

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ENFERMEDAD AÓRTICA EN EL SÍNDROME DE MARFÁN

MEDICAL TREATMENT OF AORTIC DISEASE IN MARFAN SYNDROME

Gloriana Villalobos Alvarado ¹ Alina Castillo Jiménez ² Sofía Gallo Durán ³

1.Médico general Soluciones Efectivas, San José Costarica

2 y 3 .Médico general, Trabajador independiente San José Costa Rica

Contactos: glory.16@hotmail.com alcaji5@gmail.com sgallod@gmail.com

RESUMEN

El Síndrome de Marfán es una patología autosómica dominante que afecta predominantemente el sistema cardiovascular, sin embargo, también afecta otros órganos y sistemas, como el músculo esquelético, el sistema pulmonar y la visión. Existe una mutación en el gen FBN-1 que codifica la proteína fibrilina 1, la cual genera una disfunción en la contractilidad de la célula muscular y disminución en la fuerza tensil del tejido aórtico principalmente, afectando la función e integridad normal de las paredes de los vasos sanguíneos. Es por esta razón que la enfermedad aórtica es la complicación más frecuente y mortal en los pacientes con Síndrome de Marfán, principalmente causado por el aneurisma y disección de aorta, que usualmente ocurre en la zona ascendente de la misma. Otras complicaciones cardiovasculares son las valvulopatías, como la válvula aórtica bicúspide, que es el defecto cardíaco congénito más frecuente, la insuficiencia cardíaca en niños y niñas con enfermedad rápidamente progresiva y la hipertensión arterial, que se presenta mayormente en la adultez.

La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo para presentar un evento aórtico en una persona con esta patología, ya que la dilatación de la raíz de la aorta es progresiva, por lo que el uso de antihipertensivos ha sido de gran importancia en los y las pacientes, principalmente los beta bloqueadores y antagonistas del receptor de angiotensina II.

El objetivo del uso de estos medicamentos es disminuir el riesgo de progresión de dilatación de la raíz de la aorta, evitando la formación de aneurismas y disección de aorta, al disminuir la presión arterial sistémica y al controlar el inotropismo cardíaco.

Palabras clave: dieta, consumo de grasa, enfermedad coronaria, vino, taninos.

ABSTRACT

Marfan Syndrome is an autosomal dominant disease that predominantly affects the cardiovascular system, however, it also affects other systems, such as the skeletal muscle, the pulmonary system, and vision. Marfan Syndrome is caused by a mutation in the FBN-1 gene that encodes the fibrillin 1 protein, which generates a dysfunction in the contractility of the muscle cell and a decrease in the tensile strength of the aortic tissue, affecting the normal function and integrity of the walls of the blood vessels. It is for this reason that aortic disease is the most frequent and fatal complication in patients with Marfan Syndrome, mainly caused by the aneurysm and

Cómo citar:

Villalobos Alvarado, G., Castillo Jiménez, A., & Gallo Durán, S. (2021). Tratamiento médico de la enfermedad aórtica en el síndrome de Marfán. Revista Ciencia Y Salud, 5(1), Pág. 19-26.

Recibido: 06/nov/2020

Aceptado: 14/ene/2021

Publicado: 15/feb/2021



dissection of the aorta, which usually occurs in the ascending zone of the same. Other cardiovascular complications include valvular heart disease, such as the bicuspid aortic valve (the most common congenital heart defect), high blood pressure (which occurs mostly in adulthood), and in cases of rapidly progressive Marfan Syndrome, heart failure in boys and girls. Arterial hypertension is the main risk factor for presenting an aortic event in a person with this pathology, since the dilation of the aortic root is progressive, the use of antihypertensive drugs has been of great importance in patients with Marfan Syndrome, mainly beta blockers and angiotensin II receptor antagonists. The objective of the use of these drugs is to reduce the risk of progression of aortic root dilation, avoiding the formation of aneurysms and dissection of the aorta, by lowering systemic blood pressure and by controlling cardiac inotropism.

Keywords: Marfan syndrome, aneurysm, FBN1 protein, human, aortic rupture, anti-hypertensive agents

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Marfán (SM) es una patología autosómica dominante que afecta el tejido conectivo, con múltiples manifestaciones musculoesqueléticas, principalmente en el sistema cardiovascular (1, 2). Se caracteriza por una mutación en el gen FBN-1, que codifica la proteína fibrilina 1, la cual actúa como apoyo estructural y no estructural en el tejido conectivo elástico en el cuerpo. Por tanto, genera una disfunción en la contractilidad de la célula muscular y disminución en la fuerza tensil del sistema cardiovascular principalmente (3,1).

La enfermedad aórtica es la morbilidad más frecuente en los pacientes con SM, entre ellos la formación de aneurismas y disección de aorta, principalmente en la zona ascendente, causantes de la mayoría de las complicaciones y causas de muerte (3, 4).

Inicialmente la cirugía de reparación de aorta era el único tratamiento con evidencia, sin embargo, actualmente se utilizan medicamentos como los beta bloqueadores (BB) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II), que han controlado el avance de la enfermedad aórtica, principalmente aneurismas y han disminuido el riesgo de disección de aorta, debido a que disminuyen las resistencias vasculares periféricas y por ende la presión arterial sistémica, además de lograr un control inotrópico del corazón (4). El primer estudio publicado por Shores, et al. (1984), demostró que al utilizar propranolol, los pacientes con SM tuvieron menos eventos aórticos y menor progresión del crecimiento de los aneurismas, como resultado de la disminución de la presión arterial sistémica, medida por medio de ultrasonido doppler (2).

Posteriormente, los beta bloqueadores, principalmente el propranolol se utilizaron como medicamento preventivo de primera línea para la enfermedad aórtica en SM. Sin embargo, en el 2008, un estudio realizado en 18 pacientes pediátricos con SM con dilatación progresiva de la raíz de la aorta, en tratamiento con un BB, demostró que el avance de la dilatación aórtica había disminuido posterior a la adición de un ARA-II (losartán) por un período de 1 a 4 años (2, 3).

El objetivo del artículo es exponer la evidencia que existe sobre el uso de medicamentos antihipertensivos para disminuir el riesgo de enfermedad aórtica y mortalidad en pacientes con SM, además de la importancia de reconocer y estudiar un paciente con sospecha de esta patología.

MÉTODOS Y METODOLOGÍA

La metodología utilizada en la revisión bibliográfica consistió en la utilización de los buscadores PUBMED, Google Scholar, Cochrane Library, Scielo, Jaypee Digital, MEDLINE, Clinical Key, Scopus, EBSCO, Ovid; se revisaron las bases de datos para la búsqueda de artículos sobre el tema de interés. Se analizaron publicaciones sobre el tratamiento de enfermedad cardiovascular en el síndrome de Marfán, resultados obtenidos al usar las palabras claves tales como: Síndrome de Marfán, aneurisma, proteína FBN1, ruptura aórtica, agen-

tes antihipertensivos. Los criterios de inclusión que se utilizaron al realizar la búsqueda fueron artículos entre los años 2012-2020, en idioma inglés y español, documentación en humanos, relacionados con ciencias de la salud, departamentos de cardiología, cirugía cardiotorácica, salud pública, medicina general. Se excluyeron artículos no relacionados con síndrome de marfán, obteniéndose un total de 16, a partir de los cuales se recopiló, revisó y organizó la información contenida en el presente artículo.

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Marfán es una patología hereditaria autosómica dominante, que afecta el tejido conectivo principalmente del sistema cardiovascular y musculoesquelético, con una incidencia mundial de 1 en 3000-5000 individuos. La clínica puede presentarse de manera leve en el período neonatal, hasta enfermedad severa rápidamente progresiva (5, 6).

GENÉTICA

El síndrome de Marfán es principalmente una condición hereditaria autosómica dominante, sin embargo, se han reportado casos de mutaciones en el gen de la fibrilina 1 (FBN1) de manera recesiva. Un 25% de los pacientes con SM presentan mutación de nuevo (5, 6, 7).

La mutación del gen FBN1 se localiza en el cromosoma 15q-21.1. La fibrilina 1 es un componente importante de los tejidos elásticos y no elásticos, y es la proteína que contribuye en la formación de las fibras elásticas en el tejido extracelular (6).

Existen más de 1800 reportes de mutaciones en el gen FBN1, sin embargo, la mayoría no tienen correlación fenotipo-genotipo. Las mutaciones entre los exones 24 y 32, se asocian con casos severos de SM rápidamente progresivo (5, 8). El 10% de los pacientes con SM con fenotipo típico de la enfermedad no presentan mutación en FBN1, pero se ha evidenciado mutación en el gen del receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 y 2 (TGFBRI/ TGFB2) (6, 8). La mutación en los genes TGFB1 y 2 se asocian con fenotipo del SM. Los pacientes con algunas de las mutaciones anteriores presentan clínica sugestiva de SM, el cual es más específico si existe historia familiar, sin embargo, es importante hacer diagnóstico diferencial con los síndromes de Loey-Dietz (SLD) y aneurisma de aorta torácica familiar (AATF), ya que las tres patologías clínicamente son similares (5).

La severidad de la enfermedad es impredecible en el o la paciente que presenta mutación en algunos de los genes para SM, diagnosticado en el período prenatal (5, 8).

La importancia de la identificación de la mutación en el gen FBN1 radica en las decisiones posteriores a tomar, para un manejo y seguimiento más adecuado del paciente.

FISIOPATOGENIA

El defecto en la glicoproteína FBN1 provoca disminución en la función e integridad de las paredes normales de los vasos sanguíneos. Inicialmente los cambios ocurren en la elasticidad de la capa media de los vasos arteriales, donde disminuye la distensibilidad y aumenta la rigidez. Como consecuencia, las arterias son más débiles, por lo que hay mayor riesgo de dilatación, principalmente en la raíz de la aorta y posteriormente se extiende hacia la aorta ascendente (9).

La hipertensión arterial sistémica y la debilidad en la pared vascular arterial son los mecanismos más importantes que conllevan a disección y ruptura, que son las complicaciones más usuales y mortales en el SM (Tabla 1) (3, 4, 9).

Histológicamente se observa fragmentación de la lámina elástica de la arteria, necrosis quística medial (degeneración medial), acumulación excesiva de colágeno (fibrosis vascular) y pérdida de células del músculo liso (5, 10).

Tabla 1. Manifestaciones y complicaciones clínicas cardiovasculares

Enfermedad aórtica	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de la raíz de la aorta. - Dilatación y aneurisma de la raíz de la aorta (presente en 50% de los niños y en edad adulta en un 60-80%). - Regurgitación aórtica. - Disección de aorta, puede ser desde el ostium coronario hasta toda la longitud de la aorta (50% antes de los 40 años). - Dilatación y aneurisma en la aorta torácica y/o abdominal (menos frecuente).
Enfermedad cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> - Defecto cardíaco congénito más común: válvula aórtica bicúspide. - Prolapso de la válvula mitral (40-54%, frecuencia aumenta con la edad y en mujeres). - Prolapso de la válvula tricúspide (menos frecuente). - Insuficiencia cardíaca por prolapso de la válvula mitral, en niños y niñas con SM rápidamente progresivo.

Tabla basada en las referencias: Hartog, A; Wright M; Milewicz D; Ewans L; Sánchez Martínez R. (4, 5, 10, 11, 12).

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico del SM se utilizan los Criterios de Ghent (Tabla 2), que hace énfasis en la dilatación/disección de la raíz de la aorta y en ectopia lentis como criterios cardinales diagnósticos, además en la confirmación de la mutación de FBN1.

Tabla 2. Criterios diagnósticos para SM	
<p>1. En ausencia de historia familiar de SM.</p> <p>- La presencia de un criterio hace el diagnóstico.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Criterio aórtico (diámetro aórtico $Z \geq 2$ o disección de la raíz de la aorta) y ectopia lentis. - Criterio aórtico y mutación en el gen FBN1. - Criterio aórtico y score sistémico ≥ 7. - Ectopia lentis y mutación en el gen FBN1 en un paciente con aneurisma de aorta.

<p>2. En presencia de un familiar con SM. - La presencia de un criterio hace el diagnóstico.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ectopia lentis. - Score sistémico ≥ 7. - Criterio aórtico (diámetro aórtico $Z \geq 2$ en mayores de 20 años de edad, $Z \geq 3$ en menores de 20 años de edad o disección de la raíz de la aorta).
<p>3. Score sistémico. - Puntaje ≥ 7 indica compromiso sistémico mayor.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Signo de la muñeca y del pulgar: 3 puntos (pts). Si solo tiene un signo: 1 punto (pto). - Pectus carinatum: 2 pts. - Pectus excavatum o asimetría del tórax: 1 pto. - Desplazamiento del maléolo medial: 2 pts. - Pie plano: 1 pto. - Neumotórax: 2 pts. - Ectasia dural: 2 pts. - Protusión acetabular: 2 pts. - Relación segmento superior/inferior del cuerpo disminuido y relación longitud brazo/altura aumentada, sin escoliosis severa: 1 pto. - Escoliosis o cifosis toracolumbar: 1 pto. - Extensión reducida de codos (≤ 170 grados en extensión total): 1 pto. - Características faciales (al menos 3): dolicocefalia, enoftalmos, fisura palpebral inclinada hacia abajo, hipoplasia malar, retrognatia: 1 pto. - Estrías cutáneas: 1 pto. - Miopía > 3 dioptrías: 1 pto. - Prolapso de la válvula mitral: 1 pto.

Tabla basada en las referencias: Hartog, A; Wright M; Sánchez Martínez R; Lindsay M. (4, 5, 12, 13).

MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El principal factor de riesgo para enfermedad aórtica es la hipertensión arterial sistémica, aumentando el riesgo de aneurismas y disección de aorta (10).

La dilatación de la raíz de la aorta es progresiva y la disección de aorta es la complicación con mayor mortalidad del SM, que incluso puede ser la primera presentación clínica en algunos pacientes.

El objetivo del tratamiento cardiovascular es prevenir la disección de aorta al disminuir la progresión de la dilatación arterial con medicamentos, principalmente de uso como agentes antihipertensivos y cambios en el estilo de vida: evitar ejercicios de alto impacto o levantamiento de grandes pesos (11). A pesar de que existen varios tipos de medicamentos antihipertensivos, los que tienen mayor evidencia clínica en pacientes con SM y enfermedad cardiovascular son los betabloqueadores y los antagonistas del receptor de angiotensina II (13).

- Uso de beta bloqueadores: los BB enlentecen la dilatación de la raíz de la aorta y disminuyen los eventos cardiovasculares, debido a su función inotrópica y cronotrópica negativa, además de mejorar las propiedades elásticas de la aorta. (12, 13, 14). La eficacia del uso de un BB depende de la habilidad del medicamento de disminuir el impacto mecánico sobre la pared de la aorta, al disminuir la fuerza ejercida en el

momento de la eyección del ventrículo izquierdo y la frecuencia cardíaca. Debido a este mecanismo, múltiples estudios han demostrado que el uso de BB enlentecen la progresión de la dilatación de la raíz de la aorta (3, 14).

El propranolol fue el primer BB que se utilizó como tratamiento para disminuir el riesgo cardiovascular en pacientes con SM y también fue el primero en demostrar disminución en la dilatación aórtica. Actualmente, se utilizan también el atenolol o metoprolol, y en mujeres embarazadas labetalol o metoprolol (9). La dosis debe ajustarse hasta mantener una frecuencia cardíaca máxima post ejercicio en <100 latidos/minuto (lpm) en adultos y <110 lpm en niños y niñas (15). La Asociación Americana del Corazón considera los BB como tratamiento estándar para los pacientes adultos con SM (1).

Es importante tomar en cuenta los efectos secundarios del uso crónico de este tipo de medicamento como lo son: bradiarritmias, broncoespasmo en pacientes asmáticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), disfunción sexual, cambios en el estado de ánimo (1, 7).

-Uso de antagonistas de receptores de angiotensina II: la recomendación del uso de un ARA-II es agregar como tratamiento posterior a la tolerancia del BB para disminuir el avance de la dilatación de la raíz de la aorta (14, 15). El más utilizado y con mayor evidencia clínica es el losartán, se utiliza como alternativa de bajo riesgo para tratamiento crónico (15). El único ensayo que demostró ligera reducción en la progresión de la dilatación en la raíz de la aorta al dar losartán por tres años fue COMPARE (Cozaar in Marfan Patients Reduces aortic Enlargement) (16). El estudio LOAT (Losartan vs Atenolol Trial) concluyó que no hubo diferencias en la progresión de la dilatación del diámetro de la aorta al dar losartán comparado con atenolol, y tampoco demostró superioridad del losartán sobre atenolol (16).

El estudio AIMS (Aortic Irbesartan Marfan Study) publicado en el 2019 en el Reino Unido, demostró reducción de la progresión de la dilatación de la raíz de la aorta al administrar irbesartán por un período de cinco años en pacientes pediátricos y adultos jóvenes. Este medicamento con una vida media más larga que el losartán, tiene mayor efecto antihipertensivo y aunque no es claro, demostró menores cambios en el diámetro aórtico en diástole, disminuyendo el riesgo de enfermedad aórtica. Los estudios del uso de irbesartán en pacientes con SM son escasos, sin embargo la evidencia indica que es bien tolerado y que podría enlentecer la progresión de enfermedad aórtica, principalmente dilatación de la raíz de la aorta (7, 16).

El uso combinado de un BB y ARA II es común, a pesar de que la evidencia no demuestre en algunos casos mayores beneficios, esta combinación es recomendable en pacientes con dilatación aórtica severa y en pacientes con SM neonatal rápidamente progresivo, como prevención de dilatación rápida de la raíz de la aorta (8, 11).

CONCLUSIÓN

El síndrome de Marfán es una patología hereditaria potencialmente mortal con afectación sistémica, principalmente del tejido conectivo del sistema cardiovascular. Puede ser diagnosticada desde el embarazo por sospecha debido a historia familiar, hasta en la edad adulta con un evento cardiovascular como primera presentación clínica, que en muchas ocasiones es mortal. Debido a que es una enfermedad sistémica, la historia natural de la patología puede ser diferente entre pacientes, sin embargo, los eventos cardiovasculares, principalmente la enfermedad aórtica, son las causas más importantes de morbimortalidad en los y las pacientes.

A través de los años, el objetivo principal de los estudios sobre el tratamiento para personas con síndrome de Marfán, ha sido disminuir el avance de la enfermedad aórtica, para así evitar principalmente la formación de aneurismas y posteriormente disección de aorta. Los medicamentos utilizados actualmente y con mayor evidencia son los betabloqueadores, principalmente el propranolol y atenolol, y los antagonistas de receptores de angiotensina II, como el losartán e irbesartán. El objetivo de estos medicamentos al disminuir las resistencias vasculares periféricas y por ende la presión arterial sistémica es enlentecer la progresión de la dilatación de la raíz de la aorta principalmente, debido a que es la zona anatómica cardiovascular más

afectada en el síndrome de Marfán y con mayor propensión a disección. La elección del medicamento a prescribir en cada paciente depende de la edad y el estado clínico actual. Los betabloqueadores han sido por muchos años los tratamientos de elección para prevenir la enfermedad aórtica, sin embargo, es importante tomar en cuenta los efectos secundarios que pueden exacerbar otras comorbilidades en los pacientes. A pesar de los múltiples estudios que existen, no se ha demostrado diferencias importantes entre el uso de un betabloqueador versus un antagonista del receptor de angiotensina II en pacientes con síndrome de Marfán, ni tampoco la necesidad del uso combinado como tratamiento inicial. Pero sí se ha demostrado el beneficio del uso de alguno de los medicamentos anteriores para la prevención y progresión de la enfermedad aórtica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bin Mahmood, S., Velasquez, C., Zafar, M., Saeyeldin, A., Brownstein, A., Ziganshin, B., Elefteriades, J. and Mukherjee, S., 2017. Medical management of aortic disease in Marfan syndrome. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 6(6), pp.654-661.
2. Isselbacher, E., 2018. Losartan for the Treatment of Marfan Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(14), pp.1619-1621.
3. Forteza, A., Evangelista, A., Sánchez, V., Teixidó-Turà, G., Sanz, P., Gutiérrez, L., Gracia, T., Centeno, J., Rodríguez-Palomares, J., Rupilanchas, J., Cortina, J., Ferreira-González, I. and García-Dorado, D., 2015. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *European Heart Journal*, 37(12), pp.978-985.
4. Hartog, A., Franken, R., Zwinderman, A., Groenink, M. and Mulder, B., 2012. Current and future pharmacological treatment strategies with regard to aortic disease in Marfan syndrome. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 13(5), pp.647-662.
5. Wright M, Connolly H. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2020 [cited 17 April 2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/genetics-clinical-features-and-diagnosis-of-marfan-syndrome-and-related-disorders?search=sindrome%20de%20marfan&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1
6. Wagner A, Zaradzki M, Arif R, Remes A, Müller O, Kallenbach K. Marfan syndrome: A therapeutic challenge for long-term care. *Biochemical Pharmacology*. 2019;164:53-63.
7. Mullen M, Jin X, Child A, Stuart A, Dodd M, Aragon-Martin J et al. Irbesartan in Marfan syndrome (AIMS): a double-blind, placebo-controlled randomised trial. *The Lancet*. 2019;394(10216):2263-2270.
8. Liu L, Lin S, Lin D, Chen M. Losartan in combination with propranolol slows the aortic root dilatation in neonatal Marfan syndrome. *Pediatrics & Neonatology*. 2018;59(2):211-213.
9. Koo H, Lawrence K, Musini V. Beta-blockers for preventing aortic dissection in Marfan syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;.
10. Milewicz D, Ramirez F. Therapies for Thoracic Aortic Aneurysms and Acute Aortic Dissections. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2019;39(2):126-136.
11. Ewans L, Roberts P, Adès L. Losartan therapy for cardiac disease in paediatric Marfan syndrome. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2015;51(9):927-931.
12. Sánchez Martínez R. Enfermedad de Marfan: revisión clinicoterapéutica y guías de seguimiento. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2011;12(4):112-122.

13. Lindsay M. Medical management of aortic disease in children with Marfan syndrome. *Current Opinion in Pediatrics*. 2018;30(5):639-644.
14. Kang Y, Chi S, Wu M, Chiu H. The effects of losartan versus beta-blockers on cardiovascular protection in marfan syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020;119(1):182-190.
15. Wright M, Connolly H. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2020 [cited 17 April 2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/management-of-marfan-syndrome-and-related-disorders?search=sindrome%20de%20marfan&source=search_result&selectedTitle=2-150&usage_type=default&display_rank=2
16. Teixido-Tura G, Forteza A, Rodríguez-Palomares J, González Mirelis J, Gutiérrez L, Sánchez V et al. Losartan Versus Atenolol for Prevention of Aortic Dilation in Patients With Marfan Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(14):1613-1618.