03	50,72	42,30	54,93
RP_NORM	47,95	10,69	17,67	56,85	54,40	37,26	56,85
BP_NORM	46,90	12,05	19,86	62,12	50,29	37,18	55,36
GH_NORM	40,48	9,33	18,61	61,51	38,63	35,30	46,62
VT_NORM	49,91	10,87	23,99	70,82	52,09	42,72	58,33
SF_NORM	48,67	10,95	13,22	56,85	56,85	40,49	56,85
RE_NORM	50,03	9,39	13,12	55,88	55,88	48,10	55,88
MH_NORM	47,63	10,96	10,58	64,09	50,01	41,56	55,64
AGG_PHYS	-,49	1,00	-2,93	1,26	-,32	-1,30	,27
AGG_MENT	-,04	1,06	-3,21	1,63	,23	-,41	,75
PCS_US	45,05	9,99	20,74	62,59	46,79	36,96	52,74
MCS_US	49,61	10,64	17,86	66,33	52,31	45,89	57,51
MH	70,78	19,46	5,00	100,00	75,00	60,00	85,00

PF: Función Física, RP: Rol Físico, BP: Dolor corporal, GH: Salud General , VT: Vitalidad , SF: Función social, RE: Rol emocional , _NORM: normalización, AGG_PHYS: , AGG_MENT: , PCS_US: componente sumario físico, MCS_US: componente sumario mental , MH: Salud Mental

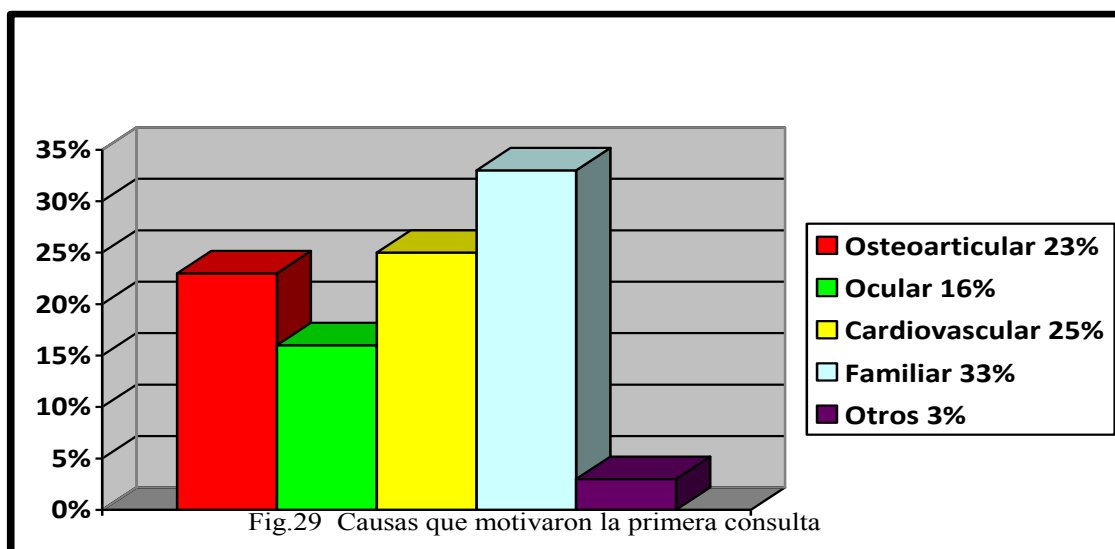
Tabla 14. Datos clínicos. Frecuencia en la serie

	n	%
Hombres	45	48,9
Mujeres	47	51,1
Historia Familiar	36	39,1
Dolicostenomelia	84	91,3
Aracnodactilia	81	88
Pectus carinatum	14	15,2
Pectus excavatum	18	19,6
Facies Típica	79	85,9
Escoliosis < 20º	59	64,1
Pies planos	25	27,2
Pies cavos	17	18,5
Protrusión acetabular	11	12
Cefalea	42	45,7
DL (Oswestry)	29	31,5
DL subjetivo	44	47,8
DC o DD	29	31,5
Dolor abdominal	11	12
Dolor en MMII	27	29,3
Déficit Motor	12	13
ED	53	57,6
Meningocele anterior	1	1,1
Scalloping	42	45,7
Afectación ocular	40	43,5
Dilatación de Aorta	66	71,7
Afectación válvula Mitral	32	34,8
Intervenidos de Cirugía cardiaca	32	34,8
Intervenidos causa musculoesquelética	20	21,7
Intervenidos Cirugía ocular	11	12
Otro tipo de cirugías	14	15,2
Pacientes con Minusvalía	35	38
Pacientes que han realizado Rehabilitación	33	35,9
Pacientes que realizan actividad física	47	51,1
Pacientes que han usado o usan ortoprótesis	44	47,8

DL: dolor lumbar, DC o DD: dolor cervical o dorsal, MMII: miembros inferiores, ED: ectasia dural

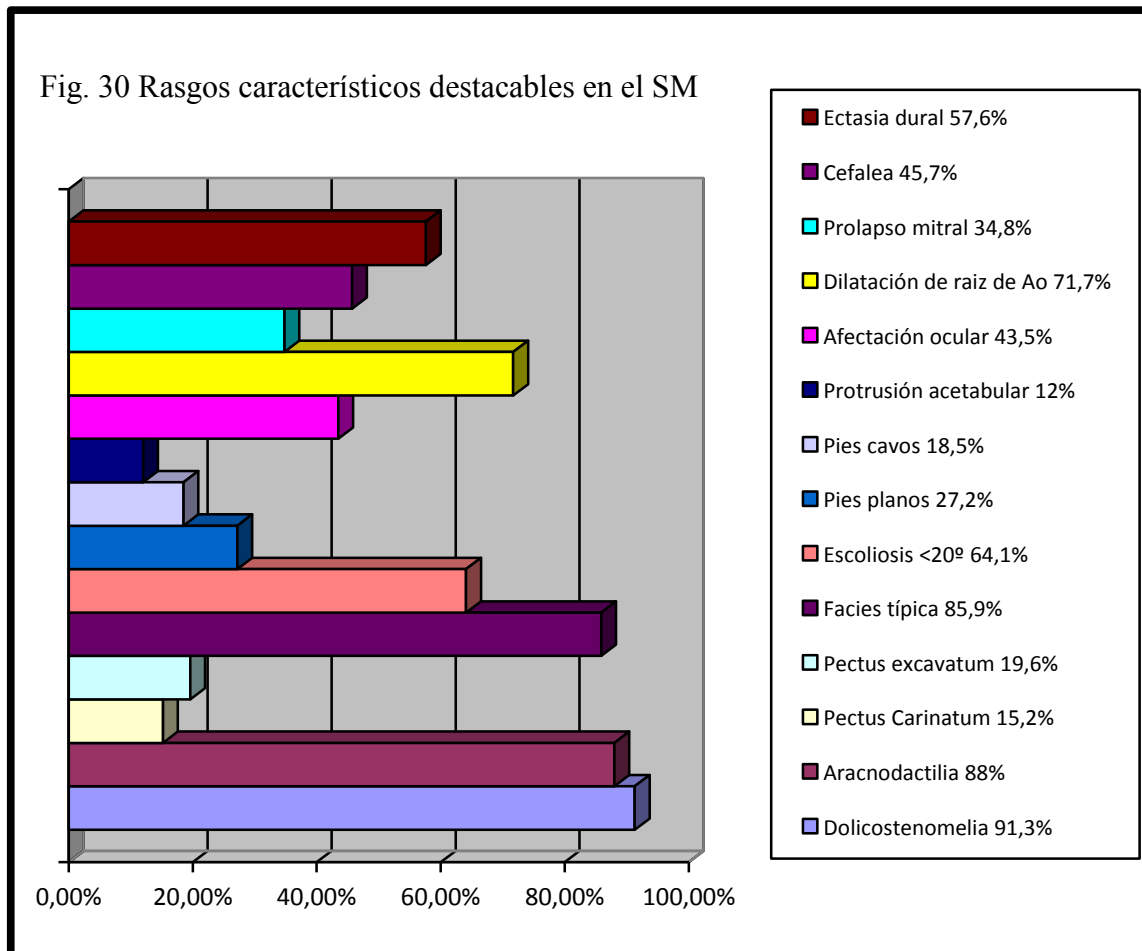
Como se ha indicado los pacientes se clasificaron en dos grupos, GRUPO I con dolor lumbar (29 sujetos 10 hombres y 19 mujeres) y GRUPO II sin dolor lumbar (63 sujetos, 35 hombres y 28 mujeres).

La edad media de la población adulta fue de 34 años (DE: 12) y la de los niños de 10 años (DE: 3). La talla y el peso medio en varones fue de 183 cm (DE: 2) y 74 Kg (DE: 21) respectivamente y en las mujeres fue 162 cm (DE: 27) y 57 Kg (DE: 16). La edad media a la que se realizó el diagnóstico fue de 16 años (DE: 15) y el motivo por el que se acudió a la primera consulta fue por causa osteoarticular en el 23% de los pacientes, por causa ocular en el 16%, por causa cardiovascular en el 25%, por causa familiar en el 33% y por otros motivos en el 3% (figura 29).



Las características físicas y afectaciones por sistemas se recogen en la Tabla 14 y en la Fig. 30 y las más destacables fueron, dolicoostenomelia 91,3% (n=84), aracnodactilia 88% (n=81), pectus carinatum 15,2% (n=14) y excavatum 19,6% (n=18), facies típica 85,9% (n=79), escoliosis ángulo de Cobb <20°, 64,1% (n=59) de ellas el 69% escoliosis lumbares izquierdas y el 31% dobles curvas dorsales derechas y lumbares izquierdas,

pies planos 27,2% (n=25), pies cavos 18,5% (n=17), protrusión acetabular 12% (n=11), afectación ocular 43,5% (n=40), dilatación de la raíz de aorta 71,7% (n=66), prolapso mitral 34,8% (n=32), cefalea 45,7% (n=42) y ED 57,6% (n=53).



4.2 Resultados teniendo en cuenta la presencia de ED

Como se ha señalado a todos los pacientes se les realizó una RMN volumétrica para valorar la presencia o ausencia de ED y se les explicó con detalle el estudio, firmando el correspondiente consentimiento informado (Anexo II).

La frecuencia de ED en nuestra serie fue de 57,6% (46,97-68,25% IC 95%).

Los síntomas relacionados con la ED se recogen en la tabla 15.

Tabla 15. Frecuencia de síntomas globales de la muestra relacionados con la ED

DL	DC/DD	DA	DMMII	DM	ED	VED mm ³	MA	S	C
n= 29	n= 29	n=11	n= 27	n=12	n=53		n=1	n=42	n=42
31,5%	31,5%	12%	29,3%	13%	57,6%	19027± 20465	1,1%	45,7%	45,7%

DL: Dolor Lumbar, DC/DD: Dolor cervical o dorsal, DA: Dolor Abdominal, DMMII: Dolor en miembros inferiores, DM: Déficit motor, ED: presencia de ectasia dural, VED: volumen de la ectasia, MA: presencia de Meningocele anterior, S: presencia de scalloping, C: Cefalea

En el análisis univariante encontramos una asociación significativa entre ED y aracnodactilia [OR de 4,30 (IC 95% 1,07-17,45; p=0,048)], facies típica [OR de 3,67 (IC al 95% 1,04- 12,98; p=0,035)], afectación ocular [OR de 3,07 (IC al 95% 1,27-7,43; p=0,011)], y scalloping [OR de 129,83 (IC 95% 16,1- 1047,74; p<0,001)]. No se observó asociación significativa con la cefalea (p= 0,733), dolor y déficit en miembros inferiores (MMII) (p=0,503 y p=0,11 respectivamente), presencia de dilatación de aorta (p=0,990), ni dolor abdominal (p=0,754). Se ajustó un modelo de regresión logística para evaluar los factores independientes asociados a ED. El dolor lumbar se asoció de forma independiente a ED (OR aj 3,82 IC95% 1,30-11,28; p=0,015). (Tabla 16)

Tabla 16. Modelo de regresión logística de los factores asociados a ED

	p	OR _{aj}	I.C. 95,0% OR	
			Inferior	Superior
P Carinatum	0,100	3,518	0,788	15,712
Afectación Ocular	0,013	3,434	1,304	9,042
Dolor lumbar	0,015	3,822	1,295	11,282
Aracnodactilia	0,086	3,767	0,829	17,124

p: probabilidad, OR: odds ratio, IC: interval de confianza

A continuación analizamos las diferencias entre los pacientes que presentaban ED y los que no, en relación a las variables que se especifican en la tabla 17.

Tabla 17. Comparativa de datos entre pacientes con presencia de ED y sin ella.

	ED + [m (DE)]	ED - [m (DE)]	Dm IC 95%	p
Edad	27,38(14,06)	27,62(16,33)	-0,24(-6,5;6,08)	0,940
Talla	171,80(31,03)	173,59(17,35)	-1,78(-12,74;9,17)	0,747
Peso	64,60(19,77)	66,23(22,34)	-1,63(-10,38;7,13)	0,713
Edad al Dx	13,96 (13,62)	19,62(16,83)	-5,65(-11,99;0,68)	0,080
Volumen	32674,87(16790,49)	480,97(2096,33)	32193,90(27521,61;36866,20)	<0,001
VS L ₄	3,74(2,12)	1,93(1,36)	1,81(1,08;2,53)	<0,001
VS L ₅	4,31(2,45)	2,30(1,07)	2,00(1,25;2,76)	<0,001
VS S ₁	4,39(2,94)	2,64(1,92)	1,74(0,74;2,75)	0,001
Duración DL	987,98(1529,89)	675,64(1825,20)	312,34(-383,83;1008,51)	0,375
Minusvalía	48,23(18,97)	47,77(23,95)	0,46(-14,43;15,34)	0,950
Oswestry	15,70(14,70)	9,49(11,23)	6,21(8,4;11,58)	0,024
SRS22 t	3,72(0,68)	3,84(0,83)	-0,12(-0,34;1,90)	0,438
Autoimagen	3,32(0,91)	3,85(0,83)	-3,75(-7,53;0,00)	0,052
SF36 GH	47,11(18,42)	55,99(20,15)	-8,87(-16,91;-0,84)	0,031
GHnorm	38,69(8,78)	42,92(9,61)	-4,23(-8,06;-0,40)	0,031
AGG PHY	-0,67(1,04)	-0,26(0,91)	-0,41(-0,82;0,14)	0,058
PCS US	43,32(10,37)	47,37(9,08)	-4,05(-8,24;0,14)	0,058

ED +: presencia de ectasia dural, ED-: ausencia de ectasia dural, [m (DE)]: media (desviación estándar). Dm: diferencia de medias, IC: intervalo de confianza, p: probabilidad, Dx: Diagnóstico, VS: valor del scalloping, DL: dolor lumbar, SRS22 t: SRS22 total, SF36 GH: SF36 salud general, GHnorm: normalizado, AGG PHY: , PCS US: componente de sumario físico.

4.3 Resultados por grupo de clasificación

Analizamos las diferencias entre el Grupo I y el Grupo II en relación a las variables que se especifican en la tabla 18.

Tabla 18. Comparación de datos entre Grupo I y Grupo II

	GI [m (DE)]	GII [m (DE)]	Dm IC 95%	p
Edad	33,69(12,78)	24,62(15,15)	9,07(2,6;15,51)	0,006
Edad al Dx	20,48(16,25)	14,46(14,56)	6,02(-0,71;12,76)	0,079
Vol	26300,37(20315,47)	15679,61(19804,27)	10620,77(1720,27;19521,27)	0,020
VS L₄	3,38(2,07)	2,79(2,01)	0,59(-0,31;1,45)	0,199
VS L₅	3,97(2,24)	3,23(2,19)	0,73(-0,25;1,72)	0,141
VS S₁	4,32(2,99)	3,34(2,50)	0,98(-0,20;2,17)	0,103
Duración DL	1847,28(1942,05)	399,08(1290,41)	1448,20(648,57;2247,31)	0,001
Minusvalía	52,13(20,47)	45,00(20,70)	7,13(-7,18;21,45)	0,318
Oswestry	29,00(11,21)	5,73(6,50)	23,27(18,73;27,80)	<0,001
SRS22 t	3,20(0,58)	4,04(0,66)	-0,84(-1,12;-0,56)	<0,001
Func/activ	3,42(0,64)	4,08(0,69)	-0,67(-0,97;-0,36)	<0,001
Dolor	2,89(0,76)	4,41(0,77)	-1,53(-1,87;-1,18)	<0,001
Autoimagen	2,87(0,92)	3,76(0,77)	-0,89(-1,25;-0,52)	<0,001
Salud Ment	3,35(0,99)	3,90(0,80)	-0,55(-0,94;-0,17)	0,005
SF36 PF	57,41(22,26)	85,48(15,15)	-28,06(-37,26;-18,86)	<0,001
SF36 RP	56,25(29,08)	87,10(20,05)	-30,85(-42,90;-18,79)	<0,001
SF36 BP	39,11(19,97)	75,05(24,55)	-35,94(-46,43;-25,44)	<0,001
SF36 GH	41,93(17,91)	54,99(19,04)	-13,06(-21,39;-4,73)	0,002
SF36 VT	43,03(20,62)	65,08(18,64)	-22,05(-30,64;-13,45)	<0,001
SF36 SF	66,38(29,14)	88,09(19,75)	-21,71(-33,75;-9,68)	0,001
SF36 RE	77,08(27,27)	92,06(13,91)	-14,98(-26,05;-3,91)	0,010

SF36 MH	65,34(20,09)	73,32(18,79)	-7,97(-16,56;0,61)	0,068
AGG PHY	-1,44(0,88)	-0,05(0,71)	-1,38(-1,73;-1,03)	<0,001
AGG MENT	-0,35(1,27)	0,10(0,93)	-0,46(-1,00;0,07)	0,090
PCS US	35,58(8,81)	49,40(7,10)	-13,82(-17,30;-10,33)	<0,001
MCS US	46,43(12,67)	51,07(9,32)	-4,64(-10,05;0,76)	0,090

GI: Grupo I, GII: Grupo II, [m (DE)]: media (desviación estándar), Dm: diferencia de medias, IC: intervalo de confianza, p: probabilidad, DX: diagnóstico, VS: valor del scalloping, DL: dolor lumbar, SRS22 t: SRS22 total, Func/Activ: SRS22 apartado de función-actividad, Salud Ment: SRS22 apartado de función actividad, PF: Función Física, RP: Rol Físico, BP: Dolor corporal, GH: Salud General, VT: Vitalidad, SF: Función social, RE: Rol emocional, MH: salud mental, AGG ment: , PCS US: componentes sumarios físicos, MCS US: componente sumarios mentales

Grupo I

En el grupo I o de “dolor lumbar” (Oswestry ≥ 21) 22 de los 29 pacientes tenían ED en la RMN, no asociada a otro tipo de anomalías en la columna lumbar. El promedio del volumen dural en estos pacientes fue de $26300,37 \pm 20315,47 \text{ mm}^3$ y se ha evidenciado un único caso de meningocele anterior sacro (Fig. 23). De estos pacientes, 10 presentaban alteraciones motoras en MMII. Ningún paciente presentó historia de incontinencia ni retención esfinteriana y los reflejos osteotendinosos fueron normales.

La media de duración de dolor lumbar fue de 856 días (2 años y 4 meses).

El 38 % del total de los pacientes de la muestra presentaban minusvalía y en este grupo de dolor lumbar 10 de los pacientes con ED tenían valorada una minusvalía media del 50,8%. Los pacientes de este grupo con minusvalía y sin ED, (n=5), tenían un valor medio de 54,8%.

Grupo II

En el grupo II o de “no dolor” (Oswestry < 21) 31 de los 63 sujetos tenían ED en la RMN, no asociada a otro tipo de anomalías en columna lumbar. El promedio del volumen dural en estos pacientes fue de $15679,61 \pm 19804,27 \text{ mm}^3$ y no se han

evidenciado casos de meningocele anterior sacro. De estos pacientes, 7 presentaban algún tipo de alteración motora en MMII. Ningún paciente presentó historia de incontinencia ni retención esfinteriana y los reflejos osteotendinosos fueron normales.

De los 31 pacientes con ED, 12 presentaban minusvalía con un valor medio de 46% y los que no presentaban ED y tenían valorada minusvalía (n= 8) con un valor medio de un 43%.

En el análisis univariante encontramos que la incidencia de ED fue significativamente mayor en el Grupo I (OR 3,34 con IC al 95% 1n21-8,68) $p= 0,016$. (Tabla 19).

La media de volumen dural de pacientes en el Grupo I fue de $26300,37 \pm 20315,47 \text{ mm}^3$ y en los pacientes del grupo II fue de $15679,61 \pm 19804,27 \text{ mm}^3$. La diferencia de medias del volumen de la ED del Grupo I frente al II fue significativa con una $p=0,020$. (Tabla 20 y 21)

Tabla 19. Frecuencia de síntomas en pacientes con ED

VARIABLES	% ED (nº casos/n)	OR (IC 95%)	p
Sexo			
Hombre	53,3 (24/45)	1,41 (0,61-3,23)	0,615
Mujer	61,7 (29/47)	1	
DL			
Grupo I	75,9 (22/29)	3,24 (1,21-8,68)	0,016
Grupo II	49,2 (31/63)	1	
Dolicostenomelia			
Sí	60,7 (51/84)	4,64 (0,88-24,36)	0,067
No	25 (2/8)	1	
Aracnodactilia			
Sí	61,7(50/81)	4,30 (1,07-17,45)	0,048
No	27,3 (3/11)	1	
Facies Típica			
Sí	62 (49/79)	3,67 (1,04- 12,98)	0,035
No	30,8 (4/13)	1	
Pectus Carinatum			
Sí	78,6 (11/14)	3,14 (0,81-12,14)	0,085
No	53,8 (42/78)	1	
Pectus Excavatum			
Sí	72,2 (13/18)	2,21 (0,71-6,829)	0,162
No	54,1 (40/74)	1	
Afectación Ocular			
Sí	72,5 (29/40)	3,07 (1,27-7,43)	0,011
No	46,2 (24/52)	1	
Dilatación de Ao			
Sí	57,6 (38/66)	0,99 (0,39- 2,49)	0,990
No	57,7 (15/26)	1	
Cefalea			
Sí	59,5 (25/42)	1,15 (0,5-2,65)	0,733
No	56 (28/50)		
Scalloping			
Sí	97,6 (41/42)	129,83 (16,1- 1047,74)	<0,001
No	24 (12/50)	1	
Déficit motor MMII			
Sí	75 (9/12)	2,45 (0,61-9,74)	0,191
No	55 (44/80)	1	
Dolor en MMII			
Sí	63 (17/27)	1,36 (0,54- 3,44)	0,503
No	55,4 (36/65)	1	
Dolor Abdominal			
Sí	63,6 (7/11)	1,33 (0,36- 4,99)	0,754
No	56,8 (46/81)	1	

ED: ectasia dural, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, p: probabilidad, DL: dolor lumbar, Ao: aorta, MMII: miembros inferiores

Tabla 20. Comparativa de variables del Grupo I y Grupo II con ED

	GI y ED + [m(DE)]	GII y ED + [m(DE)]	Dm IC 95%	p
Edad	34,14(12,64)	22,58(13,18)	11,55(4,30;18,81)	0,002
Talla	175,05(9,96)	169,50(39,83)	5,54(-11,93;23,00)	0,527
Edad al Dx	18,36(16,62)	10,84(10,42)	7,52(-0,633;15,68)	0,069
Vol	26300,37(20315,47)	15679,61(19804,27)	10620,77(1720,27;19521,27)	0,020
VS L₄	3,82(2,08)	3,68(2,19)	0,13(-1,07;1,33)	0,824
VS L₅	4,40(2,32)	4,25(2,58)	0,15(-1,24;1,53)	0,832
VS S₁	4,99(3,08)	3,97(2,81)	1.02(-0,61;2,66)	0,216
Duración DL	1684,82(1588,55)	493,45(1296,81)	1191,37(360,22;2022,51)	0,006
Minusvalía	50,80(21,05)	46,08(17,69)	4,72(-12,50;21,93)	0,574
Oswestry	30,09(10,28)	5,48(6,39)	24,61(19,57;29,64)	<0,001
SRS22 t	3,13(0,58)	4,15(0,34)	-1,02(-1,30;-0,73)	<0,001
-Func-Activ	3,35(0,68)	4,25(0,32)	-0,90(-1,22;-0,76)	<0,001
- Dolor	2,81(0,71)	4,50(0,52)	-1,69(-2,03;-1,34)	<0,001
- Autoimag	2,69(0,95)	3,77(0,53)	-1,08(-1,54;-0,62)	<0,001
- Salud Men	3,46(0,75)	4,07(0,52)	-0,61(-0,96;-0,26)	0,001
SF36 PF	57,50(22,71)	87,74(10,86)	-30,24(-40,94;-19,54)	<0,001
SF36 RP	52,56(30,11)	90,12(17,66)	-37,56(-52,16;-22,96)	<0,001
SF36 BP	38,33(17,82)	76,97(25,33)	-38,63(-51,48;-25,79)	<0,001
SF36 GH	38,64(18,98)	52,64(15,67)	-14,49(-24,07;-4,91)	0,004
SF36 VT	42,04(20,97)	66,33(15,78)	-24,28(-34,41;-14,15)	<0,001
SF36 SF	64,77(27,99)	90,72(19,62)	-25,95(-40,02;-11,89)	0,001
SF36RE	77,78(24,91)	94,62(11,50)	-16,84(-28,80;-4,89)	0,008
SF36MH	66,14(4,34)	77,00(15,68)	-10,86(-20,89;-0,83)	0,034

AGG PHY	-1,57(0,84)	-0,03(0,59)	-1,54(-1,95;-1,14)	<0,001
AGG MENT	-0,33(1,15)	0,27(0,84)	-0,60(-1,20;0,00)	0,048
PCS US	34,25(8,41)	49,68(5,95)	-15,42(-19,46-11,39)	<0,001
MCS US	46,63(11,51)	52,66(8,42)	-6,03(-12,01;-0,05)	0,048

GI: Grupo I, GII: Grupo II, ED +: presencia de ectasia dural, [m (DE)]: media (desviación estándar), Dm: diferencia de medias, IC: intervalo de confianza, p: probabilidad, Dx: diagnóstico, VS: valor del scalloping, DL: dolor lumbar, SRS22 t: SRS22 total, Func/Activ: SRS22 apartado de función-actividad, Salud Ment: SRS22 apartado de función actividad, PF: Función Física, RP: Rol Físico, BP: Dolor corporal, GH: Salud General , VT: Vitalidad , SF: Función social, RE: Rol emocional, MH: salud mental, AGG ment: , PCS US: componentes sumarios físicos, MCS US: componente sumarios mentales

Tabla 21. Comparativa de variables del Grupo I con y sin ED

	GI y ED + [m(DE)]	GI y ED - [m(DE)]	Dm IC 95%	p
Edad	34,14(12,64)	32,29(14,14)	1,85(-9,71; 13,42)	0,745
Talla	175,05(9,96)	176,14(17,78)	-1,10(-17,65;15,46)	0,837
Edad al Dx	18,36(16,62)	27,14(14,05)	-8,78(-23,10; 5,54)	0,219
Vol	34668,67		(27709,55;41627,80)	<0,001
VS L₄	3,82(2,08)	1,99(1,38)	1,82(0,09;3,56)	0,040
VS L₅	4,40(2,32)	2,60(1,27)	1,80(-0,11;3,70)	0,063
VS S₁	4,99(3,08)	2,24(1,33)	2,75(1,04;4,45)	0,003
Duración DL	1684,82(1588,55)	2357,86(2892,65)	-673,04(-3365,23;2019,18)	0,575
Minusvalía	50,80(21,05)	54,80(21,33)	-4,00(-29,02;21,02)	0,735
Oswestry	30,09(10,28)	25,57(14,11)	-4,52(-5,49;14,53)	0,363
SRS22 t	3,13(0,58)	3,42(0,52)	-0,30(-0,80;0,21)	0,243
-Func-Activ	3,35(0,68)	3,62(0,45)	-0,28(-0,85;0,29)	0,321
- Dolor	2,81(0,71)	3,11(0,93)	-0,30(-0,98;0,38)	0,377
- Autoimag	2,69(0,95)	3,46(0,54)	-0,77(-1,55;0,01)	0,055
- Salud Men	3,46(0,75)	3,00(1,55)	0,46(-0,98;1,90)	0,477
SF36 PF	57,50(22,71)	57,14(22,52)	0,36(-19,83;20,54)	0,971
SF36 RP	52,56(30,11)	67,86(23,78)	-15,30(-40,96;10,36)	0,232
SF36 BP	38,33(17,82)	41,43(26,97)	-3,09(-21,31;15,12)	0,730
SF36 GH	38,64(18,98)	52,28(8,42)	-13,65(-28,97;1,67)	0,079
SF36 VT	42,04(20,97)	46,13(20,74)	-4,08(-22,71;14,54)	0,656
SF36 SF	64,77(27,99)	71,42(34,39)	-6,65(-32,95;19,64)	0,608
SF36RE	77,78(24,91)	75,00(35,68)	2,78(-22,13;27,69)	0,820
SF36MH	66,14(4,34)	62,85(20,59)	3,28(-14,89;21,44)	0,714

AGG PHY	-1,57(0,84)	-1,04(0,94)	-0,53(-1,31;0,24)	0,170
AGG MENT	-0,33(1,15)	-0,42(1,67)	0,08(-1,08;1,24)	0,889
PCS US	34,25(8,41)	39,58(9,4)	-5,33(-13,09;2,43)	0,170
MCS US	46,63(11,51)	45,84(16,75)	0,79(-10,78;12,38)	0,889

GI: Grupo I, GII: Grupo II, ED +: presencia de ectasia dural, ED -: ausencia de ectasia dural, [m (DE)]: media (desviación estándar), Dm: diferencia de medias, IC: intervalo de confianza, p: probabilidad, Dx: diagnóstico, VS: valor del scalloping, DL: dolor lumbar, SRS22 t: SRS22 total, Func/Activ: SRS22 apartado de función-actividad, Salud Ment: SRS22 apartado de función actividad, PF: Función Física, RP: Rol Físico, BP: Dolor corporal, GH: Salud General, VT: Vitalidad, SF: Función social, RE: Rol emocional, MH: salud mental, AGG ment: , PCS US: componentes sumarios físicos, MCS US: componente sumarios mentales

Sin embargo no se ha observado una diferencia significativa entre dicha relación frente a los valores de deformidad vertebral medidos por el scalloping de L4, L5 y S1.

Las diferencias de medias de los valores medios de scalloping en pacientes con dolor lumbar con y sin ED son significativas tanto en L4 (p=0,040) como en S1 (p=0,003) (Tabla 21y 22).

Tabla 22. Medias de Scalloping en pacientes del Grupo I con y sin ED.

	GI y ED +[m(DE)]	GI y ED - [m (DE)]	Dm (IC 95%)	p
VS L₄	3,82 (2,08)	1,99 (1,38)	1,82 (0,09;3,56)	0,040
VS L₅	4,40 (2,32)	2,60 (1,27)	1,80 (-0,11;3,70)	0,063
VS S₁	4,99 (3,08)	2,24 (1,33)	2,75 (1,04;4,45)	0,003

GI: Grupo I, GII: Grupo II, ED +: presencia de ectasia dural, ED -: ausencia de ectasia dural, [m (DE)]: media (desviación estándar), Dm: diferencia de medias, IC: intervalo de confianza, p: probabilidad, VS: valor del scalloping

4.4 Resultados de la calidad de vida

En la valoración de los dos cuestionarios de calidad de vida que se han utilizado, el SRS 22 total y sus distintas dimensiones, la diferencia de medias entre ambos grupos es estadísticamente significativa (-1,2 (-1,30;-0,73) IC 95% ; $p < 0,001$), al igual que ocurre con respecto al cuestionario de calidad de vida general (SF-36) ($p < 0,001$). (Fig. 31)

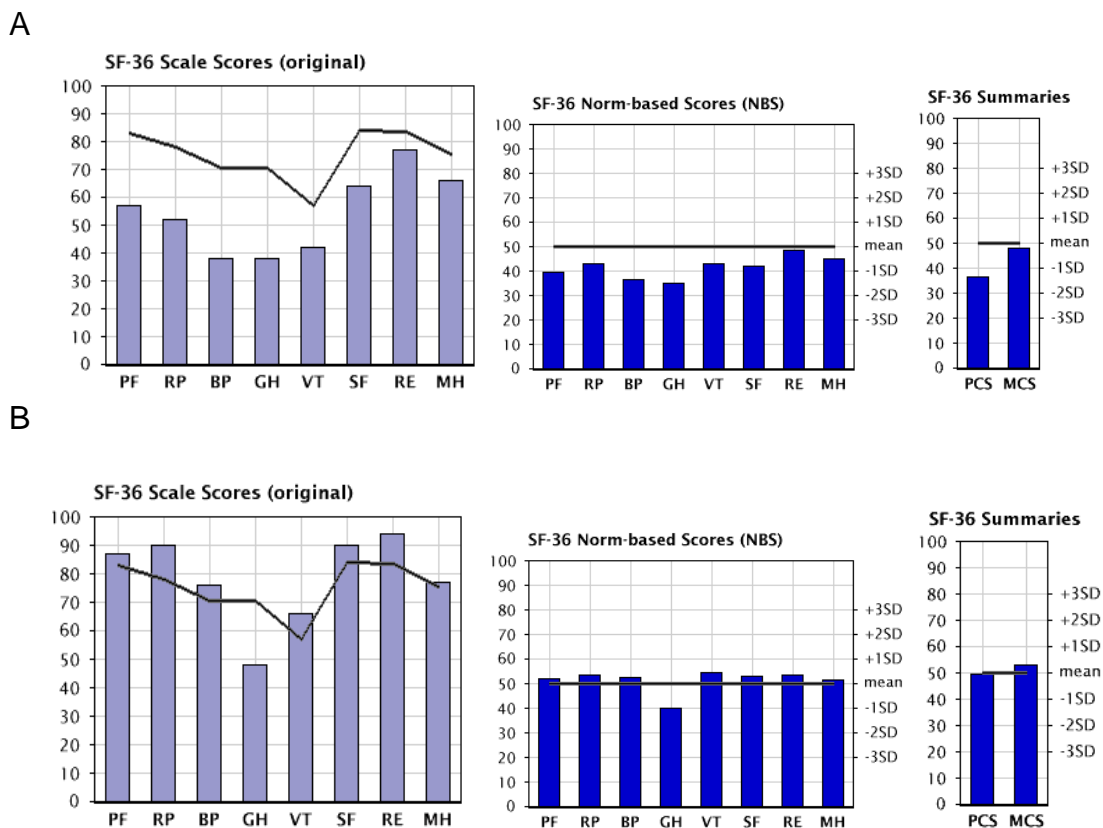


Figura 31. Comparativa de resultados de Cuestionario de calidad de vida SF-36 entre Grupo I (Dolor Lumbar) + Ectasia Dural (A) y Grupo II (sin dolor lumbar) + Ectasia Dural (B)
 PF: Función Física, RP: Rol Físico, BP: Dolor corporal, GH: Salud General, VT: Vitalidad, SF: Función social, RE: Rol emocional, MH: salud mental, PCS: componentes sumarios físicos, MCS: componente sumarios mentales

Como se evidencia en la Figura 32 se observa una correlación lineal y positiva del Índice de discapacidad de Oswestry en relación al volumen de la ED ($r = 0,20$; $p = 0,05$) y una correlación lineal, fuerte y negativa del cuestionario de calidad de vida SRS-22 con respecto al volumen ($r = -0,27$; $p = 0,05$).

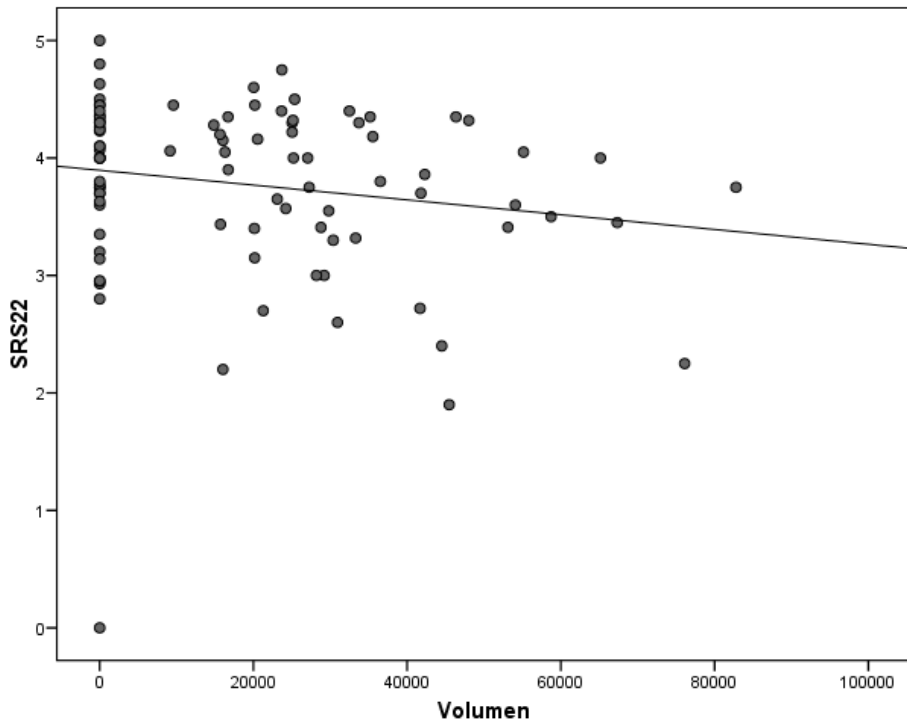
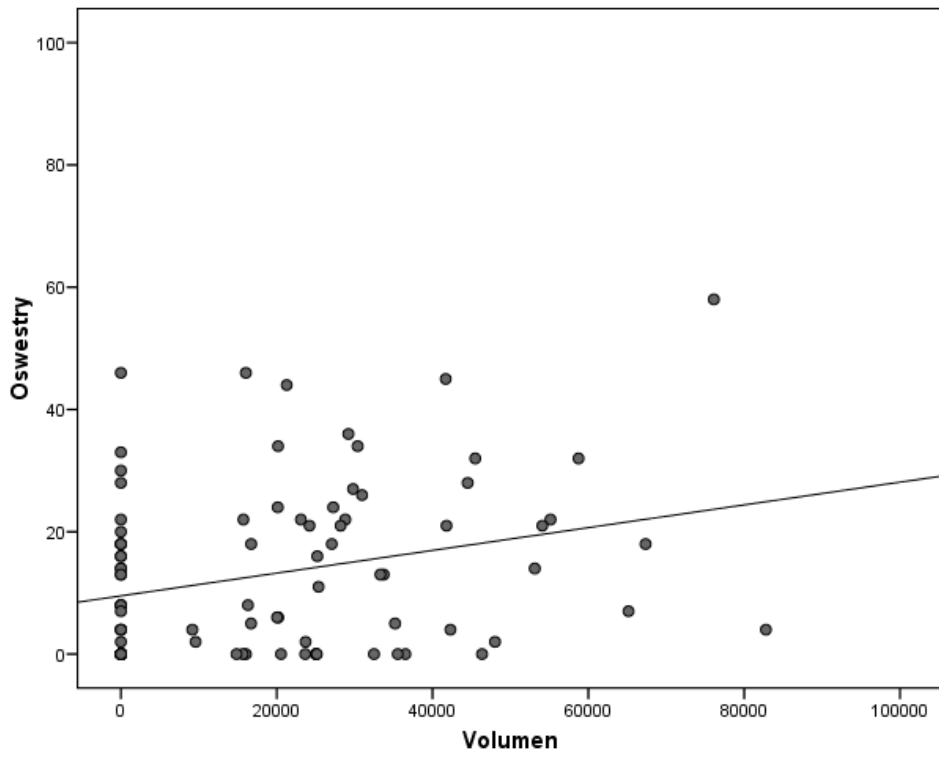


Figura 32. Correlación entre Oswestry y volumen de ED y cuestionario SRS-22 y volumen de ED

4.5 Otros resultados

De los 92 pacientes el 85% de ellos o eran estudiantes o se encontraban en activo laboralmente. Un 1,1 % se encontraba con una incapacidad temporal, el 4,3% presentaba una incapacidad permanente total y únicamente un 1,1 presentaba una incapacidad permanente absoluta.

El 51,1% (n=47) del total de la muestra realizaba algún tipo de actividad física, considerando como tal la natación, gimnasia de mantenimiento, yoga, taichí, gimnasia que se realiza durante la escolarización, bicicleta...

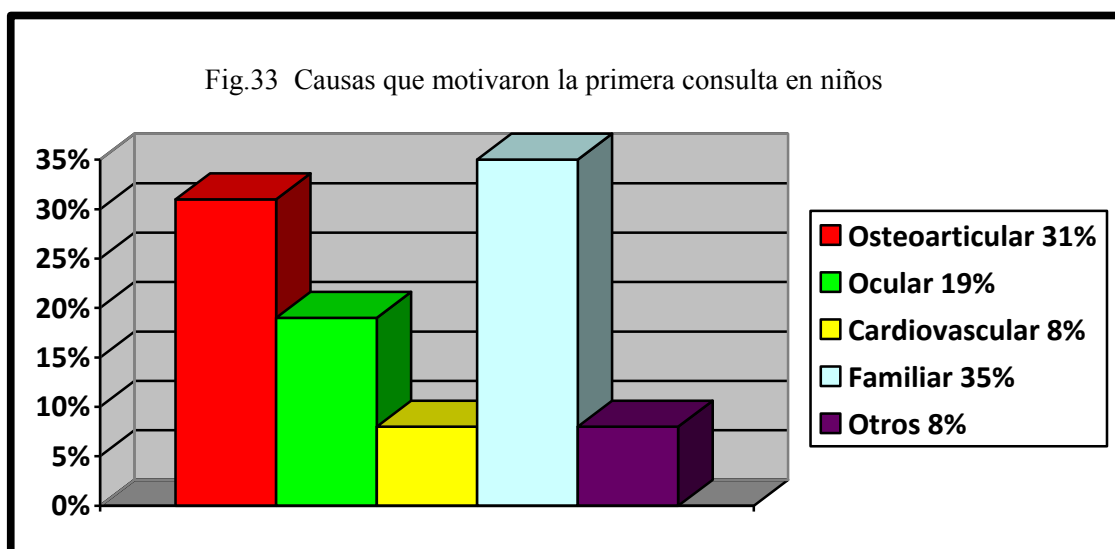
El 47,8% (n=44) de los pacientes necesitaba o había necesitado algún tipo de ortoprótesis, 29 de ellos algún tipo de plantillas, 11 distintos tipos de corsés, 2 calzado ortopédico a medida, un arnés de Pavlik y una férula de Dennis Brown.

El 35,9% (n=33) había realizado en algún momento de su vida algún tratamiento de rehabilitación como hidrocinesiterapia, cinesiterapia o electroterapia.

4.6 Resultados de la muestra de niños

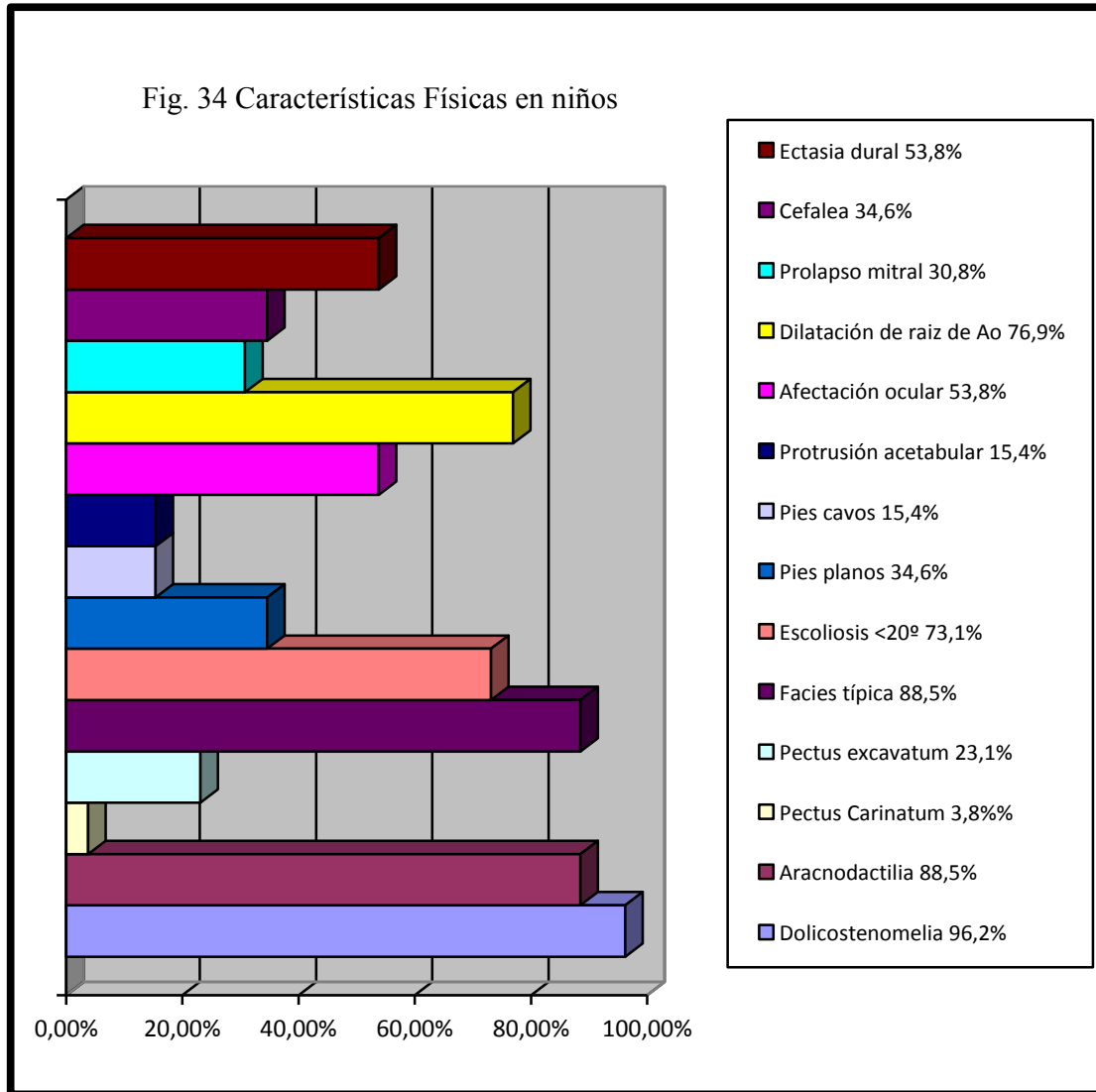
4.6.1 Resultados Generales

Con respecto a la muestra de niños (n=26), los resultados fueron los siguientes, 13 niños y 13 niñas con una edad media de 10 (DE: 3) (rango 5-15). La talla y el peso medio fue de 157 (DE: 21) cm y 43 (DE: 17) Kg respectivamente. El 53,8% presentaban historia familiar. El motivo por el que se acudió a la primera consulta fue por causa osteoarticular en el 31% de los pacientes, por causa ocular en el 19%, por causa cardiovascular en el 8%, por causa familiar en el 35% y por otros motivos en el 8%. (Fig 33)



Las características físicas y afectaciones por sistemas se representan en la figura 34 y fueron las siguientes: dolicoestenomelia 96,2% (25), aracnodactilia 88,5% (23), pectus carinatum 3,8% (1) y excavatum 23,1% (6), facies típica 88,5% (23) (dolicocefalia, prognatismo mandibular, hipertelorismo, prominencia frontal, paladar ojival,), escoliosis ángulo de Cobb <20°, 73,1% (19), pies planos 34,6% (9), pies cavos 15,4%

(4), protrusión acetabular 15,4% (4), afectación ocular 53,8% (14), dilatación de la raíz de aorta 76,9% (20), prolapso mitral 30,8% (8), cefalea 34,6% (9) y ectasia dural 53,8% (14). Presentaban dolor lumbar el 15,4% (4).



4.6.2 Resultados teniendo en cuenta la presencia de ED

En la tabla 23 se presenta la frecuencia de los síntomas relacionados con la presencia de ED.

Tabla 23. Frecuencia de síntomas relacionados con la ED de la muestra de niños

DL	DC/DD	DA	DMMII	DM	ED	VED mm ³	MA	S	C
N= 4	n= 4	n=5	n= 7	n=1	n=14		n=0	n=5	n=9
15,4%	15,4%	19,2%	26,9%	3,8%	53,8%	12309± 12571	0%	19,2%	34,6%

DL:Dolor Lumbar, DC/DD:Dolor cervical o dorsal, DA: Dolor Abdominal,DMMII: Dolor en miembros inferiores, DM: Déficit motor, ED: presencia de ectasia dural, VED: medición del volumen de la ectasia en mm³, MA: presencia de Meningocele anterior, S: presencia de scalloping, C: Cefalea

En el análisis univariante encontramos una asociación significativa con respecto a la presencia de ED en las siguientes variables: scalloping, OR de 0,43 (IC 95% 0,26-0,70; p=0,042), minusvalía, OR de 11 (IC 95% 1,1-109,6; p=0,036) y aunque la afectación ocular no es significativa se aproxima presentando una OR de 5 (IC al 95% 0,94-26,53; p=0,052). No se observó asociación significativa con la aracnodactilia (p= 0,085) que en adultos sí se presentaba, ni con la facies típica (p=0,085), cefalea (p= 0,429), dolor y déficit en miembros inferiores (MMII) (p=0,391 y p=1 respectivamente), presencia de dilatación de aorta (p=1), ni dolor abdominal (p=1).

La diferencia de medias en pacientes con y sin ED la podemos apreciar en la tabla 24.

Tabla 24. Comparativa de datos entre los niños con ED y sin ella.

	ED + [m(DE)]	ED - [m(DE)]	Dm IC 95%	p
Edad al Dx	4,14 (3,48)	7,42(3,11)	-3,27(-5,97;-0,5)	0,019
VS L₄	2,49(1,45)	2,09(1,28)	0,40(-0,72;1,51)	0,471
VS L₅	2,12(1,19)	2,11(1,06)	0,01(-0,91;0,93)	0,976
VS S₁	2,34(2,23)	2,41(1,69)	-0,07(-1,70;1,55)	0,926
Duración DL	269,29(558,96)	152,08(363,61)	117,20(-272,05;506,45)	0,540
Minusvalía	39,29(11,47)	5	34,28(4,28;64,29)	0,031
Oswestry	9,29(9,40)	4(7,67)	5,28(-1,74;12,31)	0,134
SRS22 t	4,10(0,46)	3,94(1,34)	0,16(-0,62;0,95)	0,671
SF36 PF	81,07(17,45)	93,33(11,15)	-12,26(-24,36;-0,16)	0,047

ED +: presencia de ectasia dural, ED -: ausencia de ectasia dural, m(DE):media(desviación estándar). IC: intervalo de confianza.p: probabilidad, Dx: diagnóstico. DL: dolor lumbar. VS L₄, L₅ y S₁(valor del scalloping en L₄, L₅ y S₁ medido en centímetros (cm)). SF36 PF: Valor de la función física del cuestionario SF36

Los valores medios de los diámetros de los cuerpos vertebrales de L4, L5 y S1 en los distintos grupos de edad los podemos ver en la tabla 25. Se realizó un agrupamiento por edades de 5 a 8 años (n=8), de 9 a 11 años (n=9) y de 12 a 15 (n=9).

Tabla 25. Diámetros sagitales de la columna lumbosacra medida en milímetros desde L4 a S1 en niños entre 5 y 15 años (se da media y desviación estándar)

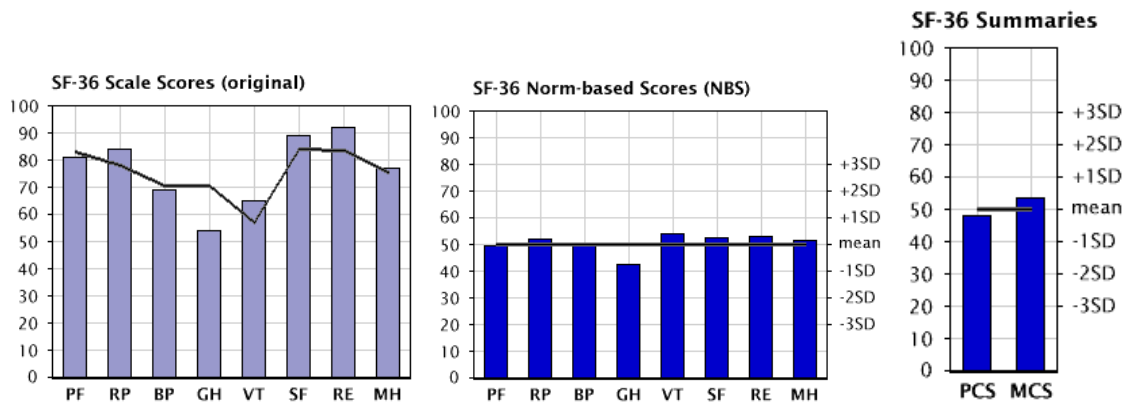
Nivel	Edad	Δ	Edad	Δ	Edad
	5-8 años		9-11 años		12-15 años
L₄	25,3±1,9	+2,5	27,8±2,5	+4,1	31,9±2,9
L₅	25,8±2,1	+2,1	27,9±2	+4,8	32,7±2,8
S₁	20,4±1,3	+2	22,4±2,5	+2,1	24,5±2,4

Δ Diferencia entre los grupos de edad

4.6.3 Resultados de calidad de vida

Los resultados obtenidos del cuestionario SF-36 de calidad de vida se muestran en la figura 35, diferenciándose los niños con ED y sin ella.

A



B

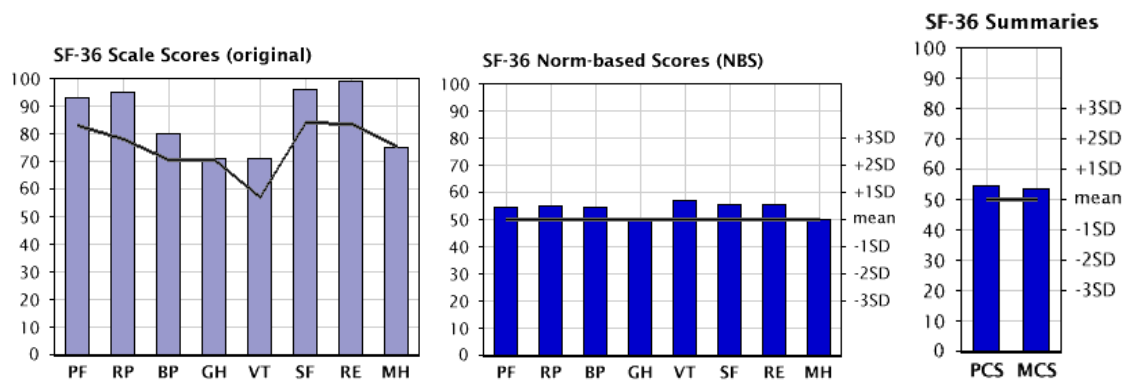


Figura 35. Comparativa de resultados de Cuestionario de calidad de vida SF-36 entre niños con ED (A) y sin ED (B)
 PF: Función Física, RP: Rol Físico, BP: Dolor corporal, GH: Salud General, VT: Vitalidad, SF: Función social, RE: Rol emocional, MH: salud mental, PCS: componentes sumarios físicos, MCS: componente sumarios mentales

4.6.4. Otros resultados

Del total de la muestra de niños el 30,8% (n=8) tenían valorada una minusvalía con un valor medio del 35%. El 65,4% (n=17) de los niños realizaba algún tipo de actividad física, considerando como tal la natación, gimnasia que se realiza durante la escolarización, bicicleta...El 42,3% (n=11) de los niños necesitaba o había necesitado algún tipo de ortoprótesis, y el 30,8% de ellos (n=8) había realizado en algún momento de su vida algún tratamiento de rehabilitación como hidrocinesiterapia, cinesiterapia o electroterapia.

5. DISCUSIÓN

5.1 Discusión del método

Resulta importante realizar en este punto, independientemente de lo que se ha comentado antes, una breve observación sobre los criterios de exclusión. Respecto a los sujetos a estudio, los criterios de exclusión fueron considerados como tales por las siguientes razones: (Figura 27)

- Imposibilidad para hacer RMN: motivo obvio ya que era necesario para poder realizar el estudio de la presencia o ausencia de ED. Fueron 10 pacientes, de los cuales 6, la causa que alegaron para no realizar la RMN fue el residir fuera de la Comunidad de Madrid y no poderse desplazar; 1 vivía en el extranjero (Perú) y por el mismo motivo no se incluyó; 1 no acudió a la cita de la RMN y fue excluido; 1 tenía un marcapasos y por último 1 rechazó realizar la prueba.

- Presentar cirugías previas en la columna lumbar, tumores espinales, espondiloartrosis o espondilolistesis, estenosis de canal lumbar y escoliosis lumbar mayor de 20°. Todas ellas pueden ser causa de dolor lumbar por sí mismas y podrían enmascarar la clínica originada por la ED. Además el presentar cirugías previas si se hubiera utilizado en ellas material de osteosíntesis podría producir radiolucencia en la RMN lumbar y enmascarar la presencia de ED.

Con respecto a los criterios de exclusión utilizados en el estudio los podemos comparar con los dos únicos artículos que hacen referencia a mediciones volumétricas llevados a cabo ambos por el equipo de Ahn NU^{82, 83}. Ellos utilizaban como criterios de exclusión el incumplimiento de los criterios de SM, historia previa de cirugía lumbar, tumor espinal, estenosis de canal y escoliosis lumbar mayor de 20°, similares a los utilizados en nuestro trabajo.

5.2 Discusión de los resultados

La ED, definida como el ensanchamiento del saco dural que rodea la médula espinal con un aumento del volumen mayor de dos desviaciones estándar por encima de la media de la población sana⁸², además de existir en el SM, puede aparecer en otras enfermedades o afecciones del tejido conectivo tales como la Espondilitis Anquilopoyética^{89, 146}. La patogénesis de la ED en la espondilitis anquilopoyética parece relacionarse con el proceso inflamatorio y la aracnoiditis que ocasionalmente presentan, creando una fibrosis a ese nivel que es la que origina la ED. Con respecto al Síndrome de Ehlers-Danlos⁸⁷ la patogénesis es similar a la del SM y en el caso de la Neurofibromatosis tipo I^{88, 147} la patogénesis no está clara. Se habla de una posible displasia congénita del mesodermo. En otros casos puede ser idiopática, encontrarse presente en anomalías congénitas⁸⁶, o estar causada por un traumatismo.

En nuestra serie la frecuencia de ED se presenta con un Intervalo de Confianza (IC) al 95% entre 46,97-68,25% de los pacientes. Estos datos concuerdan con los trabajos realizados por otros autores. Según Duncan la prevalencia de la ED en el SM oscila entre el 56 y el 65%⁹² y según Ahn oscila entre un 60-92%⁸².

Varios autores^{82, 90} señalan que la ED en el SM es la segunda manifestación más común después de la dilatación de la aorta y en nuestro trabajo se corrobora su importante presencia (57,6%), pero tras los rasgos físicos (Facies típica 85,9%), algunos musculoesqueléticos (dolicostenomelia 91,3%, aracnodactilia 88% y escoliosis 64,1%) y la dilatación de aorta en el 71,7% de los pacientes como se observa en la figura 30.

5.2.1 Análisis de las variables

5.2.1.1 Variables Demográficas

La edad media de la población adulta fue de 34 años (16-57) y la pediátrica fue de 10 años (5-15), no incluyéndose entre éstos últimos a los de 16 a 18 años, ya que en nuestro hospital a estas edades son considerados como adultos. Las medias de edad de los estudios revisados son similares a nuestra muestra^{82, 83, 95, 102, 103, 106, 148}. Es interesante apreciar que la población evaluada es muy joven, lo que habla a favor de realizar un diagnóstico precoz, y es que hasta hace pocos años estos pacientes presentaban una mortalidad temprana cuya causa era la patología cardiaca. La esperanza de vida ha aumentado desde 1972 hasta nuestros días en más de un 25%, en relación a la mejoría de las técnicas quirúrgicas y al tratamiento farmacológico pasando de una mortalidad en 1972 a los 32 años a una mortalidad a los 72 en el año 1993¹⁴⁹.

No existen diferencias estadísticamente significativas en relación al género, coincidiendo con el resto de los trabajos y en los que se afirma que el SM afecta por igual a hombres y mujeres y asimismo que no existen diferencias de razas^{82, 83, 95, 102, 103, 106}. La gran mayoría de los artículos sobre SM están realizados en pacientes de raza caucásica pero existen numerosos artículos sobre SM asiáticos, sobretodo chinos^{150, 151} y japoneses^{152, 153} en los que parece que la única diferencia es, que nos encontramos con una menor frecuencia de manifestaciones óseas de lo reportado en la base de datos para los pacientes occidentales con SM. También afirman que en relación a esto es posible que el diagnóstico de acuerdo a la nosología de Gante para los pacientes asiáticos se haya subestimado. Existen trabajos sobre aborígenes australianos^{154, 155}, indios de norteamérica¹⁵⁶, raza negra¹⁵⁷, árabe¹⁵⁸, e hindú¹⁵⁹ (Fig 36)



Fig.36. Tomada y con autorización de Kothari M, Manurung F, Mithiya B. Simultaneous occurrence of duane retraction syndrome with Marfan syndrome. Case Rep Ophthalmol Med. 2011; 2011:784259. Anexo V.

Los datos que se ofrecen en la bibliografía sobre la talla y el peso de estos pacientes son escasos. Se esperarían tallas altas y pesos bajos por definición. Encontramos que la media de la talla en varones fue de 183 cm (DE: 2) y en mujeres fue 162 cm (DE: 27), que si los comparamos con los datos aportados por el Instituto Nacional de Estadística para la población española en el año 2001 con respecto a la talla, observamos una estatura media de los varones entre 15 y 54 años de 173,9 cm, 10 cm inferior a la media presentada por los pacientes con SM, y para las mujeres era 162,6¹⁶⁰, siendo esta última similar a la población general. Por lo que podemos afirmar al igual que Erkula sugiere en su trabajo, que los individuos con el SM no son necesariamente altos para los estándares de la población, sino que son más altos que lo que estaría previsto teniendo en cuenta sus antecedentes genéticos⁵⁰.

Si observamos el trabajo del grupo de Cipriano¹⁶¹ sobre valoración antropométrica en pacientes con SM encontramos una talla media en hombres de $1,82\pm 0,09$ similar a nuestra muestra, y en mujeres de $1,68\pm 0,10$ algo más altas que la media de nuestra muestra. También este trabajo ofrece información sobre el índice de masa corporal (IMC) de estos pacientes siendo en hombres de $17,53\pm 0,13$ y en mujeres $17,05\pm 3,17$. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁶² los índices normales de masa corporal se consideran entre 18,5 y 25 Kg/m^2 , por tanto los resultados de los pacientes con SM se interpretarían como delgadez no muy pronunciada o por debajo de lo normal que informaría de una desnutrición, no siendo un dato real. Lo que ocurre es que la falta de contención generada por la laxitud ligamentosa favorece un excesivo crecimiento y consecuentemente una disminución del IMC a niveles inferiores de los que recomienda la OMS. Es importante tener en cuenta la relación entre los porcentajes de grasa, músculo y hueso y las diferencias de género, etnia y actividad física o deportiva. Por todo esto el IMC en estos pacientes no es un dato que nos ofrezca información veraz sobre su estado nutricional.

La gran mayoría de los trabajos que existen sobre pacientes con SM son realizados con carácter multicéntrico para poder alcanzar una muestra lo suficientemente grande como para ofrecer resultados significativos, a pesar de lo cual, los pocos trabajos existentes que aúnan aspectos como la clínica, análisis radiológicos y calidad de vida de los pacientes con SM no sobrepasan los 32 pacientes⁸², 22⁹⁵, 32¹⁰² y 44 pacientes¹⁰⁶. Sin embargo nuestro trabajo al estar realizado en una de las dos unidades multidisciplinarias de SM registradas en España (Madrid, Hospital Universitario 12 de Octubre; Barcelona, Hospital Vall d'Hebrón) recoge una gran población con este padecimiento^{163, 164}.

La mortalidad en enfermos de síndrome de Marfan "ha descendido gracias a las unidades del 12 de octubre y Vall d'Hebron"

28/10/2011 · EUROPA PRESS, MADRID

- ▶ Este síndrome afecta a 13.000 personas en España.
- ▶ Es una patología que produce un daño continuo del tejido conectivo.
- ▶ El caballo de batalla de estos enfermos es la lucha contra el aneurisma de aorta.

Me gusta

Twitter 0

+1 0

Imprimir

✉

Twitter

Facebook

Google+

+

Deja tu comentario



Tomado de http://www.teinteresa.es/salud/enfermedades/mortalidad-enfermos-Marfan-descendido-Vall_0_580742754.html

La procedencia por comunidades autónomas se refleja en la figura 28, observándose el grueso más importante en la Comunidad de Madrid (68,5%), seguidas por Castilla la Mancha (9,8%), Andalucía (8,7%), Castilla León (4,3%), Valencia (3,3%) y otras comunidades en menor medida. Esto no significa que en la comunidad de Madrid se den más casos de SM sino que la cercanía o el mejor acceso permiten que acudan más personas con la sospecha del diagnóstico. Se dan verdaderos problemas desde otras comunidades autónomas para poder realizar con relativa facilidad una canalización para ser valorados y únicamente si es clara la posibilidad de requerir cirugía reparadora de aorta es más sencilla.

5.2.1.2 Variables Sociológicas

Respecto a la actividad laboral de estos pacientes en ocasiones, debido a las distintas secuelas que origina este síndrome, se ven obligados a modificar su puesto de trabajo e incluso lo pierden. Foran⁹⁵ describe que 11 de los 20 pacientes evaluados perdieron su trabajo debido a los síntomas que presentaban. 4 de los 20 habían tenido que cambiar de trabajo (no les quedaba claro cuántos estaban recibiendo compensación económica por su discapacidad). En el estudio de Peters¹⁴⁸ se describe una encuesta realizada con un reclutamiento de 174 adultos desde la National Marfan Foundation (NMF) sita en Nueva York. La NMF es la principal fuente de información precisa y actualizada sobre el SM y trastornos relacionados, que fue fundada en 1981 por un grupo de afectados que buscaban ayuda para comprender la compleja condición que les afectaba a sí mismos y a sus familiares.

Esta organización realizó la mayoría del reclutamiento de pacientes del National Institutes of Health en Maryland, del Johns Hopkins Hospital en Baltimore y del Children's Hospital Medical Center en Cincinnati. Peters y sus colaboradores reflejan que más del 64% de los encuestados tenían trabajo a tiempo completo o un empleo a tiempo parcial, que el 82% opinaba que el padecer SM afectaba a la elección de la profesión, y un 35 % percibía discriminación en el lugar de trabajo. De nuestra muestra de 92 pacientes el 85% o eran estudiantes o se encontraba activos laboralmente. Un 1,1 % se encontraba con una incapacidad temporal, el 4,3% presentaba una incapacidad permanente total y únicamente un 1,1% presentaba una incapacidad permanente absoluta.

Con respecto a los datos de minusvalía globales que encontramos en nuestra serie y que vemos reflejados en la tabla 12 y 14, se observa que el 38% de la muestra tenían

valorada la minusvalía con un valor medio de 48%. El grado de minusvalía se expresa en un porcentaje entre 0 y 100, si bien la ley establece la necesidad de alcanzar, como mínimo, un 33% para que se reconozca la condición de minusvalía. Además, cuando se supera el 25%, a este porcentaje se pueden sumar hasta un máximo de 15 puntos derivados de los factores sociales complementarios que pueden dificultar la integración social de una persona, es decir, el entorno familiar y la situación laboral, educativa y cultural. En cuanto a la valoración de las situaciones de minusvalía, el Real Decreto 1971/1999, de 23 de diciembre, que regula este aspecto, establece la necesidad de someterse al examen de un tribunal médico oficial, encargado de emitir el dictamen que reconoce el grado de minusvalía. Este tribunal puede depender del Instituto de Migraciones y Servicios Sociales (IMSERSO) o de las comunidades autónomas que tengan transferida esta función. La normativa vigente reconoce cinco categorías o grados de discapacidad, ordenados de menor a mayor porcentaje. Cada categoría reconoce un grado de dificultad para realizar las actividades de la vida diaria, de manera que el primer grupo incluye las deficiencias permanentes que no producen discapacidad y el último grupo, las deficiencias permanentes severas que suponen, incluso, la dependencia de otras personas.

- **Grado 1, discapacidad nula.** Aunque la persona presenta una discapacidad, ésta no impide realizar las actividades de la vida diaria. La calificación de esta clase es del 0%.
- **Grado 2, discapacidad leve.** Existe dificultad para realizar algunas actividades de la vida diaria, pero el porcentaje de minusvalía está entre el 1% y el 24%.
- **Grado 3, discapacidad moderada.** Hay una gran dificultad o imposibilidad para llevar a cabo algunas actividades, aunque la persona se puede cuidar a sí misma. El grado de minusvalía está comprendido entre un 25% y un 49%.

- **Grado 4, discapacidad grave.** Existe dificultad para algunas actividades de autocuidado y un porcentaje de minusvalía que oscila entre un 50% y un 70%.
- **Grado 5, discapacidad muy grave.** Es el grado más severo. Las personas afectadas no pueden realizar por sí mismas las actividades de la vida diaria. El porcentaje de minusvalía es del 75%.

Por tanto en nuestra serie la media de las personas que tenían valorada una minusvalía se encontrarían dentro de un grado de discapacidad moderada (25-49%). En relación al grado de minusvalía que presentaban estos pacientes se observa que es mayor en el grupo I o de dolor frente al grupo II pero no de forma significativa ($p=0,574$).

5.2.1.3 Variables Clínicas

- La edad al diagnóstico no suele aparecer en los distintos trabajos publicados. Encontramos solo dos trabajos, el de Peters¹⁴⁸ y el de Rybczynski¹⁶⁵, en los que en el primero se describe una encuesta según la cual la edad media al diagnóstico fue a los 21,7 años y en el segundo es de 28,4 años. En nuestra muestra la media de edad al diagnóstico fue de 16 años (DE 15) coincidiendo con la edad típica de sospecha del SM clásico y más frecuente³⁰. Sin embargo sería conveniente hacer un diagnóstico de sospecha aún más precoz para evitar las consecuencias musculoesqueléticas, oculares y cardiacas fundamentalmente.

- El motivo de la primera consulta y la sospecha de padecimiento del síndrome se observa en la figura 29 y fue por orden: el tener un antecedente familiar de SM un 33%, por sospecha de afectación cardiovascular en el 25%, por causa musculoesquelética en el 23% de los pacientes, por causa ocular en el 16%, y por otros motivos en el 3%. Sin embargo si observamos la muestra de niños de nuestro trabajo los porcentajes se

modifican ligeramente encontrándose por orden, presentar antecedentes familiares de SM un 35%, por causa musculoesquelética un 31% de los pacientes, por causa ocular en el 19%, por causa cardiovascular en el 8% y por otros motivos en el 8%. Los únicos datos encontrados en la bibliografía que nos ofrecen información similar son los aportados por Peters¹⁴⁸ en los que encontramos que un 27% fueron diagnosticados por cardiólogos, un 26,4 % por un médico de atención primaria, 18,4 % por oftalmólogos, por genetistas un 14,4% y por un familiar, amigo o él mismo en un 5,2%.

- El 39% de los pacientes tenía historia familiar de SM, que si comparamos con la serie de Rybczynski¹⁶⁵, el 48,9% tenían historia familiar previa. En este estudio se recogió durante 11 años una muestra de 279 casos de pacientes con hábito marfanoide en el área metropolitana de Hamburgo, de los cuales 138 finalmente se diagnosticaron como SM, 30 como otro tipo de enfermedad del tejido conectivo con compromiso vascular, 39 como otro tipo de enfermedad del tejido conectivo sin afectación vascular y 72 como no definidos. De todo esto se supone que el 61% son mutaciones espontáneas.

- Con respecto a los signos y síntomas no relacionados directamente con la presencia de ED, podemos ver en la Tabla 26 una comparativa entre nuestra serie, la de Rybczynski¹⁶⁵ y la de Cipriano¹⁶¹. Éste último describe los datos antropométricos y musculoesqueléticos de una muestra de 26 pacientes con SM.

Tabla 26. Frecuencia de las principales características clínicas en la serie de Rybczynski y Cipriano comparada con la nuestra.

	% Rybczynski	% Cipriano	% Sanz
Hombres	52,6	34,6	48,9
Mujeres	47,4	65,4	51,1
Historia Familiar	48,9	60	39,1
Dolicostenomelia	-	42	91,3
Aracnodactilia	-	80	88
Pectus carinatum	31,4	61	15,2
Pectus excavatum	39,4	12	19,6
Facies Típica	28,5	-	85,9
Escoliosis < 20º	51,1*	73*	64,1
Pies planos	39,4	-	27,2
Pies cavos	-	-	18,5
Protrusión acetabular	20,4	-	12
Cefalea	-	-	45,7
Ectasia Dural	45,3	-	57,6
Meningocele anterior	1	-	1,1
Scalloping	-	-	45,7
Afectación ocular	44,5	-	43,5
Dilatación de Aorta	67,2	12	71,7
Afectación válvula Mitral	53,3	58	34,8

-: no existe información. * Incluye escoliosis de todos los grados posibles sin embargo en nuestra serie solo aparecen las que son < 20º ya que constituía un criterio de exclusión presentar escoliosis > de 20º

Podemos observar que los porcentajes en género son similares. Los datos sobre la presencia de historia familiar de Cipriano son llamativamente mayores que los de nuestra muestra y la de Rybczynski, lo que puede estar condicionado porque la muestra era más pequeña. Nuestro trabajo presenta mayor porcentaje de pacientes con dolicostenomelia y similares datos con respecto a la aracnodactilia. La muestra de Cipriano también presenta mayor porcentaje en pectus carinatum y similar de excavatum al igual que de escoliosis. Con respecto a la ED los porcentajes son similares, algo mayor el porcentaje de la nuestra.

- Con respecto a la duración del dolor lumbar, que en nuestra muestra, sin tener en cuenta la presencia o ausencia de ED fue de 856 (DE1659) días ó 28,5±55,3 meses, encontramos un único trabajo que hace referencia a la duración de dolor lumbar. El grupo de Foran⁹⁵ estudió a 22 voluntarios con SM y ED diagnosticada por RMN ó TC.

Todos menos uno presentaba síntomas que atribuían sus médicos a la presencia de ED. La duración del dolor lumbar era de media 66 meses con un rango entre 1 y 300 meses. Comparado con nuestro estudio es bastante mayor pero en el grupo de Foran, todos los pacientes tenían ED cuestión que puede explicar el mayor tiempo de duración de dolor lumbar.

5.2.2 Análisis relacionado directamente con la ED

Ahn UN ⁸² y Duncan RW ⁹² documentan los síntomas del SM con presencia de ED tales como dolor lumbar, debilidad y dolor en MMII, alteración de esfínteres, dolor abdominal y cefalea. La relación entre el dolor lumbar con la ED en estos pacientes no está claramente establecida, ya que no disponemos de ningún estudio con suficiente número de pacientes para poder establecer esta asociación.

Ahn NU y su equipo es el único que en su serie ofrece datos volumétricos sobre la ED en el SM y es quien define los criterios radiológicos de ED. En uno de sus trabajos⁸² presentan una muestra de 32 pacientes que dividen en dos grupos, uno con dolor lumbar moderado o severo y otro sin dolor lumbar de forma similar al de nuestra muestra. Encontraron un mayor volumen de ED en el grupo de dolor comparado con el de no dolor con una $p=0,02$ sin hacer referencia a la discapacidad que origina en estos pacientes. Tenemos que tener en cuenta que en este trabajo la forma de valorar el dolor también fue mediante la escala de Oswestry, sin embargo consideraron que el paciente presentaba dolor a partir de un Oswestry >30 y no dolor con un Oswestry <10 , por lo que queda un grupo de pacientes sin clasificar. Según los trabajos de Ronald ^{134, 135}, en los que se analiza el índice de discapacidad de Oswestry, se genera una incapacidad moderada entre un 21%-40% por lo que consideramos más adecuado definir la presencia de dolor lumbar a partir del 21% en el Índice de Oswestry. En este intervalo el

paciente puede experimentar más dolor y dificultades para levantar pesos, sentarse o estar de pie, los viajes y la vida social son más dificultosos y pueden estar incapacitados para trabajar. El cuidado personal, actividad sexual y el sueño no están groseramente afectados.

Ahn en otro de sus trabajos⁸³ a esos mismos 32 pacientes y a 10 pacientes control, les realiza la medición volumétrica mediante RMN, encontrándose los resultados que se muestran en la Tabla 27, y que se comparan con los resultados de nuestra serie.

Tabla 27. Comparación de la medición volumétrica de los pacientes con SM del grupo de Ahn y Sanz

	n Ahn	m vol de ED Ahn	IC al 95%	n Sanz	m vol Sanz	IC 95%
ED Sí	20	38,12	25,07-51,18	53	32,67	27,52-36,86
ED no	12	6,55	0,00- 13,97	39	7,77	0,00-11,34
Control	10	3,67	1,79-4,35	-	-	-

n: número, m vol: media del volumen, IC: intervalo de confianza

Respecto a los datos de la tabla 27 las medias de volúmenes son similares en la serie de Ahn y la nuestra.

Respecto a las mediciones de los pacientes sin ED, un artículo del mismo autor⁸³ establece como criterio de medición volumétrica de ED el tener un volumen $>7,0 \text{ cm}^3$, sin embargo, establece este volumen únicamente realizando la medición desde el platillo inferior de L₅. En nuestra serie hemos utilizado los criterios mayores que definen lo que es una ED: dilatación del saco dural en su diámetro anteroposterior en el plano sagital por debajo de S₁, mayor que por encima de L₄ o presencia de meningocele anterior; por lo que hemos realizado la medición desde platillo superior de L₄ hasta platillo inferior de S₁.

Pyeritz^{86, 104} presenta una muestra de 56 pacientes donde evalúan los cambios óseos que se producen en la columna lumbar sin referenciar la sintomatología clínica, y aseveran que los cambios producidos a nivel óseo no se relacionan con la severidad fenotípica global. Sin embargo en nuestra muestra si atendemos a la frecuencia de síntomas en pacientes con SM y ED (Tabla 19) observamos que se encuentra una diferencia significativa en la proporción de pacientes con ED y que presentan aracnodactilia, facies típica, afectación ocular y deformidad vertebral o scalloping, por lo que no estaríamos de acuerdo con lo que asevera Pyeritz, ya que nosotros si encontramos mayor afectación fenotípica en nuestra muestra.

Sponseller¹⁰² presentó una serie de 32 pacientes en los que evalúa los cambios en los distintos elementos de la columna lumbar y plantea una controversia: si las anomalías en la columna lumbar son primarias por un patrón anormal de crecimiento vertebral o son secundarias a ED, concluyendo que en los pacientes con SM y ED el espesor de las láminas desde L₅ a S₂ y la anchura de los pedículos de todas las vértebras lumbares están reducidos ($p < 0,01$), y que el scalloping en S₁ es significativamente mayor en los pacientes con SM que presentan ED ($p = 0,02$).

Podemos ver una comparativa en la Tabla 28, de los resultados encontrados en nuestra muestra con respecto a los que presenta, Sponseller¹⁰² y Ahn Nu¹⁰³ en relación a la media del scalloping en L₄, L₅ y S₁.

Tabla 28. Comparación de los valores del scalloping en distintos estudios entre pacientes con SM con y sin ED

Nivel	Sponseller n ED + =20 n ED - = 12	Anh n ED + = 21 n ED- = 12	Sanz (Tabla 17) n ED + = 53 n ED - = 39
L ₄ ED + (IC al 95%)	- (mide L ₃)	4,38* (3,54-5,21)	3,74 (1,93-5,51)
ED - (IC al 95%)		4,13 (3,21-5,04)	1,93 (0,12-3,74)
L ₅ ED + (IC al 95%)	3,88 (2,80-4,97)	4,45 (3,45-5,44)	4,31 (2,31-6,31)
ED - (IC al 95%)	2,33 (1,6-3,05)	2,97 (2,15-3,78)	2,30 (0,30-4,30)
S ₁ ED + (IC al 95%)	4,47 (3,10-5,84)	X	4,39 (2,57-6,13)
ED - (IC al 95%)	2,05 (0,68-3,42)		2,64 (0,90-4,38)

n ED +: número de pacientes con presencia de ectasia dural, n ED -: número de pacientes con ausencia de ectasia dural, X : no existen datos. * No significativo, p=0,69, IC: intervalo de confianza

Tanto en la serie de Sponseller como en la nuestra encontramos que las diferencias de medias del scalloping entre los pacientes con ED y sin ella en todas las vértebras es mayor en los que presentan ED de forma significativa salvo en L₄ en el trabajo de Ahn.

Sorprende que no existan diferencias significativas en las medias de los valores del scalloping en L₄, L₅ y S₁ entre grupo I y grupo II con presencia de ED (Tabla 20). De esto se podría deducir que aunque la presencia de ED sí produce mayor deformidad vertebral con una p<0,001 (Tabla 19, 21, 22), como ya se ha descrito en otros trabajos^{97,102}, la presencia de esa mayor deformidad no produce más dolor lumbar.

Oosterhfh T et al.¹⁰⁶ presentan una muestra de 44 pacientes y hacen una valoración cuantitativa de las medidas de los cuerpos vertebrales de los pacientes con SM sin hacer referencia al volumen ni a la clínica. También teoriza sobre la influencia de la presión hidrostática en el desarrollo de la ED por encontrarse dicha dilatación en las últimas vértebras lumbares y primera sacra. Aunque esta hipótesis es

fisiopatológicamente posible, en nuestra muestra hemos encontrado 4 casos de ED en la región dorsal sin afectación lumbar. Por esto se podría pensar, que si bien la presión hidrostática que ejerce la columna del LCR sobre la zona lumbar favorece el aumento de la dilatación, al aparecer también en zonas de baja presión, podríamos considerarlo como un signo más del SM sin tener en cuenta la presión hidrostática como un factor de agravamiento. A favor de esta nueva teoría está también la presencia de ED en niños en los se puede postular que no ha pasado tiempo suficiente para considerar que la presión hidrostática del LCR sea la que ha originado la ED.

Por tanto la ED se ha mostrado como causante de la deformidad de los cuerpos vertebrales lumbosacros^{86, 102}, pero no es causante dicha deformidad de mayor dolor lumbar.

Nuestro estudio presenta la serie más numerosa que analiza la relación entre el dolor lumbar y la ED en el SM. Demostramos que la ED es significativamente más frecuente en los pacientes que presentan dolor lumbar. La ED estuvo presente en el 75,9% del Grupo I y en el 49,2% del Grupo II. Esto sugiere que la ED está asociada con el dolor lumbar aunque hemos observado que la mera presencia de ED no implica necesariamente que el paciente tenga dolor. También observamos que la media del volumen de la ED encontrado, es mayor en el Grupo I que en el Grupo II existiendo una correlación entre el volumen de la ED y el índice de discapacidad de Oswestry, (a mayor volumen mayor discapacidad). Asimismo existe también correlación entre el volumen y el cuestionario de calidad de vida SRS-22, a mayor volumen menor puntuación (correlación inversa) en todas sus dimensiones (Figura 32). Estos datos sugieren que los tratamientos dirigidos a disminuir la producción de líquido dural podrían ayudar en el alivio de los síntomas relacionados con la ED lumbar.

5.2.3 Análisis de los cuestionarios de incapacidad y calidad de vida

Al estudiar los resultados globales sobre los cuestionarios administrados (Tabla 12) se aprecia que la media del Índice de discapacidad de Oswestry (por el que valoramos la presencia o ausencia de dolor lumbar) fue de 13 (DE14) por lo que se encontraría por debajo de 21 que fue el límite inferior a partir del cual consideramos la presencia de dolor lumbar, de lo que se podría deducir que de forma general el dolor lumbar no es uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes con SM. En nuestra muestra 29 de los 92 sujetos según este índice, tenían dolor (Tabla 14), sin embargo también se valoró de forma subjetiva la presencia de dicho dolor realizándoles a los pacientes la siguiente pregunta: ¿Tiene usted dolor lumbar? 44 de los pacientes respondieron de forma afirmativa, es decir un 47,8% de los pacientes frente a un 31,5 % que finalmente se consideró como dolor lumbar que fuera cuantificable.

Valorando las medias del índice de Oswestry evidenciamos que el grupo I con ED presenta un valor medio de 30,09% (DE 10,28) lo que corresponde a una incapacidad moderada frente al 5,48% (DE 6,39) del Grupo II, que corresponde a una incapacidad mínima con un IC al 95% 24,61 (19,57; 29,64) $p < 0,001$ (Tabla 20). Por tanto podemos aseverar que la presencia de ED origina mayor incapacidad que la no existencia de ésta. La bibliografía revisada no ofrece datos similares o información referente al respecto.

Valorando los resultados del cuestionario SRS 22 (que se ha utilizado habitualmente como monitorización de la calidad de vida en los pacientes con escoliosis¹⁴²), el 64,1% de nuestra muestra presentaba escoliosis menor de $<20^\circ$, ya que la presencia de escoliosis $>20^\circ$ era considerado como criterio de exclusión, y por tanto lo consideramos

como una escoliosis que no debe originar dolor en columna vertebral. Si tenemos en cuenta los resultados del SRS 22 total vemos que la mera presencia de ED por sí sola no presenta diferencia significativa con un IC al 95% - 0,12 (-0,34; 1,90) $p=0,438$. Sin embargo si evaluamos cada una de sus dimensiones por separado, encontramos que si seguimos teniendo en cuenta únicamente la presencia de ED, la única dimensión que se presenta mejor en los pacientes sin ED de forma significativa es la de la autoimagen, es decir, tienen mejor imagen de sí mismos los pacientes sin ED.

Si únicamente tenemos en cuenta la presencia de dolor lumbar sin valorar si existía ED o no, los resultados más altos son aquellos sin dolor lumbar y lo hacen de forma significativa (Tabla 18). Si tenemos en cuenta la diferencia de ambos grupos, es decir introducimos el concepto de dolor lumbar y ED, encontramos una diferencia de medias significativas en el total del cuestionario SRS 22 y en cada una de sus dimensiones (Tabla 20), lo que quiere decir que los pacientes con dolor lumbar y ED tienen de forma significativa, menor puntuación en esta escala y por tanto peor funcionalidad, más dolor, peor autoimagen y peor salud mental.

Con respecto al cuestionario SF-36 y valorando los datos globales que nos ofrece la tabla 13 evidenciamos que las dimensiones más bajas las encontramos en las que se refieren a la salud general (GH) y la que se relaciona con la vitalidad (VT) al igual que ocurre en la serie de Rand¹⁶⁶. Éste explora la calidad de vida de 84 adultos con SM mediante el cuestionario SF 36 y lo compara con la población general y otro grupo de pacientes con problemas crónicos, llegando a la conclusión de que las personas con SM tienen disminuida la calidad de vida comparadas con la población general, siendo similar esta disminución a la que se encuentra en los grupos de pacientes con enfermedades crónicas. El autor concluye que la disminución de la calidad de vida no

parece estar relacionada con criterios médicos o con síntomas vinculados directamente con el SM. Los resultados de nuestro estudio muestran que los pacientes con SM en general disfrutaban de una calidad de vida adecuada, sin embargo, si nos fijamos en la Tabla 20 y en la figura 31, existe una diferencia significativa entre el grupo I con ED y grupo II con ED en todas las dimensiones. Si hacemos la comparativa con la población general se observa que en el Grupo I con ED su media se encuentra por debajo de 50 en todas las dimensiones y sin embargo en el Grupo II con ED se encuentran todas las dimensiones por encima de 50, salvo la de la salud general (GH) que también se encuentra por debajo. Esto refleja la pérdida de calidad de vida que sufren los pacientes con SM y dolor lumbar frente a la población general, en todas las dimensiones que valora el cuestionario.

Los trabajos que encontramos en la bibliografía sobre la calidad de vida en los pacientes con SM se reflejan en la Tabla 29.

Destacamos que en general en la bibliografía se hace hincapié en la pérdida de calidad de vida relacionada con los problemas cardiacos que origina¹³¹, pero existe poca información sobre la incapacidad generada por los problemas musculoesqueléticos y oculares, cuestión que consideramos importante para nuestra especialidad (Medicina Física y Rehabilitación) y que constituía otro de los objetivos del trabajo.

Tabla 29. Diferentes estudios sobre la calidad de vida en el SM

Calidad de Vida en pacientes con SM			
Publicaciones	Año	Determinantes investigados de la calidad de vida	Principales hallazgos
Rand et al ¹⁶⁶	2010	Calidad de vida en general	Las subescalas físicas se vieron un poco más afectadas que las mentales en el SF 36
Fusar et al ¹³²	2008	Determinantes de la calidad de vida	Relación entre la calidad de vida y un ajuste psicosocial
Peters et al ¹³⁰	2005	Percepción de la estigmatización Social	Los casos de discriminación en el trabajo se percibe en un 20% de los encuestados
Immer et al ¹³¹	2005	Calidad de vida en general	La calidad de vida en adolescentes y adultos con complicaciones cardíacas asociadas con SM es excelente y similar a la de la población normal
De Bie et al ¹²⁹	2004	Percepción de la severidad de la enfermedad	El SM ha significado un impacto en las actividades de la vida diaria
Peters et al ¹²⁸	2002	Calidad de vida en general	Las intervenciones dirigidas hacia los dominios psicológico y espiritual pueden conducir a la mejora en la calidad de vida en general.
Verbraecken et al ¹⁶⁷	2001	Percepción de la calidad del sueño	La calidad de vida es menor en SM, en comparación con los controles sanos y se correlaciona con las alteraciones del sueño

5.2.4 Análisis de otras variables

Actividad Física:

El objetivo de la actividad física en estos pacientes es incrementar la salud cardiovascular al disminuir la presión arterial, y preservar la masa muscular para mejorar la estabilidad articular y disminuir el dolor¹⁶⁸. La enorme variación de las manifestaciones del SM significa que ningún plan de actividades se adapta a todos los pacientes, por lo que hay que individualizar el ejercicio.

Determinados deportes y actividades físicas pueden favorecer la dilatación y disección de aorta, pueden ser más propensos a esguinces y subluxación de articulaciones; los pacientes con problemas visuales pueden presentar déficit de coordinación con mayor riesgo de colisión. Por todo esto la decisión de participar en un deporte se debe hacer teniendo en cuenta los órganos comprometidos de cada paciente.

- Con respecto a la actividad física que realizan los pacientes con SM encontramos en nuestra muestra que el 51,1 % realizaban natación, gimnasia de mantenimiento, yoga, gimnasia durante la escolarización y bicicleta. Hemos encontrado un único trabajo que habla de la actividad física pormenorizada de los pacientes con SM. Se trata de un trabajo de Peter y colaboradores¹⁶⁸ (Tabla 30). Realizan una encuesta a 174 adultos con SM de los cuales el 80% realizaba algún tipo de actividad física. El 84% de los pacientes respondieron que tenían en cuenta su enfermedad a la hora de plantearse qué ejercicio realizar. Llama la atención que este porcentaje sea tan alto, ya que la experiencia clínica de la consulta diaria, nos ha mostrado que estos pacientes, no saben qué ejercicio pueden realizar y es una de las preguntas que realizan con más frecuencia. El 79% de ellos informaron que habían modificado su actividad física tras enterarse de su padecimiento.

Tabla 30. Actividades físicas comunes de un estudio de cohortes. Tomada de Peters¹⁶⁹

	Frecuencia	%^a
Paseo/senderismo	138	79,3
Natación	75	43,1
Ciclismo	63	36,2
Baile/aerobic	25	14,4
Golf	25	14,4
Entrenamiento con pesas	23	13,2
Bolos	20	11,5
Tenis	15	8,6
Footing	12	6,9
Béisbol/softball	10	5,8
Voleibol	10	5,8

^a los participantes podían escoger más de una actividad

Existe una recomendación expresa en los pacientes con SM de no realizar esfuerzos físicos por el riesgo de muerte súbita¹⁷⁰, pero eso a veces es entendido como el no realizar ningún tipo de ejercicio y nos encontramos con pacientes sedentarios, hipotónicos, atróficos y con una capacidad funcional muy reducida y dolores en relación con la inactividad. Todos los artículos que hacen referencia al ejercicio en el SM están relacionados con las complicaciones cardíacas que puede originar¹⁷⁰, pero existen pocos que hagan referencia a que el ejercicio leve-moderado puede prevenir complicaciones musculoesqueléticas y respiratorias en estos pacientes^{161, 168,171}. El grupo de Peres¹⁷¹ presenta un estudio realizado a 33 pacientes con SM con aorta normal o leve dilatación

(< 37 mm, valorado por ecocardiografía), sin disección previa, con una ecocardiografía hecha en los últimos 6 meses, sin síntomas de isquemia cardiaca ni alteraciones motoras neurológicas y sin tener antecedentes de cirugía cardiaca. Les somete a un protocolo de ejercicio incremental teniendo en cuenta la FC submáxima calculada mediante la ecuación $FC_{\text{submax}} = 195 - \text{edad}$, y en pacientes tomando betabloqueantes el valor calculado se ajustó por la fórmula: $FC\% \text{ corregida} = 195 - (80\% \text{ edad}) - 20\% \text{ de "y"}$, en la que "y" es la cantidad diaria de medicamento (en miligramos) que el paciente toma. El ejercicio se llevó a cabo en una bicicleta estática, con incrementos progresivos en la intensidad cada 2 min utilizando el control de carga del dispositivo. A los participantes se les instruyó a mantener una velocidad de 60 revoluciones por minuto. El ejercicio fue interrumpido cuando el participante llegó a la FC pre-calculada o manifestaban cualquier signo o síntomas de agotamiento, disnea, fatiga, isquemia miocárdica, tensión arterial superior a 160/100 mmHg, o cuando alcanzaran 14 minutos de ejercicio. El trabajo concluye que los efectos beneficiosos de un programa regular de ejercicio físico sin cargas altas y sin riesgo de colisión en el cuerpo, pueden producir adaptaciones cardiovasculares que favorezcan la calidad de vida de estas personas. No se encontraron complicaciones realizando este protocolo en pacientes con SM.

Se recomiendan deportes con carga dinámica leve-moderada en los que se aplica una cantidad relativamente pequeña de fuerza y no suelen provocar grandes cambios en la presión arterial. Estos son caminar, tenis no competitivo, ciclismo a intensidad baja, billar, bolos, golf, tiro con arco (leve componente estático) y natación¹⁶⁸.

Si existe dilatación de aorta se recomienda no realizar ningún deporte a nivel competitivo, y si está anticoagulado no puede realizar ningún deporte de contacto.

Ortoprótosis:

Las deformidades y disfunciones de las distintas patologías musculoesqueléticas, hacen que los pacientes que sufren SM, en ocasiones necesiten utilizar algún tipo de ortoprótosis. En nuestra muestra el 47,8% (44) de los pacientes las necesitaba o las había necesitado; 29 de ellos algún tipo de plantillas, 11 de ellos, distintos tipos de corsés, 2 calzado ortopédico a medida, un arnés de Pavlik y una férula de Dennis Brown. No tenemos que olvidar que fue criterio de exclusión el presentar escoliosis mayores de 20°.

Existen pocos trabajos que hagan referencia a los tratamientos ortésicos para la escoliosis de estos pacientes, la gran mayoría hablan sobre los resultados de la cirugía. Sponseller¹⁷² afirma que la tasa de éxito para el tratamiento ortopédico de la escoliosis del SM es de un 17%, que es menor que la reportada para la escoliosis idiopática. Las razones posibles incluyen las modificaciones en la transmisión de la presión correctiva a la columna vertebral, y una mayor edad al inicio de la colocación del corsé. En nuestra serie encontramos un 64,1% (59) de escoliosis < de 20° coincidiendo con la frecuencia dada por otros estudios como el de Robins¹⁷³ que describe una serie de 45 pacientes con SM encontrando una frecuencia de escoliosis del 62%. En nuestra serie el 69% eran escoliosis lumbares izquierdas y el 31% dobles curvas dorsales derechas y lumbares izquierdas coincidiendo con la descripción más frecuente que se hace de éstas en el SM^{54, 173}. Robins en su serie habla sobre el tratamiento de las curvas con el corsé de Milwaukee postulando que debería usarse solo en pacientes muy jóvenes con leve o moderada afectación (curvas < 50°). En curvas mayores debería considerarse la cirugía. Sponseller¹⁷² concluye que los pacientes con curvas mayores de 25 grados y un signo de Risser de 2 o menos terminan requiriendo tratamiento quirúrgico a pesar del tratamiento con corsé.

Rehabilitación:

La terapia física y los diferentes tratamientos de rehabilitación parecen estar indicados en estos pacientes en relación a la diversidad de trastornos musculoesqueléticos que sufren. Existen trabajos sobre la terapia física respiratoria previa a la cirugía cardíaca.

El grupo de Sogawa¹⁷⁴ refiere en su artículo que tanto la escoliosis que requiere cirugía como el pectus excavatum se relacionan con una disfunción pulmonar, especialmente con una disfunción restrictiva. Previo a realizar una cirugía de escoliosis, del pectus excavatum así como en las reconstrucciones de la dilatación aneurismática de aorta, realizaban pruebas respiratorias funcionales incluyendo capacidad vital, volumen espiratorio forzado en el primer segundo, e índice de Tiffeneau, y las repitieron al mes a los 2 meses, a los 3 y 4 meses y posteriormente realizaron la cirugía mediante esternotomía media. La fisioterapia respiratoria consistía en realizar tratamiento con inspirómetro incentivado, respiración abdomino-diafragmática y respiración con labios fruncidos. Los resultados fueron mejorando progresivamente desde la toma inicial hasta los 4 meses posteriores con una leve disminución postquirúrgica (Figura 37)

Sogawa et al.

Table 1. Pulmonary function test before and after respiratory physiotherapy and after surgery

Duration of respiratory physiotherapy	VC (Liter)	%VC (%)	FEV _{1.0} (Liter)	FEV _{1.0} (%)	%MVV (%)	FEF _{25-75%} (%)
Before	1.22	26.2	0.65	56.5	20.0	9.0
1 month	1.20	25.8	0.72	56.3	27.1	8.1
2 months	1.31	28.1	0.61	47.7	28.3	6.5
3 months	1.36	29.2	0.80	58.8	34.1	10.4
4 months	1.57	33.7	0.73	52.1	29.8	7.4
Postop	1.40	30.0	0.84	66.1	34.1	9.2

VC, vital capacity; %VC, percent predicted normal value of VC; FEV_{1.0}, forced expiratory volume in one second; FEV_{1.0}%, FEV_{1.0}/forced vital capacity; MVV, maximal voluntary ventilation; FEF_{25-75%}, forced expiratory flow between 25% and 75%; postop, examination one month after the operation.

Figura 37. Tomada de Sogawa et al¹⁷⁴

La fisioterapia respiratoria pre y postoperatoria contribuye al éxito en el destete respiratorio de la ventilación mecánica, reduce los desórdenes respiratorios, y consecuentemente las complicaciones.

No existen muchas más referencias sobre tratamientos rehabilitadores en estos pacientes. Existe un caso clínico que hace referencia a las posibles complicaciones que se pueden originar realizando tratamiento quiropráctico en una persona con SM¹⁷⁵ y advierte sobre la importancia del conocimiento de los distintos aspectos clínicos para no provocar consecuencias fatales.

En nuestra serie el 35,9% (33) de los pacientes habían realizado en algún momento de su vida algún tratamiento de rehabilitación, entre ellos destacaron hidrocinesiterapia, cinesiterapia, fisioterapia respiratoria y electroterapia en relación con distintas afectaciones dentro del propio síndrome.

5.2.5 Análisis de la muestra de niños

5.2.5.1 Datos clínicos generales

Con respecto al SM en la infancia el diagnóstico es difícil porque los síntomas pueden no desarrollarse en su totalidad hasta ser adulto.

Nuestro estudio presenta una serie de 26 niños con SM, 13 niños y 13 niñas entre 5 y 15 años no incluyendo la edad entre 16 a 18 ya que en nuestro hospital éstos son considerados ya como adultos, con una edad media de 10 (DE:3) años. Encontramos un único artículo que recoge las características clínicas generales de niños con SM realizado por el grupo de Faivre¹⁷⁶ en el que colaboran distintos países del mundo, obteniendo una muestra de la base de datos Universal Marfan database-FBN1 (www.umd.be). Este grupo recoge un total de 320 niños con SM durante 10 años que incluía casos hasta los 18 años. El 30% tenían historia familiar previa, frente al 53,8% de nuestra muestra. En la tabla 31 podemos ver la comparativa de nuestra serie frente a la de Faivre con respecto a los datos clínicos generales, siendo similares los datos encontrados, salvo en la frecuencia de dolicoestenomelia, escoliosis, rasgos o facies típica y la mayor frecuencia de ED.

Tabla 31. Comparativa de datos clínicos de la serie de de Faivre y la de Sanz

Características clínicas	Faivre	Sanz
Pectus carinatum y excavatum	27%	27%
Dolicoestenomelia	52%	96,2%
Aracnodactilia	83%	88,5%
Escoliosis	43%	73,1%
Pies planos	48%	34%
Protrusión acetabular	9%	15,4%
Facies típica	58%	88%
Afectación ocular	55%	53,8%
Dilatación de raíz de aorta	71%	76,9%
Prolapso mitral	62%	30,8%
Ectasia dural lumbosacra	26%	53,8%

Si la comparamos con la de adultos encontramos una proporción similar en cuanto a la afectación del pectus, dolicoctenomelia, aracnodactilia, facies típica, afectación cardíaca y presencia de ED, siendo este último dato curioso, ya que en la mayoría de los artículos postulan que la ED va apareciendo con los años por la teoría del origen y crecimiento de la ED en relación con la presión hidrostática del LCR¹⁰⁶.

Encontramos mayor frecuencia que en adultos con respecto a la afectación ocular y en la presencia de escoliosis pudiendo postular con respecto a esto último, que la corrección o la prevención del crecimiento de la curva mediante el tratamiento con corsé o con fisioterapia favorecen la no progresión de ésta.

La talla y el peso medio de nuestra muestra fue de 157 cm (DE: 21) y 43 Kg (DE: 17) siendo similares a los resultados aportados por el trabajo de Knirsch¹⁷⁷ en el que estudia una muestra de 40 niños, 20 de ellos con SM, otros 20 con sospecha de SM y 38 que utiliza como controles tomados de 4 centros alemanes y uno de Austria. La edad media de los niños era de 12,6 años (4,9-18,3). La talla media de los niños era de 161,4 cm (DE 20,2) y un peso de 43,9 Kg (DE 17,2), ambos datos coincidentes con los de nuestra serie.

No hemos encontrado en la bibliografía datos relacionados con el dolor lumbar que origina la ED en niños, siendo nuestro trabajo el primero que ofrece datos sobre la clínica lumbar que origina la ED. Encontramos una frecuencia de dolor lumbar del 15,4% (4/26) como se puede ver en la tabla 23.

5.2.5.2. Ectasia dural en niños

En la serie de Knirsch¹⁷⁷ en la que se analizaban 40 niños con sospecha de SM a los que se les realizaba RMN de columna lumbar concluían que hasta en un 40% de ellos se detecta ED en los niveles L₅ y S₁, realizando mediciones del diámetro del saco dural, del diámetro del cuerpo vertebral y del radio del saco dural. No realizan medición del volumen del saco dural ni se hace alusión a la presencia de clínica específica relacionada con la ED ni con la discapacidad que genera. Este artículo también hace referencia a que la deformidad del diámetro de los cuerpos vertebrales de los niños con SM es similar a la de un grupo control de niños sin síndrome, si en vez de tener en cuenta la edad, se tiene en cuenta el peso del niño, al tener éstos un cuerpo más grande. En otra serie, Habermann¹⁷⁸ analiza una muestra de 28 niños y adolescentes con SM entre 4 y 21 años cuyo objetivo es estudiar las características de la ED mediante RMN, llegando a la conclusión de que las proporciones del saco dural a nivel L₅ y S₁ y un diámetro sagital del saco dural en S₁ mayor que en L₄ se podría considerar como criterios útiles para la evaluación de la ED en los niños, adolescentes y adultos jóvenes. Este trabajo, a nuestro juicio, presenta una limitación, no haber realizado medición del volumen del saco dural y tampoco hacen alusión a la presencia de clínica específica relacionada con la ED ni con la discapacidad que genera.

En nuestra serie encontramos que la frecuencia de ED es de un 53,8 % algo mayor que la frecuencia que describe Knirsch¹⁷⁷ en su trabajo y algo menor que la frecuencia que se suele dar en adultos que oscila entre un 56 y un 65%^{82, 92}.

El volumen medio de la ED fue de 12309± 12571 mm³ no existiendo datos con los que comparar en niños al ser este el primer trabajo que ha medido el volumen de la ED en niños. Si lo comparamos con el volumen medio de los adultos, 19027± 20465 según

nuestra serie podemos plantearnos que estas ED pueden progresar con el crecimiento del niño y encontrar una relación con el tiempo que se permanece en posición erguida o en bipedestación como postula Knirsch¹⁷⁷ y Oosterhof¹⁰⁶ por lo que sería interesante repetir en unos 5 años de nuevo a estos pacientes la RMN volumétrica y valorar si ha existido crecimiento de ésta, pero como ya hemos afirmado anteriormente el encontrar casos en nuestra muestra de ED a nivel dorsal nos obliga a pensar que la ED puede ser un signo más, propio del SM.

En la población pediátrica según nuestro estudio no se ha observado asociación significativa entre la presencia de ED y el dolor lumbar ($p=1$), pero sí con respecto al scalloping, OR de 0,43 (IC 95% 0,26-0,70; $p=0,042$), y con respecto a la presencia de minusvalía OR de 11 (IC 95% 1,1-109,6; $p=0,036$) sugiriendo esto que aunque los niños con ED no presentan mayor dolor lumbar que los que no la tienen, sí les genera mayor deformidad en los cuerpos vertebrales y presentan un mayor porcentaje de minusvalía aunque no generada directamente por la ED.

El 30,8% (DE 8) de los niños tenían una minusvalía con un valor de un 35% lo que se encuadraría dentro de una discapacidad moderada.

Aunque no existe relación significativa entre la ED en niños y el dolor lumbar los pacientes con ED que tenían dolor, éste era más duradero medido en días aunque no de forma significativa, 269,3 días los pacientes que presentaban ED y 152 los que no presentaban ED.

Con respecto a la deformidad de los cuerpos vertebrales L₄, L₅ y S₁ en adultos con ED no se han visto diferencias significativas entre los que padecen dolor lumbar y los que no, por lo que no podemos aseverar que con el crecimiento estos niños que tienen mayor scalloping vayan a desarrollar mayor dolor lumbar. En la Tabla 25 se reflejan los diámetros sagitales de la columna lumbosacra medida en milímetros desde L₄ a S₁ en

niños con SM entre 5 y 15 años. Esta tabla si la comparamos con los valores de L₄ a S₁, que se reflejan en la tabla 32 tomada del trabajo de Knirch¹⁷⁹, con grupos similares de edad que reflejan los valores normales de los diámetros lineales, evidenciamos unos valores medios mayores de unos 2-3 mm en todos los grupos de edades con unas diferencias de crecimiento entre los grupos de edades también superiores, lo que nos informa que a la misma edad los cuerpos vertebrales son más grandes.

Tabla 32. Valores de los diámetros lineales de la columna lumbar medido en milímetros de distintos grupos de edad en niños sanos

Level	Age						
	6-8 years	Δ	9-11 years	Δ	12-14 years	Δ	15-17 years
L1	21.6±2.2	+2.3*	23.9±2.9	+2.3*	26.2±2.5	+1.7*	27.9±2.8
L2	22.6±2.2	+3.0*	25.6±3.1	+2.2*	27.8±3.0	+1.1	28.9±3.1
L3	23.4±2.1	+2.7*	26.1±2.9	+2.8*	28.9±2.9	+0.8	29.7±3.0
L4	23.8±1.9	+2.5*	26.3±2.5	+2.5*	28.8±3.2	+0.9	29.7±3.1
L5	22.4±2.2	+3.4*	25.8±2.0	+2.4*	28.2±3.2	+0.3	28.5±3.0
S1	17.4±1.4	+2.5*	19.9±2.5	+2.1*	22.0±3.0	-0.3	21.7±2.5

Tomado de Knirch W, Kurtz C, Häffner N et al. Normal values of the sagittal diameter of the lumbar spine (vertebral body and dural sac) in children measured by MRI. *Pediatr Radiol.* 2005;35:419-424

5.2.5.3 Calidad de vida

Continuando con la discapacidad medida por el índice de Oswestry (Tabla 24) observamos que los niños con ED presentan un mayor índice de discapacidad (9,29%) que los que no la tienen (4%) con una $p=0,134$ por tanto no significativa, pero en ambos grupos la media se encuentra por debajo del 21%, por tanto sin dolor lumbar.

En el cuestionario SRS 22 no encontramos diferencias significativas entre el grupo con ED y el que no la tenía.

Con respecto al cuestionario de calidad de vida SF-36 (Tabla 24 y Figura 35) existe una diferencia significativa entre el grupo con ED y sin ED únicamente en la dimensión de la función física presentando mejor puntuación los pacientes sin ED (93,33) que los que la presentan (81,07) $p=0,047$.

En la figura 35 observamos que los pacientes con ED se encuentran por debajo de la media poblacional en las dimensiones función física (PF), dolor (BP) y percepción de la salud en general (GH), mientras que los que no la tienen presentan todas las dimensiones del cuestionario igual o por encima de la media poblacional, por lo que podríamos asegurar que los niños no ven afectada de forma negativa su calidad de vida por debajo de la media poblacional salvo en la función física ya que muchos de ellos ven limitada su actividad física en el colegio y en las actividades deportivas que pueden realizar, y en la salud general que es la valoración personal que ellos hacen de su salud. Este último dato puede encontrarse de alguna manera contaminado ya que los niños realizaban en compañía de sus padres los cuestionarios y algunas de las preguntas eran contestadas por los propios padres.

No existen datos en la bibliografía sobre calidad de vida en poblaciones pediátricas con SM siendo éste el primer trabajo que arroja datos sobre este tema.

5.2.5.4 Análisis de otras variables

Al igual que los adultos y además por encontrarse en edad escolar un porcentaje alto, el 65,4% de los niños, realizaban algún tipo de actividad física, fundamentalmente natación y la gimnasia propia que se realiza durante la escolarización. Algunos de estos niños aunque no tenían prohibida la actividad física del colegio por completo, si fue necesario realizar notas para sus profesores para que la actividad fuera ligera pero atendiendo fundamentalmente a sus problemas cardiológicos. Tenemos casos de niños que realizaban deporte de alta competición como el baloncesto o la hípica que tuvieron que abandonar por lo anteriormente comentado. Los únicos datos que encontramos sobre actividad física y niños con SM en la bibliografía son los que nos hablan de las contraindicaciones para los deportes competitivos por el alto riesgo de muerte súbita¹⁷⁰, sin embargo es importante transmitir a los padres que el no poder realizar deporte de competición no significa no hacer ningún tipo de actividad física y transmitirles que los niños con cardiopatías pueden hacer ejercicio controlado¹⁸⁰ y que además evita la pérdida de masa muscular, mejora la capacidad respiratoria, evita posibles molestias osteoarticulares futuras, pero siempre hay que consultar primero a su cardiólogo o médico rehabilitador.

Con respecto a las ortoprótesis, el 42,3% de los niños las habían utilizado o las llevaban en la actualidad. En nuestra muestra actualmente no había ningún niño que llevara corsé para cifoescoliosis ya que todos los que la padecían, su curva era $<$ de 20° y no había sido necesario en ese momento su indicación. Al único niño que tenía pectus carinatum de nuestra muestra se le colocó en la consulta una ortesis fabricada a medida tipo EAGE cuyo diseño depende del tipo de deformidad del pectus, si es superior, inferior o si es lateral. (Fig. 38 a y b)



Fig 38 a). Pectus carinatum antes y después de la colocación de la ortesis. B) Ortesis para pectus carinatum

Además 8 de los niños habían realizado a lo largo de su vida alguna técnica de rehabilitación, fundamentalmente ejercicios de cinesiterapia destinados a fortalecer musculatura de columna vertebral, ejercicios descifosantes, estiramiento de isquiotibiales y pectorales para evitar en la medida de lo posible las desviaciones de la columna. La evidencia actual no ofrece pruebas de que se pueda alterar la evolución natural de la escoliosis mediante ejercicios. Tampoco parece existir relación causal con la actividad deportiva. No obstante, existen unos efectos beneficiosos generales de los ejercicios que pueden justificar su uso dentro del programa de tratamiento de esta patología¹⁸¹.

Tras el análisis de los datos obtenidos y discutidos con los que la literatura consultada nos ofrece, podemos deducir conclusiones de nuestro trabajo, siendo éste el que presenta la serie más numerosa estudiada que relaciona el dolor lumbar y la ED en el SM y el primero que mide el volumen de la ED en una población pediátrica. Las conclusiones se exponen a continuación.

6. CONCLUSIONES

1. La presencia y el tamaño de la ED se asocian significativamente con el dolor lumbar en el SM, no así la deformidad vertebral que no se asocia a una mayor intensidad del dolor en estos pacientes. La mera presencia de ED no implica necesariamente que el paciente tenga dolor lumbar.
2. La ED es la segunda manifestación más común después de la dilatación de la aorta, si no se tienen en cuenta los rasgos físicos como la dolicoestenomelia y la aracnodactilia, o la escoliosis como rasgo musculoesquelético. La proporción de pacientes con ED presenta mayor afectación fenotípica global que los que no la presentan.
3. La incapacidad que origina el dolor lumbar, es mayor en los pacientes con ED y genera una disminución en la calidad de vida en todas sus dimensiones, no sólo entre los dos grupos estudiados sino comparados con la población general. A mayor volumen de la ED se asocia mayor discapacidad medida con todos los cuestionarios utilizados.
4. El grado de minusvalía de los pacientes con SM que la tienen valorada, se encuentran englobados dentro de una discapacidad moderada, pero no se relaciona directamente con la presencia de ED.
5. La presencia de ED en una población pediátrica con SM no se asocia de forma significativa con dolor lumbar contrariamente a lo que ocurre en adultos, y al igual que en éstos la deformidad vertebral o scalloping tampoco se asocia a una mayor intensidad de dolor.
6. Es el primer trabajo que arroja datos sobre la calidad de vida de los pacientes pediátricos con SM demostrando que no ve afectada de forma negativa su

calidad de vida por debajo de la media poblacional salvo en la función física y en la salud general que es la valoración personal que ellos hacen de su salud. Este último dato puede encontrarse de alguna manera contaminado ya que los niños realizaban en compañía de sus padres los cuestionarios.

7. La evaluación realizada por un médico rehabilitador en estos pacientes contribuye a la valoración detallada física y funcional y puede identificar manifestaciones clínicas que son relevantes en el contexto de un paciente con SM contribuyendo al diagnóstico temprano y al tratamiento y prevención de las complicaciones.

7. GLOSARIO

Actividad física: movimiento corporal producido por la contracción de la musculatura esquelética que incrementa el gasto de energía por encima del nivel basal.

Ángulo de Cobb: Es un método que cuantifica el grado de la escoliosis en una radiografía anteroposterior. Cuanto mayor es el ángulo de Cobb, mayor es el grado de escoliosis

Aracnodactilia: Alteración del desarrollo de los huesos que se caracteriza por dedos y manos extremadamente largas y delgadas, de tal forma que el pulgar flexionado sobrepasa el borde cubital de la mano. La aracnodactilia puede afectar también a los pies y dedos de los pies. Se puede asociar a diversas mutaciones y síndromes genéticos.

Arnés de Pavlik: Ortesis para el tratamiento de la luxación congénita de cadera. Es un arnés que actúa dinámicamente de manera que puede ser utilizado hasta los 6 meses momento en el que el lactante comienza a sentarse y es entonces cuando se debe pasar a una férula en abducción.

Capacidad vital: es la cantidad máxima de aire que una persona puede expulsar de los pulmones tras una inspiración máxima. En la espirometría, la capacidad vital es igual al volumen de reserva inspiratoria más el volumen corriente más el volumen de reserva espiratorio.

Cifosis: es la deformidad más frecuente de la columna vertebral. Es una convexidad posterior de uno o más segmentos del raquis que produce alteraciones de las vértebras adoptando una forma típica en cuña. Esta deformidad aparece aislada o en combinación con otras deformidades como son la lordosis o la escoliosis. Hay que diferenciarlo de la Actitud cifótica en el que la cifosis es flexible es decir, el enderezamiento se consigue simplemente con un movimiento voluntario. No existen deformidades óseas. En la edad

escolar es habitual el dorso redondeado como expresión de cansancio y de hipotonía muscular.

Consejo genético: Procedimiento destinado a informar a una persona sobre las posibles consecuencias para él o su descendencia de los resultados de un análisis o cribado genéticos y sus ventajas y riesgos y, en su caso, para asesorarla en relación con las posibles alternativas derivadas del análisis. Tiene lugar tanto antes como después de una prueba o cribados genéticos e incluso en ausencia de los mismos.

Destete respiratorio: período de transición entre la utilización de ventilación mecánica y la ventilación espontánea, que culmina con el restablecimiento del eje faringo-laríngeo-traqueal mediante la extubación.

Discapacidad: Según la OMS en su Clasificación Internacional de Deficiencias, Discapacidades y Minusvalías (CIDDDM), publicada en 1980, una discapacidad "es toda restricción o ausencia (debida a una deficiencia) de la capacidad de realizar una actividad en la forma o dentro del margen que se considera normal para un ser humano." En la nueva CIF, discapacidad aparece como término paraguas para déficits, limitaciones en la actividad y restricciones en la participación. Denota los aspectos negativos de la interacción del individuo (con una condición de salud) y sus factores contextuales (factores ambientales y personales). Según la OMS «Dentro de la experiencia de la salud, una discapacidad es toda restricción o ausencia (debida a una deficiencia) de la capacidad de realizar una actividad en la forma o dentro del margen que se considera normal para un ser humano.»

Diseción aórtica: La disección aórtica o aneurisma disecante es un cuadro caracterizado por el paso de sangre de la luz de la arteria aorta hacia el interior de su pared, a través de un desgarramiento de su capa más interna. El desgarramiento de la capa más interna (íntima) se produce por el continuo desgaste que ejerce el flujo sanguíneo, que

finalmente la rompe. La sangre ingresa en la pared y se va abriendo paso a través de la capa media creándose de esta manera un falso conducto, en el cual se acumula sangre. La sangre allí acumulada puede volver a ingresar en la luz de la aorta por otro desgarro de la íntima, distante del anterior.

Dolicocefalia: Malformación congénita del cráneo en la que el cierre prematuro de la sutura sagital da lugar a restricción del crecimiento lateral de la cabeza, resultando anormalmente larga y estrecha con un índice cefálico de 75 o menos.

Dolicostenomelia: Deformidad congénita de los miembros caracterizada por la excesiva longitud y delgadez de los mismos.

Duramadre: Es la membrana más externa de las meninges. Su textura es fibrosa, sólida e inelástica. Tiene una función protectora del Sistema Nervioso Central. Se extiende hasta la 2° o la 3° vértebra sacra. Forma un saco hermético en torno a la médula espinal y los nervios vertebrales, estando la médula espinal rodeada de líquido cefalorraquídeo dentro de este saco.

Ectasia dural: dilatación del saco dural que rodea la médula espinal, usualmente ocurre en la parte baja del canal medular.

Ectopia lentis: es la denominación que se utiliza en oftalmología para designar una posición anormal del cristalino en el interior del ojo.

Endocarditis infecciosa: es una infección endovascular microbiana que afecta a estructuras intracardíacas en contacto con la sangre, y que incluye las infecciones de los grandes vasos intratorácicos y cuerpos extraños intracardíacos. La lesión inicial característica consiste en una vegetación de tamaño variable, aunque también en fases iniciales puede identificarse mediante ecocardiografía destrucción tisular, úlceras o formación de abscesos.

Escoliosis: es una deformación tridimensional de la columna vertebral que muestra una flexión lateral a la izquierda o/ y la derecha, una rotación de las vértebras flexionadas y una rectificación del perfil sagital. La escoliosis puede tener una curva o varias y la etiología puede ser variada, idiopática, congénita, neurógena, asociada a enfermedades metabólicas o sistémicas, traumática...

Espina bífida: malformación congénita del tubo neural, que se caracteriza por la existencia de un cierre defectuoso porque uno o varios arcos vertebrales posteriores no han fusionado correctamente durante la gestación y la médula espinal queda sin protección ósea. La principal causa de la espina bífida es la deficiencia de ácido fólico en la madre durante los meses previos al embarazo y en los tres meses siguientes, aunque existe un 5% de los casos cuya causa es desconocida. Existen dos tipos de espina bífida, la espina bífida oculta y la espina bífida abierta o quística.

Espondilitis Anquilosante: Trastorno reumático sistémico caracterizado por inflamación del esqueleto axial, grandes articulaciones y estructuras extraarticulares. Es tres veces más frecuente en los hombres que en las mujeres y suele aparecer entre los 20 y 40 años de edad.

Espondiloartrosis: Artrosis de la columna vertebral que se caracteriza por alteraciones del disco intervertebral y del cartílago, osteosclerosis subcondral y formación de osteofitos.

Espondilolistesis: consiste en un desplazamiento de una vértebra sobre otra (más frecuente L₅-S₁ y L₄-L₅). Suele estar precedida de una espondilolisis. Según se deslice la vértebra hacia delante se denomina “**anterolistesis**” o hacia atrás “**retrolistesis**”. Se puede clasificar en cuatro grados en función del desplazamiento, siendo el cuatro el más grave.

Estado hiperdinámico: en el embarazo se caracteriza para satisfacer mejor las demandas metabólicas materno-fetales. Consiste en un aumento de la volemia, aumento de la frecuencia cardíaca en reposo, y aumento del gasto cardíaco.

Estenosis de canal lumbar: situación patológica de la columna consistente en una disminución del calibre normal del canal vertebral. Esta disminución puede ser de toda la columna lumbar, segmentaria (en uno o varios niveles vertebrales) o muy localizada, en la zona donde discurren las raíces nerviosas dentro del canal (receso lateral), antes de salir fuera de la columna vertebral.

Estudio prospectivo: Es un estudio longitudinal en el tiempo que se diseña y comienza a realizarse en el presente, pero los datos se analizan transcurrido un determinado tiempo, en el futuro.

Factor transformante de crecimiento beta: TGF- β pertenece a una superfamilia de factores de crecimiento. Es una proteína homodimérica, producida por una gran variedad de células, como plaquetas, células endoteliales, linfocitos y macrófagos. Tiene efectos diferentes (se dice por ello que tiene un efecto pleiotrópico), a veces opuestos, en función del tipo de tejido afectado y el tipo de daño.

Fenotipo: expresión del genotipo en función de un determinado ambiente. Los rasgos fenotípicos incluyen rasgos tanto físicos como conductuales. Es importante destacar que el fenotipo no puede definirse como la "manifestación visible" del genotipo, pues a veces las características que se estudian no son visibles en el individuo, como es el caso de la presencia de una enzima. Un fenotipo es cualquier característica o rasgo observable de un organismo, como su morfología, desarrollo, propiedades bioquímicas, fisiología y comportamiento. La diferencia entre genotipo y fenotipo es que el genotipo

se puede distinguir observando el ADN y el fenotipo puede conocerse por medio de la observación de la apariencia externa de un organismo.

Fenotipo MASS: describe a un subgrupo de pacientes con suficientes signos para ser considerados como portadores de una alteración del tejido conectivo pero que no pueden ser diagnosticados de ningún síndrome conocido y es clínicamente similar en muchos aspectos al síndrome de Marfan. Incluye la afectación de la válvula mitral (“M”), la aorta (“A”), la piel (“S” de *skin*), y al sistema músculo esquelético (“S” de *skeletal*), con características similares al síndrome de Marfan, pero sin que se asocie a luxación del cristalino.

Férula de Dennis Brown: Férula para la corrección del pie equinovaro (pie zambo) que se compone de una barra curva ajustada a las suelas de un par de zapatos altos.

Fibrilina: glicoproteína componente principal de las microfibrillas asociadas a la elastina. Se conocen dos subtipos, fibrilina-1 y fibrilina-2, codificadas por los genes FBN1 en 15q21.1 y FBN2 en 5q23-31, respectivamente. La mutación de FBN1 se ha asociado al síndrome de Marfan y la de FBN2 a la aracnodactilia congénita.

Frecuencia cardíaca máxima de entrenamiento: Es la frecuencia máxima (teórica) que se puede alcanzar en un ejercicio de esfuerzo sin poner en riesgo la salud, siempre y cuando existan condiciones físicas óptimas.

Genu recurvatum: Deformidad de la articulación de la rodilla en el plano sagital con hiperextensión y convexidad posterior.

Hipercondroplasia: Alargamiento excesivo de los huesos debido a un mayor grosor de los cartílagos de conjunción.

Hiperlaxitud articular: mayor flexibilidad en las articulaciones, músculos, cartílagos y tendones. Es una alteración que se caracteriza por una mayor distensibilidad de las

articulaciones en los movimientos pasivos junto a una movilidad aumentada en los activos.

Hipertelorismo: Malformación craneofacial congénita caracterizada por un ensanchamiento del ala menor del esfenoides y, por consiguiente, del espacio interorbitario y de la raíz de la nariz, y por una separación excesiva de los ojos. Se asocia, a menudo, con anomalías oculares, debilidad intelectual, sindactilia y disostosis craneofacial

Hipotonía: disminución del tono en forma generalizada o focal, que generalmente se asocia a déficit en el desarrollo psicomotor. Se caracteriza por la presencia de posturas anormales y poco habituales, disminución de la resistencia de las articulaciones a los movimientos pasivos, aumento de la movilidad de las articulaciones, o amplitud durante los movimientos pasivos.

Homocistinuria: trastorno hereditario del metabolismo del aminoácido metionina que se hereda como un rasgo autosómico recesivo. Las condiciones típicas que se observan en personas con este trastorno son: miopía, luxación del cristalino del ojo y una tendencia a desarrollar coágulos sanguíneos en las venas y arterias.

Incapacidad Temporal: es la situación en la que se encuentra el trabajador que está temporalmente incapacitado para trabajar y precisa asistencia sanitaria.

Incapacidad Permanente: es la incapacidad que se otorga al trabajador cuando, tras haberse sometido al tratamiento prescrito y haber sido dado de alta médicamente, presenta reducciones anatómicas o funcionales graves, susceptibles de determinación objetiva y previsiblemente definitivas, que disminuyen o anulan su capacidad laboral. También se considera Incapacidad Permanente cuando la recuperación de la capacidad laboral del trabajador resulta médicamente incierta o a largo plazo.

Incapacidad permanente absoluta: es aquella que se otorga cuando la patología que presenta el trabajador le impide el ejercicio de cualquier profesión u oficio.

Incapacidad permanente total: cuando la patología que presenta el trabajador impide la realización de todas las tareas o las tareas fundamentales de su profesión habitual pero el trabajador puede dedicarse a otra profesión distinta.

Incidencia: es el número de casos nuevos de una enfermedad en una población determinada y en un periodo determinado.

Índice de masa corporal: es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo ideada por el estadístico belga L. A. J. Quetelet, por lo que también se conoce como índice de Quételet. En el caso de los adultos se ha utilizado como uno de los recursos para evaluar su estado nutricional, de acuerdo con los valores propuestos por la Organización Mundial de la Salud.

Índice de Tiffeneau: relación entre el volumen espiratorio máximo en el primer segundo y la capacidad vital. Puede ser definido como la máxima capacidad de aire movilizable y la normalidad está en índices en torno al 75%.

Inotropismo: es sinónimo de contractilidad. Propiedad mediante la cual la fibra miocárdica desarrolla fuerza o tensión permitiendo su acortamiento. Además es una propiedad básica que posibilita la función de la bomba y uno de los determinantes de gasto cardíaco.

Insuficiencia mitral: trastorno de la válvula mitral del corazón, caracterizado por reflujo de sangre desde el ventrículo izquierdo a la aurícula izquierda durante la sístole.

Líquido cefalorraquídeo: conocido como **LCR**, es un líquido de color transparente, que baña el encéfalo y la médula espinal. Circula por el espacio subaracnoideo, los ventrículos cerebrales y el canal medular central sumando un volumen entre 100 y 150 mililitros, en condiciones normales. Tiene 3 funciones vitales muy importantes,

mantener flotante el encéfalo, actuando como colchón o amortiguador, dentro de la sólida bóveda craneal, sirve de vehículo para transportar los nutrientes al cerebro y eliminar los desechos y por último fluye entre el cráneo y la médula espinal para compensar los cambios en el volumen de sangre intracraneal manteniendo una presión constante.

Megapófisis: se trata de una estructura anatómica anómala caracterizada por el sobrecrecimiento de las apófisis vertebrales, normalmente las transversas, más frecuente en la región de las charnelas y que puede dar lugar a la aparición de dolor y atrapamientos neurológicos

Meningocele anterior: herniación de la duramadre y aracnoides a través de un defecto en el sacro en dirección a la cavidad abdominal o pélvica.

Minusvalía: la situación desventajosa en que se encuentra una persona determinada, como consecuencia de una deficiencia o discapacidad que limita, o impide, el cumplimiento de una función que es normal para esa persona, según la edad, el sexo y los factores sociales y culturales

Miopatía: cuadro clínico de compromiso muscular cuya característica común es la debilidad muscular, que puede ir desde mínima a la parálisis total, con signos de atrofia, contracturas, retracciones musculares que pueden producir compromiso articular y llevar a severas deformaciones de la columna vertebral. Su evolución puede ser estable o progresiva. Su origen puede ser genético hereditario o producto de nuevas mutaciones; o adquirido: como consecuencia de trastornos inmunológicos, metabólicos (no propios del músculo) o tóxicos.

Neonato: niño proveniente de una gestación de 22 semanas o más, desde que es separado del organismo de la madre hasta que cumple 28 días de vida extrauterina.

Neurofibromatosis: conjunto de enfermedades genéticas derivadas de un mal desarrollo de la zona del embrión que origina el sistema nervioso y la piel. Los "síndromes neurocutáneos" provocan, entre otros síntomas, manchas, múltiples tumores a lo largo de las vías nerviosas y, en algunos casos, afectan a otros órganos. Se producen por herencia o por mutación espontánea. Se han descrito diferentes formas, de las cuales se destacan la NF1 y la NF2.

Ortoprótisis: Aparato externo utilizado para modificar las condiciones estructurales y funcionales del sistema neuromuscular o del esqueleto, así como para reemplazar total o parcialmente un segmento de un miembro ausente o deficiente.

Paladar ojival: La porción superior y anterior de la cavidad bucal es el paladar duro, de estructura ósea y formada por la apófisis palatina del maxilar y la apófisis horizontal del palatino. Con el nombre de paladar ojival se describe una alteración del paladar duro en los niños consistente en la elevación de su parte central con un marcado arqueamiento de las laterales.

Parestesias: sensación anormal de la sensibilidad general que se traduce por una sensación de hormigueo, adormecimiento, acorchamiento, etc., producido por una patología en cualquier sector de las estructuras del sistema nervioso central o periférico.

Pectus carinatum: malformación en la que el sobrecrecimiento condrocostal desplaza al esternón hacia adelante.

Pectus excavatum: depresión del esternón y la porción central inferior de las costillas (cartílagos costales). Es causado por un crecimiento anómalo excesivo del cartílago costal durante el desarrollo de la pared torácica. Estos cartílagos son demasiado largos y empujan el esternón hacia atrás. No siempre se nota al nacimiento, por lo general, se hace aparente a los 2 o 3 años de edad. Puede volverse severo durante la infancia y seguir progresando durante la pubertad.

Penetrancia genética: en una población es el porcentaje de portadores de una mutación que manifiestan el fenotipo a una determinada edad

Pie cavo: aquél que tiene una altura de arco longitudinal medial superior a lo normal. Cualquiera que sea la causa, idiopática, neuropática u otra, provoca una disfunción de la musculatura intrínseca del pie acercándose los puntos de inserción de la fascia plantar causando una sobrecarga metatarsal y desplazamiento en varo del calcáneo.

Pie plano: deformidad del pie donde existe un descenso o desaparición de la bóveda plantar interna. En los recién nacidos y los niños que están comenzando a caminar, el arco longitudinal no se ha desarrollado y el pie plano es normal. El arco se desarrolla en la niñez y para la edad adulta, la mayoría de las personas han desarrollado arcos normales. Muchos de los pies planos son flexibles y el arco sólo se observa cuando la persona se apoya en los dedos de los pies, en cambio el pie plano inflexible y rígido, que produce dolor, puede estar asociado con otras enfermedades.

Prevalencia: Es el número de casos de una enfermedad o evento en una población y en un momento dado.

Prognatismo mandibular: propulsión de la porción inferior de la cara, dando un perfil protrusivo y una maloclusión que puede afectar a la masticación, deglución, desarrollo postural, la estética y la integración psicosocial del paciente. El hallazgo más frecuente es el prolapso de uno o varios segmentos valvulares debido a elongación o rotura de cuerdas causando una pérdida de la superficie de coaptación lo que origina la incompetencia valvular

Prolapso mitral: es una valvulopatía caracterizada por el desplazamiento de una anormalmente engrosada valva de la válvula mitral

Protrusión acetabular: Desplazamiento intrapelviano del fondo de la cavidad cotiloidea por la presión de la cabeza femoral. Esta deformación, limita el movimiento de abducción de los miembros inferiores

Pseudoartrosis: No hay una definición universalmente aceptada de pseudoartrosis; en general se acepta que si la consolidación de una fractura no se realiza en 6-8 meses, estamos frente a una pseudoartrosis.

Pubertad: adolescencia inicial o adolescencia temprana es la primera fase de la adolescencia y de la juventud, normalmente se inicia entre los 12 y 13 años en las niñas y entre 13 y 14 años en los niños y finaliza entre los 15 y 17 años. En la pubertad se lleva a cabo el proceso de cambios físicos en el cual el cuerpo del niño o niña se convierte en adolescente, capaz de la reproducción sexual.

Scalloping: erosión de los elementos óseos de la columna, consistente en el aumento de la concavidad de la región posterior, y menos frecuentemente de la anterior, del cuerpo vertebral en una proyección lateral. Puede aparecer en acondroplasia, en masas intramedulares como astrocitomas espinales, ependimomas, neurofibromas, en las ectasias dures como en el síndrome de Marfan o el de Ehlers-Danlos.

Signo de la muñeca o de Walker-Murdoch: positivo si la falange distal del primer y quinto dedo de una mano, se superponen 1-2 centímetros al colocarse rodeando la muñeca.

Signos del pulgar o de Steinberg: positivo cuando el pulgar se opone completamente dentro de la mano cerrada y se proyecta más allá del borde cubital

Síndrome de Ehlers-Danlos: es el nombre por el que se conocen a un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias del tejido conectivo, caracterizadas por hiperlaxitud articular, hiperextensibilidad de la piel y fragilidad de los tejidos.

Síndrome de Fröhlich: caracterizado por obesidad femenina e infantilismo sexual con atrofia e hipoplasia de las gónadas y de las características sexuales secundarias. Suele ir acompañado de jaquecas y de alteración de la visión, poliuria, polidipsia, y retraso mental. Usualmente va asociado a tumores del hipotálamo. Aunque puede aparecer en la infancia es más frecuente en la pubertad.

Síndrome de Loeys-Dietz: es un trastorno del tejido conectivo autosómico dominante, causado por mutaciones en los genes *TGFBR1* (9q33-q34) y *TGFBR2* (3p22). Se caracteriza típicamente por la tríada de hipertelorismo, paladar hendido o úvula bífida, y aneurismas y/o tortuosidad arterial. El 75 % de los pacientes presentan hallazgos dismórficos faciales típicos; es entonces cuando se denomina síndrome de Loeys-Dietz tipo 1. El síndrome de Loeys-Dietz tipo 2 es usado para describir a un grupo de pacientes sin afectación craneofacial mayor, pero con manifestaciones cutáneas.

Síndrome de prolapso de válvula mitral o Síndrome de Barlow: es una consecuencia de la protrusión de una o ambas valvas de la válvula mitral hacia la aurícula. Se han descrito una serie de desórdenes adicionales comunes en estos pacientes, lo cual implica que el daño no está limitado sólo a la válvula mitral. A estos hallazgos se une la presencia de miocardiopatía, que se expresa por una morfología muy peculiar de la pared dada por “indentaciones,” patrones anormales de contracción e incluso hipertrofia, sin que para esto último exista una justificación hemodinámica.

Síndrome de Shprintzen-Golberg: se caracteriza por un hábito marfanoide, con anomalías craneofaciales (craneosinostosis, rasgos faciales dismórficos característicos), esqueléticos y cardiovasculares, y dificultades de aprendizaje. Se presenta de forma esporádica y algunos de estos pacientes presentan mutaciones en el gen de la fibrilina-1.

Síndrome de Stickler: es un trastorno hereditario autosómico (la mayoría de las veces dominante) del tejido conjuntivo que pertenece a las llamadas colagenosis. Tiene una

amplia variabilidad en la expresión clínica, y a pesar de que se han propuesto criterios diagnósticos, la seguridad en el diagnóstico se obtiene por el estudio genético. Existen 4 tipos en dependencia del gen mutado. Incluye manifestaciones clínicas craneofaciales, oculares, osteomioarticulares, otológicas, y otras.

Técnica de Tirone David: es la técnica quirúrgica de elección para preservar la válvula aórtica en los pacientes con Síndrome de Marfan y aneurisma de la raíz aórtica.

Volumen espiratorio forzado en el primer segundo: es una medida obtenida por espirometría que equivale al volumen de aire exhalado del pulmón de manera forzada durante un segundo después de una inspiración máxima. El resultado se expresa en porcentaje y el valor normal en sujetos sanos, tanto hombres como mujeres, equivale a un 75% de su Capacidad Vital pulmonar.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Marfan A. B.: Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée para l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. Bull Soc Méd Hôp (Paris) 1896; 13: 220-226.
2. Fresquet JL. Historia de la medicina.org. Bernard-Jean Antoine Marfan (1858-1942) [en línea]. Actualizada: 11 Diciembre 2011. [Fecha de consulta: 07 enero 2012]. Disponible en: <http://www.historiadelamedicina.org/marfan.html>
3. Laín Entralgo, P. Historia de la Medicina, Barcelona, Salvat, 1977
4. Méry M, Babonneix L. Un cas de déformation congénitale des quatre membres. Hyperchondroplasia. Bull Soc Méd Hôp (Paris) 1902; 19: 671-676.
5. Achard C. Arachnodatylic. Bull Soc Méd Hôp (Paris) 1902; 19: 834-840.
6. Chuak W, Black C, Thomas TM, Mak KL, Boxer M. Neonatal Marfan syndrome: A case report. J Pediatric Child Health 1999; 35: 321-323.
7. Robinson LK. Síndrome de Marfan. En: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson Tratado de Pediatría. 15. ed. V.3. México: Interamericana; 1997: 2468-2469.)
8. Weve H. J. M. Ueber Arachnodaktylic (Dystrophia mesodermalis congenita, Typus Marfan). Archiv für Augenheilkunde, Wiesbaden, 1931, 104: 1-46
9. Mc Kusick VA. The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue. *Circulation*. 1955; 11:321-342.
10. Rull G. El faraón Akenatón. ¿Hermafroditismo o Síndrome de Marfan? [En línea] Actualizada: 20 Junio 2008. [Fecha de consulta: 20 Noviembre 2011]. Disponible en <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/histologia/akenaton.pdf>.

11. Darwin J, Kuivaniemi H, Tromp G. Enfermedades hereditarias del tejido conectivo. En: Harrison. Principios de medicina interna 13ª edición. Interamericana Mc Graw-Hill de España. 1994. p. 2437-38.
12. Pyeritz RE. The Marfan syndrome. *Annu Rev Med* 2000; 51: 481 -510
13. Gray JR, Bridges AB, Faed Mj, Pringle T, Baines P, Dean J et al. Ascertainment and severity of Marfan syndrome in a Scottish population. *J. Med Genet* 1994; 120(4): 934-948
14. Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan syndrome. Diagnosis and management. *N England J Med* 1979; 300: 772-777
15. Robinson PN, Booms P, Katzke S y col: Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies. *Human Mutation* 2002;20:153-161
16. Robinson PN, Godfrey M: The molecular genetics of Marfan's syndrome and related microfibrilopathies. *J Med Genet* 2000;37:9-25
17. Dietz HC. The new Therapeutic Approaches to Mendelian Disorders. *N Engl J Med.* 2010; 363:852-63.
18. Dean JCS. Marfan Syndrome: clinical diagnosis and management. *European Journal of Human Genetics.*2007;15:724-733
19. Barriales-Villa R, García-Giustiniani D, Monserrat L. Genética del síndrome de Marfan. *Cardiocre* 2011; 46:101-104
20. Dietz HC, Cutting GR, Pyerutz RE, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature.*1991;352:337-

21. Arslan-Kirchner M, Arbustini E, Boileau C, et al. Clinical utility gene card for: Marfan syndrome type 1 and related phenotypes [FBN1]. *Eur J Hum Genet.* 2010;18, doi: 10.1038/ejhg.2010.42.
22. Schrijver I, Liu W, Brenn T, et al. Cysteine substitutions in epidermal growth factor-like domains of fibrillin-1: distinct effects on biochemical and clinical phenotypes. *Am J Hum Genet.* 1999;65:1007-20
23. Ki CS, Jin DK, Chang SH, et al. Identification of a novel TGFBR2 gene mutation in a Korean patient with Loeys-Dietz aortic aneurysm syndrome; no mutation in TGFBR2 gene in 30 patients with classic Marfan's syndrome. *Clin Genet.* 2005 Dec;68(6):561-3
24. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet.* 2007;81:454-66
25. Dietz HC, Pyeritz RE. Marfan syndrome and related disorders. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001 p. p. 5287-311
26. Beighton P, De Paepe A, Danks D, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet.* 1988;29:581-94
27. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;62:417-26
28. Cabrera F, Gallego P, Evangelista A. Nuevos criterios diagnósticos en el síndrome de Marfan. *Cardiocoore.* 2011;46:85-88

29. Loeys B, Nuytinck L, Belvaux I, De Peape A. Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome. *Arch Intern Med.*2001;161:2447-54
30. Loeys B, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.*2010;47:476-85
31. Román MJ, Deveraux RB, Kramer Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol.* 1989;64:507-12
32. Oliva P, Moreno R, Toledo MA et al. Síndrome de Marfan. *Rev Med Chile.* 2006; 134:1455-64
33. Fortuny E, Cañadas V, Vilacosta. Aneurisma aórtico en síndromes hereditarios. Diagnóstico diferencial con el síndrome de Marfan. *CardiCore.* 2011;46:105-8
34. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010. ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol.*2010;55:e27-129
35. Ahram D, Sato TS, Kohilan A, Tayeh M, A, et al. Homozygous mutation in ADAMTSL4 causes autosomal-recessive isolated ectopia lentis. *Am J Hum Genet.* 2009 Feb;84:274-8

36. Onrat ST, Emmiler M, Sivaci Y, Söylemez Z, Ozgöz A, Imirzalioglu N. A patient with ascending aortic dilatation, similar to phenotypes of connective tissue disorders. *Genet Mol Res.* 2009; 14; 8:426-34.
37. Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan síndrome. Part1: pathophysiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol.* 2010;112:513-20
38. Loeys BL, Schwarce U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF- β receptor. *N Engl J Med.* 2006;355:788-98
39. Erkula G, Sponseller PD, Paulsen L, Oswald G, Loeys B, Dietz HC. Musculoskeletal Findings of Loeys-Dietz Syndrome. *The Journal of Bone & Joint Surgery.* 2010; 92:1876-1883
40. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2-32
41. Tunçbilek E, Alanay Y. Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome). *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:20
42. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet.* 2005;366:1965-76
43. Naiglin L, Clayton J, Gazagne C, Dallongeville F, et al. Familial high myopia: evidence of an autosomal dominant mode of inheritance and genetic heterogeneity. *Ann Genet.* 1999; 42:140-6.
44. Pannu H, Tran-Fadalu V, Milewicz DM. Genetic basis of thoracic aortic aneurysm and aortic dissections. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;139C:10-6
45. Kirschner R, Hubmacher D, Iyengar G, Kaur J, Fagotto-Kaufmann C, et al. 2. Classical and neonatal Marfan syndrome mutations in fibrillin-1 cause differential protease susceptibilities and protein function. *J Biol Chem.* 2011 16;286:32810-23

46. Apitz C, Mackensen-Haen S, Girisch M, Kerst G, Wiegand G, et al. 12. Neonatal Marfan syndrome: unusually large deletion of exons 24-26 of FBN1 associated with poor prognosis. *Klin Padiatr.* 2010;222:261-3
47. Lipscomb KJ, Clayton-Smith J, Harris R. Evolving phenotype of Marfan's Syndrome. *Arch Dis Child.* 1997;76:41-6
48. Cohen P, Schneiderman P. Clinical manifestations of the Marfan's Syndrome. *Inter J Dermatol* 1989; 28:291-9
49. Roman M, Devereux R, Kramer-Fox R, Spitzer M. Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan's Syndrome. *Am J Cardiol* 1989; 63: 317-21.
50. Erkula G, Jones KB, Sponseller PD, Dietz HC, et al. Growth and maturation in Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 2002; 109:100-15.
51. Pyeritz RE, Francke U. The second international symposium on the Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 1993; 47:127-35
52. Sponseller PD, Hobbs W, Riley LH III, et al. The thoracolumbar spine in Marfan syndrome. *J Bone Joint Surg.* 1995;77:867-76
53. Jones K, Sponseller P, Erkula G, Sakai L et al. Symposium on the musculoskeletal aspects of Marfan syndrome: Meeting report and state of the science. *J Orthop Res.* 2007; 25:413-422.
54. Eaton L, Meiner S. Marfan' syndrome: Identification and management. *Medsurg Nursing.* 1999; 8:113-8.
55. Tallroth K, Malmivaara A, Laitinen ML, et al. Lumbar spine in Marfan syndrome. *Skel Radiol.* 1995; 24:337-40.

56. Dietz HC. Marfan syndrome. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2001.
57. Do T, Giamprieto PF, Burke SW, et al. The incidence of protrusion acetabuli in Marfan syndrome and its relationship to bone mineral density. *J Pediatr Orthop.* 2000; 20:718-721.
58. Steel HH. Protrusio acetabuli: its occurrence in the completely expressed Marfan syndrome and its musculoskeletal component and a procedure to arrest the course of protrusion in the growing pelvis. *J Pediatr Orthop.* 1996;16:704-18
59. Lindsey JM, Michelson JD, Mac Williams BA, et al. The foot in Marfan syndrome: clinical findings and weight-distribution patterns. *J Pediatr Orthop.* 1998; 18:755–759
60. Kohlmeier L, Gasner C, Marcus R: Bone mineral status of women with Marfan syndrome. *Am J Med.*1993; 95:568–572
61. Kohlmeier L, Gasner C, Bachrach LK, et al. The bone mineral status of patients with Marfan syndrome. *J Bone Miner Res.* 1995; 10:1550–1555.
62. Carter N, Duncan E, Wordsworth P. Bone mineral density in adults with Marfan syndrome. *Rheumatology.* 2000;39:307-309
63. Geva T, Sanders S, Diogenes M et al. Two-dimensional and Doppler echocardiographic and pathologic characteristics of the infantile Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 1990;65:1230-7
64. Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation.* 2005;2005;111:e150-7
65. Thomas M, Aguilar R. Manejo de la afectación cardiovascular en el síndrome de Marfan. *Cardiocre.* 2011; 46:89-96

66. Porras C, Mataró MJ, Sánchez G. Cirugía profiláctica de la aorta y tratamiento del prolapso de la válvula mitral en el síndrome de Marfan. *CardiCore*. 2011;46:97-100
67. Blanco J, Ramos O. Atlas de patología Forense. Muerte súbita en un joven con Síndrome de Marfan. *Cuad Med Forense*. 2005;11:317-325
68. Robergen SA, De Roos A. Congenital heart disease. Evaluation of anatomy and function by MRI. *Herz*. 2000;25:365-83
69. Milewicz D, Dietz HC, Miller C. Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation* 2005; 111:150-157
70. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilatation in patients with Marfan's syndrome. *Am J Cardiol* 2005; 95(9):1125-7
71. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD et al. Losartán, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysms in a Mouse Model of Marfan Syndrome. *Science* 2006; 312: 117–121.
72. Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, Teixidó G et al. Valoración de la eficacia y la seguridad del losartan frente al atenolol en la prevención de la dilatación de la aorta en el síndrome de Marfan. *Revista Española de Cardiología*. 2011; 64:492-8
73. Wityk RJ, Zanferrari C, Oppenheimer S. Neurovascular complications of Marfan syndrome: a retrospective, hospital-based study. *Stroke*. 2002;33:680-4
74. Loeys B, De Backer J, Acker P et al. Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. *Hum Mutat*. 2004; 24:140-6

75. Zadeh N, Bernstein JA, Niemi AK, Dugan S et al. Ectopia lentis as the presenting and primary feature in Marfan syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011;155:2661-8
76. Maumenee IH. The eye in the Marfan syndrome. *Tr Am Ophth Soc*. 1981; 79:684-733
77. Hubbard AD, Charteris DG, Cooling RJ. Vitreolensectomy in Marfan's syndrome. *Eye*. 1998;12:412-16
78. Wood JR, Bellamy D, Child AH, Citron KM. Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome. *Thorax*. 1984;39:780-84
79. Giske L, Stanghelle JK, Rand-Hendrikssen S, Strøm V et al. Pulmonary function, working capacity and strength in young adults with Marfan syndrome. *J Rehabil Med*. 2003; 35:221-8.
80. Cistulli PA, Gotsopoulos H, Sullivan CE. Relationship between craniofacial abnormalities and sleep-disordered breathing in Marfan's syndrome. *Chest*. 2001;120:1455-60
81. Ledoux M, Beauchet A, Fermanian C, Boileau C et al. A case-control study of cutaneous signs in adult patients with Marfan disease: diagnostic value of striae. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:290-5
82. Ahn NU, Sponseller PD, Ahn UM, Nallamshetty L, et al. Dural ectasia is associated with back pain in Marfan syndrome. *Spine*. 2000;15;25:1562-8
83. Ahn NU, Sponseller PD, Ahn UM, Nallamshetty L, et al. Dural ectasia in the Marfan syndrome: MR and CT findings and criteria. *Genet Med*. 2000;2:173-79
84. Fattori R, Nienaber CHA, Descovich B, et al. Importance of dural ectasia in phenotypic assessment of Marfan's syndrome. *Lancet*. 1999;354:910-3

85. Jonszta T, Prochazca V, Czerny D et al. Detection of dural ectasia in diagnosis of Marfan's syndrome. *VASA*. 2008;37:364-70
86. Pyeritz RE, Fishman EK, Bernhardt BA, et al. Dural ectasia is a common feature of the Marfan syndrome. *Am J Hum Genet*. 1988;43:726-32
87. MacFarlane IL. Ehlers - Danlos syndrome presenting certain unusual features. *J Bone Joint Surg (Br)* 1959; 41-B:541
88. Padilla-Parrado F, Garzón-Maldonado F. Ectasias durales vertebrales gigantes y neurofibromatosis tipo I. *Neurología* 2002; 17: 109.
89. Rodríguez-Monteagudo JL, Quevedo-Sotolongo LS, Blanco-Vallejo A, García ML. Erosión del canal espinal por ectasia dural en paciente con espondilitis anquilopoyética. *Rev Neurol* 2000; 31: 994.
90. Rose PS, Levy HP, Ahn NU et al. A comparison of the Berlin and Ghent nosologies and the influence of dural ectasia in the diagnosis of Marfan syndrome. *Genet Med*. 2000;2:278-82
91. Jones K, Myers L, Judge D, et al. Towards an understanding of dural ectasia: a light microscopy study in a murine model of Marfan syndrome. *Spine*. 2005;30:291-3
92. Duncan RW, Esses S. Marfan syndrome back pain secondary to pedicular attenuation. A case report. *Spine*. 1995;20:1197-98
93. Stern WE. Dural ectasia and the Marfan syndrome. *J Neurosurg*. 1998;69:221-27
94. Ho NC, Hadley DW, Jain PK, Francomano CA. Case 47: Dural ectasia associated with Marfan syndrome. *Radiology*. 2002;223:767-771
95. Foran J, Pyeritz R, Dietz H, Sponsoller P. Characterization of the symptoms associated with dural ectasia in the Marfan patient. *Am J Med Genet*. 2005;134:58-65

96. Smith MD. Large sacral dural defect in Marfan syndrome. *J Bone Joint Surg Am.* 1993;75:1067-70
97. Nallamshetty L, Ahn NU, Ahn UM, Nallamshetty HS et al. Dural ectasia and back pain: review of the literature and case report. *J Spinal Disord Tech.* 2002;15:326-329
98. Voyvodic F, Scroop R, Sanders RR. Anterior sacral meningocele as a pelvic complication of Marfan syndrom. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1999; 39:262-5.
99. Sanz-Ayán MP, Forteza-Gil A, Álvarez-Badillo A, et al. Ectasia dural y dolor lumbar en el síndrome de Marfan. *Rev Neurol.* 2008;47:559-60
100. Altman A, Uliel L, Caspi L. Dural ectasia as presenting symptom of Marfan syndrome. *IMAJ.* 2008;10:194-195
101. Voermans NC, Hosman AJ, Alfen NV et al. Radicular dysfunction to spinal deformities in Marfan sundrome at older age: three case reports. *European Journal of Medical Genetic.* 2010;53:35-39
102. Sponseller PD, Ahn NU, Anh UM et al. Osseous anatomy of the lumbosacral spine in Marfan syndrome. *Spine.* 2000;25:2797-2802
103. Ahn NU, Nallamshetty L, Anh UM et al. Dural ectasia and conventional radiography in the Marfan lumbosacral spine. *Skeletal Radiol.* 20010:338-345
104. Pyeritz RE, Fishman EK Berhardt BA et al. Dural actasia is a common pleiotropic feature of the Marfan sybdrome. *AM J Hum Genet.* 1988;43:726-32
105. Villeirs GM, Van Tongerloo AJ, Verstraete KL, et al. Widening of the spinal canal and dural ectasia in Marfan's syndrome:assessment by CT. *Neuroradiology* 1999;41:850-4.
106. Oosterhof T, Groenink M, Hulsmans FJ, et al. Quantitative assessment of dural ectasia as a marker for Marfan syndrome. *Radiology.* 2001;220:514-8

107. Weigang E, Ghanem N, Chang XC et al. Evaluation of three different measurement methods for dural ectasia in Marfan syndrome. *Clin Radiol.* 2006; 61:971-8.
108. Raftopoulos Ch, Pierard GE, Rétif C, et al. Endoscopic Cure of giant sacral meningocele associated with Marfan's syndrome: case report. *Neurosurgery.* 1992; 30:765-768.
109. Trapp C, Farage L, Clatterbuck RE et al. Laparoscopic treatment of anterior sacral meningocele. *Surgical Neurology.* 2007;68:443-48
110. Stern WE. Dural ectasia and the Marfan syndrome. *J Neurosurg.* 1998;69:221-227
111. Smith MD. Large sacral dural defect in Marfan syndrome. *The Journal of Bone and Joint Surgery.* 1993;75:1067-70
112. Jones KB, Erkula G, Sponseller PD, Dormans JP. Spine deformity correction in Marfan syndrome. *Spine.* 2002. 15;27:2003-12
113. Kanna PR, Sekar C, Shetty AP, Rajasekaran S. Transient paraplegia due to accidental intrathecal bupivacaine infiltration following pre-emptive analgesia in a patient with missed sacral dural ectasia. *Spine.* 2010; 35(24):E1444-6.
114. Lacassie HJ, Millar S, Leithe LG et al. Dural ectasia: a likely cause of inadequate spinal anaesthesia in two parturients with Marfan's syndrome. *British Journal of Anaesthesia.* 2005;94:500-4
115. Higuchi H, Hirata J, Adachi Y, Kazama T. Influence of lumbosacral cerebrospinal fluid density, velocity, and volume on extent and duration of plain bupivacaine spinal anesthesia. *Anesthesiology.* 2004;100:106-14

116. Voermans NC, Dijk KG, Bos MM, et al. Postural headache in Marfan syndrome associated with spinal cysts and liquor hypotension. *Neuropediatrics*. 2009;4:201-4.
117. Pullerits J, Holzman RS. Pediatrics neuroaxial blockade. *J Clin Anesth*. 1993;5:342-54
118. Khanna AB, Wasserman BA, Sponseller PD et al. Resonancia magnética de la columna pediátrica. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. (edición española). 2003;2:292-303
119. Maron B, Ackerman M, Nishimura R, et al. Task Force 4: HCM and Others Cardiomyopathies, Mitral Valva Prolapse, Myocarditis, and Marfan Syndrome. *JACC* 2005; 45: 1340-5.
120. Meijboom LJ, Nollen GJ, Mulder BJM. Prevention of cardiovascular complications in the Marfan Syndrome. *Vascular Disease Prevention*. 2004; 1:79-86.
121. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilatation in patients with Marfan's syndrome. *Am J Cardiol* 2005; 95:1125-7
122. Groenink M, de Roos A, Mulder BJM, Spaan JAE, van der Wall EE: Changes in aortic distensibility and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta-blocker therapy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 82: 203–208
123. Committee on Genetics, American Academy of Pediatrics. Health Supervision for Children with Marfan Syndrome. *Pediatrics* 1996; 98: 978-82.
124. The WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychol Med* 1998 May; 28:551-8.

125. Flórez M, García F. Importancia de una valoración funcional estandarizada. *Rehabilitación*. 1994; 28:371-372.
126. Marín M, Urbez MR, Valoración de la capacidad funcional y la calidad de vida en pacientes cardiopatas: ¿qué test y que cuestionarios debemos utilizar?. *Rehabilitación*. 2006; 6:309-17.
127. Verbraeck J, Declereck A, Van de Heyning P, et al. Evaluation for sleep apnea in patients with Ehlers-Danlos syndrome and Marfan: a questionnaire study. *Clin Genet*. 2001;60:360-365
128. Peters KF, Kong F, Hanslo M, et al. Living with Marfan syndrome III: quality of life and reproductive planning. *Clin Genet*. 2002;62:110-120
129. De Bie S, De Paepe A, Delvaux I, et al. Marfan syndrome in Europe. *Community Genet*. 2004;7:216-225
130. Peters KF, Apse K, Blackford A, et al. Living with Marfan syndrome: coping with stigma. *Clin Genet*. 2005;68:6-14
131. Immer FF, Althaus SM, Berdat PA, et al. Quality of life and specific problems after cardiac surgery in adolescents and adult with congenital heart diseases. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12:138-143
132. Fusar-Poli P, Klersy C, Stramesi F, et al. Determinants of quality of life in Marfan syndrome. *Psychosomatics*. 2008;49:243-248
133. Kovacs, FM. Abraira V, Zamora J et al. Correlation between pain, disability, and quality of life in patients with low back pain. *Spine*. 2004;29:206-210
134. <http://www.neurocirugia.com/escalas/oswestry.htm>. Actualizada: 7 Agosto 2012. [Fecha de consulta: 20 Noviembre 2010].
135. Roland M, Fairbank J. The Roland-Morris disability questionnaire and the Oswestry disability questionnaire. *Spine*. 2000; 25: 3115-24.

136. Florez M, García F, Alcántara S, et al. Diseño y desarrollo de una aplicación informática para la escala de incapacidad por dolor lumbar de Oswestry. *Patología del aparato locomotor*. 2005; 3: 120-131
137. Torenbeek M, Caulfield B, Garret M, et al. Current use of outcome measures for stroke and low back pain rehabilitation in five European countries: first results of the ACROS project. *Int J Rehabil Res*. 2001; 24: 95-101.
138. Flórez M, García MA, García F, et al. Adaptación transcultural a la población española de la escala de incapacidad por dolor lumbar de Oswestry. *Rehabilitación*. 1995; 29: 138-45.
139. Ayerba-Gracia J, Sousa-Casasnovas P. Evaluación de los resultados en cirugía raquídea lumbar: la perspectiva del paciente. *Neurocirugía*. 2004; 15: 447-57.
140. Fairbank JC, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. *Spine*. 2000; 25: 2940-53.
141. Giger ML, Anh N, Doi K, et al. Computerized detection of pulmonary nodules in digital chest images: use de morphologic filters in reducing false-positive detections. *Med Phys*. 1990;17:861-5
142. Bago J, Climent JM, Ey A, et al. The Spanish version of the SRS-22 patient questionnaire for idiopathic scoliosis. *Spine*. 2004;29:1676-80
143. Haber T, Gorup J, Shin T, et al. Results of Scoliosis Research Society instrument for evaluation of surgical outcome in idiopathic scoliosis: a multicenter study of 244 patients. *Spine*. 1999;24:1435-40
144. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin* 1995; 104: 771-6.

145. Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, et al. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin.* 2008;130:726-35
146. Van Hoydonck M, Vlam K, Westhovens R, et al. Destructive Dural Ectasia of Dorsal and Lumbar Spine with Cauda Equina Syndrome in a Patient with Ankylosing Spondylitis. *The Open Rheumatology Journal.* 2010; 4: 31-34
147. Lee WJ, Park OJ, Won CH et al. Neurofibromatosis type 1 with dural ectasia. *J Dermatol.* 2012;39:655-6
148. Peters KF, Kong F, Horne R et al. Living with Marfan syndrome I. Perceptions of the condition. *Clin Genet* 2001; 60:273-282
149. Silverman D, Burton K, Gray J, et al. Life expectancy in the Marfan Syndrome. *The American Journal of Cardiology.*1995; 75 (5): 157-160
150. Dong J, Bu J, Du W, et al. A new novel mutation in FBN1 causes autosomal dominant Marfan syndrome in a Chinese family. *Mol Vis.* 2012;18:81-6
151. Meng B, Li H, Yang T, et al. Identification of a novel FBN1 gene mutation in a Chinese family with Marfan syndrome. *Mol Vis.* 2011;17:2421-7
152. Katsuragi S, Ueda K, Yamanaka K, et al. Pregnancy-associated aortic dilatation or dissection in Japanese women with Marfan síndrome. *Circ J.* 2011;75:2545-51
153. Akutsu K, Morisaki H, Takeshita S, et al. Characteristics in phenotypic manifestations of genetically proved Marfan syndrome in a Japanese population. *Am J Cardiol.* 2009;103:1146-8
154. Summers KM, Xu D, West JA, et al. An integrated approach to management of Marfan syndrome caused by an FBN1 exon 18 mutation in an Australian Aboriginal family. *Clin Genet.* 2004;65:66-9
155. Adès LC. Marfan syndrome in aboriginals. *Med J Aust.* 1996; 1;164:54-5.

156. Rabkin SW, Corbett BN, Benediktsson H. Marfan syndrome with coronary artery lesions in a North American Indian. *Can Med Assoc J.* 1976; 115:651-3.
157. Ekure EN, Onakoya AO, Oke DA. Marfan syndrome: a study of a Nigerian family and review of current cardiovascular management. *West Afr J Med.* 2009; 28:48-53.
158. Fried K, Mundel G. Polysyndactyly and Marfan's syndrome. *J Med Genet.* 1974; 11:141-4.
159. Kothari M, Manurung F, Mithiya B. Simultaneous occurrence of duane retraction syndrome with marfan syndrome. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2011; 2011:784259.
160. Eurostat. Instituto Nacional de Estadística. [en línea]. Actualizada: Todos los días. [Fecha de consulta: 07 Junio 2012]. Disponible en: http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t25/p442/e01/l0/&file=02005.px&type=pca_xis
161. Cipriano G, Brech G, Peres P, et al. Anthropometric and musculoskeletal assessment of patients with Marfan syndrome. *Rev Bras Fisioter.* 2011;15:291-6
162. Body mass Index. World Health Organization for Europe [en línea]. Actualizada: Todos los días. [Fecha de consulta: 30 Junio 2012]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
163. Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital 12 de Octubre de Madrid. [en línea]. Actualizada: 7 Agosto 2012. [Fecha de consulta: 20 Mayo 2012]. Disponible en: <http://www.cirurgiacardiaca.org>
164. Asociación Síndrome de Marfan [en línea]. Actualizada: 15 Junio 2012. [Fecha de consulta: 20 Mayo 2012]. Disponible en: <http://marfan.es/text/40627.html>

165. Rybczynski M, Bernhardt A, Rehder U, et al. The Spectrum of Syndromes and Manifestation in Individuals Screened for suspected Marfan Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2008; 146:3157-3166
166. Rand-Hendriksen S, Johansen H, Ove A, et al. Health-related quality of life in Marfan syndrome: A cross-sectional study of Short Form 36 in 84 adults with a verified diagnosis. *Genetics in Medicine*. 2010;12:517-524
167. Verbraecken J, Declerck A, Van de Heyning P et al. Evaluation for sleep apnea in patients with Ehlers-Danlos syndrome and Marfan: a questionnaire study. *Clin Genet*. 2001;60:360-5.
168. Iams HD. Diagnosis and management of Marfan syndrome. *Current Sports Medicine Report*. 2010;9:93-98
169. Peters KF, Horne R, Kong F, et al. Living with Marfan syndrome II. Medication adherence and physical activity modification. *Clin Genet*. 2001; 60:283-292
170. Boraita A, Baño A, Berrazueta JR, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología sobre la actividad física en el cardiópata. *Rev Esp Cardiol*. 2000; 53:684-726
171. Peres P, Bernardelli GF, Mendes CC, et al. Immediate effects of submaximal effort on pulse wave velocity in patients with Marfan syndrome. *Braz J Med Biol Res*. 2010;43:397-402
172. Sponseller PD, Bhimani M, Solacoff D, Dormans JP. Results of brace treatment of scoliosis in Marfan syndrome. *Spine*. 2000;25:2350-4.
173. Robins P, Montana B, Moe J et al. Scoliosis in Marfan syndrome. *The Journal of Bone and Joint surgery*. 1975;57:358-368

174. Sogawa M, Ohzeki H, Namura O et al. Preoperative respiratory physiotherapy for a patient with severe respiratory dysfunction and annuloaortic ectasia. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;9:266-269
175. Tuling J, Crowther E, McCord P. Clinical considerations in the chiropractic management of the patient with Marfan Syndrome. *Journal of manipulative and physiological therapeutics.* 2000;23:498-502
176. Faivre L, Masurel-Paulet A, Collod-Béroud G, 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;123:391-398
177. Knirsch W, Kurtz C, Häffner N et al. Dural Ectasia in children with Marfan Syndrome: a prospective, multicenter, patient-control study. *Am J Med Genet.* 2006;140:775-781
178. Habermann CR, Weiss F, Schoder V, Cramer MC, Kemper J, Wittkugel O, et al. MR Evaluation of Dural Ectasia in Marfan Syndrome: Reassessment of the Established Criteria in Children, Adolescents, and Young Adults. *Radiology.* 2005;234(2):535-41
179. Knirsch W, Kurtz C, Häffner N et al. Normal values of the sagittal diameter of the lumbar spine (vertebral body and dural sac) in children measured by MRI. *Pediatr Radiol.* 2005;35:419-424
180. Sanz-Ayán MP. La rehabilitación en las cardiopatías congénitas infantiles. *Menudos corazones.* 2011; 19:26-27
181. San Segundo R, Valdés M, Aguilar JJ. Tratamiento conservador de la escoliosis. *Papel de la cinesiterapia. Rehabilitación.* 2009; 43:281-6

9. ANEXOS

I. Índice de Discapacidad de Oswestry

Escala Visual Analógica de dolor lumbar (1) y de dolor en miembro inferior (2)

1. Por favor, comenzando por la izquierda de la siguiente barra, trace una línea hacia la derecha indicando la intensidad de su DOLOR DE ESPALDA (DOLOR LUMBAR) en las últimas 4 semanas

Ningún dolor Máximo dolor

2. Ahora, haga igual, indicando la intensidad de su DOLOR EN LA PIERNA (CIÁTICA) en las últimas 4 semanas.

Ningún dolor Máximo dolor

Índice de Discapacidad de Oswestry

En las siguientes actividades, marque con una cruz la frase que en cada pregunta se parezca más a su situación:

1. Intensidad del dolor

- (0) Puedo soportar el dolor sin necesidad de tomar calmantes
- (1) El dolor es fuerte pero me arreglo sin tomar calmantes
- (2) Los calmantes me alivian completamente el dolor
- (3) Los calmantes me alivian un poco el dolor
- (4) Los calmantes apenas me alivian el dolor
- (5) Los calmantes no me alivian el dolor y no los tomo

2. Estar de pie

- (0) Puedo estar de pie tanto tiempo como quiera sin que me aumente el dolor
- (1) Puedo estar de pie tanto tiempo como quiera pero me aumenta el dolor
- (2) El dolor me impide estar de pie más de una hora
- (3) El dolor me impide estar de pie más de media hora
- (4) El dolor me impide estar de pie más de 10 minutos
- (5) El dolor me impide estar de pie

3. Cuidados personales

- (0) Me las puedo arreglar solo sin que me aumente el dolor
- (1) Me las puedo arreglar solo pero esto me aumenta el dolor
- (2) Lavarme, vestirme, etc, me produce dolor y tengo que hacerlo despacio y con cuidado
- (3) Necesito alguna ayuda pero consigo hacer la mayoría de las cosas yo solo

- (4) Necesito ayuda para hacer la mayoría de las cosas
- (5) No puedo vestirme, me cuesta lavarme y suelo quedarme en la cama

4. Dormir

- (0) El dolor no me impide dormir bien
- (1) Sólo puedo dormir si tomo pastillas
- (2) Incluso tomando pastillas duermo menos de 6 horas
- (3) Incluso tomando pastillas duermo menos de 4 horas
- (4) Incluso tomando pastillas duermo menos de 2 horas
- (5) El dolor me impide totalmente dormir

5. Levantar peso

- (0) Puedo levantar objetos pesados sin que me aumente el dolor
- (1) Puedo levantar objetos pesados pero me aumenta el dolor
- (2) El dolor me impide levantar objetos pesados del suelo, pero puedo hacerlo si están en un sitio cómodo (ej. en una mesa)
- (3) El dolor me impide levantar objetos pesados, pero sí puedo levantar objetos ligeros o medianos si están en un sitio cómodo
- (4) Sólo puedo levantar objetos muy ligeros
- (5) No puedo levantar ni elevar ningún objeto

6. Actividad sexual

- (0) Mi actividad sexual es normal y no me aumenta el dolor
- (1) Mi actividad sexual es normal pero me aumenta el dolor
- (2) Mi actividad sexual es casi normal pero me aumenta mucho el dolor
- (3) Mi actividad sexual se ha visto muy limitada a causa del dolor
- (4) Mi actividad sexual es casi nula a causa del dolor
- (5) El dolor me impide todo tipo de actividad sexual

7. Andar

- (0) El dolor no me impide andar
- (1) El dolor me impide andar más de un kilómetro
- (2) El dolor me impide andar más de 500 metros
- (3) El dolor me impide andar más de 250 metros
- (4) Sólo puedo andar con bastón o muletas
- (5) Permanezco en la cama casi todo el tiempo y tengo que ir a rastras al baño

8. Vida social

- (0) Mi vida social es normal y no me aumenta el dolor
- (1) Mi vida social es normal pero me aumenta el dolor
- (2) El dolor no tiene ni tiene un efecto importante en mi vida social, pero si impide mis actividades más enérgicas como bailar, etc.
- (3) El dolor ha limitado mi vida social y no salgo tan a menudo

- (4) El dolor ha limitado mi vida social al hogar
- (5) No tengo vida social a causa del dolor

9. Estar sentado

- (0) Puedo estar sentado en cualquier tipo de silla todo el tiempo que quiera
- (1) Puedo estar sentado en mi silla favorita todo el tiempo que quiera
- (2) El dolor me impide estar sentado más de una hora
- (3) El dolor me impide estar sentado más de media hora
- (4) El dolor me impide estar sentado más de 10 minutos
- (5) El dolor me impide estar sentado

10. Viajar

- (0) Puedo viajar a cualquier sitio sin que me aumente el dolor
- (1) Puedo viajar a cualquier sitio, pero me aumenta el dolor
- (2) El dolor es fuerte pero aguanto viajes de más de 2 horas
- (3) El dolor me limita a viajes de menos de una hora
- (4) El dolor me limita a viajes cortos y necesarios de menos de media hora
- (5) El dolor me impide viajar excepto para ir al médico o al hospital

0: 0 puntos; **1:** 1 punto; **2:** 2 puntos ; **3:** 3 puntos; **4:**4 puntos ; **5:** 5 puntos.

Sumar el resultado de cada respuesta y multiplicar el resultado x 2 y obtendremos el resultado en % de incapacidad.

II. Consentimiento informado

HOJA INFORMATIVA

Lea detenidamente este documento y pregunte cualquier duda que tenga.

Usted es una persona con síndrome de Marfan.

El síndrome de Marfan es una enfermedad del tejido conectivo (tejido de sostén o armazón del organismo) producida por un defecto en la síntesis de la Fibrilina, proteína necesaria para la correcta función del colágeno. Afecta principalmente al sistema cardiovascular, ojos y sistema musculoesquelético. Se hereda con carácter autosómico dominante (esto significa que la transmisión por uno de los padres del gen enfermo condiciona siempre la aparición de la enfermedad) Por tanto si uno de los padres padece la enfermedad, la posibilidad de transmitirla a su descendencia es del 50%, aunque el 26% de los casos no presenta historia familiar y se debe a una mutación nueva. La incidencia estimada es de 1 a 5000-10000 nacimientos.

Los órganos afectados en el Síndrome de Marfan son:

- Sistema cardiovascular: la Aorta que es la arteria principal del organismo se dilata porque hay un defecto en el tejido conectivo. La dilatación de la raíz de la Aorta es la principal causa de morbi-mortalidad ocasionando insuficiencia de la válvula aórtica disección o rotura de la aorta. La válvula mitral también se puede ver afectada por prolapso o insuficiencia mitral.
- Sistema musculoesquelético: la afectación del tejido conectivo ocasiona numerosos problemas osteoarticulares y musculares, derivados de la laxitud ligamentosa, tales como escoliosis, deformidades torácicas, afectación de las caderas, deformidades ortopédicas en los pies...
- Sistema ocular: subluxación o luxación de cristalino que ocasiona una disminución muy importante de visión. Predisposición al desprendimiento de retina
- Sistema nervioso: dilatación de una de las membranas que rodea la porción baja de la médula, pudiendo ser asintomática o la causante de dolores en la columna lumbar, en piernas, dolores de cabeza...

Se le va a realizar un seguimiento por los distintos especialistas de la Unidad de Marfan del Hospital 12 de Octubre, en el que se le realizará una serie de cuestionarios, una exploración clínica relacionada con cada uno de los sistemas que pueden estar afectados y se realizaran las pruebas complementarias que se consideren pertinentes tales como: ecocardiografía (que valorará su afectación cardiaca), Resonancia Magnética Nuclear lumbar (que valorará la presencia de ectasia dural), y Radiografías dependiendo de los síntomas que aqueje. Todas estas pruebas no conllevan riesgo alguno para la salud.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Declaro que he leído todo lo anterior y me han explicado la necesidad, utilidad, riesgos y complicaciones de las pruebas a las que me voy a someter.

Doy voluntariamente mi consentimiento para la realización de los citados procedimientos con los medios y condiciones existentes en el Hospital Universitario 12 de Octubre y solicito la valoración por los distintos especialistas que forman la Unidad de Marfan

Firmado:

El paciente (Nombre y apellidos): _____

DNI:

He leído y comprendido la hoja de información que se me ha entregado
He podido hacer preguntas y se han contestado

El Médico: (Nombre y apellidos) _____

Fecha:

Firma del paciente:

Fecha:

Firma del médico:

III. SRS-22

Para valorar el estado de su espalda. Es importante que usted mismo responda a las diferentes preguntas y que señale la respuesta más adecuada a cada pregunta.

1. ¿Cuánto dolor ha tenido en los últimos 6 meses?

- Ninguno
- Ligero
- Regular
- Moderado
- Intenso

2. ¿Cuánto dolor ha tenido en el último mes?

- Ninguno
- Ligero
- Regular
- Moderado
- Intenso

3. Durante los últimos 6 meses, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- Nunca
- Solo alguna vez
- Algunas veces
- Casi siempre
- Siempre

4. Si tuviera que pasar el resto de su vida con la espalda como la tiene ahora, ¿Cómo se sentiría?

- Muy contento
- Bastante contento
- Ni contento ni descontento
- Bastante descontento

- Muy descontento

5. ¿Cuál es su nivel de actividad actual?

- Permanentemente en cama
- No realiza prácticamente ninguna actividad
- Tareas ligeras y deportes ligeros
- Tareas moderadas y deportes moderados
- Actividad completa

6. ¿Cómo le queda la ropa?

- Muy bien
- Bien
- Aceptable
- Mal
- Muy mal

7. Durante los últimos 6 meses, ¿se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- Siempre
- Casi siempre
- Algunas veces
- Solo alguna vez
- Nunca

8. ¿Tiene dolor de espalda en reposo?

- Siempre
- Casi siempre
- Algunas veces
- Solo alguna vez
- Nunca

9. ¿Cuál es su nivel actual de actividad laboral o escolar?

- 100% de lo normal
- 75% de lo normal
- 50% de lo normal
- 25% de lo normal
- 0% de lo normal

10. ¿Cómo describiría el aspecto de su cuerpo (sin tener en cuenta el de la cara y extremidades)?

- Muy bueno
- Bueno
- Regular
- Malo
- Muy malo

11. ¿Toma medicamentos para su espalda?

- Ninguno
- Calmantes suaves 1 a la semana o menos
- Calmantes suaves a diario
- Calmantes fuertes 1 a la semana o menos
- Calmantes fuertes a diario

12. ¿Le limita la espalda la capacidad para realizar sus actividades habituales por casa?

- Nunca
- Solo alguna vez
- Algunas veces
- Casi siempre
- Siempre

13. Durante los últimos 6 meses, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- Siempre
- Casi siempre

- Algunas veces
- Solo alguna vez
- Nunca

14. ¿Cree que el estado de su espalda influye en sus relaciones personales?

- Nada
- Un poco
- Regular
- Bastante
- Mucho

15. Usted o su familia ¿tienen dificultades económicas por su espalda?

- Mucho
- Bastante
- Regular
- Un poco
- Nada

16. En los últimos 6 meses, ¿se ha sentido desanimado y triste?

- Nunca
- Solo alguna vez
- Algunas veces
- Casi siempre
- Siempre

17. En los últimos 3 meses, ¿cuantos días ha faltado al trabajo o al colegio debido al dolor de espalda?

- 0
- 1
- 2
- 3

- 4 ó mas

18. ¿Sale más o menos que sus amistades?

- Mucho más
- Más
- Igual
- Menos
- Mucho menos

19. ¿Se siente atractivo/a con el estado actual de su espalda?

- Si, mucho
- Si, bastante
- Ni atractivo/a ni poco atractivo/a
- No, no demasiado
- En lo absoluto

20. Durante los últimos 6 meses, ¿cuanto tiempo se sintió feliz?

- Nunca
- Solo alguna vez
- Algunas veces
- Casi siempre
- Siempre

21. ¿Esta satisfecho con los resultados del tratamiento?

- Completamente satisfecho
- Bastante satisfecho
- Indiferente
- Bastante insatisfecho
- Completamente insatisfecho

22. ¿Aceptaría el mismo tratamiento otra vez si estuviera en la misma situación?

- Si, sin duda
- Probablemente si
- No estoy seguro/a
- Probablemente no
- No, sin duda

Hoja de puntuación

Dimensión

						Total puntos (posibles)	Preguntas contestadas (posibles)	Media
Funcion/actividad	5	9	12	15	18	(25)	(5)	
Dolor	1	2	8	11	17	(25)	(5)	
Autoimagen	4	6	10	14	19	(25)	(5)	
Salud mental	3	7	13	16	20	(25)	(5)	
SUBTOTAL						(100)	(20)	
Satisfacción				21	22	(10)	(2)	

TOTAL

INTRUCCIONES.

En caso de cuestiones no contestadas, la media de la dimensión se obtiene dividiendo la suma por el nº de preguntas contestadas. No se puede puntuar un dominio con menos de tres preguntas contestadas. Desechar las preguntas con más de una respuesta



Su Salud y Bienestar

Por favor conteste las siguientes preguntas. Algunas preguntas pueden parecerse a otras pero cada una es diferente.

Tómese el tiempo necesario para leer cada pregunta, y marque con una la casilla que mejor describa su respuesta.

¡Gracias por contestar a estas preguntas!

1. En general, usted diría que su salud es:

<input type="checkbox"/> ¹ Excelente	<input type="checkbox"/> ² Muy buena	<input type="checkbox"/> ³ Buena	<input type="checkbox"/> ⁴ Regular	<input type="checkbox"/> ⁵ Mala
--	--	--	--	---

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?:

Mucho mejor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> ¹	Algo mejor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> ²	Más o menos igual que hace un año <input type="checkbox"/> ³	Algo peor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> ⁴	Mucho peor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> ⁵
--	---	--	--	---



11549035

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
a <u>Esfuerzos intensos</u> , tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
b <u>Esfuerzos moderados</u> , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
c Coger o llevar la bolsa de la compra. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
d Subir <u>varios</u> pisos por la escalera. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
e Subir <u>un sólo</u> piso por la escalera. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
f Agacharse o arrodillarse. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
g Caminar <u>un kilómetro o más</u> -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
h Caminar varios centenares de metros. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
i Caminar unos 100 metros. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
j Bañarse o vestirse por sí mismo. -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas? -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer? -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c ¿Tuvo que <u>dejar de hacer algunas tareas</u> en su trabajo o en sus actividades cotidianas? -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d ¿Tuvo <u>dificultad</u> para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)? -----	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5



11549035

5. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c ¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas <u>menos cuidadosamente</u> que de costumbre, <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

No, ninguno	Sí, muy poco	Sí, un poco	Sí, moderado	Sí, mucho	Sí, muchísimo
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5



11549035

9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia...

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a se sintió lleno de vitalidad? _____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b estuvo muy nervioso? _____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle? _____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d se sintió calmado y tranquilo? _____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
e tuvo mucha energía? _____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
f se sintió desanimado y deprimido? _____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
g se sintió agotado? _____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
h se sintió feliz? _____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
i se sintió cansado? _____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

10. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

11. Por favor diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
a Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas _____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b Estoy tan sano como cualquiera _____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c Creo que mi salud va a empeorar _____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d Mi salud es excelente _____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Gracias por contestar a estas preguntas

V. Autorización

RE: Details of Enquiry

Page 1 of 1

RE: Details of Enquiry

drnihirkothari@gmail.com [drnihirkothari@gmail.com]

Enviado el: domingo, 18 de noviembre de 2012 8:50

Para: Sanz Ayán.Paz

YOU CAN USE THE PHOTO.

ALL THE BEST.

BEST WISHES,

☺ **Dr Mihir Kothari,**

MS, DNB, FPOS, FAICO, Diploma in

Pediatric Ophthalmology and Strabismus (Wilmer Eye Institute, Johns Hopkins, Baltimore, USA)

Fellowship in Pediatric Neuroophthalmology (Smith Kettelwell Eye Research Inst., San Francisco, USA)

Ph: 9324037173

WWW.JYOTIRMAY.COM

Director, Jyotirmay Eye Clinic and Pediatric Low Vision Center

Jyotirmay Eye Clinic, 205, Ganatra Estate, Khopat, Thane West 40601, Maharashtra, India

For Appointments: CALL / SMS AT 9320818081 OR 022-25478081

CONSULTANT, PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY AND STRABISMUS.

1. *Aditya Jyot Eye Hospital, Wadala*
2. *Melita Eye Clinic, Ghatkopar*
3. *Mahatma Eye Hospital, Nagpur*
4. *Shree Bhairav Charitable Trust Eye Hospital, Bhiwandi*
5. *Jupiter Hospital, Thane*
6. *Kaushalya Medical Foundation's Trust Hospital, Thane*

From: psanz.hdoc@salud.madrod.org [mailto:psanz.hdoc@salud.madrod.org]

Sent: Saturday, November 17, 2012 11:52 PM

To: drnihirkothari@gmail.com

Subject: Details of Enquiry

Your Details Are •

Name : Paz Sanz Ayán

Email Id : psanz.hdoc@salud.madrod.org

Your Question : This is a question for Dr. Mihir Hothari: I'm a doctor at the Hospital "12 de Octubre" in Madrid, Spain. I'm doing my thesis in patients with Marfan syndrome and I would like to use a photo of your item "Simultaneous occurrence of duane retraction syndrome with Marfan syndrome" to incorporate it into my work. I am writing to request your permission. I await your response and thank you very much. Best Regards. Dra Paz Sanz Ayán

<https://correo.salud.madrid.org/owa/?ae=Item&t=IPM.Note&id=RgAAAAC4RgQIZc...> 19/11/2012