

# Enfermedades del colágeno: Síndrome de Ehlers-Danlos, Síndrome de Marfan y asociación con las disautonomías.

## Collagen diseases: Ehlers-Danlos syndrome and Marfan syndrome and association with dysautonomias.

Dilia Stefanny Perdomo-Medina<sup>1,a</sup>, Maria Ximena Perafan<sup>1,a</sup>, Magda Carolina Diaz-Vesga<sup>2,b</sup>

1. Estudiante de Medicina.
  2. Fisioterapeuta, Magister en Ciencias Biomédicas, Doctora en Ciencias Biomédicas, Académico Postdoctoral.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).  
b. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile (Chile).

### CORRESPONDENCIA

Magda Carolina Diaz Vesga  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7807-2050>  
Universidad de Chile (Chile)  
E-mail: [magdiaz@ug.uchile.cl](mailto:magdiaz@ug.uchile.cl)

### CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 15 de mayo de 2024.  
ACEPTADO: 20 de enero de 2025.

### RESUMEN

Las enfermedades del colágeno son un grupo de enfermedades sistémicas inflamatorias de origen autoinmune. A la fecha, han sido descritos más de 200 trastornos hereditarios del tejido conectivo. Las enfermedades del colágeno afectan el tejido conectivo de varios órganos, como el corazón, los vasos sanguíneos, los huesos, los ligamentos, el ojo, entre otros. Dentro de estos trastornos hereditarios se encuentra el síndrome de Ehlers-Danlos y el síndrome de Marfan. A pesar de los avances en el diagnóstico de estas enfermedades, aún son subdiagnosticadas. El síndrome de Ehlers-Danlos, tiene una presentación clínica y genética heterogénea, y ha sido explicada por defectos en la biosíntesis del colágeno y abarca desde afectaciones a nivel esquelético siendo la hiperlaxitud articular, la hiperextensibilidad de la piel y la fragilidad de los tejidos las características de presentación más típicas. Además, en el síndrome de Ehlers-Danlos se presentan afectaciones del sistema cardiovascular en donde se ven afectadas las paredes de los vasos sanguíneos, este proceso se da de forma progresiva, y también se han reportado síntomas de disautonomía relacionados a este trastorno. Por otra parte, el síndrome de Marfan también presenta múltiples manifestaciones en el sistema esquelético, oftalmológico y cardiovascular. Por lo tanto, en el síndrome de Ehlers-Danlos y en el síndrome de Marfan existen manifestaciones cardiovasculares que pueden dar lugar a complicaciones que se asocian con altas tasas de mortalidad y además a baja calidad de vida. La frecuencia de disautonomías en pacientes con estas enfermedades del tejido conectivo ha ido aumentando, lo cual ha generado un interés en investigar posibles conexiones entre estas dos afecciones y al mismo tiempo, se ha constatado una falta de conocimiento en lo que respecta a esta asociación, así como un desconocimiento en cuanto a su fisiopatología y las opciones de tratamiento disponibles. Por lo cual, en esta revisión de tema se abordará la relación del síndrome de Ehlers-Danlos y el síndrome de Marfan con las disautonomías asociadas a estos síndromes, con el objetivo de comprender su fisiopatología y cómo impactan en la calidad de vida de estos pacientes.

**Palabras clave:** Síndrome de Ehlers-Danlos, Síndrome de Marfan, colágeno, disautonomía, manifestaciones cardiovasculares, síndrome de taquicardia postural ortostática, intolerancia ortostática, hipotensión ortostática

### ABSTRACT

Collagen diseases are a group of systemic inflammatory diseases of autoimmune origin. To date more than 200 inherited connective tissue disorders have been described. Collagen diseases affect the connective tissue of various organs, such as the heart, blood vessels, bones, ligaments, the eye, among others. Among these hereditary disorders are Ehlers-Danlos syndrome and Marfan syndrome. Despite advances in the diagnosis of these diseases, they are still underdiagnosed. Ehlers-Danlos syndrome has a heterogeneous clinical and genetic presentation, and has been explained by defects in collagen biosynthesis and ranges from skeletal disorders, including joint hypermobility, skin, hyperextensibility, and tissue fragility. More typical presentation characteristics. Furthermore, in Ehlers-Danlos syndrome, these are disorders of the cardiovascular system where the walls of the blood vessels are affected. This process occurs progressively, and symptoms of dysautonomia related to this disorder have also been reported. On the other hand, Marfan syndrome also presents multiple manifestations in the skeletal, ophthalmological and cardiovascular systems. Therefore, in Ehlers-Danlos syndrome and Marfan syndrome there are cardiovascular manifestations that can lead to complications that are associated with high mortality rates and also low quality of life. The frequency of dysautonomia in patients with these connective tissue diseases has been increasing, which has generated an interest in investigating possible connections between these two conditions and at the same time, a lack of knowledge has been observed regarding this association. As well as a lack of knowledge regarding its pathophysiology and the available treatment options. Therefore, in this topic review the relationship of Ehlers-Danlos syndrome with the dysautonomias associated with these syndromes will be addressed, with the objective of understanding their pathophysiology and how they impact the quality of life of these patients.

**Key words:** Ehlers-Danlos Syndrome, Marfan Syndrome, Collagen, dysautonomias, cardiovascular manifestations, postural orthostatic tachycardia syndrome, orthostatic intolerance, orthostatic hypotension.

Perdomo-Medina DS, Perafan MX, Diaz-Vesga MC. Enfermedades del colágeno: Síndrome de Ehlers-Danlos, Síndrome de Marfan y asociación con las disautonomías. *Salutem Scientia Spiritus* 2025; 11(1):77-85.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del colágeno forman un conjunto de trastornos sistémicos inflamatorios de origen autoinmune. Su etiología es multifactorial, influida por una carga genética que se ve modulada por factores ambientales desencadenantes. Más de 200 trastornos hereditarios del tejido conectivo han sido identificados hasta la fecha. Estas enfermedades afectan múltiples órganos, incluyendo el corazón, arterias, huesos, ligamentos y los ojos. Entre estos trastornos hereditarios se encuentran el Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) y el Síndrome de Marfan (SM).<sup>1,2</sup> La prevalencia en estas enfermedades ha sido difícil de determinar, porque a lo largo de la historia se han establecido criterios diagnósticos que buscan mayor especificidad, además que puede variar de país a país. Sin embargo, para el Síndrome de Marfan se ha reportado una prevalencia en un rango de 1,5 a 17,2 por cada 100.000 habitantes<sup>2</sup> y se estima que para todas las formas del SED una prevalencia de 1 en 5.000 habitantes.<sup>3</sup> Ambos se clasifican como trastornos del colágeno y, a pesar de los avances en el diagnóstico, siguen siendo subdiagnosticados.

El SED se caracteriza por su heterogeneidad clínica y genética, vinculada a defectos en la biosíntesis del colágeno. Sus manifestaciones más comunes incluyen hiperlaxitud articular, hiperextensibilidad de la piel y fragilidad de los tejidos. Además, se han reportado afectaciones cardiovasculares, como la progresiva afectación de las paredes arteriales y síntomas de disautonomía. Por otro lado, el Síndrome de Marfan presenta múltiples manifestaciones en los sistemas esquelético, oftalmológico y cardiovascular. Dentro de las cuales, destaca el prolapso de la válvula mitral, la dilatación del ventrículo derecho y aneurisma de la raíz de la aorta y de la aorta ascendente, la cual se asocia con una mayor tasa de mortalidad. Tanto en el SED como en el SM, las manifestaciones cardiovasculares pueden dar lugar a complicaciones graves que impactan tanto en la calidad de vida como en la sobrevivencia de los pacientes.

En los últimos años, ha sido reportado un aumento significativo en la frecuencia de disautonomías en pacientes con enfermedades del tejido conectivo. Esto ha generado interés en investigar las posibles relaciones entre estas dos afecciones, así como en comprender mejor su fisiopatología y las opciones de tratamiento disponibles. Las disautonomías, hacen parte de las manifestaciones extra esqueléticas de SED y SM, se producen por una afectación en el colágeno de la pared vascular, que ocasiona una dilatación de los vasos sanguíneos y se puede presentarse como un síncope, taquicardia ortostática e hipotensión. La prevalencia de la hipotensión ortostática es más alta en mujeres (72%) que en hombres (40%).

Esta revisión de literatura tiene como objetivo describir la relación entre dos enfermedades del colágeno: el SED y SM, y las

disautonomías, las cuales son complicaciones frecuentes en estas enfermedades que impactan en la mortalidad y en la calidad de vida de los pacientes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos: Medline, Scopus, Web of Science, Proquest, EBSCO, Google Scholar y Scielo. Los términos MESH o descriptores en inglés utilizados en la búsqueda fueron: *Marfan syndrome, Ehler-Danlos syndrome, collagen diseases, dysautonomia and orthostatic hypotension* y en español: Síndrome de Marfan, Síndrome de Ehler-Danlos, enfermedades del colágeno, disautonomías e hipotensión ortostática. Los artículos seleccionados comprenden el periodo entre el 2001-2023. Algunos artículos que son relacionados a la historia de las patologías, tienen fechas de mayor antigüedad. Los operadores booleanos utilizados para la realización de la búsqueda fueron “AND”, “OR” y “NOT”.

Las siguientes son las ecuaciones para la búsqueda utilizadas: A. (*marfan syndrome AND dysautonomia AND hypotension*); B. (*Ehler-Danlos syndrome AND dysautonomia AND hypotension*); C. (*collagen diseases and hypotension and dysautonomia*); y D. (*marfan syndrome AND ehler-danlos AND cardiovascular symptoms*) NOT (*aortic dissection*).

A través de la lectura de títulos y resúmenes se realizó la selección de aquellos artículos que responden a la pregunta de investigación. Finalmente se incluyeron en esta revisión un total de 41 artículos.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Síndrome de Ehlers-Danlos

El SED es un término general para un grupo de trastornos Hereditarios de los tejidos conectivos, usualmente se va a caracterizar por presentar signos de hiperlaxitud, manifestaciones cutáneas, músculo-esqueléticas y extra-músculoesqueléticas, al día de hoy se conoce que existen 13 subtipos de los SED, cada tipo tiene una sintomatología distinta.<sup>4</sup> Para poder entender la historia del SED se debe remontar esta enfermedad al año 400 a.C, donde Hipócrates observó que en los nómadas escitas que poseían unas articulaciones laxas y tenían múltiples cicatrices. En 1657, un cirujano holandés llamado Janszoon Van Meeker presentó a un marinero español a la academia de Leiden porque era capaz de estirar la piel del su pecho a un brazo de distancia, pero la verdadera descripción de la enfermedad ocurrió con el médico ruso Alexander Nicolaevich Chernogubov que en 1892 presentó a 2 pacientes en la sociedad dermatológica y venererológica de Moscú, uno de ellos tenía 17 años y sufría de luxaciones recurrentes, presentaba una piel hiper flexible y frágil, Chernogubov diagnosticó que las afectaciones que presentaba era por una

anormalidad en los tejidos conectivos. Finalmente, el epónimo se atribuye al danés Ehlers se debe al danés Ehlers que en 1901 describió la hiperlaxitud dérmica, articular y las hiper equimosis y el Danlos al dermatólogo francés Henry Alexander Danlos que en 1908 observó estas manifestaciones en un paciente con pseudotumores moluscoideos.

### **Epidemiología:**

El tipo más común de SED es el de tipo hiperlaxo. La literatura reporta que este síndrome afecta a una de cada 5000 personas, se estima que podría tener unas cifras más altas, sin embargo se sabe que en algunos casos se diagnostica erróneamente o no se diagnostica, se cree también que muchos de los subtipos diferentes al hiperlaxo son infra diagnosticados, lo que hace que no se logre conocer una cifra con exactitud de cada tipo de SED.<sup>4</sup>

### **Clasificación:**

Aunque existen en la actualidad 13 subtipos del SED, en esta sección se describen los subtipos más frecuentes y que han sido relacionados con el síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS).<sup>5</sup> Los subtipos que se encuentran son:

- SED por déficit de tenascina-X.
- SED tipo cardio valvular.
- SED tipo cifo escoliosis.
- SED tipo artroclásico.
- SED tipo dermatoparaxis.
- SED de la córnea fácil.
- SED tipo displásico espondiloqueiral.
- SED tipo músculo estructural.
- SED tipo periodontitis.
- SED tipo miopático.

Sin embargo, de los 13 subtipos que existen, se describirán dos de ellos por su relación con el POTS, los cuales son:

El síndrome de hipermovilidad articular / SED, tipo hiper móvil, es un trastorno hereditario del tejido conectivo que se va a caracterizar principalmente por la hipermovilidad articular, trastornos en la piel y disfunciones viscerales y vasculares, los cuales se van a presentar con síntomas de disfunción autonómica.<sup>6</sup>

El SED tipo vascular, es un trastorno poco común y este afecta en relación 1 a 50.000 y una de cada 200.000 personas. Este tipo se hereda de manera autosómica dominante, y se encuentra afectado el gen COL3A1, el cual codifica para la proteína colágeno tipo 3. Lo que produce debilitamiento de las paredes de los vasos y las paredes de los órganos huecos, en este tipo de síndrome se pueden encontrar aneurismas, rotura del intestino y rotura del útero durante el embarazo. A pesar de las diferencias entre estos dos subtipos de SED, un síntoma común entre ellos, establecido en los últimos tiempos es el síndrome de taquicardia postural (POTS).

### **Principales características clínicas:**

Existen dos tipos de características clínicas: las manifestaciones músculo-esqueléticas y las manifestaciones extra-esqueléticas.

Dentro de las manifestaciones músculo-esqueléticas del SED se encuentran lesiones músculo-esqueléticas frecuentes, artralgias sin signos de inflamación por más de tres meses, hiperlaxitud articular de una o más articulaciones, hábito marfanoide, densidad mineral ósea baja, la característica de la piel son específicas como la palidez, la elasticidad, mala cicatrización, telangiectasias, livedo reticularis, fragilidad capilar, estrías, lunares lenticulares, estas características las podemos encontrar aproximadamente en un 94% de los pacientes que padecen de este síndrome. Las manifestaciones extra-esqueléticas más frecuentes son las escleras celestes, miopía, acrocianosis, disautonomías, y estas suceden por las alteraciones del colágeno que se presenta en la pared venosa de las extremidades, lo que produce una dilatación y por lo tanto, una hipotensión ortostática.

### **Diagnóstico:**

El criterio diagnóstico se establece por el sistema de puntuación de Brighton, una puntuación de 3 es positiva para presentar el SED. Este sistema de puntuación se basa en una escala de nueve puntos:

1. Codos: con los brazos extendidos y las palmas hacia arriba, el codo se extiende hacia arriba más de 10° de la posición normal.
2. Base de ambos pulgares: con el brazo extendido la palma de la mano hacia abajo y la muñeca completamente doblada hacia abajo, se puede empujar el pulgar hacia atrás para tocar el antebrazo.
3. Nudillos de ambos dedos meñique/quinto: con la palma en una superficie plana se puede doblar o levantar el quinto dedo hacia arriba para tener un ángulo más de 90°.
4. Rodillas: con las piernas extendidas estas se extienden más de 10° hacia adelante.
5. Columna vertebral: puede inclinarse hacia adelante y colocar las palmas de las manos en el suelo delante de los pies sin doblar las rodillas.

En la Figura 1 se encuentra un ejemplo de los criterios de puntuación. Se debe de recordar que cada punto se otorga por lado evaluado del paciente.

### **Tratamiento:**

Se conoce que en la actualidad no hay tratamiento para este tipo de enfermedad y el tratamiento se va a limitar a los síntomas que presentan los pacientes, el tratamiento es enfocado a medidas paliativas. En el caso del subtipo de SED tipo vascular, el tratamiento se basa en realizar seguimiento a los vasos sanguíneos y las cavidades del corazón periódicamente y para el subtipo hiper móvil, se basa en proporcionar las indicaciones adecuadas a los pacientes para evitar las complicaciones que se pueden presentar.<sup>7</sup>

## Síndrome de Marfan

El Síndrome de Marfan (SM) es un trastorno simétrico y afecta al tejido conectivo, tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Además, tiene una presentación multisistémica, es decir, afecta a los sistemas musculoesquelético, ocular, cardiovascular, pulmonar y el sistema nervioso central.<sup>8</sup> En 1896, el pediatra francés Antoine Bernard-Jean Marfan describió y presentó el caso de una niña de 5 años con las características clínicas típicas, anomalías músculoesqueléticas como la escoliosis, las extremidades y los dedos largos sin anomalías cardíacas y oculares. Luego año tras año se fueron describiendo y agregando nuevas manifestaciones clínicas, entre ellas ectopia lentis, insuficiencia en la válvula mitral y más tarde en 1943 por Etter *et al*,<sup>8</sup> describieron el aneurisma y la disección de la aorta que pueden presentarse en estos pacientes. Finalmente, en 1991 se estableció una relación entre el gen de fibrilina (FBN1) y el SM.<sup>9</sup>

### Epidemiología:

A nivel mundial se estima que la prevalencia es del 1:5.000 y afecta en misma proporción a ambos sexos.<sup>2</sup> En Colombia es considerada una enfermedad huérfana y según el Instituto Nacional de Salud para el año 2022 se reportaron 17 casos, es decir, que corresponde al 0,6% del total de enfermedades huérfanas reportadas a nivel nacional.<sup>10</sup>

### Patogénesis:

Es una enfermedad autosómica dominante, en la cual aproximadamente en un 90% de los casos es causada por una mutación en el gen de la fibrilina-1 (FBN1), un gen localizado en el cromosoma 15q21.1, que codifica una glicoproteína que hace parte de las microfibrillas de la matriz extracelular.<sup>11</sup>

### Manifestaciones Clínicas Con relación aas:

Debido a que el síndrome de Marfan, tiene afectaciones multisistémicas, a continuación se describen de acuerdo al sistema afectado.

El Sistema Músculoesquelético es uno de los sistemas con los signos y síntomas más evidentes por el desarrollo exagerado de los huesos. Las manifestaciones más frecuentes son las deformidades de la pared torácica que se encuentran en un 70% de los casos como el *pectus carinatum*, *pectus excavatum*. Estas deformidades producen consecuencias a nivel de la mecánica cardiorrespiratoria, lo que es reflejado como disnea, dolor torácico y menor tolerancia al ejercicio, lo cual es explicado por la compresión ejercida sobre el mediastino y por el aumento de la rigidez de la pared torácica. Es importante, considerar las consecuencias extracardíacas como lo es el impacto psicológico.<sup>12</sup> Con relación a las manifestaciones en manos y pies se reconoce la aracnodactilia, que es el término dado a los dedos largos. La aracnodactilia tiene diferentes maneras de ser evaluada clínicamente una de ellas es evaluar los signos de Walker-Murdoch y de Steinberg. Radiológicamente, se evalúa



**Figura 1.** Sistema de puntuación de Brighton. 1. Hiperextensión de los codos de más de 10°; 2. Tocar en forma pasiva, el antebrazo con el pulgar teniendo la muñeca en flexión; 3. Extensión pasiva de los dedos o extensión del dedo meñique a más de 90°; 4. Hiperextensión de las rodillas de 10° o más; y 5. Tocar el suelo con las palmas de las manos al agacharse sin doblar las rodillas, actualmente o en el pasado.

con el índice metacarpiano, aunque es reconocido como un índice inespecífico. En los pies, se reconoce el pie plano simple o la deformidad del retropié y dolor en esta región. Otras manifestaciones son la escoliosis toracolumbar que debe ser grave >20°,<sup>13</sup> protrusión del acetábulo específicamente es una anomalía en la cara media de éste y como consecuencia hay desplazamiento de la cabeza del fémur a la cavidad pélvica.<sup>12</sup> En adultos jóvenes se caracteriza por ser asintomática y se evidencia en la radiografía.<sup>9</sup>

El Sistema Nervioso Central es el sistema que presenta el signo clínico más frecuente y que se presenta en el 63-92% de los pacientes con SM, tal y como es la ectasia dural, la cual se define como el engrosamiento del saco dural,<sup>9,14</sup> lo que ocasiona lumbalgia, dolor radicular en muslos, glúteos y el área genital o también puede ser asintomática.<sup>12</sup>

El Sistema Ocular se ve afectado aproximadamente en un 60% de los pacientes con SM. Se ha reportado *ectopia lentis* que es la dislocación del cristalino. También, miopía temprana y grave, córnea plana, aumento de la longitud axial del globo, iris hipoplásico e hipoplasia del músculo ciliar, lo que disminuye la función en cuanto a la miosis. Además, se ha demostrado predisposición a glaucoma y cataratas tempranas.<sup>9,14</sup>

En el Sistema Cardiovascular se identifican diferentes manifestaciones cardíacas como el engrosamiento las válvulas auriculoventriculares, el cual se asocia con el prolapso de las válvulas mitral o tricúspide o inclusive ambas. En los pacientes pediátricos con SM grave es común la insuficiencia cardíaca congestiva y la hipertensión pulmonar lo que finalmente conduce a la muerte. Además, se han reportado arritmias ventriculares, así como también arritmias supraventriculares, fibrilación auricular asociado al prolapso de la válvula mitral. Otras manifestaciones clínicas importantes, que son relacionadas al aumento de la mortalidad en los pacientes con SM son el aneurisma y la disección aórtica.<sup>8,15</sup>

### Diagnóstico:

El diagnóstico clínico se realiza con los criterios de la nosología

de Gante,<sup>16</sup> basado en las manifestaciones y en los antecedentes. Si el paciente tiene antecedentes familiares solo necesita un criterio mayor, en el caso contrario sin antecedentes debe presentar dos órganos/sistemas afectados.<sup>16</sup> También existe un sistema de puntuación diagnóstico; si en la clínica hay presencia de un aneurisma de la raíz aórtica, ectopia lentis o una de un aneurisma de la raíz aórtica *ectopia lentis* o una puntuación sistémica  $\geq 7$  se confirma SM.<sup>8</sup>

### **Tratamiento:**

El tratamiento, así como la clínica, también tiene un enfoque sindrómico cardiovascular para prevenir las complicaciones cardiovasculares los pacientes deben tener seguimiento y tratamiento profiláctico con betabloqueadores a todos los pacientes sin importar la edad. Como segunda línea están los antagonistas de calcio para quienes no toleran los betabloqueadores. En el caso en donde falla la opción farmacológica y la raíz aórtica se dilata hasta 5 cm o más se considera intervención quirúrgica. Se debe considerar el caso durante el embarazo hay un mayor riesgo de disección aórtica por lo cual se recomienda monitorización cardiovascular más estricta y también durante el puerperio.<sup>12,17</sup>

Respecto a las complicaciones oculares, se debe hacer seguimiento con el oftalmólogo, mayor aún durante la infancia. En cuanto a opciones quirúrgicas está la vitreo lensectomía con profilaxis con láser para evitar el desprendimiento de la retina ya que esto mejora la agudeza visual.<sup>17,18</sup>

### **Síndrome de taquicardia postural ortostática**

El síndrome de taquicardia postural ortostática o POTS (por sus siglas en inglés) es una variante común, aunque no tan conocida, de trastorno autonómico cardiovascular caracterizado por un aumento excesivo de la frecuencia cardíaca al estar de pie, síntomas de intolerancia ortostática y síncope ocasional.<sup>19</sup> La definición del POTS está adaptada según el consenso de 2011 - 2105 sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome de taquicardia postural y se define como un síndrome clínico que dura al menos seis meses y que es caracterizado por:<sup>19,20</sup>

- Aumento en la frecuencia cardíaca de  $\geq 30$  latidos por minuto (lpm) al pasar de una posición reclinada a una de pie (o  $\geq 40$  lpm en personas de 12 a 19 años de edad);
- Ausencia de hipotensión ortostática (caída de  $>20$  mm Hg en la presión arteria sistólica).
- Síntomas frecuentes que ocurren al estar de pie, como aturdimiento, palpitaciones, temblores, generalizados, debilidad, visión borrosa, intolerancia al ejercicio y fatiga.

La frecuencia cardíaca en bipedestación (u ortostática) de las personas con POTS suele ser  $\geq 120$  lpm, siendo mayor el aumento en horas de la mañana que en la tarde. No todos los pacientes con

intolerancia ortostática tienen POTS, aunque todos los pacientes con POTS tienen síntomas de intolerancia ortostática.<sup>21</sup>

El término POTS fue utilizado por primera vez en 1993 por Schondorf y Low de la Clínica Mayo para la descripción de la pandisautonomía idiopática de aparición repentina con síntomas circulatorios hiperadrenérgicos predominantes y aceleración ortostática anormal de la frecuencia cardíaca.<sup>22</sup> Sin embargo, se pueden encontrar informes sobre afecciones similares anteriormente en la literatura médica. En 1871, Da Costa publicó sus observaciones sobre la taquicardia postural anormal, típicamente después de una infección intestinal, heridas de combate o esfuerzos excesivos entre los jóvenes soldados durante la Guerra Civil estadounidense, una anomalía que llamó "un corazón irritable".<sup>23</sup> En la década de 1920, hubo un informe similar de Suecia, donde Bjure y Laurell describieron en mujeres jóvenes la "anemia ortostática arterial" caracterizada por un aumento pronunciado de la frecuencia cardíaca al estar de pie y al perder condición física.<sup>24</sup> En los años siguientes, aparecieron en la literatura informes de casos esporádicos que retrataban a personas jóvenes, a menudo mujeres, con taquicardia postural característica y capacidad reducida de ejercicio físico.<sup>25-27</sup>

### **Epidemiología:**

Hasta la fecha aún hay pocos estudios epidemiológicos sobre el POTS. Sin embargo, entre cuatro informes publicados se estima que es del 0,2% (28-30). El POTS es más frecuente en personas entre los 15 y 25 años de edad.<sup>31</sup> Además el 75% de los casos es en mujeres.<sup>19</sup> Aunque el POTS es una enfermedad crónica no se ha reportado mortalidad asociada a ella.

### **Patogénesis:**

La fisiopatología del POTS se ha considerado en gran medida compleja, heterogénea y tradicionalmente se ha clasificado como neuropática, hipovolémica e hiperadrenérgica.<sup>32</sup> La exploración reciente de la etiología del POTS implicó a la autoinmunidad como uno de sus principales mecanismos. Los pacientes con POTS muestran una mayor prevalencia de diversos marcadores autoinmunes no específicos, incluidos anticuerpos antinucleares y trastornos autoinmunes comórbidos que la población general.<sup>33,34</sup>

El POTS neuropático es el tipo más común y hasta 50% de los pacientes tienen una disfunción autonómica restringida de las fibras postganglionares pequeñas y distales, comúnmente de los pies y los dedos de los pies. Además, la denervación periférica conduce a una disminución de noradrenalina en las extremidades inferiores durante la activación del sistema nervioso simpático. Este efecto provoca la obstrucción de la vasoconstricción compensatoria durante la postura erguida, lo que permite una acumulación excesiva de sangre en los vasos sanguíneos de las extremidades inferiores y los lechos esplácnicos. La disminución del retorno venoso provoca activación simpática y taquicardia refleja. POTS

hipovolémico: Un volumen sanguíneo bajo ha sido reportado en el 70% de los pacientes que presentan POTS. Además, la actividad de la renina y la aldosterona en el plasma de los pacientes con POTS es baja a pesar de la hipovolemia, pero tienen niveles de Angiotensina II de dos a tres veces más elevados.<sup>35,36</sup>

### Relación entre los Síndromes de Ehlers-Danlos y de Marfan con las disautonomías

Un estudio reportó que la presencia de SED podría ser significativamente mayor en pacientes con POTS, en comparación con la población general y con pacientes autonómicos que no tienen POTS. Esta observación sugiere la posibilidad de que el SED pueda ser un mecanismo subyacente en el desarrollo de POTS. El *odds ratio* que compara las probabilidades de SED en pacientes con POTS versus pacientes sin POTS es de 4,9 (IC 95%: 1,2, 20,1). Estos resultados resaltan la importancia de considerar la coexistencia de estas dos condiciones al evaluar pacientes con POTS y destacan la necesidad de investigaciones adicionales para comprender mejor la relación y los mecanismos subyacentes entre el POTS y el SED.<sup>37</sup>

Dentro de la literatura que aborda la conexión entre las enfermedades del colágeno, en particular el SED, y las disautonomías, el ensayo clínico de Miller *et al*<sup>1</sup> de 2020 se enfocó en la evaluación de la rigidez arterial central y periférica en individuos con SED, utilizando la medición no invasiva de la velocidad de onda del pulso (PWV). Los resultados de esta investigación revelan una notable asociación entre el SED y las disautonomías, destacando una PWV menor en la población estudiada en comparación con los valores de referencia en la población sana. Esta disminución en la velocidad de onda del pulso indica una mayor elasticidad arterial en individuos con SED. Se identificó que una PWV más baja está relacionada con una presión arterial más baja tanto en los valores sistólicos como diastólicos. Además de que el patrón de menor PWV se observó de manera consistente en todos los tipos de SED analizados en el estudio, sugiriendo que la elasticidad arterial es una característica intrínseca en la diversidad de manifestaciones clínicas de estas enfermedades. En conclusión, el estudio de Miller proporciona evidencia sólida de una asociación entre el SED y las disautonomías, respaldada por la observación de menor PWV y su relación con la presión arterial. Sin embargo, el artículo resalta la necesidad de más investigaciones que profundicen entre este hallazgo fisiopatológico y los síntomas ortostáticos en pacientes con SED.<sup>1</sup>

Diversas teorías en la literatura abordan posibles mecanismos subyacentes en esta asociación. Una de ellas sugiere que la laxitud del tejido conectivo, presente tanto en los ligamentos como en la piel en el SED, podría afectar la pared vascular, dando lugar a una acumulación aumentada de sangre durante la posición erguida, con consecuentes disminuciones en la presión arterial

y elevaciones en la frecuencia cardíaca. Otra teoría considera la neuropatía periférica, donde la inervación de las fibras simpáticas se ve afectada en pacientes con hiperlaxitud articular y SED. Se menciona la hipótesis de hiperactividad adrenérgica, trastornos de mastocitos y liberación aumentada de histamina, entre otras posibles causas. Estas teorías buscan explicar los mecanismos subyacentes que contribuyen a la intolerancia ortostática en individuos con SED. Finalmente define razones para buscar SED en pacientes con intolerancia ortostática entre ellas la identificación de la hiperlaxitud articular y el sed en pacientes con POTS y otras formas de intolerancia ortostática es esencial para mejorar el manejo clínico, proporcionar atención fisioterapéutica adecuada, detectar condiciones hereditarias y facilitar la investigación precisa. La distinción entre subgrupos basada en la hiperlaxitud articular contribuye a una comprensión más profunda de las características clínicas y mejora la validez interna de los estudios clínicos y de fisiopatología.<sup>38</sup>

Celleti *et al*<sup>6</sup> en 2017 observaron un total de 35 pacientes (6 hombres y 29 mujeres) que padecían el SED. A todos los pacientes se les realizó una evaluación cardiovascular completa con una historia clínica y un buen examen físico, paraclínicos como: electrocardiograma (ECG), un *Holter* de 24 horas, ecocardiograma, a los pacientes además de estos exámenes se le realizaron pruebas de reflejos cardiovasculares como maniobra de valsalva, respiración profunda y prueba de presión. Los resultados mostraron que la taquicardia postural fue común en SED, 17 pacientes cumplieron los criterios de POTS, 11 presentaron intolerancia ortostática, solo presentó hipotensión ortostática y los otros 34 presentaron una respuesta de presión normal. Con los datos obtenidos en el estudio se pudo confirmar que existe una relación entre la regulación autónoma de la función cardiovascular en adultos con SED. Sin embargo, existen limitaciones en este estudio por lo que las pruebas no se hicieron con un cuestionario definido.<sup>6</sup>

Con respecto al SM y las disautonomías, se encontró un reporte de caso del autor van Dijk *et al* afirmaron que los síntomas de disautonomías son un problema recurrente en esta población aproximadamente un 70,7%. Este artículo resalta varios factores fisiopatológicos que podrían contribuir a la intolerancia ortostática en pacientes con SM. La altura se identifica como un predictor independiente de la tolerancia ortostática, con una menor masa de músculo esquelético y una función barorrefleja disminuida como posibles influencias. Se discute la utilidad de los betabloqueantes, considerando su beneficio en la tasa de dilatación aórtica en pacientes con SM, aunque se menciona la necesidad de equilibrar este beneficio con posibles efectos secundarios en la frecuencia cardíaca y la tolerancia ortostática. Se sugieren diversas estrategias clínicas para mejorar la tolerancia ortostática en pacientes con SM. Maniobras físicas como cruzar las piernas, se destacan por su capacidad para reducir las quejas de intolerancia ortostática al mejorar la presión de llenado cardíaco y la perfusión cerebral.<sup>39,40</sup>

Wafa *et al*<sup>41</sup> en 2022 analizaron la prevalencia de arritmias y POTS en los pacientes con SM. Los resultados principales fueron un 15,8% en prevalencia de arritmias, siendo la fibrilación auricular la más prevalente (14,8%), seguida de taquicardia ventricular (1,7%), aleteo auricular (1,1%) y taquicardia supraventricular; (0,4%), en general se concluye una carga general de arritmias alta en pacientes con SM comparada con la población sin SM. Por otro lado, encontraron que el 4,9% de los pacientes con SM tienen POTS y que de este porcentaje el 95,1% no tenían antecedentes de arritmias. En el estudio se destaca la asociación entre SM y POTS, ya que no se había reportado antes, lo cual justifica que debe haber más investigación en este campo,<sup>41</sup> dado que la evidencia sugiere una relación inconclusa.

Kohn *et al*<sup>21</sup> ofrecen una perspectiva integral sobre la intersección entre estas entidades clínicas, subrayando la complejidad y las limitaciones que aún persisten en la comprensión de la relación entre el SED, la taquicardia ortostática postural y el síndrome de activación de mastocitos. Una de las limitaciones identificadas es la falta de criterios diagnósticos actualizados para cada entidad comparada, lo cual introduce un elemento de incertidumbre en las conclusiones. El artículo enfatiza que no existe evidencia concluyente que respalde la existencia de un mecanismo fisiopatológico común entre estas condiciones médicas. Además, aborda la importancia de no basar la asociación únicamente en la superposición de síntomas comunes, destacando que esta coincidencia de síntomas no es suficiente para confirmar una asociación causal. La variabilidad clínica de cada patología también se identifica como una limitación, subrayando la necesidad de considerar cuidadosamente las diferencias en la presentación clínica. Estos hallazgos resaltan la complejidad y la falta de consenso en la literatura actual, subrayando la necesidad de futuras investigaciones que aborden de manera más específica y detallada los posibles vínculos entre el SED y las disautonomías.<sup>21</sup>

En la literatura si se encuentra una asociación entre las enfermedades del tejido conectivo y las disautonomías, tal y como se pudo evidenciar en el estudio realizado en Roma *et al*.<sup>38</sup> Asimismo, se logra observar en algunos artículos que establecen una posible fisiopatología relacionada directamente con la hiperlaxitud de los tejidos conectivos que padecen los pacientes con SED, lo que conduce a que estos pacientes presenten un aumento de la elasticidad arterial en la pared vascular. Esto fue comprobado por medio de la medición de la velocidad de la onda de pulso, encontrando que era menor en estos pacientes con SED explicando los síntomas de disautonomía.<sup>3</sup>

Varias de las revisiones de literatura y estudios que se revisaron comparten este punto común, no solo en el SED, sino también en el SM, cuya patología afecta también el colágeno y conlleva a que un 70% de los pacientes padezcan de episodios de disautonomía relacionados con la taquicardia postural. Aunque la diferencia con

los pacientes de SED, es que los pacientes de SM la fisiopatología se relaciona más con los barorreceptores y su capacidad, que se encuentra más disminuida que en la población que no padece el SM. Con todo esto, los estudios que se revisaron coinciden con los hallazgos de que padecer una enfermedad del colágeno o un paciente que padezca de una enfermedad del colágeno tiene una mayor predisposición a padecer disautonomías y la más prevalente es la taquicardia postural.

La interpretación de estos hallazgos tiene implicaciones cruciales en el enfoque clínico para pacientes con SED o SM. Además de los criterios clínicos bien conocidos para estos síndromes, se destaca la necesidad de considerar la posible coexistencia con el POTS y otras disautonomías. En el proceso de diagnóstico, los profesionales de la salud deben incluir preguntas específicas sobre síntomas ortostáticos, como mareos o palpitaciones, para identificar posibles disfunciones autonómicas.

En cuanto al manejo de un paciente ya diagnosticado, la evaluación cardiovascular debe ampliarse, incorporando pruebas como electrocardiograma, *Holter* de 24 horas, ecocardiograma y mesa basculante, lo que proporciona una visión más completa de la función cardiovascular y la presencia de disautonomías. Este enfoque integral permitiría un manejo más preciso de los síntomas ortostáticos, incorporando estrategias no farmacológicas y, en los casos necesarios, considerando intervenciones farmacológicas. La concientización de los clínicos sobre la asociación entre estas condiciones y la continua investigación son esenciales para mejorar la atención y comprender a fondo los mecanismos subyacentes de estos síndromes complejos. Sin embargo, hay limitaciones en la literatura actual, incluyendo la falta de criterios diagnósticos actualizados y la complejidad de establecer un mecanismo fisiopatológico común. Estas limitaciones indican la necesidad de futuras investigaciones específicas y detalladas para comprender mejor los vínculos entre las enfermedades del tejido conectivo y las disautonomías, así como para abordar las complejidades y variabilidades clínicas asociadas con estas condiciones. Es importante reconocer que el conocimiento del mecanismo subyacente sería de gran relevancia para en un futuro pensar en nuevas alternativas farmacológicas.

### CONCLUSIÓN

En conclusión se logró describir la relación de dos enfermedades relacionadas al colágeno: SED y SM con las disautonomías, que son una complicación frecuente en estas enfermedades lo cual trae implicaciones tanto en la mortalidad y la disminución de la calidad de vida en estos pacientes. Dentro de la evidencia se encontró que estas dos patologías cada una cuenta con una prevalencia alta de síntomas disautonómicos. La relación se explica por mecanismos subyacentes del síndrome. Sin embargo, resaltamos la necesidad de investigaciones nuevas.

## RECOMENDACIONES

Los autores recomiendan que se realicen más reportes de casos de personas que puedan padecer de POTS y que esté relacionado con alguna afectación del colágeno. De igual forma se recomienda realizar un mayor número de Investigaciones sobre la fisiopatología y cómo está se relaciona entre las enfermedades del colágeno y las disautonomías, pues se observa que no hay definido un mecanismo en concreto. Se logró observar que hay mayores estudios de la relación de POTS con el SED y no se conoce tanto sobre las relaciones que pueda existir en Marfan. Se recomienda realizar más estudios poblacionales a nivel nacional, pues se observó que en Colombia no hay estudios. Dada la complejidad y la variabilidad de las presentaciones clínicas de las patologías revisadas, se destaca la necesidad crítica de desarrollar criterios diagnósticos actualizados y más específicos. Estos nuevos criterios deben reflejar la diversidad de manifestaciones clínicas y la asociación entre las diferentes condiciones. Con esto se busca mejorar la precisión del diagnóstico, facilitar la identificación temprana de los pacientes y permitir un manejo más efectivo de estas condiciones complejas.

Finalmente, los autores sugieren a los profesionales clínicos que adopten un enfoque integral al evaluar a los pacientes, buscando activamente la posible coexistencia del SED o el SM con el POTS u otras disautonomías. Este enfoque implica no solo considerar los criterios clínicos específicos de cada síndrome, sino también ampliar la evaluación cardiovascular

## REFERENCIAS

1. Miller AJ, Schubart JR, Sheehan T, Bascom R, Francomano CA. Arterial Elasticity in Ehlers-Danlos Syndromes. *Genes (Basel)*. 2020; 11(1):55. DOI: 10.3390/genes11010055.
2. von Kodolitsch Y, De Backer J, Schuler H, Bannas P, Behzadi C, Bernhardt AM, *et al.* Perspectives on the revised Ghent criteria for the diagnosis of Marfan syndrome. *Appl Clin Genet*. 2015; 8:137-55. DOI: 10.2147/TACG.S60472
3. Malfait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, Kosho T, Byers PH. The Ehlers-Danlos syndromes. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(1):64. DOI: 10.1038/s41572-020-0194-9
4. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, *et al.* The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017; 175(1):8-26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552
5. Ritelli M, Colombi M. Molecular Genetics and Pathogenesis of Ehlers-Danlos Syndrome and Related Connective Tissue Disorders. *Genes (Basel)*. 2020; 11(5):547. DOI: 10.3390/genes11050547
6. Celletti C, Camerota F, Castori M, Censi F, Gioffre L, Calcagnini G, *et al.* Orthostatic Intolerance and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome in Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type: Neurovegetative Dysregulation or Autonomic Failure? *Biomed Res Int*. 2017;2017:9161865. DOI: 10.1155/2017/9161865
7. Byers PH, Belmont J, Black J, De Backer J, Frank M, Jeunemaitre X, *et al.* Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017; 175(1):40-7. DOI: 10.1002/ajmg.c.31553
8. Zeigler SM, Sloan B, Jones JA. Pathophysiology and Pathogenesis of Marfan Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1348:185-206. DOI: 10.1007/978-3-030-80614-9\_8
9. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, *et al.* Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. 1991; 352(6333):337-9. DOI: 10.1038/352337a0
10. (INS) INdS. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/ENFERMEDADES%20HUERFANAS%20PE%20VI%202022.pdf>
11. Coelho SG, Almeida AG. Marfan syndrome revisited: From genetics to the clinic. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2020; 39(4):215-26. DOI: 10.1016/j.repc.2019.09.008
12. Pollock L, Ridout A, Teh J, Nnadi C, Stavroulias D, Pitcher A, *et al.* The Musculoskeletal Manifestations of Marfan Syndrome: Diagnosis, Impact, and Management. *Curr Rheumatol Rep*. 2021; 23(11):81. DOI: 10.1007/s11926-021-01045-3
13. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet*. 2005; 366(9501):1965-76. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67789-6
14. Milewicz DM, Braverman AC, De Backer J, Morris SA, Boileau C, Maumenee IH, *et al.* Marfan syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7(1):64.
15. Asta L, D'Angelo GA, Marinelli D, Benedetto U. Genetic Basis, New Diagnostic Approaches, and Updated Therapeutic Strategies of the Syndromic Aortic Diseases: Marfan, Loeys-Dietz, and Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20(16). DOI: 10.3390/ijerph20166615
16. Cabrera Bueno F, Gallego García De Vinuesa P, Evangelista Masip A. Nuevos criterios diagnósticos en el Síndrome de Marfan. *CardiCore*. 2011; 46(3):85-8.
17. Guo D, Liu L, Ng KY, Cao Q, Zheng D, Zhang X, *et al.* Ocular, cardiovascular, and genetic characteristics and their associations in children with Marfan syndrome and related fibrillinopathies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023; 261(11):3315-24. DOI: 10.1007/s00417-023-06177-z
18. Dean JC. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*. 2007; 15(7):724-33. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201851
19. Sheldon RS, Grubb BP, 2nd, Olshansky B, Shen WK, Calkins H, Brignole M, *et al.* 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm*. 2015; 12(6):e41-63. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.03.029
20. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, *et al.* Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural

- tachycardia syndrome. *Auton Neurosci*. 2011; 161(1-2):46-8. DOI: 10.1007/s10286-011-0119-5
21. Kohn A, Chang C. The Relationship Between Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome (hEDS), Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS), and Mast Cell Activation Syndrome (MCAS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020; 58(3):273-97. DOI: 10.1007/s12016-019-08755-8
  22. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, *et al*. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018; 39(21):1883-948. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy037
  23. Wooley CF. On Irritable Heart; a Clinical Study of a Form of Functional Cardiac Disorder and its Consequences. *Am J Cardiol*. 1982; 50(5):1145-8. DOI: 10.1016/0002-9149(82)90434-9.
  24. Bjure A LH. Abnormal static circulatory phenomena and their symptoms: arterial orthostatic anemia as neglected clinical picture. *Uppsala Läkartidning Förh*. 1927;33.
  25. Wooley CF. Where are the diseases of yesteryear? DaCosta's syndrome, soldiers heart, the effort syndrome, neurocirculatory asthenia and the mitral valve prolapse syndrome. *Circulation*. 1976; 53(5):749-51. DOI: 10.1161/01.cir.53.5.749
  26. Coghlan HC, Phares P, Cowley M, Copley D, James TN. Dysautonomia in mitral valve prolapse. *Am J Med*. 1979; 67(2):236-44. DOI: 10.1016/0002-9343(79)90397-8
  27. Falk RH, Tarko HB, Levine PA. Positional supraventricular tachycardia. *N Engl J Med*. 1981; 304(22):1364. DOI: 10.1056/nejm198105283042217
  28. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Textor SC, Benarroch EE, Shen WK, Schondorf R, *et al*. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Neurology*. 1995; 45(4 Suppl 5):S19-25.
  29. Garland EM, Raj SR, Black BK, Harris PA, Robertson D. The hemodynamic and neurohumoral phenotype of postural tachycardia syndrome. *Neurology*. 2007; 69(8):790-8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000267663.05398.40
  30. Schondorf R, Benoit J, Wein T, Phaneuf D. Orthostatic intolerance in the chronic fatigue syndrome. *J Auton Nerv Syst*. 1999; 75(2-3):192-201. DOI: 10.1016/s0165-1838(98)00177-5
  31. Safavi-Naeini P, Razavi M. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *Tex Heart Inst J*. 2020; 47(1):57-9. DOI: 10.14503/THIJ-19-7060
  32. Blitshteyn S. Is postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) a central nervous system disorder? *J Neurol*. 2022; 269(2):725-32. DOI: 10.1007/s00415-021-10502-z
  33. Blitshteyn S. Autoimmune markers and autoimmune disorders in patients with postural tachycardia syndrome (POTS). *Lupus*. 2015; 24(13):1364-9. DOI: 10.1177/0961203315587566
  34. Li H, Yu X, Liles C, Khan M, Vanderlinde-Wood M, Galloway A, *et al*. Autoimmune basis for postural tachycardia syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(1):e000755. DOI: 10.1161/JAHA.113.000755
  35. Raj SR, Biaggioni I, Yamhure PC, Black BK, Paranjape SY, Byrne DW, *et al*. Renin-aldosterone paradox and perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome. *Circulation*. 2005; 111(13):1574-82. DOI: 10.1161/01.CIR.0000160356.97313.5D
  36. Stewart JM, Glover JL, Medow MS. Increased plasma angiotensin II in postural tachycardia syndrome (POTS) is related to reduced blood flow and blood volume. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(2):255-63. DOI: 10.1042/CS20050254
  37. Wallman D, Weinberg J, Hohler AD. Ehlers-Danlos Syndrome and Postural Tachycardia Syndrome: a relationship study. *J Neurol Sci*. 2014; 340(1-2):99-102. DOI: 10.1016/j.jns.2014.03.002
  38. Roma M, Marden CL, De Wandele I, Francomano CA, Rowe PC. Postural tachycardia syndrome and other forms of orthostatic intolerance in Ehlers-Danlos syndrome. *Auton Neurosci*. 2018; 215:89-96. DOI: 10.1016/j.autneu.2018.02.006
  39. van Dijk N, Immink RV, Mulder BJM, van Lieshout JJ, Wieling W. Orthostatic blood pressure control in Marfan's syndrome. *EP Europace*. 2005; 7(1):25-7. DOI: 10.1016/j.eupc.2004.05.009
  40. Peters KF, Kong F, Horne R, Francomano CA, Biesecker BB. Living with Marfan syndrome I. Perceptions of the condition. *Clin Genet*. 2001; 60(4):273-82. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2001.600405.x
  41. Wafa SEI, Chahal CAA, Sawatari H, Khanji MY, Khan H, Asatryan B, *et al*. Frequency of Arrhythmias and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome in Patients With Marfan Syndrome: A Nationwide Inpatient Study. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11(17):e024939. DOI: 10.1161/JAHA.121.024939