

## Síndrome de Marfan: revisión bibliográfica actualizada y abordaje terapéutico cardiovascular del aneurisma de aorta ascendente.

Marfan syndrome: updated literature review and cardiovascular therapeutic approach to ascending aortic aneurysm.

María José Lizano Villareal<sup>1</sup>, Daniel Arroyo Solís<sup>2</sup>

1 y 2 Médico General, Investigador independiente, Universidad de Ciencias Médicas, San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Daniel Arroyo Solís [darroyosolis@gmail.com](mailto:darroyosolis@gmail.com)

### RESUMEN

El síndrome de Marfan (SMF) es una enfermedad multisistémica del tejido conectivo de herencia autosómica dominante con una incidencia estimada de 1 en 5.000 individuos. Es causado por una mutación en el gen que codifica la fibrilina-1 (FBN1) con penetrancia completa, expresividad variable y pleiotropía; sin predilección por el sexo, la raza, la etnia ni la ubicación geográfica. Se manifiesta con características fenotípicas en los sistemas esquelético, ocular, pulmonar, cutáneo, nervioso y cardiovascular. Los criterios diagnósticos se actualizaron en 2010 (nosología de Ghent revisados) e incluyen el diámetro aórtico, la ectopia lentis, la puntuación sistémica, las pruebas genéticas y los antecedentes familiares. Los pacientes con SMF pueden desarrollar complicaciones cardiovasculares potencialmente mortales que incluyen la dilatación de la raíz aórtica, la disección aórtica, el prolapso de la válvula mitral e insuficiencia aórtica. Por estas razones, sin un tratamiento adecuado y oportuno, el SMF reduce la esperanza de vida y la muerte suele producirse entre la tercera y la quinta década de vida. Sin embargo, con los cuidados médicos y quirúrgicos adecuados, los pacientes pueden tener una esperanza de vida cercana a la normal. Este artículo pretende exponer una revisión actualizada del SMF incluyendo las manifestaciones clínicas, diagnóstico y los abordajes terapéuticos utilizados actualmente.

**Palabras clave:** Síndrome de Marfan, aneurisma de aorta ascendente, criterios de Ghent revisados, cirugía aórtica profiláctica.

### ABSTRACT

Marfan syndrome (MFS) is an autosomal dominantly inherited multisystemic connective tissue disease with an estimated incidence of 1 in 5,000 individuals. It is caused by a mutation in the gene encoding fibrillin-1 (FBN1) with complete penetrance, variable expressivity and pleiotropy; with no predilection for sex, race, ethnicity or geographic location. It manifests with phenotypic features in the skeletal, ocular, pulmonary, cutaneous, nervous and cardiovascular systems. The diagnostic criteria were updated in 2010 (revised Ghent nosology), which include aortic diameter criteria, ectopia lentis, systemic scoring, genetic testing, and family history. Patients with MFS can develop life-threatening cardiovascular complications including aortic root dilatation, aortic

#### Cómo citar:

Lizano Villareal, M. J., & Arroyo Solís, D. Síndrome de Marfan y el Aneurisma de Aorta Ascendente. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(2). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i2.610>

Recibido: 05/Ene/2023

Aceptado: 31/May/2023

Publicado: 15/Jun/2023



dissection, mitral valve prolapse, and aortic insufficiency. For these reasons, without adequate and timely treatment, MFS reduces life expectancy and death usually occurs between the third and fifth decade of life. However, with proper medical and surgical care, patients can have a near-normal life expectancy. This article aims to provide an updated review of MFS including clinical manifestations, diagnosis and currently used therapeutic approaches.

**Keywords:** Marfan syndrome, ascending aortic aneurysm, revised Ghent criteria, prophylactic aortic surgery.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Marfan (SMF) es una enfermedad multisistémica del tejido conectivo de herencia autosómica dominante con una incidencia estimada de 1 en 5.000 individuos (1,2,3). Es principalmente provocado por una mutación heterocigota en el gen que codifica la fibrilina-1 (FBN1) y presenta penetrancia completa, expresividad interfamiliar e intrafamiliar variable y pleiotropía y no muestra predilección por el sexo, la raza, la etnia ni la ubicación geográfica (1,2,3). Aproximadamente una cuarta parte de los casos están causados por una nueva mutación, mientras que las tres cuartas partes restantes heredan la enfermedad de un progenitor afectado (1,2). Fue descrito por primera vez en 1896 por el pediatra francés, Antoine Bernard Jean Marfan, quien publicó un informe de un caso que describía a una niña de 5 años con anomalías musculoesqueléticas extraordinarias que incluían escoliosis grave y contracturas fibrosas de los dedos (1). En 1995 se incluyó con un patrón de herencia autosómico dominante en la categoría de enfermedades del colágeno hereditarias, por parte del cardiólogo y genetista norteamericano, Victor Almon McKusick, y no fue sino hasta principios de la década de 1990 cuando se identificó el locus genético responsable del SMF (1,2). Los criterios clínicos del SMF se establecieron en 1986, conocidos como los criterios de Berlín, y se sustituyeron en 1996 por los criterios de Ghent, que se actualizaron en 2010 (1,2). En esta revisión se exponen las manifestaciones clínicas, el abordaje y tratamiento del SMF, con un enfoque cardiovascular.

## METODOLOGÍA

La búsqueda para esta revisión de tema se realizó en las bases de datos de Pubmed, Elsevier, Google Scholar y Scielo, bajo las palabras de “marfan syndrome” y “ascending aortic aneurysms”. Se incluyeron artículos originales, revisiones de tema y guías de práctica clínica. Los criterios de inclusión fueron publicaciones escritas en español e inglés, publicadas entre un periodo desde el 2007 al 2022. En total se revisaron 22 publicaciones con los criterios mencionados para cumplir los objetivos de la revisión bibliográfica.

## Epidemiología

El síndrome de Marfan (SMF) es el trastorno multisistémico hereditario más común del tejido conectivo, que afecta a 1 de cada 5.000 individuos, y no muestra predilección por el sexo, la raza, la etnia ni la ubicación geográfica (1,2,4). Aproximadamente una cuarta parte de los casos están causados por una nueva mutación, mientras que las tres cuartas partes restantes heredan la enfermedad de un progenitor afectado (1,2,4). Las enfermedades cardiovasculares son el principal factor determinante de la esperanza de vida de los pacientes con SMF, de las cuales el aneurisma y la disección aórtica son las que suponen una amenaza vital inmediata (1,5,6). A principios de la década de 1970, los resultados de la reparación quirúrgica de la válvula y la raíz aórticas en pacientes con SMF eran inaceptables, sin embargo, con el desarrollo del procedimiento de Bentall, los resultados mejoraron drásticamente (2). Un informe histórico de 1995 documentó la notable mejora de la esperanza de vida entre los pacientes con SMF tratados con reparación aórtica electiva en comparación con los controles históricos de épocas anteriores (3). Por lo tanto, actualmente, la sustitución profiláctica de la raíz aórtica en caso de aneurisma previene la disección de tipo A y representa la intervención más eficaz para prolongar la esperanza de vida (2,3,5).

## Genética

El principal defecto genético del SMF se encuentra en el cromosoma 15q21.1, en la región codificante del gen de la fibrilina-1 (FBN1), presente en más del 90% de los pacientes (1,2,6). El FBN1 está situado en el brazo largo del cromosoma 15 y tiene 65 exones codificantes (6). Las variantes patogénicas que predisponen al SMF están distribuidas por todo el gen y actualmente se han identificado casi 2.000 variantes en FBN1 (1,6). La fibrilina-1 es el principal constituyente de las microfibrillas de la matriz extracelular y tiene una estructura de dominio modular con dos dominios diferentes ricos en cisteína que se repiten a lo largo de su secuencia (1,2,6).

El primer dominio contiene 47 repeticiones ricas en cisteína que tienen homología con factores de crecimiento epidérmico, denominados dominios EGF-like; de estos 47 dominios EGF-like repetidos, se predice que 43 se unen al calcio (2,6). Se forman enlaces disulfuro entre 6 cisteínas, lo que proporciona una estructura rígida a estos dominios (1,2,6). Los módulos fijadores de calcio EGF-like desempeñan un papel importante en la protección de la fibrilina contra la proteólisis, promoviendo las interacciones entre los monómeros de fibrilina y otros componentes de las microfibrillas, estabilizando la estructura de las microfibrillas (2). En el segundo dominio, hay 7 dominios repetidos ricos en cisteína, que comparten homología con dominios encontrados en proteínas de unión a factor de crecimiento transformante beta latente (módulos TGF  $\beta$ P) (6). Estos dominios repetitivos pueden presentar mutaciones puntuales causantes del SMF, de las cuales el 60% son con cambio de sentido y el 10% finalizadoras (1,2,6). También se han descrito mutaciones de FBN1 en individuos con fenotipos clínicamente similares a los del SMF, pero que no cumplen los criterios de Ghent (6). Entre estos se incluyen las siguientes enfermedades: síndrome de ectopia lentis, fenotipo MASS (prolapso de la válvula mitral, diámetro de la raíz aórtica en los límites superiores de la normalidad para el tamaño corporal, anomalías cutáneas y esqueléticas), síndrome de Sphrintzen-Goldberg con craneosinostosis y asociaciones familiares de aneurismas y disección de la aorta torácica (1,2,6).

## Fisiopatología

La fibrilina-1 es una proteína estructural de la matriz extracelular (MEC) que se polimeriza para formar estructuras denominadas microfibrillas (6). Las microfibrillas adoptan una arquitectura específica de cada tejido y proporcionan resistencia y estabilidad a los tejidos que sufren estiramientos constantes (2,6). Estas se encuentran en la piel, los pulmones, los riñones, los vasos sanguíneos, los cartílagos, los tendones, los músculos, la córnea y el cristalino (1,2,6,7). Además, la elastina se deposita en haces de microfibrillas durante el desarrollo y el crecimiento y, por tanto, las microfibrillas de algunos tejidos se asocian a las fibras de elastina (2,6). Con respecto a la aorta, es una arteria elástica con un diseño único para soportar las fuerzas mecánicas debidas al flujo sanguíneo pulsátil procedente del ventrículo izquierdo (8). La pared aórtica se compone de tres capas: la túnica íntima, la túnica media musculoelástica y la túnica adventicia fibrosa externa (2,8). La túnica media de la aorta torácica está compuesta por más de 50 capas de láminas elásticas (predominantemente por elastina) y células musculares lisas, que confieren elasticidad, resistencia a la pared aórtica y soporte estructural al asociarse con las microfibrillas (1,2,8).

Las mutaciones en FBN1 generan cambios en la pared aórtica, principalmente en la túnica íntima y la túnica media. En relación con la túnica media, dichas mutaciones aumentan la susceptibilidad de la fibrilina-1 a la proteólisis, causando la fragmentación de las microfibrillas y la desorganización de las fibras elásticas, un hallazgo histológico del SMF conocido como degeneración medial (1,2,7,8,9). Esta degeneración medial aumenta la rigidez aórtica, reduce la elasticidad y distensibilidad de la pared aórtica, lo cual favorece la dilatación (2). Además, la pérdida de microfibrillas de fibrilina-1 provoca una pérdida de la contractilidad de las células musculares lisas, que normalmente limita la tendencia de la aorta a dilatarse en cada ciclo cardíaco, contribuyendo con la dilatación aórtica (1,2,9). Estas células musculares lisas fenotípicamente alteradas empiezan a secretar diversos componentes de la matriz extracelular (colágeno, proteoglicanos y elastina), así como mediadores de la elastólisis, entre ellos la metaloproteinasa (MMP-2 y la MMP-9), que inducen la pérdida y fragmentación de las fibras de elastina, lo que da lugar a una extensa remodelación

vascular y a la destrucción progresiva del tejido conectivo favoreciendo al desarrollo de aneurismas aórticos y lesiones valvulares (1,2,8,9).

Por otro lado, en relación con la túnica íntima, las células musculares lisas proliferan y migran a esta zona, donde se produce una acumulación desorganizada de colágeno y elastina, causando engrosamiento e hiperplasia, un hallazgo característico de las paredes de los aneurismas aórticos en pacientes con SMF (2). Como consecuencia del deterioro de la pared aórtica, se promueve un proceso inflamatorio local con aumento de la actividad de enzimas proteolíticas que intensifican la elastolisis y así el colapso estructural predispone a la formación de aneurismas y, eventualmente, la disección aórtica (1,2,9).

## Manifestaciones clínicas

El SMF es una enfermedad multisistémica que suele afectar principalmente los sistemas cardiovascular, esquelético y ocular, sin embargo, también puede afectar el sistema nervioso central, el sistema respiratorio y la piel (1,2,10). Con respecto al sistema cardiovascular, el espectro de enfermedades relacionadas con el SMF incluye el aneurisma de la raíz aórtica y las arterias pulmonares proximales, la disección y el aneurisma de la aorta torácica, el prolapso de la válvula mitral, la miocardiopatía y las arritmias supraventriculares (1). La principal manifestación cardiovascular es el aneurisma de aorta ascendente, específicamente de la raíz aórtica, el segmento aórtico más cercano al corazón (1,2,6). La dilatación de la aorta se encuentra en aproximadamente el 50% de los niños con SMF y progresa con el tiempo, aproximadamente entre el 60% y el 80% de los pacientes adultos con SMF presentan dilatación de la raíz aórtica mediante ecocardiografía (11). La dilatación de la raíz aórtica suele ser simétrica y limitarse a la raíz aórtica (aneurisma en forma de Erlenmeyer), al menos al principio de la progresión de la enfermedad (1,6). Además del diagnóstico, el grado de dilatación de la raíz aórtica también aporta información pronóstica sobre el riesgo de disección aórtica (1,2,3,6).

En relación con la disección aórtica, el SMF se encuentra en el 50% de los pacientes con disección aórtica menores de 40 años, y solo en el 2% de los individuos mayores con disección aórtica (2,8). La disección aórtica tipo A de Stanford se produce cuando hay un desgarramiento en la túnica íntima de la aorta, por encima de la raíz aórtica; la sangre entra en la pared y se extiende hasta la túnica media de la aorta, estableciéndose el flujo sanguíneo a través de un falso lumen en la pared aórtica (6). En la mayoría de los casos, la disección progresa en dirección anterógrada y afecta al arco aórtico y los segmentos distales o retrógradamente, lo cual afecta la válvula aórtica, las arterias coronarias y puede ocasionar un taponamiento pericárdico potencialmente letal (2,6). Los factores de riesgo de disección aórtica en el SMF incluyen un diámetro de la aorta superior >5 cm, una progresión rápida de la dilatación (>0,5 cm al año), antecedentes familiares de disección y regurgitación aórtica de moderada a grave (2,6,11). Por lo tanto, el diámetro mayor de la aorta ascendente, independientemente de si se encuentra en la raíz o en la aorta ascendente, se utiliza para determinar el momento de la reparación profiláctica del aneurisma y así prevenir una disección aórtica aguda de tipo A (1,2,3,10,11).

El SMF también se asocia con otras complicaciones cardíacas. El estiramiento del anillo de la válvula aórtica debido al agrandamiento de la raíz puede dar lugar a una mala coaptación de las valvas y generar la insuficiencia aórtica, que suele ser tardía en el SMF (6). El riesgo de insuficiencia se correlaciona con el diámetro aórtico; es infrecuente cuando este es <40 mm, y casi siempre se encuentra con diámetro >60 mm (1,2). Con la introducción de las técnicas de sustitución valvular de la raíz aórtica, la insuficiencia de la válvula aórtica se ha convertido en una característica importante a tener en cuenta a la hora de definir el umbral para la cirugía profiláctica (2,5). El prolapso de la válvula mitral (PVM) y la insuficiencia de la válvula mitral son complicaciones establecidas en pacientes con SMF (1,2,6). La prevalencia del prolapso de la válvula mitral en adultos con SMF se estima entre el 40 y el 68%, frente al 1-2% en la población general (1,2,6). El PVM está presente en aproximadamente el 32-38% de los niños con SMF (<18 años de edad) y la prevalencia aumenta con la edad (2,11). La insuficiencia cardíaca es la causa de muerte en el 5-30% de los pacientes con SMF (2).

Las causas subyacentes son una enfermedad valvular grave y miocardiopatía (2,6). La prevalencia notificada de “miocardiopatía de Marfan” oscila entre el 3% y el 68% en diferentes series (6).

Las anomalías musculoesqueléticas suelen ser el primer hallazgo que hace sospechar un SMF; el fenotipo clásico del SMF incluye un crecimiento exagerado de los huesos largos acompañado de escoliosis, deformidades de la pared torácica (pectus carinatum o pectus excavatum) y un aumento de la laxitud articular (1,10). Con frecuencia se observan dedos anormalmente largos, también conocidos como aracnodactilia (10). Un signo de la muñeca positivo se produce cuando el pulgar contralateral se superpone a toda la uña del meñique al agarrar la muñeca opuesta (1,6,10). El signo del pulgar es positivo cuando toda la falange distal del pulgar cerrado sobresale del borde cubital de la mano (6,10). La afectación en este sistema conforma el fenotipo marfanoide, conformado por aracnodactilia, aumento del segmento corporal inferior sobre el superior y facies típica, con una cabeza más larga que ancha (dolicocefalia), fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, maloclusión del maxilar o la mandíbula (retrognatia), paladar alto e hipoplasia malar (1,2,6).

La manifestación ocular más frecuente del SMF es la subluxación del cristalino (ectopia lentis), que se da en alrededor del 60% de los casos (1,2,10). Otros hallazgos incluyen miopía precoz y grave, desprendimiento de retina, catarata o glaucoma de aparición precoz (2). Otras alteraciones sistémicas incluyen ectasia dural en el 60-90% de los casos, con inflamación del saco dural en la columna lumbar y sacra (1,2,6). La afectación pulmonar puede deberse a una deformación grave del esternón o la columna vertebral, lo que provoca un defecto ventilatorio restrictivo; también pueden presentar neumotórax espontáneo secundario a ruptura de bulas (1,2). Por último, las estrías cutáneas y las hernias inguinales son frecuentes tanto al nacer como en la adolescencia, estas últimas con un alto riesgo de recidiva tras la cirugía (1,2).

## DIAGNÓSTICO

Dado el carácter progresivo y potencialmente mortal de las manifestaciones clínicas del SMF, el diagnóstico precoz es de suma importancia (2,11). El SMF se diagnostica utilizando los criterios de Ghent revisados en 2010 (Tabla 1 y 2). Están basados en la presencia o ausencia de antecedentes familiares, la exploración física, diagnóstico por imagen de la aorta y, en algunos casos, evaluaciones genéticas (11,12).

La nosología de Ghent de 1996 incluía manifestaciones mayores y menores que afectan a distintos sistemas, así como antecedentes familiares y genéticos (1,2,12). Sin embargo, estos criterios tenían algunas limitaciones, por lo que en 2010 se publicó una versión revisada (2,12). Estos nuevos criterios se diseñaron para permitir un diagnóstico precoz, evitar diagnósticos ambiguos y facilitar el seguimiento y la monitorización de los pacientes diagnosticados de la enfermedad (2,11,12). La nosología de Ghent revisada da más importancia a la dilatación/disección de la raíz aórtica y a la ectopia lentis como características clínicas cardinales del SMF y a la evaluación de mutaciones en FBN1 (2,11,12).

**Tabla 1.** Criterios de Ghent revisados para el diagnóstico del síndrome de Marfan (10,11,12)

<b>Criterios</b>
<p>Ausencia de antecedentes familiares de síndrome de Marfan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterio aórtico (DA <math>Z \geq 2</math>) y ectopia lentis</li> <li>• Criterio aórtico (DA <math>Z \geq 2</math>) y una mutación causal de FBN1</li> <li>• Criterio aórtico (DA <math>Z \geq 2</math>) y una puntuación sistémica <math>\geq 7</math></li> <li>• Ectopia lentis y una mutación causal de FBN1 que se haya identificado en un individuo con aneurisma aórtico</li> </ul>
<p>En presencia de antecedentes familiares de SMF (definidos por presencia de los criterios anteriores en un pariente de primer o segundo grado):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ectopia lentis</li> <li>• Puntuación sistémica <math>\geq 7</math> puntos</li> <li>• Criterio aórtico (DA <math>Z \geq 2</math>) mayor a 20 años, <math>Z \geq 3</math> menor a 20 años)</li> </ul>
<p>DA = diámetro aórtico en los senos de Valsalva con la puntuación Z indicada o disección de la raíz aórtica; FBN1 = gen de la fibrilina-1.</p> <p><sup>a</sup> Como se describe en Tabla 2.</p>

**Tabla 2.** Sistema de puntuación sistémica para el diagnóstico del síndrome de Marfan (10,11,12)

<b>Características</b>	<b>Puntuación máxima</b>
Deformidades de la muñeca y el pulgar Signo de la muñeca y del pulgar: (3) Signo de la muñeca o del pulgar: (1)	3
Deformidad torácica Pectus carinatum: (2) Pectus excavatum o asimetría torácica: (1)	2
Deformidad del pie Deformidad del retropié: (2) Pie plano: (1)	2
Deformidad de la columna vertebral Escoliosis o cifosis toracolumbar: (1)	1
Rasgos faciales Al menos 3 de los 5 rasgos siguientes: dolicocefalia [índice cefálico reducido o relación anchura/longitud de la cabeza], enoftalmos, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, hipoplasia malar, retrognatia)	1
Protrusión acetabular	2
Reducción de la relación segmento superior/segmento inferior + aumento de la relación del brazo/altura + ausencia de escoliosis grave	1

Extensión reducida del codo ( $\leq 170^\circ$ con extensión completa)	1
Prolapso de la válvula mitral	1
Miopía > 3 dioptrías	1
Neumotórax	2
Ectasia dural	2
Estrías cutáneas	1
Puntuación máxima • Afectación sistémica importante	20

## Diagnósticos diferenciales

La evaluación inicial de un caso sospechoso de SMF debe incluir los antecedentes personales y familiares, una exploración física completa y evaluaciones para determinar la presencia de criterios diagnósticos (2). Según Isselbacher et al. en las guías de la ACC/ AHA 2022, en pacientes con sospecha de síndrome de Marfan, se recomienda una ecocardiografía transtorácica (ETT) en el momento del diagnóstico inicial [la proyección de elección es el eje largo de la ventana paraesternal (1)] para determinar los diámetros de la raíz aórtica y la aorta ascendente. El diámetro de la raíz debe corregirse en función de la edad y la superficie corporal (SC) e interpretarse según la puntuación Z (1,2) y 6 meses después, para determinar la tasa de crecimiento aórtico; si los diámetros aórticos son estables, se recomienda una ETT de vigilancia anual. Si la raíz aórtica, la aorta ascendente o ambas no se visualizan adecuadamente en la ETT, se recomienda una TC o RM de la aorta torácica (3). En adultos con SMF, tras la ETT inicial, es razonable realizar una TC o RM de la aorta torácica para confirmar los diámetros aórticos y evaluar el resto de la aorta torácica (1,2,3,11).

La evaluación de los sistemas ocular, esquelético y otros se lleva a cabo mediante métodos específicos. No todos los pacientes con sospecha de SMF requieren una evaluación genética, dado el costo y las posibles limitaciones (1,11). Como se mencionó anteriormente, más del 90% de los pacientes con SMF tienen una mutación identificable en FBN1 (1,3,4,5). Incluso en presencia de una mutación FBN1, el diagnóstico de SMF requiere el cumplimiento de criterios diagnósticos clínicos (1,2,11).

## Tratamiento

El tratamiento médico estándar para la prevención de las complicaciones aórticas en el SMF son los  $\beta$ -betabloqueadores (1,2,3,4,13). Los efectos beneficiosos de los  $\beta$ -betabloqueadores se atribuyen a la reducción de la frecuencia cardíaca y de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, lo que reduce el estrés hemodinámico sobre la pared aórtica (2,3,14). En consecuencia, se disminuye la rigidez aórtica, la dilatación de la raíz y el riesgo de disección aórtica y otras complicaciones cardiovasculares, como la insuficiencia aórtica y la necesidad de cirugía, lo que mejora la supervivencia (2,14). El tratamiento con  $\beta$ -bloqueadores debe graduarse de forma que la frecuencia cardíaca tras el ejercicio sea  $< 100$  lpm en personas mayores de 5 años (1,2). Estos fármacos deben prescribirse a todos los pacientes con SMF, incluidos los que tienen un diámetro de la raíz aórtica  $< 4$  cm y los niños (1,2).

Más recientemente, los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) también han demostrado su eficacia en el SMF (1,2,3). Múltiples ensayos han comparado la adición de un ARA II al tratamiento con  $\beta$ -bloqueadores en estos pacientes; en 2 estudios, al agregar un ARA II (losartán) se produjo una reducción

de las tasas de crecimiento de la raíz aórtica durante un seguimiento de 3 a 5 años, y un metaanálisis confirmó unas tasas de crecimiento aórtico más lentas con el tratamiento combinado (1,2,3). Por lo tanto, según Isselbacher et al. en las guías de la ACC/ AHA 2022, actualmente se recomienda el tratamiento con  $\beta$ -bloqueadores o un ARA II, en condiciones de máxima tolerancia (a menos que esté contraindicado) para reducir la tasa de dilatación aórtica (3).

Además, se recomienda a los pacientes con SMF que eviten fumar, que mantengan presiones arteriales por debajo de 120/80 mmHg y que deben evitar participar en deportes que impliquen un esfuerzo físico intenso o con probabilidad de contacto corporal significativo (1,2,14). Sin embargo, los pacientes deben realizar actividad física de baja y moderada intensidad, si no presentan ninguno de los siguientes criterios: dilatación de la raíz aórtica (puntuación Z > 2, o diámetro aórtico > 40 mm, o > 2 desviaciones estándar de la media en relación con el área de superficie corporal en niños o adolescentes < 15 años); regurgitación mitral de moderada a grave; disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección < 40%); o antecedentes familiares de disección aórtica con un diámetro aórtico < 50 mm. (1,2,11,14).

## Manejo quirúrgico

### Aneurismas de aorta ascendente

El aneurisma de aorta ascendente inicia con la dilatación de los senos de valsalva que modifica la coaptación de los velos aórticos, esto inicialmente no tiene impacto sobre la competencia de la válvula aórtica. Sin embargo, dicha dilatación puede afectar la unión sinotubular y/o el anillo aórtico, pudiendo ocasionar algún grado de insuficiencia aórtica, en pacientes con válvulas previamente normales (15,16). Los pacientes con aneurisma de aorta ascendente suelen ser asintomáticos y la indicación para el tratamiento es el crecimiento acelerado del diámetro de la dilatación, ya que este es un sitio predisponente para disección o ruptura aórtica, como se mencionó anteriormente (15).

Se debe realizar el reemplazo profiláctico de aorta ascendente en pacientes con SMF cuando el diámetro alcanza los 5,0 cm, menos de 5,0 cm si se evidencia un crecimiento rápido definido como mayor de 0,5 cm/año y ante la presencia de antecedentes familiares de disección aórtica o insuficiencia aórtica significativa. También en pacientes con diámetro mayor o igual a 4,5 cm que van a ser sometidos a cirugía cardíaca por otra causa y es razonable considerar la intervención en aquellos pacientes en que la relación máxima entre el área de la raíz aórtica transversal (cm<sup>2</sup>) y la altura del paciente (m) es mayor o igual a una relación de 10 (3,17). El procedimiento quirúrgico más utilizado a través de los años fue descrito en 1968 por Bentall y De Bono, consiste en reemplazar la aorta ascendente aneurismática junto con la válvula aórtica por una prótesis mecánica (conducto de injerto de Dacron), lo que condiciona al paciente a requerir anticoagulación durante toda su vida (16). Una opción quirúrgica alternativa en pacientes con aneurisma de aorta ascendente y cúspides aórticas normales son las operaciones de preservación de la válvula aórtica. Las dos técnicas principales descritas son la técnica de remodelado descrita por Yacoub y la técnica de reimplante descrita por David. La técnica de David consigue una mayor estabilización de todos los componentes de la raíz de la aorta, incluido el anillo valvular, por lo que actualmente se considera la técnica de elección (16,15,18,19).

El tratamiento quirúrgico, mediante preservación valvular aórtica, es sumamente atractivo en pacientes con aneurismas de la aorta ascendente, en quienes el proceso de la enfermedad se encuentra en estrecha relación con la medida de la pared aórtica y existe la posibilidad de preservar la válvula nativa durante periodos prolongados a pesar de las anomalías histológicas que poseen los pacientes con SMF y de esta manera evitar la necesidad de anticoagulación (20). Esto incluye la cirugía de reimplantación David, que consiste en suturar la parte proximal de la prótesis sobre la zona externa del anillo aórtico, fijándolo con el fin de evitar recurrencia de insuficiencia valvular por dilatación y posteriormente se reimplanta el remanente de la válvula nativa dentro de la prótesis. Han surgido varias modificaciones de la técnica, hasta la última, denominada David V, que trata de simular la morfología sinusal de los senos de valsalva mediante prótesis rectas. A

diferencia de la técnica de remodelado Yacoub que consiste en sustituir la porción de los senos de valsalva suturando la prótesis al remanente de aorta, en este caso no se estabiliza al anillo aórtico. Actualmente existe la modificación de esta técnica con refuerzo el anillo para prevenir la futura dilatación de este (20). Como se mencionó anteriormente, la técnica de David se emplea en válvulas normales, sin embargo, en centros experimentados puede realizarse en pacientes con válvula aórtica bicúspide o con regurgitación aórtica. Esta técnica es la que ha demostrado mejores resultados en cuanto a durabilidad debido a que evita que el anillo aórtico se dilate al estar soportado por el injerto de Dacron (16).

David et al. (19) describen resultados excelentes, con un 94% de los pacientes sin datos de insuficiencia aórtica moderada o severa, y una supervivencia del 92% a los 10 años. Kallenbach et al. (21) publican su serie de 284 pacientes, con una media de seguimiento de 41 meses. El 96% de los pacientes mantenían buena clase funcional y la tasa de recuperación fue del 5%. Svensson et al. (22), estudiaron 129 pacientes sometidos al procedimiento de David o alguna de sus modificaciones en un periodo de 7 años y registraron una supervivencia del 99% a los 5 años, además, únicamente un 3% requirieron reemplazo valvular tardío secundario a insuficiencia aórtica. Dentro de la evidencia más reciente se destaca el estudio de Elbatarny y David et al. (18) en el cual estudiaron durante dos décadas 194 pacientes que fueron sometidos a reemplazo de la raíz aórtica. De estos, se obtuvo una cohorte de 68 pacientes (44 que se les realizó reimplantación y 24 remodelación). En este estudio la reimplantación de la válvula aórtica se asoció con un menor riesgo de operación de la válvula aórtica y desarrollo de insuficiencia aórtica tardía en comparación con la remodelación sin anuloplastia circunferencial.

## CONCLUSIÓN

El síndrome de Marfan ha presentado grandes avances en los últimos años, desde los primeros indicios de un trastorno hereditario, pasando por el descubrimiento del gen responsable, hasta los avances en el entendimiento de la fisiopatología y culminando con nuevas opciones terapéuticas evaluadas en estudios clínicos. Estos avances han permitido realizar diagnósticos tempranos, iniciar tratamiento precoz y profiláctico, junto a valoraciones interdisciplinarias, causando un impacto en la expectativa y calidad de vida a través de los años. Con respecto a las complicaciones cardiovasculares, las cuales presentan mayor morbimortalidad, el aneurisma de la raíz aórtica es el de mayor relevancia, debido a que es un sitio que predispone a disección y ruptura aórtica. Por lo tanto, estos pacientes deben tener un adecuado manejo médico y la cirugía profiláctica, idealmente cuando el diámetro de la raíz alcanza los 5,0cm, momento en el cual la válvula nativa del paciente usualmente es normal. Actualmente existen técnicas quirúrgicas atractivas que reemplazan la raíz aórtica pero preservan la válvula del paciente con el fin de no tener que sustituirla y evitar la anticoagulación por el resto de su vida.

## Declaración Conflicto de Interés

Los autores declaran que no hubo conflictos de interés.

## Declaración de Financiamiento

Los autores declaran que no hubo financiamiento por terceros.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zeigler S, Sloan B, Jones J. The Pathophysiology and Pathogenesis of Marfan Syndrome. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2021; 1384: 185-206. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8915437/>
2. Gomes S, Almeida A. Marfan syndrome revisited: From genetics to clinical practice. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2020; 39(4):215-226. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32439107/>

3. Isselbacher EM, Preventza O, Black JH 3rd, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, Braverman AC, Bray BE, Brown-Zimmerman MM, Chen EP, Collins TJ, DeAnda A Jr, Fanola CL, Girardi LN, Hicks CW, Hui DS, Jones WS, Kalahasti V, Kim KM, Milewicz DM, Oderich GS, Ogbechie L, Promes SB, Ross EG, Schermerhorn ML, Times SS, Tseng EE, Wang GJ, Woo YJ. 2022 ACC/ AHA guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022. Disponible en: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2022.08.004>
4. Isekame Y, Gati S, Aragon-Martin JA, Bastiaenen R, Kondapally Seshasai SR, Child A. Cardiovascular management of adults with marfan syndrome. *Eur Cardiol [Internet]*. 2016;11(2):102-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15420/ecr/2016:19:2>
5. Pyeritz RE. Recent progress in understanding the natural and clinical histories of the Marfan syndrome. *Trends Cardiovasc Med [Internet]*. 2016; 26: 423-428. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1050173816000098?via%3Dihub>
6. Milewicz DM, Braverman AC, De Baker J, Morris SA, Boileau C, Maumenee IH, Jondeau G, Evangelista A, Pyeritz RE. Marfan Syndrome. *Nat Rev Dis Primers [Internet]*. 2022; 7 (1):64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34475413/>
7. Jones JA, Ikonomidis JS. The Pathogenesis of Aortopathy in Marfan Syndrome and Related Diseases. *Curr Cardiol Rep [Internet]* 2010; 12(2): 99-107. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4426861/>
8. Bossone E, Eagle KA. Epidemiology and management of aortic disease. *Nature Reviews Cardiology [Internet]*. 2020 Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-00472-6>
9. Dietz H, Loeys B, Carta L, Ramirez F. Recent progress towards a molecular understanding of Marfan syndrome. *Am J Med Genetic*. 2005; 139C: 4-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajmg.c.30068>
10. Bitterman AD, Sponseller PD. Marfan syndrome: A Clinical Update. *J Am Acad Orthop Surg [Internet]*. 2017;25: 603-609. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28837453/>
11. Wright MJ, Connolly HM. Genetics, clinical features, and diagnosis of Marfan syndrome and related disorders, en UptoDate. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate [https://www.uptodate.com/contents/genetics-clinical-features-and-diagnosis-of-marfan-syndrome-and-related-disorders?search=marfan%20syndrome&source=search\\_result&selectedTitle=1-150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/genetics-clinical-features-and-diagnosis-of-marfan-syndrome-and-related-disorders?search=marfan%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1)
12. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47:476. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20591885/>
13. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. Guía ESC 2014 sobre diagnóstico y tratamiento de la patología de la aorta. *Rev Esp Cardiol*. 2015; 68(3): 242.e1-e69. Disponible en: <https://www.revespcardiolo.org/es-guia-esc-2014-sobre-diagnostico-articulo-S0300893215000081>
14. Braverman AC, Harris KM, Kovacs RJ, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 7: Aortic Diseases, Including Marfan Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 1;66(21):2398-2405. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26542664/>

15. David TE. Surgical treatment of ascending aorta and aortic root aneurysms. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2010; 52 (5): 438-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2009.12.005>
16. Forteza A, Bellot R, Centeno J, López MJ, Pérez E, Cortina J. Cirugía de preservación valvular aórtica en los aneurismas de la raíz aórtica en el síndrome de Marfan. *Cir cardiovasc* [Internet]. 2010;17(4):363-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134009610700875>
17. Mastrobuoni S, Tamer S, Navarra E, de Kerchove L, El Khoury G. Aortic valve repair in patients with Marfan syndrome-the “Brussels approach”. *Ann Cardiothorac Surg* [Internet]. 2017;6(6):704-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/acs.2017.10.01>
18. Elbatarny M, David T, David CM, Chung JC, Lafreniere-Roula M, Ouzounian M. Improved outcomes of reimplantation vs remodeling in Marfan syndrome: A propensity-matched study. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2022 ;S0003-4975 (22) 00942-0. Disponible en: [https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(22\)00942-0/pdf](https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(22)00942-0/pdf)
19. David TE, Feindel CM, Webb GD, Colman JM, Armstrong S, Maganti M. Aortic valve preservation in patients with aortic root aneurysm: results of the reimplantation technique. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2007;83(2):S732-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003497506021473>
20. Hornero F. Técnicas de preservación de válvula aórtica. *Cir cardiovasc* [Internet]. 2015 ;22(4):200-7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-cardiovascular-358-articulo-tecnicas-preservacion-valvula-aortica-S1134009614001612>
21. Kallenbach K, Baraki H, Khaladj N, Kamiya H, Hagl C, Haverich A, et al. Aortic valve-sparing operation in Marfan syndrome: what do we know after a decade? *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2007;83(2):S764-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.10.097>
22. Svensson LG, Cooper M, Batizy LH, Nowicki ER. Simplified David reimplantation with reduction of annular size and creation of artificial sinuses. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:1443-7. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.01.058>