

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA DE LOS
PACIENTES CON AFECTACIÓN CARDIOVASCULAR EN EL
SÍNDROME DE LOEYS-DIETZ”**

MONOGRAFÍA

Presentada a la honorable Junta Directiva de la Facultad de
Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

José Carlos Gálvez Molina

André Suchini Izeppi

MÉDICO Y CIRUJANO

Guatemala, agosto 2021

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Los estudiantes:

1. JOSÉ CARLOS GÁLVEZ MOLINA 201500414 2986418010101
2. ANDRÉ SUCHINI IZEPPÍ 201500675 2746672740101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulada:

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA DE LOS PACIENTES CON
AFECTACIÓN CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME DE LOEYS-DIETZ**

Trabajo asesorado por el Dr. Juan Carlos Sánchez Córdova y revisado por el Dr. Johnnathan Emmanuel Molina, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el cuatro de agosto del dos mil veintiuno


Dra. Magda Francisca Velásquez Tzohm
Coordinadora de la COTRAG


Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

Vo.Bo. Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD.
Decano

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. JOSÉ CARLOS GÁLVEZ MOLINA 201500414 2986418010101
2. ANDRÉ SUCHINI IZEPPÍ 201500675 2746672740101

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA DE LOS PACIENTES CON
AFECTACIÓN CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME DE LOEYS-DIETZ**

El cual ha sido revisado y aprobado por el Dr. César Oswaldo García García, profesor de esta Coordinación y, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados por esta Coordinación, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el cuatro de agosto del año dos mil veintiuno.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG

Guatemala, 4 de agosto del 2021

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotros:

1. JOSÉ CARLOS GÁLVEZ MOLINA



2. ANDRÉ SUCHINI IZEPPÍ



Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA DE LOS PACIENTES CON
AFECTACIÓN CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME DE LOEYS-DIETZ**

Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr Juan Carlos Sánchez Córdova



Dr. Juan Carlos Sánchez C.
MEDICO Y CIRUJANO
C.R. 10077

Revisor: Dr Johnnathan Emmanuel Molina



Reg. De personal: 20140862



Dr. Johnnathan E. Molina
MEDICO Y CIRUJANO
17.004

DEDICATORIAS

- A Dios
Por servir como sus instrumentos para estar al servicio de las personas.
- A nuestros padres
Jaime Alfonso Gálvez Bolaños, Mónica Anabella Molina Charnaud, Óscar Humberto Suchini Alonzo y Karla Giovanna Izeppi Dávila, por su cariño incondicional y ayudarnos a cumplir nuestras metas.
- A nuestros hermanos
Judith Gálvez, Paula Gálvez y Paolo Suchini, por acompañarnos y mostrar su apoyo a lo largo de la carrera.
- A nuestros abuelos
Guillermo Molina Moreira, Judith Charnaud Ramírez, Norberto Enrique Gálvez Samayoa, Yolanda Elizabeth Bolaños Cordero, Natividad Dávila Pacheco, Reina Dolores Alonzo Villela y Anabella Solé Dávila, que, de haber estado presentes, estarían orgullosos de vernos culminado esta etapa.
- A mi amigo
Johann Marckwordt Martínez por ser parte de mi motivación para seguir adelante.
- A mi tía
Elena Molina Charnaud que en vida siempre mostró su confianza en mí.
- A mi sobrino
Marcelo. Espero que este trabajo te sirva de aliciente para que tengas presente que todo esfuerzo vale la pena.

AGRADECIMIENTOS

- A Dios
- Por darnos la sabiduría, resiliencia y ser nuestra guía a lo largo de este inefable camino para convertirnos en médicos y cirujanos.
- A nuestros padres
- Por su cariño, apoyo incondicional, aliento y elocuencia para exhortarnos a seguir adelante, no rendirnos y dar lo mejor de nosotros en cada momento de nuestras vidas
- A nuestros hermanos, abuelos, sobrinos, y demás familia
- Por su cariño inherente hacia nosotros.
- A nuestros catedráticos
- Que con su conocimiento nos han permitido formarnos como profesionales.
- A nuestro asesor, Doctor Juan Carlos Sánchez Córdova y revisor, Doctor Johnnathan Emanuel Molina
- Por brindarnos su inagotable ayuda, consejos y transmitirnos sus conocimientos para la elaboración de este trabajo de graduación
- A nuestros amigos y compañeros
- Por su acompañamiento, consejos, amistad y volver de ameno este trayecto
- A la Universidad de San Carlos de Guatemala
- Por abrirnos sus puertas a tan prestigiosa casa de estudios y a través de ella, formarnos como médicos y cirujanos

ÍNDICE

Prólogo	i
Introducción	ii
Objetivos	iv
Contenido temático	
Capítulo 1. Manifestaciones clínicas del Síndrome de Loeys-Dietz	1
Capítulo 2. Genética del Síndrome de Loeys-Dietz	13
Capítulo 3. Diagnóstico cardiovascular del Síndrome de Loeys-Dietz	19
Capítulo 4. Análisis	29
Conclusiones	31
Recomendaciones	33
Referencias bibliográficas	35
Anexos	41



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
REPOSITORIO

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

PRÓLOGO

Este es un trabajo de graduación para acceder al título de Médico y Cirujano, en el grado de licenciatura, en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad San Carlos de Guatemala. El Síndrome de Loey-Dietz -LDS- (por sus siglas en inglés), es una afectación a nivel de la vasculatura con múltiples manifestaciones fenotípicas. Presenta varias similitudes, sobretodo, con el síndrome de Marfán. Sin embargo, a lo largo de estas páginas, se mencionan las particularidades para reconocer este síndrome. Y poder diferenciarlo del resto de enfermedades relacionadas con el tejido conectivo vascular.

Primero se abarcan las manifestaciones clínicas. Debido a que los pacientes con esta patología, usualmente, presentan características particulares que se engloban en un fenotipo de LDS. Esto sirve, inicialmente, para que esta enfermedad sea tomada en cuenta como un diagnóstico diferencial, mientras se obtiene el diagnóstico confirmatorio. El segundo capítulo abarca su genética, ya que las manifestaciones que este síndrome genera en los pacientes, se entienden, cuando se identifica el gen que está mutado. De igual forma, el segundo capítulo da respuesta a las similitudes y grandes diferencias del LDS con respecto al Síndrome de Marfán. Aunque ambas patologías son completamente diferentes, no se puede entender el comportamiento de una sin ayuda de la otra.

En el tercer capítulo, se aborda su diagnóstico cardiovascular. Esto se realiza desde un enfoque clínico inicial, pasando por un panel genético que confirma el diagnóstico y por estudios de imagen (rayos X, ecocardiogramas, resonancias magnéticas, entre otro). El cuarto capítulo, es un análisis de la patología en general. Y en el que se describe un abordaje del Síndrome de LDS.

Se invita a la lectura de esta monografía a toda persona que pretenda caracterizar de manera clínica y genética a los pacientes con afectación cardiovascular en el Síndrome de LDS y evitar su infradiagnóstico. O simplemente, a quien tenga el deseo de actualizarse en esta patología tan reciente.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Loeys-Dietz -LDS- por sus siglas en inglés, fue observado y descrito por primera vez en el año 2005. Este síndrome se caracteriza por ser una patología en la cual se encuentra afectado el tejido conectivo de diversos órganos y sistemas. Entre los más afectados se encuentran: cardiovascular, esquelético, craneofacial y cutáneo. El sistema cardiovascular es el más afectado siendo los aneurismas, disecciones, tortuosidades y rupturas de los vasos (puede verse afectado cualquier vaso, principalmente la aorta torácica). Otros hallazgos físicos frecuentes son: hipertelorismo, úvula bífida, paladar hendido, captus dactilar e hiperlaxitud articular.^{1, 2, 3,4}

Al ser una enfermedad de tejido conectivo, es frecuente confundir el LDS con sus múltiples diagnósticos diferenciales. Siendo el síndrome de Marfán con el que presenta mayores similitudes.^{1, 2, 5, 6,7} Esta situación es de suma relevancia debido a que se hace necesario la distinción del LDS, ya que estos pacientes presentan mayor riesgo de sufrir disecciones aórticas a edades más tempranas y sus consiguientes complicaciones fatales.^{2,8,9} No lograr un diagnóstico oportuno y a tiempo de esta enfermedad puede resultar riesgoso para el paciente, ya que el LDS posee un mal pronóstico de sobrevida y los pacientes con dicha patología tienden a fallecer a edades más tempranas, por no recibir un tratamiento adecuado.^{2,3,10,11}

El diagnóstico puede realizarse a cualquier edad, sin embargo, la clínica se manifiesta en edades tempranas.^{3,4} Los pacientes con LDS presentan una serie de características físicas que se engloban en el fenotipo marfanoide^{7,8} Este fenotipo toma en cuenta a aquellos pacientes que presenten tórax en quilo, pectus excavatum, signo de pulgar- muñeca, escoliosis mayor de 20 grados, hipermovilidad articular, dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia y fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo.^{2,3,7} El síndrome de Loeys-Dietz, es un trastorno autosómico dominante altamente penetrante, en el cual el 75% de los casos son esporádicos y el otro 25% restante son heredados, se diagnostica mediante una prueba molecular positiva para cualquiera de los genes asociados a mutación heterocigota en esta enfermedad que incluye: TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFB2, TGFB3, SMAD2.^{11,12,13,}

En Guatemala se tiene la experiencia del manejo de dos casos operados por afectación en la aorta ascendente. Los estudios de estos pacientes fueron efectuados en los Estados Unidos de Norte América, donde se corroboró el diagnóstico de Síndrome de Loeys Dietz. Debido a la inexperiencia que se tiene con respecto al

diagnóstico de esta patología tan reciente, es que la mayoría de los casos son diagnosticados erróneamente, como síndrome de Marfán. Por lo que es indispensable identificar el Síndrome de Loeys-Dietz, para su diagnóstico temprano y su consecuente tratamiento que pueda ser de utilidad para los profesionales de la salud que atienden a estos pacientes.

Como delimitación del problema de la siguiente monografía se considera la caracterización clínica y genética de los pacientes con afectaciones cardiovasculares en el síndrome de Loeys-Dietz. La pregunta general que engloba a este trabajo es: ¿Qué características clínicas y genéticas presenta aquellos pacientes con afectación cardiovascular en el síndrome de Loeys-Dietz? En el desarrollo de los capítulos que se presentan a continuación se da respuesta a la pregunta general planteada.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Describir las características clínicas y genéticas de los pacientes con afectación cardiovascular en el síndrome de Loeys-Dietz.

Objetivos específicos:

1. Indicar cuáles son las principales características clínicas y genéticas del síndrome de Loeys-Dietz.
2. Mencionar cuáles son las características genéticas y mutaciones implicadas en el desarrollo de la enfermedad.
3. Enunciar qué métodos diagnósticos hay disponibles para detectar el síndrome de Loeys-Dietz en pacientes con afectación cardiovascular.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

La presente monografía de compilación se basa en un tipo de estudio de investigación documental y posee un diseño descriptivo. Para la realización de la revisión bibliográfica, se utilizó información publicada en los idiomas inglés y español. Como fuentes de información bibliográfica se incluyen artículos e informes científicos, artículos de revistas científicas, publicaciones oficiales de instituciones, entre otros. Los motores de búsqueda utilizados fueron: National Library of Medicine (NLM) con sus buscadores Medline-PubMed, Scholar Google, SciELO. Además, se buscó información en VHL, UpToDate, HINARI y BIREME. Así mismo, se utilizó información obtenida de Loeys-Dietz Foundation.

Para la búsqueda de información se utilizaron descriptores con sus conectores lógicos que corresponden al tema de estudio. Los principales descriptores de las Ciencias de la Salud (DeCS) incluyen “Síndrome de Loeys-Dietz”, “Síndrome de Loeys-Dietz tipo 1”, “Síndrome de Loeys-Dietz tipo 2”, “Síndrome de Loeys-Dietz tipo 3” y “Síndrome de Loeys-Dietz tipo 4”. Junto con otros descriptores que se fueron desarrollando de la monografía. Los DeCS principales que han sido utilizados, dan respuesta a las generalidades planteadas en los capítulos 1, 2 y 3. Los DeCS principales se relacionaron a través de los operadores booleanos “AND” y “OR”, además de “NOT” que se utilizó con la finalidad de evitar resultados que no se relacionen con Loeys-Dietz. A manera de mejorar las búsquedas y búsquedas avanzadas, se utilizó un orden lógico conforme a la sección en cada capítulo, esto para correlacionar términos y tipos de estudio.

Por último, como gestor bibliográfico se optó por utilizar Mendeley.

Criterios para la búsqueda y selección de fuentes de información bibliográfica primaria y secundaria

Tras la realización de la búsqueda con DeCS, se utilizó terminología clave permitida, con la finalidad de obtener la información requerida. Los términos clave incluyeron “genética”, “pruebas genéticas”, “diagnóstico”, “subtipos”, “clasificación”, “manifestaciones clínicas”, “tejido conectivo vascular”, “malformaciones aórticas”, “aneurismas”, “disecciones”, “TGF- β ”, “TGFB1”, “TGFB2”, “SMAD3”, “TGFB2”, “TGFB3” y “SMAD2”.

Posterior a la delimitación del tema a través de DeCS y términos clave combinados con los operadores booleanos, también se utilizaron los filtros permitidos en cada base de datos. Todo lo mencionado anteriormente, representa los principales criterios de inclusión utilizados en la presente monografía. La selección de fuentes fue en los idiomas inglés y español. Tomando en consideración que es una enfermedad reciente, se utilizaron textos completos publicados en los últimos 16 años (desde el 2005, año en el que se identifica la patología de estudio), con énfasis a partir del año 2011. Posteriormente, de manera ordenada, se procedió a la selección de los artículos. Se tomó en consideración el título del estudio, resumen del estudio, accesibilidad a texto completo, sin distinción de edad ni sexo y que incluyera referencias de autor e instituciones confiables. Se utilizaron ensayos con asignación aleatoria, estudio de cohorte, estudio casos y controles, reportes de caso y metaanálisis. Luego se realizó una revisión de cada uno de los títulos y resúmenes de las fuentes de información. Por último, se procedió a la lectura de los textos completos, para su posterior análisis de los mismos y un adecuado uso de la información requerida.

Procesamiento y análisis

Posterior a la selección de fuentes de información pertinentes, se procedió a revisar el texto completo. Esto, con la finalidad de etiquetar los artículos revisados según el escenario clínico específico que el paciente pueda presentar y sus consecuentes tipos de estudio que involucran al problema clínico en cuestión. Los datos relevantes que se encontraron darán respuesta a las preguntas y objetivos planteados con base al índice temático ya propuesto. Las fuentes de información seleccionadas, se organizaron de acuerdo a una tabla de matriz de datos. (Ver tablas 7 y 8 en anexos).

CAPÍTULO 1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE LOEYS-DIETZ

SUMARIO:

- Manifestaciones cardiovasculares
- Manifestaciones esqueléticas
- Manifestaciones craneofaciales
- Manifestaciones cutáneas
- Manifestaciones alérgico/inflamatorias
- Manifestaciones gastrointestinales
- Manifestaciones oftalmológicas
- Manifestaciones pulmonares
- Anomalías dentales
- Afectaciones psicosociales
- Anomalías menos comunes
- Subtipos de LDS según sus manifestaciones clínicas
- Manifestaciones clínicas distintivas del LDS con respecto a otras enfermedades del tejido conectivo vascular

Generalmente, los pacientes con el síndrome de Loeys Dietz (LDS), tienden a presentar características distintivas de esta patología. Las cuales se engloban en un amplio espectro fenotípico. Sin embargo, al ser una enfermedad que tiene la capacidad de afectar distintos órganos y sistemas, puede existir una variabilidad clínica en cuanto a las manifestaciones que presenta cada individuo. Se debe de sospechar LDS en pacientes con hallazgos a nivel cardiovascular, esquelético, craneofacial, cutáneo y alérgico/inflamatorio principalmente.^{1, 2,3} Aunque también se han evidenciado otras características que se presentan más adelante.

A continuación, se describen las generalidades de los hallazgos clínicos que se evidencian en los pacientes que cursan con LDS. También se mencionan los subtipos de este síndrome, según sus manifestaciones clínicas. Por último, se abordan sus manifestaciones clínicas distintivas con respecto a otras enfermedades del tejido conectivo vascular.

1.1 Manifestaciones cardiovasculares

Los individuos con LDS tienen una mayor predisposición a las manifestaciones cardiovasculares. Entre las más comunes se incluyen aneurismas arteriales, disecciones aórticas, tortuosidades arteriales, prolapso de válvula mitral y

manifestaciones cardíacas congénitas. De toda la vasculatura arterial del cuerpo, la aorta es la rama más afectada. Específicamente, a nivel de la raíz aórtica, seguido de la aorta torácica y aorta abdominal. Sin embargo, estas manifestaciones pueden presentarse en cualquier arteria.^{1, 2, 12,14}

A continuación, se presenta un listado de las manifestaciones esperadas a nivel cardiovascular en pacientes con LDS:

- **Aneurismas arteriales:** se han observado en casi todas las ramas laterales de la aorta, principalmente a nivel subclavio, renal, mesentérico superior, hepático y arterias coronarias. ^{1,14}
- **Dissección aórtica:** se ha reportado principalmente a edad tempranas (≥ 6 meses de edad) ^{1,2,14}
- **Tortuosidad arterial:** involucra de manera más frecuente a los vasos de la cabeza, cuello y aorta. Sin embargo, se pueden presentar nivel de arterias torácicas, abdominales y a cualquier nivel generalizado.^{2,14}
- **Prolapso de la válvula mitral:** con o sin insuficiencia mitral, se puede identificar en cualquier variante del LDS. Además, los casos reportados son desde leves a graves con enfermedad de la válvula mitral.^{1,2,14}
- **Manifestaciones cardíacas congénitas:** ductus arterioso persistente, defectos en el tabique auricular, válvula aórtica bicúspide, comunicación interauricular y estenosis de la válvula pulmonar. ^{1,2,14}

Se puede mencionar que la principal fuente de morbilidad y mortalidad temprana se le atribuye a una dilatación de la raíz aórtica a nivel de los senos de Valsalva. Que está presente en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, existe una gran variabilidad en la dilatación de la aorta entre los pacientes. Cuando no se detecta ni se trata la dilatación, puede evolucionar a una disección o ruptura, en el que además se evidencia un aumento en la rigidez aórtica. Esta rigidez, se puede asociar a una insuficiencia aórtica. ^{1, 2,14}

La rigidez y su consecuente insuficiencia aórtica representan una predisposición a una disección o rotura aórtica, prolapso de la válvula mitral o, incluso, a un ensanchamiento de la arteria pulmonar proximal. Esta última, pudiéndose observar desde los 3 meses de edad. ^{1, 2,14}

Dentro de todas las posibles afectaciones cardiovasculares asociadas al LDS, una progresión rápida aneurismática y posterior disección a nivel de la aorta torácica, es la que requiere una vigilancia estrecha para evitar una dilatación aórtica significativa. La tortuosidad arterial es una de las manifestaciones más frecuentes del LDS, en lo que respecta al sistema cardiovascular, observándose hasta en un 92% de los pacientes.^{1, 2,12}

En la siguiente tabla, se muestran las principales arterias con mayor probabilidad de tortuosidad.

Tabla 1. Principales arterias con mayor probabilidad de tortuosidad

Vaso	Porcentaje
Arterias vertebrales	56
Arterias carótidas	55
Arterias intracraneales	37
Arco de la aorta	10
Aorta abdominal	5
Aorta torácica ascendente	7
Aorta torácica descendente	4

Fuente de información: tabla de elaboración propia. Datos obtenidos de: Dietz H. LDSF Conference 2018: What is Loeys Dietz Syndrome? Loeys-Dietz Foundation [archivo de video]. 25 Dic 2018. [Citado 3 Jun 2021] [29:56min]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=ZysSlup3xGQ&t=75s>

Según la información obtenida de la tabla anterior, se puede concluir que los vasos con mayor probabilidad de presentar tortuosidad arterial son las arterias vertebrales. Mientras que la aorta torácica en sus porciones ascendente y descendente respectivamente, son las que menor probabilidad presentan.

1.2 Manifestaciones esqueléticas

Los hallazgos esqueléticos son de las manifestaciones más llamativas en estos pacientes. Debido a que sus características engloban a los pacientes en un fenotipo que anteriormente se conocía como marfanoide y que en la actualidad ya es considerado propio del LDS.^{3, 4,15}

A continuación, se enlistan las manifestaciones esqueléticas más esperadas en los pacientes con LDS:

- **Sobrecrecimiento esquelético:** afecta principalmente a los dedos y en menor medida a los huesos largos.^{1,2,12,14,16}

- **Aracnodactilia:** aunque es poco frecuente, algunos pacientes presentan dolicostenomelia verdadera.^{1,2,12,14,16}
- **Signos combinados pulgar y muñeca:** que incluye el “signo del pulgar” (Steinberg) y el “signos de la muñeca de Walker-Murdoch”.^{1,2,12,14,16}
- **Sobrecrecimiento de las costillas:** *pectus carinatum* o *pectus excavatum*.^{1,2,12,14,16}
- **Hipermovilidad en articulaciones:** luxación congénita de cadera, subluxaciones articulares recurrentes, pie equino varo.^{1,2,12,14,16}
- **Movilidad reducida en articulaciones:** camptodactilia, pie zambo.^{1,2,12,14,16,17}
- **Anomalías en la columna:** malformaciones congénitas vertebrales, cervicales e inestabilidad columna cervical.^{1,2,12,14,16}
- **Otras anomalías esqueléticas menos frecuentes:** escoliosis, espondilolistesis, cifosis toracolumbar, asimetría en la unión costo esternal, protuberancia acetabular, ectasia dural, desgarros duros, pie plano, osteoporosis.^{1,2,12,14,16}

Pese a que hay una gran variedad de manifestaciones esqueléticas que se pueden presentar en los pacientes con LDS, existen una serie de características principales que se mencionan en la siguiente tabla.

Tabla 2. Principales manifestaciones esqueléticas en el momento del diagnóstico

Características	Porcentaje
Pie plano	70
Dedos largos	56
Deformidad pared torácica	>50
Curvatura de la columna	>50
Pie zambo	34

Fuente de información: tabla de elaboración propia. Datos obtenidos de: Dietz H. LDSF Conference 2018: What is Loeys Dietz Syndrome? Loeys-Dietz Foundation [archivo de video]. 25 Dic 2018. [Citado 3 Jun 2021] [29:56min]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=ZysSlup3xGQ&t=75s>

Con base en la información de la tabla anterior, se puede mencionar que la manifestación esquelética más frecuente en el momento del diagnóstico es el pie plano, con un 70%. De todos los hallazgos principales, el menos frecuente es la contractura de las articulaciones con un 23%.

Se puede mencionar que un 51% de los pacientes, con diagnóstico de LDS, presenta algún tipo de malformación/inestabilidad en la columna cervical. Esta característica se puede identificar en todos los grupos de edades. Puede haber complicaciones cuando el paciente presenta una mala cicatrización; al existir un uso prolongado del aparato halo y en todo aquel individuo con antecedente de osteoporosis y/o fractura patológica. Estudios preliminares sugieren que alrededor de un tercio de las personas afectadas con las manifestaciones esqueléticas, tienen anomalías estructurales de la columna cervical y al menos 50% presentan inestabilidad de esta. ^{1, 2, 12, 14,16}

Existe un predominio en los individuos jóvenes de un fenotipo esquelético que se relaciona con una baja densidad ósea y, por ende, fracturas esqueléticas. Sin embargo, todo paciente con LDS tiene una mayor incidencia en cuanto a fracturas, comparado con el resto de la población. ^{1, 2, 12, 14,16}

1.3 Manifestaciones craneofaciales

Al igual que las manifestaciones esqueléticas, los hallazgos craneofaciales también forman parte de las manifestaciones englobadas en el anteriormente conocido fenotipo marfanoide. Actualmente, ya se considera un fenotipo propio para el LDS.³

Existe una serie de manifestaciones craneofaciales que son las que más tienden a identificarse en el momento del diagnóstico y se mencionan en la siguiente tabla.

Tabla 3. Principales manifestaciones craneofaciales en el momento del diagnóstico

Características	Porcentaje
Cualquier anormalidad de la úvula	91
- Bífida	46
- Amplia	36
- Rafe en la línea media	26
- Larga	9
Escleróticas azules/oscuras	63
Hipertelorismo	57
Paladar hendido	22
Exotropía	17
Craneosinostosis	12

Fuente de información: tabla de elaboración propia. Datos obtenidos de: Dietz H. LDSF Conference 2018: What is Loeys Dietz Syndrome? Loeys-Dietz Foundation [archivo de video]. 25 Dic 2018. [Citado 3 Jun 2021] [29:56min]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=ZysSlup3xGQ&t=75s>

Según los datos de la tabla anterior, la principal anomalía craneofacial en pacientes con este síndrome, es cualquier anomalía de la úvula (principalmente úvula bífida). Dentro de todas las manifestaciones principales, la menos frecuente se considera a la craneosinostosis.

Otras características craneofaciales menos frecuentes incluyen dolicocefalia (dada por la fusión prematura de la sutura sagital); braquicefalia (dada por la sinostosis de la sutura coronal); trigonocefalia (dada por la sinostosis de la sutura metópica); aplanamiento malar, hipoplasia malar, retrognatia y malformación Chiari tipo I. Se puede mencionar que las dos características craneofaciales más representativas en los pacientes con LDS son el hipertelorismo ocular y el paladar hendido. ^{1, 2, 12, 14,16}

Particularmente, todo individuo con alteraciones craneofaciales características de esta patología, presentan un riesgo más alto de disección aórtica. Motivo por el cual, se les debe de prestar mayor vigilancia. De igual forma, se les ha asociado a riesgo de ruptura de aneurismas a edades más tempranas y con dimensiones menores que los aneurismas de otras enfermedades del tejido conectivo vascular. ^{1, 2, 12, 14,16}

1.4 Manifestaciones cutáneas

Los principales hallazgos cutáneos incluyen piel aterciopelada, translúcida, fina y delgada, con venas visibles a nivel de la pared torácica y extremidades. También se evidencia la formación de moretones a nivel del cuerpo (exceptuando la parte inferior de las piernas). Existe una formación lenta de cicatrices que pueden tornarse distróficas. Además de estrías atrofiadas y/o milias faciales. En ausencia de las manifestaciones craneofaciales, la presencia de las manifestaciones cutáneas, cobran un valor importante que sirven como orientación para el diagnóstico de LDS. ^{2, 12, 14,18}

Tabla 4. Principales características de la piel y tegumento en el momento del diagnóstico

Características	Porcentaje
Delgada y translúcida	89
Suave y aterciopelada	78
Moretones con facilidad	66
Cicatrices distróficas	57

Fuente: elaboración propia. Datos obtenidos de: Loeys B. Dr Bart Loeys- Loeys-Dietz Syndrome: The first 10 years [Archivo de video]. 2 Dic 2015 [citado 22 Jun 2021] [42:52 min.]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=mPJrz-KKVbM>

1.5 Manifestaciones alérgico/inflamatorias:

Se han reportado casos de algunos pacientes diagnosticados con LDS que cursan con cuadros alérgico/inflamatorios. Los alérgenos alimentarios más comunes en niños incluyen nueces, leche, maní, huevos, soja, pescados y trigo. Mientras que en los adolescentes/adultos son los mariscos, cacahuates y frutos secos. Ahora bien, la respuesta hacia las alergias de tipo alimentaria, pueden variar con respecto a su sintomatología, desde agudas, hasta crónicas que pueden poner en peligro la vida del paciente.^{14,17}

Otro tipo de manifestaciones alérgico/inflamatorias menos frecuentes, reportadas en estos pacientes incluyen: asma, eccema, alergias estacionales, estimulantes alérgenos, descongestionantes y rinitis alérgica. Las alergias pueden ser múltiples, de leves hasta graves, y afectan a la población en general.^{14,17}

1.6 Manifestaciones gastrointestinales:

En aproximadamente el 10% de los pacientes diagnosticados con LDS, se presenta la patología de Esofagitis Eosinofílica (EoE). En niños, esta patología se presenta con un cuadro de rechazo/intolerancia a la comida, reflujo, náusea/vómitos, dolor abdominal y una pobre ganancia de peso. Mientras que en los adultos incluye problemas para deglutir, sensación de que la comida “se queda atorada”, dolor torácico y pérdida de peso inexplicable.^{14, 17}

Otra manifestación gastrointestinal menos frecuente asociada a este síndrome, es la Esofagitis Inflamatoria Intestinal (EII). Incluye dolor abdominal, diarrea y heces sanguinolentas. En cualquier de las patologías ya mencionadas, se sugiere un manejo conjunto con gastroenterología.^{14, 17}

1.7 Manifestaciones oftalmológicas:

Este tipo de manifestaciones son menos frecuentes. Sin embargo, se incluye escleróticas azules/oscuras, estrabismo, desprendimiento de la retina cataratas, exotropía, ambliopía, miopía leve, tortuosidad retiniana, falta de dislocación del cristalino y ausencia de ectopia lentis. El último hallazgo mencionado es propio del Síndrome de Marfán. Por lo que, en caso de presentarse esta manifestación, se debe considerar dicha patología y descartarse LDS.^{14, 17}

1.8 Manifestaciones pulmonares:

A nivel pulmonar se puede observar neumotórax, enfermedad restrictiva (dada por una afectación del tejido conectivo en la que el paciente no tiene una adecuada distensión pulmonar), apnea obstructiva del sueño (que se puede evidenciar incluso en niños pequeños) y dilatación arterial pulmonar con invasión del bronquio principal derecho.^{14, 17}

1.9 Anomalías dentales:

Algunas anomalías dentales incluyen hipoplasia severa del esmalte, caries, retraso en la erupción de piezas dentales y pérdida de piezas dentales.¹⁴

1.10 Afectaciones psicosociales:

Se tiene conocimiento que el pronóstico de LDS depende de su pronto o tardío diagnóstico. Por lo que existen distintas reacciones, tanto para los pacientes como sus familiares o cuidadores. Con base a lo mencionado anteriormente, se debe tener en consideración las siguientes patologías:^{14,17}

- Depresión
- Ansiedad

A manera de evitar estas complicaciones, se debe tomar en consideración el tipo de comunicación y el estilo de afrontamiento. Es importante valorar el momento más oportuno para referir a estos pacientes y a sus familiares con terapeutas o consejeros.^{14,}

¹⁷

1.11 Anomalías menos comunes:

Se ha descrito en un número limitado de pacientes las siguientes anomalías: ruptura espontánea del bazo, ruptura intestinal, quistes branquiales y quistes submandibulares.^{14, 16}

1.12 Subtipos de LDS según sus manifestaciones clínicas

Anteriormente, el LDS se clasificaba según la presencia o ausencia de manifestaciones craneofaciales. Sin embargo, con el reciente hallazgo de sus mutaciones genéticas, se pudo comprobar que las manifestaciones craneofaciales no son exclusivas para un subtipo en particular de este síndrome. Debido a que esta clasificación aún no se encuentra en desuso, a continuación, se mencionan los subtipos de LDS según sus manifestaciones clínicas.^{5,14}

- **Tipo I: (con características craneofaciales presentes)**^{5,14}
 - Este subtipo involucra principalmente manifestaciones craneofaciales.
 - Fenotipos principales:
 - Tortuosidad arterial
 - Aneurismas arteriales
 - Hipertelorismo
 - Úvula bífida
 - Paladar hendido

- **Tipo II: (con características craneofaciales mínimas o ausentes)**^{5,14}
 - Este subtipo involucra principalmente manifestaciones cutáneas.
 - Fenotipos principales:
 - Laxitud en articulaciones
 - Piel translúcida
 - Piel aterciopelada
 - Baja densidad mineral ósea
 - Facilidad fracturas óseas
 - Aneurismas arteriales difusos
 - Disecciones aneurismáticas

- **Tipo III: (con presencia de osteoartritis)**^{5,14}
 - Este subtipo involucra principalmente manifestaciones aneurismáticas y osteoartritis.
 - Fenotipos principales:
 - Aneurismas aórticos
 - Aneurismas abdominales
 - Aneurismas intracraneales
 - Osteoartritis generalizada y de inicio temprano
 - Degeneración cartilaginosa

- **Tipo IV: (con características similares al síndrome de Marfán)**^{5,14}
 - Este subtipo involucra principalmente manifestaciones similares al síndrome de Marfán.
 - Fenotipos principales:
 - Leve dismorfismo craneofacial
 - Síndrome aneurismático aórtico

Esta designación de subtipos genera como espectro de gravedad de la patología LDS desde mayor a menor gravedad, lo siguiente: LDS1 = LDS2 > LDS3 > LDS4 > LDS5 > LDS6.¹⁴

1.13 Manifestaciones clínicas distintivas del LDS con respecto a otras enfermedades del tejido conectivo vascular

Los pacientes con LDS tienden a presentar múltiples enfermedades y en distintos órganos. A diferencia del resto de afectaciones del tejido conectivo, que presentan un comportamiento más discreto.^{5,17}

Las manifestaciones cardiovasculares, son las más frecuentes y representativas en los pacientes con esta patología. Como se mencionó anteriormente, el riesgo de disección o rotura aórtica inicia a edades tempranas. Aunado a ello, se necesita de diámetros aórticos no muy dilatados para que ocurran estas complicaciones, contrario al resto de enfermedades del tejido conectivo vascular.¹⁷

En estos pacientes se reporta una mayor predisposición de enfermedades congénitas, de aproximadamente del 10% al 20%. Las cuales incluyen ductus arterioso persistente, comunicación interauricular, válvula aórtica bicúspide y comunicación interventricular. Existe un trayecto vascular más agresivo con respecto a afectaciones rutinarias de los segmentos vasculares distantes a la raíz de la aorta. Esto significa que hay una afectación arterial más difusa, que involucra aneurismas no solo en la aorta, sino también a nivel de arterias ilíacas, mesentéricas e intracraneales. Estas enfermedades aneurismáticas distintas a la raíz aórtica, es una característica distintiva en este síndrome.^{1, 5, 13,14}

Es común evidenciar características craneofaciales en todo paciente con afectaciones del tejido conectivo. Sin embargo, el hipertelorismo, paladar hendido y úvula bífida, conforman las tres principales manifestaciones craneofaciales observadas en esta patología. Además, los pacientes usualmente presentan una triada de manifestaciones clínicas que incluyen hipertelorismo, paladar hendido o úvula bífida y tortuosidad arterial o aneurismas aórticos.^{1, 3, 4,14, 19}

El sobrecrecimiento óseo afecta principalmente a los dedos y no a los huesos largos como sucede en el resto de las patologías del tejido conectivo vascular. Los datos preliminares sugieren que existe una mayor incidencia de osteoporosis, fracturas y retraso en la cicatrización ósea. Por último, se debe mencionar que, generalmente, la aparición de las manifestaciones en los pacientes con LDS, se da a edades más tempranas, principalmente las afectaciones arteriales y sus consecuentes complicaciones.^{1, 5,14}

Sin lugar a duda las manifestaciones clínicas son de suma importancia para lograr identificar a los pacientes que padecen este síndrome. No obstante, se debe saber que existen mutaciones genéticas que hace que sean posibles los hallazgos previamente descritos. A continuación, se denotan dichas variantes genéticas específicas que les dan los rasgos distintivos a los pacientes que presentan esta patología.

CAPÍTULO 2. GENÉTICA DEL SÍNDROME DE LOEYS-DIETZ

SUMARIO:

- Relevancia de la fibrilina-1 en el LDS
- Factor de crecimiento transformante beta [TGF- β]
- Estratificación del LDS según el gen involucrado
- Mutaciones de los genes más comunes [TFGBR1 y TFGBR2]
- Mutaciones de los genes menos comunes [TGFB2, TGFB3 y SMAD3]
- Espectro fenotípico cardiovascular

El LDS es una enfermedad heredable que presenta rasgos autosómicos dominantes. Se ha logrado identificar diferentes variantes de nucleótidos en genes específicos que son los causantes de esta patología. Inicialmente, se tenía conocimiento únicamente de dos variantes patogénicas que codifican el receptor del factor de crecimiento transformante beta, los cuales son [TFGBR1 y TFGBR2].⁶

Recientemente, se han identificado otras 4 variantes patogénicas. Las cuales incluyen a los efectores intracelulares de la ruta baja de la vía de señalización TGF- β [SMAD2 y SMAD3] y los ligandos de esta misma vía [TGFB2 y TGFB3]. Las mutaciones ya mencionadas, están implicadas en afecciones aneurismáticas, disecciones, tortuosidades, y características sistémicas compatibles con la patología en cuestión.^{6, 8}

Pese a que los genes SMAD2, SMAD3, TGFB2 y TGFB3 se han relacionado con otros síndromes, se ha demostrado que estas variantes de nucleótidos comparten características fenotípicas con esta enfermedad.⁶

Se ha documentado una gran variabilidad fenotípica intrafamiliar. De igual forma, se ha descrito una variante patogénica idéntica en individuos no emparentados que presentan fenotipos que causan afectación aórtica (principalmente en su porción torácica), considerados casos de LDS desde leves a graves. Esta información sugiere que es fundamental la influencia de los modificadores genéticos en esta patología.¹⁴

2.1 Relevancia del gen fibrilina-1 en el LDS

La mutación del gen fibrilina-1 (FBN1), está asociado a una deficiencia pura de la matriz extracelular (MEC). Esto conduce a una debilidad del tejido conectivo de la pared aórtica, dando como resultado un mayor riesgo de progresión y rupturas aneurismáticas. Se ha demostrado que la deficiencia de este gen altera la vía de señalización TGF- β , involucrada en patologías cardiopulmonares, musculoesqueléticas y demás.^{8,20}

Esto significa que la FBN1 además de ser un componente estructural de la MEC, también funciona como un regulador de la vía de señalización TGF- β . Sin embargo, el papel central en la desregulación de TGF- β se da mediante la mutación en los genes TFGBR1 y TFGBR2 como causantes principales del LDS.^{8, 20}

2.2 Factor de crecimiento transformante beta [TGF- β]

Es una superfamilia de proteínas que consta de 35 miembros. Estas se ven involucradas en múltiples procesos celulares relacionadas al crecimiento y desarrollo celular normal. De igual forma, se relacionan con la diferenciación, proliferación, motilidad, organización y apoptosis celular. También se ha evidenciado que participan en la morfogénesis de órganos en específico.²¹

Aunque el TGF- β y sus receptores pueden ubicarse en cualquier célula del organismo. Se encuentran principalmente a nivel de las células epiteliales, neurales, endoteliales, hematopoyéticas y resto de células mesenquimales.²¹

Estudios recientes del TGF- β en ratones, han demostrado que la delección genética de los componentes que formaron la vía de señalización del TGF- β , pueden conducir a una letalidad embrionaria. Esto se debe a los fenotipos de malformación vascular que causan, principalmente a nivel de la aorta y todas sus porciones. Es importante mencionar el hallazgo descrito anteriormente, ya que se pueden prevenir aneurismas, tortuosidades, disecciones/rupturas y demás. Logrando esto al evitar la delección de la vía de señalización TGF- β .²¹

Por último, el TGF- β se relaciona con una mutación en los genes que codifican los receptores TGFBR1 y TGFBR2. Estas mutaciones generan trastornos del tejido conectivo vascular. Siendo el LDS, uno de los síndromes mayormente relacionados.²¹

2.3 Estratificación del LDS según el gen involucrado

Cuando se empezaba a describir el LDS, se consideraban únicamente 2 tipos. Los cuales se estratificaban según la gravedad de las manifestaciones craneofaciales y cutáneas que presentaban los pacientes. A partir del año 2014, se propuso una nosología en la que se estratifican 6 subtipos con base en el gen mutado.¹ Es importante

mencionar que las manifestaciones clínicas no se utilizan para clasificar el subtipo del síndrome. Ahora, se ha establecido que el gen mutado clasifica la enfermedad.¹⁴

Como se ha mencionado anteriormente, los componentes de la vía de señalización TGF- β se encuentran mutados. Se incluyen las citocinas (TGFB2 y TGFB3), los receptores (TGFB1 y TGFB2) y los efectores (SMAD2 y SMAD3). Estas mutaciones conducen a una pérdida de función y provocan un aumento en la vía de señalización de TGF- β a nivel de la pared aórtica.¹

En la tabla que se presenta a continuación se muestra la estratificación utilizada actualmente.

Tabla 5. Subtipos de LDS según la mutación genética afectada

Subtipo	Gen	Porcentaje
LDS tipo 1	TGFB1	20-25
LDS tipo 2	TGFB2	55-60
LDS tipo 3	SMAD3	5-10
LDS tipo 4	TGFB2	5-10
LDS tipo 5	TGFB3	1-5
LDS tipo 6	SMAD2	1-5

Fuente de información: tabla de elaboración propia. Datos obtenidos de: Adam M, Arding H, Pagon R, Wallace S, Bean L, Mirza G, et al. editores Loeys-Dietz Syndrome. Gene Reviews: [en línea]. Seattle (WA): Universidad de Washington, Seattle; 2020 [citado 1 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>

Con la información que respalda la tabla anterior, se puede mencionar que hasta en un 85% de los casos, los principales genes afectados son el TGFB1 y TGFB2. Y el menos frecuente es el SMAD2.¹⁴ A pesar del paso de los años, los subtipos de LDS diagnosticados con mayor frecuencia siguen siendo el tipo 1 y tipo 2.

2.4 Mutación de los genes más comunes [TGFB1 Y TGFB2]

Los genes TGFB1 Y TGFB2 son proteínas transmembrana que codifican serina/treonina quinasa (STK), y comprenden los exones 9 y 7. Tras la activación de los ligandos TGF- β , el TGFB2 forma un complejo receptor estable con el TGFB1 y lo fosforila. Lo que conduce a la activación de la vía dependiente del SMAD [SMAD2 y SMAD3]. También se da la vía de señalización independiente del SMAD [TRAF6/TAK1/p38].^{19, 22} Ambas vías de señalización del TGF- β , están involucradas en

el desarrollo y mantenimiento de los tejidos conectivos, incluyendo el vascular. También se relacionan con el crecimiento y patrón craneofacial.²²

En su mayoría, las mutaciones en los genes TGFBR1 Y TGFBR2, son sustituciones erróneas de residuos que codifican serina/treonina quinasa. Las cuales se han ido conservando, y se asocian a una pérdida de función. La principal complicación crónica de estas mutaciones heterocigóticas se relaciona con la acumulación de SMAD2 fosforilado (pSMAD2) en las paredes aórticas. Lo que sugiere una sobreactividad de la vía de señalización TGF- β , in vivo.²²

Las manifestaciones craneofaciales que presentan algunos de los pacientes con LDS, pueden considerarse propias de estas variantes genéticas. Por lo que, al evidenciarlas en el examen físico, se deben considerar principalmente mutación a nivel de los genes TGFBR1 o TGFBR2.¹⁸

2.5 Mutación de los genes menos comunes (TGFB2, TGFB3 y SMAD3)

En otros tipos de LDS asociados a mutaciones en las variantes genéticas de SMAD3, TGFB2 y TGFB3. Se ha observado la activación de la vía de señalización TGF- β en las paredes aórticas, provocando lesión de estas, pese a la presencia de mutaciones secundarias a la pérdida de función. Y también contribuyen a las características fenotípicas del LDS.²²

En cuanto las mutaciones de SMAD3, se evidenció inicialmente en pacientes con aneurismas aórticos y disecciones con osteoartritis de aparición temprana. Sin embargo, no todos los pacientes presentan osteoartritis prominentes. Al momento de presentarse la mutación en la variante genética SMAD3, produce una activación en la vía de señalización TGF- β con su consecuente aumento de la expresión aórtica. Por lo tanto, se puede mencionar que la vía de señalización TGF- β pueden activarse de manera secundaria en el desarrollo vascular y homeostasis en el LDS.²²

2.6 Espectro fenotípico cardiovascular

El LDS tiene eventos cardiovasculares (principalmente aórticos) más agresivos que el resto de las enfermedades del tejido conectivo vascular. Además, los pacientes cuentan con una edad media de 26 años en el momento de la muerte. Por lo que tienen una menor supervivencia que las demás patologías del tejido conectivo vascular.²³

Los pacientes que presentan mutaciones en las variantes genéticas TGFBR1, TGFBR2 o SMAD3, tienden a presentar disecciones aórticas a edades más tempranas y con diámetros aórticos más pequeños. Esto comparado con el resto de las variantes genéticas asociadas al LDS. Mientras que los portadores de TGFB2, TGFB3 y SMAD2 están asociados a eventos aórticos menos graves.²³

El tener noción sobre las mutaciones genéticas radica en encontrar el origen de las características clínicas y lograr la diferenciación de otras patologías del tejido conectivo vascular previamente descritas en este trabajo. Sin embargo, a pesar de las evidentes manifestaciones clínicas que estos pacientes presentan, se hace necesario complementar el diagnóstico. Algunas técnicas de imagen utilizadas incluyen rayos X, ecocardiograma, tomografía, angioresonancia magnética entre otros. Asimismo se sabe que el diagnóstico definitivo de esta patología es el diagnóstico por medio de pruebas genéticas específicas. Todos estos métodos diagnósticos serán mencionados en el capítulo siguiente.

CAPÍTULO 3. DIAGNÓSTICO CARDIOVASCULAR DEL SÍNDROME DE LOEYS-DIETZ

SUMARIO:

- Diagnóstico clínico
- Diagnóstico por imágenes
- Diagnóstico genético
- Corte histológico de la patología aórtica
- Principales diagnósticos diferenciales

3.1 Diagnóstico clínico

Como se mencionó con anterioridad, en el pasado, el diagnóstico del LDS se realizaba exclusivamente según el tipo de características clínicas que presentaba el paciente. Se propuso que el LDS tipo I se presentaba en aquellos pacientes con anomalías craneofaciales; el LDS tipo II en aquellos pacientes con anomalías craneofaciales mínimas o inclusive ausentes, y el LDS tipo III en aquellos pacientes que presentaban osteoartritis. En los últimos años se ha propuesto que los pacientes pueden presentar diversas variantes clínicas en cualquiera de las alteraciones genéticas descritas.¹⁴

3.2 Diagnóstico por imágenes

3.2.1 Cardiovascular

Es de suma importancia recordar para este capítulo conceptos anatómicos y valores normales con respecto a la aorta. Esto con el fin de reconocer los valores que se encuentren alterados y como esto afecta a los pacientes.

La aorta es la arteria principal que sale del corazón con toda la sangre oxigenada que se va a distribuir por el organismo en cada ciclo cardíaco. Este vaso se divide en dos grandes tramos: torácica y abdominal. La porción torácica se subdivide a su vez en aorta ascendente, cayado aórtico y aorta descendente que inicia después de la salida de arteria subclavia izquierda.

La aorta ascendente en adultos normales tiene como valores normales 2-3.5 cm de grosor y se puede dividir en 3 partes: ²⁴

- La raíz: donde se originan las arterias coronarias
- La unión sinotubular, zona que se separa la raíz de la aorta ascendente.
- La aorta ascendente propiamente dicha.

3.2.2 Rayos X

Los pacientes que presentan esta patología, pueden tener una silueta cardíaca normal, sin signos de hipertrofia. Aún así, este tipo de estudio, ha mostrado un botón aórtico prominente en diversos pacientes. ^{17, 25, 26}

3.2.3 Hallazgos ecocardiográficos

Este estudio es de suma utilidad ya que permite evidenciar la presencia de dilatación aórtica en más del 95% de los pacientes. Es un método diagnóstico costo-efectivo y permite la visualización de la raíz aórtica. Se pueden apreciar ciertas porciones de la aorta ascendente y el arco aórtico. Además de poder ver los diámetros de la aorta, el ecocardiograma valora la función valvular y ventricular. Los valores normales de los diámetros aórticos son los siguientes: ^{25, 26, 27.}

Tabla 6. Diámetros aórticos normales

Sitio anatómico	Hombre	Mujer
Anillo aórtico	2.6 ± 0.3	2.3 ± 0.2
Seno de Valsalva	3.4 ± 0.3	3.0 ± 0.3
Pared aortica	< 4 mm	< 4 mm
Aorta ascendente	1.4 – 2.1 cm/ m ²	1.4 – 2.1 cm/ m ²
Aorta descendente	1 – 1.6 cm/ m ²	1 – 1.6 cm/ m ²

Fuente: Elaboración propia. Datos obtenidos de: Zamorano JL, Pérez de Isla L, González R, Almería C, Rodrigo JL. Diagnóstico por imagen en el síndrome aórtico agudo. Rev Esp Cardiol [en línea]. 2003 [citado 10 Jun 2021]; 56 (5): 498-508. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/en-pdf-13047015>

Se han reportado pacientes con afectación aortica alargada de 9-10 mm de diámetro. Es más común encontrar dilatación en la raíz. Cabe mencionar, que es en este sitio donde ocurre la mayor parte de disecciones aórticas provocando la muerte en estos pacientes. ^{13, 25, 26, 27, 28}

Los primeros 4 cm de la raíz se visualizan fácilmente con el ecocardiograma. No obstante, existe dificultad con la parte media de la aorta ascendente. Por lo cual, el estudio de elección para evaluar esta porción es la tomografía o la resonancia magnética. Con el fin de determinar la presencia de aneurismas y así definir el tamaño y anatomía de los vasos ^{13, 25, 26, 27,28}

En los pacientes con síndromes genéticos asociados a patologías de la aorta, es importante tener un control adecuado de las mediciones de esta. Debido a que con el paso del tiempo pueden ir modificando los tamaños. En el síndrome de Loeys-Dietz cobra mayor relevancia este enunciado, ya que existe un mayor crecimiento y a una velocidad mayor (> 3 mm/año). Este crecimiento predispone a los pacientes a presentar disecciones aórticas ^{25, 26, 27, 29, 30 31.}

Otros aneurismas arteriales o tortuosidades: para la evaluación de estas se debe optar por una angiorensonancia o una angiotomografía cefalocaudal. Se deben identificar posibles aneurismas o disecciones, así como tortuosidades a nivel del árbol arterial. Las tortuosidades se presentan en gran parte en la cabeza y a nivel del cuello. Un 50% de los pacientes que son diagnosticados con síndrome de Loeys-Dietz se les encontró un aneurisma distante de la raíz aórtica. ^{13, 30, 32}

Se debe mencionar que en el LDS las dilataciones aórticas no tienden a ser tan grandes, comparado con las enfermedades con las que comúnmente se relaciona. Aún así, presenta mayor riesgo de disección debido a la mayor tortuosidad y probabilidad de realizarse aneurismas distantes a la raíz aórtica.

3.2.4 Angiotomografía

La angiotomografía es un método diagnóstico por imagen efectivo. Bajo este método se permite una mejor valoración de la aorta a mayor resolución. Se puede encontrar, a nivel torácico aneurismas de la raíz aórtica. Es importante que al hacer este tipo de estudios se incluyan entre los datos el calibre de la raíz aórtica, la aorta (ascendente y descendente) y la arteria pulmonar. Es apropiado mencionar que la arteria pulmonar suele estar aumentada de tamaño en el LDS. La tomografía axial computarizada debe de usarse únicamente en situaciones agudas o en estudios preoperatorios. No se recomiendan para cuidado preventivo. ^{13, 26, 29, 31, 32.}

3.2.5. Resonancia Magnética

Este estudio diagnóstico permite visualizar y medir la aorta en su totalidad sin necesidad de utilizar radiación ionizante. Puede utilizarse también para la cuantificación de posibles insuficiencias o estenosis de la válvula aortica. El punto en contra de este estudio, en comparación con la tomografía, es el tiempo de duración. En la resonancia magnética, ha habido estudios acerca del calibre de la arteria pulmonar. Estos establecen que el límite superior, que aún se mantiene en rangos de normalidad son de 3.48 cm o 34.8 mm para la raíz pulmonar y de 2.8 cm o 28 mm de la bifurcación de la arteria pulmonar. Se prefiere el uso de la resonancia magnética para aquellos aneurismas localizados en la raíz aortica. ^{13, 26, 29, 31, 32.}

3.2.6 Otros hallazgos en los métodos de imagen

A nivel de la cabeza y cuello se han observado tortuosidades arteriales en la carótida externa y arterias vertebrales. Así mismo, el 10% de los pacientes presenta aneurismas en los sitios ya mencionados incluyendo los intracraneales y retinianos. Otros descubrimientos que se han detectado en los pacientes con LDS incluyen aneurismas de las arterias coronarias y de la arteria pulmonar. De igual forma, se han asociado cardiopatías congénitas como el ductus arterioso persistente, válvula aortica bicúspide, válvula pulmonar bicúspide, prolapso de válvula mitral y defecto del septo atrial. En la aorta abdominal también pueden presentarse aneurismas ya que en un 10% de los pacientes han podido ser identificadas. También se han reportado aneurismas a nivel de la arteria mesentérica, los cuales pueden ser bastante grandes. ^{13, 26, 32.}

3.3 Diagnóstico genético

En las enfermedades aorticas sindrómicas como el síndrome de LDS, se recomienda que los pacientes sean sometidos a un estudio genético. Para poder iniciar un seguimiento estrecho de los pacientes portadores de la mutación patogénica. Las pruebas genéticas actuales son realizadas mediante tecnología de secuenciación de nueva generación (NGS). Estas pruebas se basan en paneles de genes que permiten focalizar la búsqueda en un conjunto de genes asociados a la patología en cuestión o hacerse el estudio del exoma completo. Aunque, este tipo de estudios a menudo da a revelar múltiples variantes de significado incierto y difícil interpretación clínica. ¹⁴

Para diagnosticar este síndrome, se debe de establecer a los pacientes que tengan una variante patogénica heterocigota en los genes SMAD2, SMAD3, TGFB2, TGFB3, TGFB1 o TGFB2 y cualquiera de las siguientes: ¹⁴

- Alargamiento de la raíz aortica o disección aortica tipo A.
- Conjunto de características clínicas como manifestaciones craneofaciales, esqueléticas, cutáneas y/o vasculares. Se debe hacer especial énfasis en la tortuosidad arterial, aneurismas o disecciones aorticas.

Las pruebas moleculares genéticas involucran una combinación de pruebas dirigidas a genes y pruebas genómicas dependiendo del fenotipo presentado. Las pruebas dirigidas a genes requieren que el medico determine que gen o genes se pueden ver involucrados mientras que en la prueba genómica no. Los pacientes que concuerdan con las manifestaciones clínicas descritos con anterioridad son más probables de ser diagnosticados usando la prueba genómica dirigida. Mientras que los pacientes que no cuentan con las suficientes características para considerar el diagnóstico de LDS, es más probable realizar el diagnóstico mediante las pruebas genómicas. ¹⁴

Cuando existen suficientes hallazgos clínicos que sugieren el diagnóstico de LDS, se pueden solicitar las pruebas genéticas moleculares que incluyen pruebas de un solo gen o un panel multigénico. En las pruebas de un solo gen, usualmente se puede utilizar en orden descendente. Pero esto depende de la frecuencia, (ver tabla no 4).¹⁴

El examen específico para los genes TGFB1/2 está indicado cuando se presentan las siguientes condiciones: en caso los pacientes presenten la triada característica de LDS que ha sido mencionada anteriormente. En aquellos pacientes que presentan aneurismas arteriales o aórticos, en combinación con otras características físicas mencionadas con anterioridad (esquelético y craneofaciales). Los pacientes que tengan el fenotipo vascular similar al síndrome de Ehlers Danlos, además de hallazgos cutáneos previamente descritos. Pacientes que tienen el fenotipo Marfanoide, específicamente aquellos carecen de *ectopia lentis*, pero con aneurismas aórticos/arteriales, alteraciones craneofaciales y malformaciones esqueléticas. Y, por último, aquellas familias que tienen genes autosómicos dominantes que presenten historia familiar de disecciones aorticas y aneurismas de la aorta torácica.³

El análisis de delección/duplicación para SMAD3, TGFB2 y TGFB3 debe considerarse únicamente en caso se tenga la alta sospecha y en casos la secuencia de análisis descrito previamente sea normal. Existe otro panel genético que involucra genes del síndrome de Marfán / síndrome de Loeys-Dietz y aquellas patologías que presentan aneurismas y disecciones aórticas. En este panel se ven incluidos el SMAD2, SMAD3, TGFB2, TGFB3, TGFBR1 y TGFBR2, así como otros genes que se pueden asociar a patologías que incluyan aneurismas y disecciones aórticas.¹⁴

Cuando el fenotipo resulta indistinguible de otras patologías con características clínicas observadas en el síndrome de Loeys-Dietz, el abordaje genético para diagnosticarlo incluye una prueba genómica (secuenciación de exoma y secuenciación genética). Las pruebas genéticas están indicadas en aquellos pacientes que tienen dilatación, aneurismas o disecciones de la aorta, sin tener factores de riesgo cardiovascular o aquellas personas con válvula aórtica bicúspide.¹⁴

3.3.1 Riesgo genético en la familia

Previo a realizar un panel genético, en estos pacientes es de suma importancia realizar una completa anamnesis debido que la enfermedad es heredada. Por lo cual debe de realizarse un correcto interrogatorio a los miembros de la familia de si alguien ha tenido o actualmente presenta las características físicas previamente descritas. La consejería genética es importante para estas familias ya que tiene la finalidad de ayudar a los pacientes diagnosticados con LDS, para la obtención de información acerca de la naturaleza, herencia e implicación de los posibles trastornos consecuentes de este síndrome. Es importante mencionar que este síndrome se hereda a través de genes autosómicos dominantes. El 25% de los pacientes que tienen esta patología tienen como antecedente alguno de los progenitores afectados. Mientras que el 75% manifiestan una mutación de *novo*.¹⁴

En el momento de tener el diagnóstico que manifieste la existencia de una variante patógena de cualquiera de los genes que se presentaron previamente, se encuentra indicado realizar una prueba genética molecular a ambos padres. En aquellos casos donde no se tiene un diagnóstico certero de la variante patógena, se sugiere que a ambos padres se les realice un examen físico completo y minucioso en busca de manifestaciones sugestivas del síndrome en cuestión. Existen casos en los cuales no se identifica una variante genética en el ADN de los padres. En estos casos se considera que existe una variante genética de *novo* en el paciente e incluso un mosaicismo en la

línea germinal de los padres de familia. Los antecedentes familiares únicamente pueden confirmarse mediante un panel genético realizado a los padres del paciente.¹⁴

Para los hermanos de un paciente que padece de LDS se ha propuesto lo siguiente:

- Si uno de los padres cursa con la patología, el riesgo que presentan los hermanos es del 50%.
- Si los padres no presentan manifestaciones clínicas, se sugiere un riesgo bajo para los hermanos del paciente. Aunque existe la posibilidad de penetrancia reducida a través de uno de los padres.
- Si alguna mutación en la variante patógena previamente descritas se encuentra en el paciente y no se detecta en el ADN de ninguno de sus padres, existe un mínimo riesgo para sus hermanos.¹⁴

Para los hijos de los pacientes que han sido diagnosticados con LDS, es importante hacer mención que cada hijo tiene el 50% de posibilidades de heredar la mutación de cualquiera de las 6 variantes patógenas existentes. En aquellos pacientes en los cuales sus padres, no presentaron alteraciones a nivel de ADN para una variante patogénica del síndrome, se considera que los pacientes presentan variantes genéticas de *novo*. Se consideran posibles explicaciones ajenas al ámbito médico en las cuales se pueden mencionar aquellos padres que optan por reproducción asistida o una adopción que no haya sido revelada.¹⁴

3.4 Corte histológico de la patología aórtica

En este estudio se pueden observar una degeneración de la túnica media con actividad de las metaloproteinasas de la matriz, acompañado de disminución de FBN1 en la pared aórtica. En esta degeneración de la media fragmentación de las fibras elásticas, con pérdida del contenido de elastina y acumulación de matriz amorfa en los componentes de la túnica media de la aorta. La FBN1, es una glicoproteína que mantiene la integridad estructural de la pared aórtica en conjunto con las valvas cardíacas. Posteriormente, enlaza las fibras musculares a la matriz de elastina y colágeno. Por lo cual, la deficiencia de este gen, conduce a separación de la elastina y colágeno generando apoptosis y pérdida estructural de la matriz.^{13,25}

En el análisis estructural se muestra pérdida entre el espacio de la túnica íntima con depósitos de elastina y crecimiento de células de musculo liso vascular y un marcado exceso de colágeno en la pared aortica. En las muestras aorticas de los pacientes que presentaban el síndrome de Loeys-Dietz se encontró que tenían una degeneración de la túnica media significativamente más difusa que las muestras de aquellos pacientes con diagnóstico de síndrome de Marfán. ^{13,25}

3.5 Principales diagnósticos diferenciales

Existen varios síndromes que pueden tener aneurismas aórticos. Entre los cuales se pueden mencionar:

1. **Síndrome de Marfán:** es una disfunción sistémica en la cual las manifestaciones cardinales incluyen afectación de los sistemas ocular, esquelético y cardiovascular. Las manifestaciones cardiovasculares incluyen dilatación de la aorta al nivel de los senos de valsalva, predisposición a ruptura aortica, prolapso de la válvula mitral con o sin regurgitación, prolapso de válvula tricúspide y alargamiento de la arteria pulmonar proximal. Este síndrome está dado por una mutación en el gen FBN1 y es heredado por medio de una manera autosómica dominante. ^{1,14}
2. **Síndrome de Shprintzen-Goldberg:** este síndrome se caracteriza por craneosinostosis, anomalías craneofaciales distintivas, cambios a nivel del sistema esquelético, anormalidades neurológicas, discapacidad intelectual moderada y anormalidades cerebrales. Las anomalías a nivel cardiovascular pueden ocurrir, sin embargo, no son tan marcadas como en el síndrome de Loeys-Dietz. En esta enfermedad las manifestaciones a nivel cardiovascular pueden presentarse de manera tardía en comparación con el LDS. ^{1,14}
3. **Síndrome de Ehlers-Danlos:** este síndrome forma parte de las patologías que involucran los desórdenes a nivel cutáneo, ligamentos, articulaciones, tejido vascular. Daña principalmente a los ligamentos, se puede presentar hipersensibilidad de la piel y fragilidad generalizada. Algunos pacientes que presentan este síndrome pueden padecer de aneurismas aórticos. ^{1,14}

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

En Guatemala se tiene la experiencia de dos casos tratados por LDS. Erróneamente, estos cuadros se clasificaron como síndrome de Marfán, al compartir múltiples características presentadas en la clínica. Sin embargo, existen diferencias a nivel genético que permiten hacer la diferenciación entre ambos. Además, es de suma importancia realizar esta distinción, debido al pronóstico de vida que tienen los pacientes que padecen de LDS. Los pacientes con este síndrome, presentan un peor pronóstico de supervivencia, esto se debe al mayor riesgo de padecer disecciones aórticas con un consecuente riesgo mortal.¹⁴

A partir del año 2005, momento en el que fue identificada esta patología, se ha cambiado el enfoque de ver a los pacientes, que con anterioridad eran confundidos con el síndrome de Marfán. Esto debido a que presentaban características físicas que se engloban en el fenotipo marfanoide. Por lo cual cobra relevancia distinguir las patologías con las que habitualmente es confundida y saber abordar a estos pacientes en el momento en el que se presenten al consultorio.¹⁴

Para abordar a estos pacientes, es importante resaltar la realización de un interrogatorio minucioso para saber si existen antecedentes familiares que hagan sospechar que el paciente haya podido heredar la enfermedad o bien excluir esta posibilidad y que se sospeche de una variante de *novo*. Además del interrogatorio, se debe hacer un examen físico meticuloso. Es importante examinar a nivel de los sistemas que se presentaron con anterioridad en este trabajo, en búsqueda de las anomalías que comúnmente se manifiestan en estos pacientes. Los estudios de imagen (rayos X, ecocardiografía Doppler, angiotomografía, angiografía por resonancia magnética e inclusive toma de biopsia de la aorta), son de utilidad clínica ya que revelan la existencia de dilatación aórtica y presencia de tortuosidades arteriales.^{14, 17}

Aunque los estudios de imagen pueden ayudar a establecer el diagnóstico, se hace necesario complementar estos estudios con pruebas genéticas. Las pruebas genéticas, son el método diagnóstico de preferencia. Para realizar este tipo de estudios, se tienen dos vertientes, en aquellos pacientes que presenten una clínica sugestiva del síndrome de Loeys-Dietz se puede realizar pruebas genómicas dirigidas, es decir, que buscan aquellos genes que son considerados causantes de esta patología. Por otra parte, aquellos pacientes que no cuentan con manifestaciones clínicas características del LDS se deben de solicitar un panel genético. El panel genético es una prueba que permite la

evaluación de diversos genes (hasta 35 genes), como aquellos que se ven involucrados en el síndrome de Marfán, Ehlers Danlos o Shprintzen Goldberg. ^{14, 18}

Al obtener los resultados que detecten anomalía en uno de los genes, es recomendable que la familia del paciente sea sometida al mismo panel genético debido a que el síndrome se transmite de manera hereditaria. En este momento, se pueden tomar 2 caminos: tratamiento médico conservador o el tratamiento médico quirúrgico. La elección del tratamiento varía dependiendo de los diámetros aórticos presentados en el momento del diagnóstico. Si se obtienen diámetros aórticos aumentados a los valores normales, previamente presentados, se debe de sugerir a estos pacientes la vía quirúrgica, ante el riesgo inminente de disección aortica. Si el paciente en los estudios de imagen no ha mostrado dilatación aortica, puede ofrecerse un manejo médico conservador. ^{14, 22}

CONCLUSIONES

El síndrome de Loeys-Dietz es una enfermedad, que, al ser autosómica dominante, no tiene distinción entre sexos y puede dar tanto en mujeres como en hombres. Este síndrome se transmite de manera hereditaria, por lo cual, en el momento de realizar el diagnóstico se hace necesario realizar pruebas genéticas a los familiares.

El síndrome de Loeys-Dietz se caracteriza por presentar un curso vascular más agresivo que el resto de las enfermedades del tejido conectivo vascular cuya morbilidad y mortalidad de sus pacientes tiende a ocurrir a edades más tempranas. Esto debido a que las dilataciones y ruptura de los aneurismas de la raíz aortica tienden a ser de menor diámetro. Por este motivo, es importante obtener el diagnóstico de manera rápida.

Las manifestaciones clínicas que se presentan con mayor prevalencia son: hipertelorismo, úvula bífida, paladar hendido y tortuosidad arterial generalizada. En el momento en el que se evalué al paciente y se evidencien tres de estas características se debe tener la alta sospecha de que el paciente padece de síndrome de Loeys-Dietz. Los genes que comúnmente se encuentran alterados y que se asocian a esta enfermedad son: TGFBR1, TGFBR2, SMAD2, SMAD3, TGFB2 y TGFB3.

Al ser una enfermedad que se descubrió en la pasada década, la bibliografía que se presenta en la siguiente monografía, ha tenido que salir en parte de artículos y estudios desde el año de descubrimiento de la enfermedad. Sin embargo, con lo antes mencionado se ha logrado estructurar una monografía que permite reconocer las manifestaciones clínicas de la enfermedad, las anomalías genéticas que dan lugar al desarrollo de la enfermedad y los métodos diagnósticos de imagen disponibles.

En Guatemala se cuenta con dos instituciones de renombre, INVEGEM y el Instituto de Investigaciones Químicas, Biológicas, Biomédicas y Biofísicas de la Universidad Mariano Gálvez, que ayudan a los pacientes a realizar los trámites necesarios para enviar las muestras al extranjero, debido que el diagnóstico de esta enfermedad no se realiza en este país.

RECOMENDACIONES

Se recomienda a los médicos la realización de un interrogatorio y examen físico meticuloso, en busca de antecedentes familiares y manifestaciones clínicas que puedan ayudar a dirigir el diagnóstico.

A los médicos tratantes, si tienen la sospecha de que el paciente en cuestión, pueda cursar con esta patología, debe de realizarse el diagnóstico de pronta manera para dar inicio con los tratamientos correspondientes.

A la comunidad científica se le sugiere que, en el momento de tratar con estos pacientes, se les brinde una atención integral tratando las múltiples manifestaciones clínicas que el paciente pueda presentar en el momento.

Se exhorta a las siguientes generaciones de médicos a continuar con investigaciones científicas de esta enfermedad, con el fin de obtener más datos de esta patología en Guatemala.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meester J, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, Van Laer L, & Loeys B. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg* [en línea]. 2017 [citado 2 Jun 2021]; 6(6): 582–594. doi: <https://doi.org/10.21037/acs.2017.11.03>
2. McCarrick G, Black J H, Bowdin S, El-Hamamsy I, Frischmeyer-Guerrero PA, Guerrero AL, et al. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med* [en línea]. 2014 [citado 3 Jun 2021]; 16(8): 576–587. 2014. doi : <https://doi.org/10.1038/gim.2014.11>
3. Beckmann E, Stiefel P, Shrestha M, Haverich A, Martens A. Surgical experience in a patient with Loeys-Dietz Syndrome Type I. *Ann Thorac Surg* [en línea]. 2014 [citado 16 Jun 2021]; 97 (5): e125- 127. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24792298/>
4. Kane B, Shamsa K. Preventing a catastrophe: Increasing awareness of Loeys-Dietz Syndrome. *Tex Heart Inst J* [en línea]. 2019 [citado 16 Jun 2021]; 46(1): 41-43. doi: <https://doi.org/10.14503/THIJ-17-6387>
5. Loughborough WW, Minhas KS, Rodrigues J, Lyen SM, Burt HE, Manghat, NE, et al. Cardiovascular manifestations and complications of Loeys-Dietz Syndrome: CT and MR imaging findings. *Radiographics* [en línea]. 2018 [citado 7 Jun 2021]; 38(1): 275–286. doi: <https://doi.org/10.1148/rq.2018170120>
6. Mühlstädt K, De Backer J, von Kodolitsch Y, Kutsche K, Muiño-Mosquera L, Brickwedel J, et al. Case-matched comparison of outcome in Loeys-Dietz Syndrome versus Marfan syndrome. *J Clin Med* [en línea]. 2019 [citado 8 Jun 2021]; 8(12). doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8122079>
7. Gawinecka J, Schönrrath F, von Eckardstein A. Acute aortic dissection: pathogenesis, risk factors and diagnosis. *Swiss Med Wkly* [en línea]. 2017 [citado 20 Sept 2020]; 147 [7]: w14489. Disponible en: <https://smw.ch/article/doi/smw.2017.14489>
8. Schepers D, Tortora G, Morisaki H, MacCarrick G, Lindsay M, Liang D, et al. A mutation update on the LDS-associated genes TGFB2/3 and SMAD2/3. *Hum Mutat*

- [en línea]. 2018 [citado 10 Jun 2021]; 39(5):621-634. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.23407>
9. Wisniwski K, Singer S, Khel HG, Nawrocki P, Januszewska K, Malec E. Valve - sparing aortic root replacement in an-8-month-old infant with Loeys-Dietz Syndrome. *Ann Thorac Surg* [en línea]. 2019 [citado 20 Sept 2020]; 107 (5): e321-e323. Disponible en: [https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(18\)31448-6/fulltext](https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(18)31448-6/fulltext)
 10. Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, Verhagen JMA, de Graaf BM, Van de Beek G, et al. Mutations in a TGF- β Ligand, TGFB3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections. *J Am Coll Cardiol* [en línea]. 2015 [citado 22 Jun 2021]; 65 (13): 1324-1336. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25835445/>
 11. Schoenhoff FS, Mueller C, Czerny M, Matyas G, Kadner A, Schmidli J, Carrel T. Outcome of aortic surgery in patients with Loeys-Dietz syndrome primarily treated as having Marfan syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* [en línea]. 2014 [citado 20 Sept 2020]; 46(3):444-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/ejcts/article/46/3/444/485404>
 12. Rosental CF, Neiling S, Napoli N, Villalba C, Barretta J, Capelli H. Síndrome de Loeys- Dietz, 3 generaciones, 4 casos familiares. *Arch Argent Pediatr* [en línea]. 2017 [citado 20 Sept 2020]; 115(4): e220-e224. doi: <https://doi.org/10.5546/aap.2017.e220>
 13. Rizzo S, Stellin G, Milanesi O, Padalino M, Vricella LA, Thiene G, et al. Aortic and pulmonary root aneurysms in a child with Loeys-Dietz Syndrome. *Ann Thorac Surg*. [en línea]. 2016 [citado 10 Jun 2021]; 101 (3): 1193-1195. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.05.045>
 14. Adam M, Ardinger H, Pagon R, Wallace S, Bean L, Mirza G, et al. editores Loeys-Dietz Syndrome. *Gene Reviews*: [en línea]. Seattle (WA): Universidad de Washington, Seattle; 2020 [citado 1 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
 15. Arslan-Kirchner M, Epplen J, Faivre L, Jondeau G, Schmidtke J, De Paepe A, Loeys B. Clinical utility gene card for: Loeys-Dietz syndrome (TGFB1/2) and related

- phenotypes. Eur J Hum Genet. [en línea]. 2011 [citado 10 Jun 2021]; 19 (10). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21522183/>
16. Dietz H. LDSF Conference 2018: What is Loeys Dietz Syndrome? Loeys-Dietz Foundation [archivo de video]. 25 Dic 2018. [citado 3 Jun 2021] [29:56min]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=ZysSlup3xGQ&t=75s>
 17. Ayerza A, López M, Palanca D, Jiménez L. Cardiovascular involvement in Loeys-Dietz Syndrome. An Pediatr (Barc) [en línea]. 2017 [citado 4 Jun 2021]; 86(1):54-55 Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403315005366>
 18. Camerota L, Ritelli M, Wischmeijer A, Majore S, Cinquina V, Fortugno P, et al. Genotypic categorization of Loeys-Dietz Syndrome based on 24 novel families and literature data. Genes [en línea]. 2019 [citado 11 Jun 2021]; 10 (10): 764. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31569402/>
 19. Takeda N, Komuro I. Genetic basis of hereditary thoracic aortic aneurysms and dissections. J Cardiol [en línea]. 2019 [citado 14 Jun 2021]; 74 (2): 136- 143. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31000321/>
 20. Takeda N, Hara H, Fujiwara T, Kanaya T, Maemura S, Komuro I. TGF- β Signaling-related genes and thoracic aortic aneurysms and dissections. Int J Mol Sci [en línea]. 2018 [citado 20 Sept 2020]; 19(7):2125. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073540/>
 21. Aguilar A. Caso clínico complejo: Síndrome de Loeys-Dietz. [Archivo de video]. Colombia: Universidad del Rosario, Instituto de Cardiología, Fundación Cardioinfantil. [citado 9 Jun 2021] [55:27min]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=4QIFjTMt3N8&t=261s>
 22. Takeda N, Yagi H, Hara H, Fujiwara T, Fujita D, Nawata K, Et al. Pathophysiology and management of cardiovascular manifestations in Marfan and Loeys-Dietz Syndrome. Am Heart J [en línea]. 2016 [citado 10 Jun 2021]; 57 (3): 271-277. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27181042/>
 23. Yang H, Ma Y, Luo M, Zhu G, Zhang Y, Li B, et al. Genetic profiling and cardiovascular phenotypic spectrum in a chinese cohort of Loeys-Dietz syndrome

- patients. *Orphanet J Rare Dis* [en línea]. 2020 [citado 12 Jun 2021]; 15(1): 6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31915033/>
24. Coiella Carnicer J. Qué es una dilatación de la aorta ascendente. [en línea]. Bilbao: Fundación BBVA; 2009 [citado 10 Jun 2021]. Disponible en: https://www.fbbva.es/microsites/salud_cardio/mult/fbbva_libroCorazon_cap56.pdf
25. Martínez MBA. Tipificación de válvula aórtica bicúspide y su repercusión hemodinámica en pacientes pediátricos [tesis Maestría en línea]. Guatemala: Universidad San Carlos De Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas 2015 [citado Jun 10 2021]. Disponible <http://www.repositorio.usac.edu.gt/2242/1/TESIS%20DE%20M%C3%93NICA%20BEATRIZ%20ARRIOLA%20MART%C3%8DNEZ.pdf>
26. Weinrich JM, Lenz A, Girdauskas E, Adam G, von Kodolitsch Y, Bannas P. Current and emerging imaging techniques in patients with genetic aortic syndromes. *Fortsh Röntgenstr* [en línea]. 2020 [citado 10 Jun 2021]; 192 (8): 50-58. doi <https://doi.org/10.1055/a-0914-3321>
27. Carrero MC, Constantin I, Bengler J, Asch FM, Cintora F, Makhoul S, et al. Valores normales de aorta torácica por ecocardiografía. Registro MATEAR (Medición de Aorta Torácica por Ecocardiografía en Argentina). *Rev. Argent Cardiol* [en línea]. 2020 [citado 10 Jun 2021]; 88 (12): 14-25. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2020/11/investigacion-matear-articulo-v88n1.pdf>
28. Prakash A, Adlakha H, Rabideau N, Hass CJ, Morris SA, Geva T, et al. Response to letters regarding article "Segmental aortic stiffness in children and young adults with connective tissue disorders: relationships with age, aortic size, rate of dilation, and surgical root replacement". *Circulation* [en línea]. 2016 [citado 23 Sept 2020]; 133(7): e405. Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020200?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%253Arid%253Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%25252520%252525200pubmed
29. Evangelista A, Teixidó-Turá G, Granato C. Avances en el diagnóstico y manejo terapéutico de la patología genética de la aorta. *Rev Argent Cardiol* [en línea]. 2018

- [citado 10 Jun 2021]; 86 (7): 437-444. Disponible en: [file:///C:/Users/Admin/Downloads/Dialnet-ProgressInTheDiagnosisAndTherapeuticManagementOfGe-6775236%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Admin/Downloads/Dialnet-ProgressInTheDiagnosisAndTherapeuticManagementOfGe-6775236%20(1).pdf)
30. Manchola-Linero A, Ferran Gran I, Teixidó-Tura G, López Grondona F, Rosés Noguer F, Sabaté-Rotés A. Síndrome de Marfán y síndrome de Loeys-Dietz en la edad pediátrica: experiencia de un equipo multidisciplinar. Rev Esp Cardiol [en línea]. 2018 [citado 10 Jun 2021]; 71 (7): 580-594. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-sindrome-marfan-sindrome-loeys-dietz-edad-articulo-S0300893217302269>
31. Zamorano JL, Pérez de Isla L, González R, Almería C, Rodrigo JL. Diagnóstico por imagen en el síndrome aórtico agudo. Rev Esp Cardiol [en línea]. 2003 [citado 10 Jun 2021]; 56 (5): 498-508. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/en-pdf-13047015>
32. Johnson PT, Chen JK, Loeys BL, Dietz HC, Fishman EK. Loeys-Dietz Syndrome: MDCT angiography findings. AJR [en línea]. 2008 [citado 10 Jun 2021]; 189 (10): W29-W35. Disponible en: <https://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.06.1316>
33. Loeys B. Dr Bart Loeys- Loeys-Dietz Syndrome: The first 10 years [Archivo de video]. 2 Dic 2015 [citado 22 Jun 2021] [42:52 min.]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=mPJrz-KKVbM>

Anexos

Tabla 7. Matriz consolidada de tipos de artículos utilizados según tipo de estudio, buscadores y términos.

Tipo	Buscador	Términos utilizando	Número de artículos
Todos los artículos	Google académico	"Síndrome de Loeyes-Dietz" [DeCS]	295
		No filtrados	
		"Loeys-Dietz Syndrome" [MeSH]	9,510
	Pubmed	No filtrados	
		"LDS type 1" [MeSH]	8020
		No filtrados	
Ensayos con asignación aleatoria	Pubmed	"Síndrome de Loeyes-Dietz" [DeCS]	0
		"Loeys-Dietz Syndrome" [MeSH]	614
		"LDS type 1" [MeSH]	156
	Google Académico	"Síndrome de Loeyes-Dietz" [DeCS]	0
		"Loeys-Dietz Syndrome" [MeSH]	40
		"LDS type 1" [MeSH]	10
Estudios de Cohorte	Pubmed	"Síndrome de Loeyes-Dietz" [DeCS]	0
		"Loeys-Dietz Syndrome" [MeSH]	6
		"LDS type 1" [MeSH]	5
	Google Académico	"Síndrome de Loeyes-Dietz" [DeCS]	3
		"Loeys-Dietz Syndrome" [MeSH]	15
		"LDS type 1" [MeSH]	4
Estudio de Casos y controles	Pubmed	"Síndrome de Loeyes-Dietz" [DeCS]	0
		"Loeys-Dietz Syndrome" [MeSH]	30
		"LDS type 1" [MeSH]	17
	Google académico	"Síndrome de Loeyes-Dietz" [DeCS]	3
		"Loeys-Dietz Syndrome" [MeSH]	50
		"LDS type 1" [MeSH]	30
Reporte de Caso	Pubmed	"Síndrome de Loeyes-Dietz" [DeCS]	0
		"Loeys-Dietz Syndrome" [MeSH]	12
		"LDS type 1" [MeSH]	19
	Google académico	"Síndrome de Loeyes-Dietz" [DeCS]	1
		"Loeys-Dietz Syndrome" [MeSH]	101
		"LDS type 1" [MeSH]	70
Metaanálisis	Pubmed	"Síndrome de Loeyes-Dietz" [DeCS]	16
		"Loeys-Dietz Syndrome" [MeSH]	105
		"LDS type 1" [MeSH]	26
	Google académico	"Síndrome de Loeyes-Dietz" [DeCS]	1
		"Loeys-Dietz Syndrome" [MeSH]	0
		"LDS type 1" [MeSH]	0
Pubmed	"Síndrome de Loeyes-Dietz" [DeCS]	0	
	"Loeys-Dietz Syndrome" [MeSH]	2	
	"LDS type 1" [MeSH]	0	

Tabla 8. Matriz de datos de buscadores y términos utilizados.

DeCS	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados	Operadores lógicos
"Síndrome Loeys-Dietz"; "Síndrome Loeys-Dietz Tipo 1"; "Síndrome Loeys-Dietz Tipo 2"; "Síndrome Loeys-Dietz Tipo 3"; "Síndrome Loeys-Dietz Tipo 4"	"Loeys-Dietz Syndrome"; "LDS type 1". "LDS type 2". "LDS type 3". "LDS type 4";	Connective tissue disease, Aortic Elasticity	"Hereditary connective tissue disorder"; "Aneurysm, thoracic/genetics"; "Aneurysm, thoracic/genetics"; "Connective tissue disorders"; "Heritable thoracic Aortic aneurysm and dissection"; "Genetic counseling"; "Vascular stiffness";	AND
				"LDS" AND "TGBR1"; "LDS" AND "TGBR2"; "LDS" AND "SMAD2"; "LDS" AND "SMAD3"; "LDS" AND "TGFB2"; "LDS" AND "TGFB3";
				"diagnosis/genetics/pathology"; "LDS" AND "receptors transforming growth factors beta/genetics";
				"LDS" AND "Splicing mutation"; "LDS" AND "TGF-B signaling";
				"LDS" AND "phenotypic spectrum";
				"genetic testing"
				NOT
				"Loeys-Dietz Syndrome" NOT "Ehlers-Danlos Syndrome"; "Loeys-Dietz Syndrome" NOT "Marfan Syndrome";
				OR
				"LDS" OR "Aortic Elasticity"; "LDS" OR "Acute aortic dissection";
OR "Aortic dilation"; "LDS" OR "Arterial aneurysm";				

SIGLARIO

Inglés:

LDS: Loeys-Dietz Syndrome

TGF- β : Transforming Growth Factor Beta

TGFBR1: Transforming Growth Factor Beta Receptor Type 1

TGFBR2: Transforming Growth Factor Beta Receptor Type 2

TGFB2: Transforming Growth Factor Beta 2

TGFB3: Transforming Growth Factor Beta 3

SMAD2: Mothers Against Decapentaplegic Homolog 2

SMAD3: Mothers Against Decapentaplegic Homolog 3

FBN1: Fibrillin-1 gene

Español:

LDS: Síndrome de Loeys-Dietz

TGF- β : Factor de Crecimiento Transformante Beta

TGFBR1: Receptor del Factor de Crecimiento Transformante Beta 1

TGFBR2: Receptor del Factor de Crecimiento Transformante Beta 2

TGFB2: Factor de Crecimiento Transformante Beta 2

TGFB3: Factor de Crecimiento Transformante Beta 3

SMAD2: Madres Contra los Homólogos Decantapléjicos 2

SMAD3: Madres Contra los Homólogos Decantapléjicos 3

FBN1: Gen de fibrilina-1

Índice accesorio

Índice de tablas

Tabla 1. Principales arterias con mayor probabilidad de tortuosidad.....	3
Tabla 2. Principales manifestaciones esqueléticas en el momento del diagnóstico	4
Tabla 3. Principales manifestaciones craneofaciales en el momento del diagnóstico ...	5
Tabla 4. Principales características de la piel y tegumento en el momento del diagnóstico	6
Tabla 5. Subtipos de LDS según la mutación genética afectada.....	15
Tabla 6. Diámetros aórticos normales.....	20
Tabla 7. Matriz consolidada de tipos de artículos utilizados según tipo de estudio, buscadores y términos.....	41
Tabla 8. Matriz de datos de buscadores y términos utilizados	42
SIGLARIO.....	43



Informe del Detector de Plagio Viper

MCOGG06121 segunda versión de monografía..docx
escaneado Jul 5, 2021

Porcentaje Total

4%



0.5%

Tesis - CORE

<https://core.ac.uk/download/pdf/35291507.pdf>



0.4%

Síndrome de Loeys-Dietz. Diagnóstico diferen...

<https://canalmarfan.org/informacion-profesional-sob/>



0.3%

Outcome of aortic surgery in patients with Loe...

<https://academic.oup.com/ejcts/article/46/3/444/4854>



Síndrome de Marfán: a propósito de dos caso...

Guatemala 4 de julio de 2021

Dr. César Oswaldo García García
Revisor COTRAG
Coordinación de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala .

Yo **Dr Johnnathan Emanuel Molina**, en mi calidad de revisor/a del trabajo de graduación titulado: **“Caracterización clínica y genética de los pacientes con afectación cardiovascular en el Síndrome de Loeys-Dietz”** doy fe que he revisado todos los aspectos técnicos y metodológicos del trabajo de los estudiantes: **José Carlos Gálvez Molina y André Suchini Izeppi** carnets: **201500414 y 201500675**, en el proceso de elaboración del **informe final**. Así mismo manifiesto que mi revisión se apegó a los principios éticos fundamentales de la investigación en salud y a las guías establecidas por la Coordinación de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. Por lo tanto **lo apruebo para su presentación** y lo someto a consideración para su escrutinio y que se hagan las correcciones pertinentes.

Atentamente,


Dr. Johnnathan E. Molina
MEDICO Y CIRUJANO
17.859
Dr. (a)
Revisor/a de Trabajo de Graduación



Guatemala 4 de julio de 2021

Dr. César Oswaldo García García
Revisor COIRAG
Coordinación de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala

COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

Yo Dr Juan Carlos Sánchez Cordova, en mi calidad de asesor/a del trabajo de graduación titulado: **Caracterización clínica y genética de los pacientes con afectación cardiovascular en el Síndrome de Loeys-Dietz** doy fe que he dirigido, orientado y apoyado metodológicamente a los estudiantes: **José Carlos Gálvez Molina y André Suchini Izeppi** carnets: **201500414 y 201500675** en el proceso de elaboración del **Informe final** de su trabajo de graduación. Así mismo manifiesto que mi asesoría se apegó a los principios éticos fundamentales de la investigación en salud y a las guías establecidas por la Coordinación de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. Por lo tanto **lo apruebo para su presentación** y lo someto a consideración para su escrutinio y que se hagan las correcciones pertinentes.

Atentamente.

Dr. Juan Carlos Sánchez C.
MEDICO Y CIRUJANO
COL. 6697

Dr. (a) _____

Asesor/a de Trabajo de Graduación



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Biblioteca y Centro de documentación
"Dr. Julio de León Méndez"



Constancia digital de aprobación de referencias bibliográficas

Fecha de entrega: 19/07/2021	Grado a obtener: Médico y Cirujano (Grado)
Título del trabajo de graduación: Caracterización clínica y genética de los pacientes con afectaciones cardiovasculares en el síndrome de Loey's-Dietz	
Bibliotecario que revisó las referencias: Alba Dely Ramos Méndez	
Asesor: Juan Carlos Sánchez Córdova	

Autores del trabajo de graduación en la(s) siguiente(s) página(s).

ADMINISTRACIÓN DE BIBLIOTECA

NOTA: Esta es una constancia de que se le revisaron y aprobaron las referencias bibliográficas del trabajo de graduación mencionado.



Para verificar que la siguiente constancia es emitida por la Biblioteca y sus datos estén correctos escanea el código QR o ingresa al siguiente enlace:

<http://bibliomed.usac.edu.gt/constancia/verificar.php?ad=3&ed=c331e&id=554&od=ef8cf>



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Biblioteca y Centro de documentación
"Dr. Julio de León Méndez"



Autor(es)

#	DPI	Registro Estudiantil	Nombre
1	2986418010101	201500414	José Carlos Gálvez Molina
2	2746672740101	201500675	André Suchini Izeppi



Para verificar que la siguiente constancia es emitida por la Biblioteca y sus datos estén correctos escanea el código QR o ingresa al siguiente enlace:

<http://bibliomed.usac.edu.gt/constancia/verificar.php?ad=3&ed=c331e&id=554&od=ef8cf>



Registro y control de revisiones del trabajo de graduación

Código: MCOGG06121

Modalidad: Monografía

Título preliminar del trabajo de graduación: Caracterización clínica y genética de los pacientes con afectación cardiovascular en el síndrome de Loeys-Dietz

Nombre del profesor de COIRAG que revisa el trabajo: Dr. César Oswaldo García

Instrucciones: En esta hoja debe quedar constancia del acompañamiento que realizan el asesor y revisor del trabajo de graduación. Las casillas se pueden usar para colocar la firma y sello del cada uno de los profesionales, o bien para describir que la aprobación del documento que se entrega en la fecha de revisión se refiere a la imagen de un correo electrónico o WhatsApp. En caso de usar imágenes, estas deben mostrar claramente la fecha del envío de la aprobación y el nombre del asesor o revisor. Las imágenes deben ser colocadas en hojas anexas.

	Nombre	Tel. móvil	Correo electrónico
Asesor	Dr. Juan Carlos Sánchez Córdova	5203-7620	jucasan1968@gmail.com
Revisor	Dr. Johnnathan E. Molina	5781-9389	jmolina2657@medicina.usac.edu.gt
CO asesor (a favor o en contrario)			

Constancia de colegiado activo

Fecha de revisión	Constancia de revisión		
	Asesor	Revisor	Co asesor
13/5/2021		Johnnathan E. Molina	
15/6/2021		Johnnathan E. Molina	



22/6/2021	Juan Carlos Sánchez Córdova		
4/7/2021	Juan Carlos Sánchez Córdova		
4/7/2021		Johnnathan E. Molina	



0 CALLE 15-46, ZONA 15, COLONIA EL MAESTRO
 TEL.: 2369-3670 * TELEFAX: 2369-3716
 GUATEMALA, C. A.
 e-mail: colegiodehumanidades@yahoo.com
 e-mail: colegiodehumanidades@hotmail.com

Nº 497744

Registro de personal
 8196

2 Constancias de colegiado
 Gratuitas por pago anual.

EL (A) INFRASCRITO (A) SECRETARIO (A) DE LA JUNTA DIRECTIVA DEL COLEGIO PROFESIONAL DE HUMANIDADES DE GUATEMALA, hace constar que tuvo a la vista los registros internos del Colegio, en los cuales figura que el Colegiado No. 1450

GRADO: LICENCIATURA EN LETRAS

NOMBRE: TOBAR AGUILAR GLADYS

de conformidad con el Artículo 5to. del Decreto Número 72-2001, de la Ley del Colegiación Profesional Obligatoria para el Ejercicio de las Profesiones Universitarias, es COLEGIADO ACTIVO y en consecuencia está a la fecha, solvente en el pago de sus cuotas Ordinarias y Extraordinarias, así como del Impuesto Sobre el Ejercicio de las Profesiones Universitarias hasta el mes de DICIEMBRE DE 2021 y para los usos MARZO DE 2022 por lo tanto se encuentra activo hasta el mes de Y para los usos legales que al interesado convengan, se extiende la presente CERTIFICACION en la Ciudad de

Guatemala, a los

- 01/02/2021
- NOTA: 1. Esta CERTIFICACION es valida UNICAMENTE EN ORIGINAL extendida por el Colegio.
 2. Original Firmas y Sellos respectivos en original
 3. Original Contenido en Color Azul.

[Handwritten signature]

Secretaría Administrativa

[Handwritten signature]
 Vo. Bo. Secretario de Junta Directiva

Constancia de aprobación lingüista experto en idioma español.

Gladys Tobar Aguilar
Doctorado en Educación y Licenciatura en Letras
Correo electrónico: ortografiataller@gmail.com
Celular: (502) 50051959

Guatemala, 28 de julio de 2021

Dr. César Oswaldo García García
COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala

Dr. García:

Por la presente hago constar que he revisado los aspectos de redacción y ortografía de la monografía denominada:

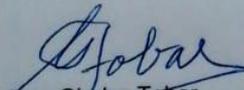
“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA DE LOS PACIENTES CON AFECTACIÓN CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME DE LOEYS-DIETZ”

De acuerdo con lo anterior, considero que este escrito académico cumple con los estándares que se demandan en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Esta monografía fue escrita por los estudiantes:

- José Carlos Gálvez Molina, carnet: 201500414, cui: 2986418010101
- André Suchini Izeppi, carnet: 201500675, cui: 2746672740101

Atentamente,


Dra. Gladys Tobar
Revisora
Colegio Profesional de Humanidades
Colegiada 1450

Dra. Gladys Tobar Aguilar
Doctorado en Educación y Licenciatura
en Letras.
Colegio Profesional de Humanidades
Colegiada. 1450