

## Revisión de tema

# Complicaciones cardiovasculares de un paciente con Síndrome de Marfan y prolapso de válvula mitral. Revisión de la literatura.

## Cardiovascular Complications in a Patient with Marfan Syndrome and Mitral Valve Prolapse. Systematic literature review.

Natalia Cruz-Ossa<sup>1,a</sup>, Laura-Natalia Romero-Parra<sup>2,a</sup>, Freddy Moreno-Gómez<sup>2,a</sup>

1. Estudiante de Medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
  2. Odontólogo, Magíster en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Natalia Cruz Ossa  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-3267-9356>  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).  
E-mail: [natic98@javerianacali.edu.co](mailto:natic98@javerianacali.edu.co)

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores 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: 10 de julio de 2021.  
ACEPTADO: 26 de abril de 2022.

### RESUMEN

**Introducción:** El síndrome de Marfan (SM) es un trastorno que afecta el tejido conectivo y se asocia a anomalías del sistema músculo-esquelético. Dentro de las complicaciones que se pueden desencadenar por el SM, se deben tener en cuenta las anomalías cardiovasculares que conlleva a desenlaces desfavorables como el prolapso de la válvula mitral (PVM). El PVM en pacientes con SM puede generar complicaciones posteriores, como la insuficiencia mitral y la insuficiencia cardiaca. **Objetivo:** Identificar las complicaciones cardiovasculares de un paciente con Síndrome de Marfan y prolapso de válvula mitral. **Materiales y métodos:** Búsqueda sistematizada de la literatura en Medline, a través de PubMed, utilizando las pautas de la Declaración PRISMA para la selección de estudios publicados. **Resultados:** Basándose en las 17 publicaciones obtenidas en el proceso de búsqueda sistematizada de la literatura, las complicaciones cardiovasculares descritas fueron insuficiencia mitral, disfunción de la válvula mitral, reemplazo de la válvula mitral, endocarditis infecciosa, dilatación de cavidades y grandes vasos, insuficiencia cardiaca, disección aórtica, esperanza de vida reducida, muerte, entre otras. **Conclusiones:** El PVM en pacientes con SM es una de las anomalías cardiovasculares más importantes que conllevan a diversas complicaciones cardiovasculares, siendo las principales la insuficiencia mitral y la insuficiencia cardiaca. Por esta razón, es indispensable reconocer esta relación para así prevenir a tiempo el desarrollo de las mismas.

**Palabras clave:** Síndrome de Marfan, prolapso de válvula mitral, válvula mitral, insuficiencia cardiaca, complicaciones cardiovasculares.

### ABSTRACT

**Background:** Marfan syndrome (MS) is a disorder that affects connective tissue and is associated with abnormalities of the musculoskeletal system. Among the complications that can be triggered by MS, cardiovascular anomalies that lead to unfavorable outcomes such as mitral valve prolapse (MVP) must be taken into account. MVP in patients with MS can trigger subsequent complications, such as mitral regurgitation and heart failure.

**Objective:** Identify the cardiovascular complications of a patient with Marfan syndrome and mitral valve prolapse. **Materials and methods:** Systematized search of the literature in Medline, through PubMed, using the guidelines of the PRISMA Declaration for the selection of published studies. **Results:** Based on the 17 publications obtained in the systematized literature search process, the cardiovascular complications described were mitral regurgitation, mitral valve dysfunction, mitral valve replacement, infective endocarditis, dilatation of cavities and large vessels, heart failure, aortic dissection, reduced life expectancy, death, among others. **Conclusions:** MVP in patients with MS is one of the most important cardiovascular anomalies that lead to various cardiovascular complications, the main ones being mitral regurgitation and heart failure. For this reason, it is essential to recognize this relationship in order to prevent their development in time.

**Keywords:** Marfan syndrome, mitral valve prolapse, mitral valve, heart failure, cardiovascular complications.

Cruz-Ossa N, Romero-Parra LN, Moreno-Gómez F. Complicaciones cardiovasculares de un paciente con Síndrome de Marfan y prolapso de válvula mitral. Revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2022; 8(3):65-77.



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

El síndrome de Marfan (SM) es un trastorno autosómico dominante que afecta el tejido conectivo. Es causado generalmente por mutaciones en el gen FBN1, el cual codifica la fibrilina-1, que hace parte de la matriz extracelular. Se cree que este componente contribuye a la formación y el mantenimiento de fibras elásticas, y además, hace parte de la regulación de la biodisponibilidad del factor de crecimiento transformante beta TFG- $\beta$ . Adicionalmente, se han detectado algunos pacientes con SM que no presentan la mutación del gen FBN1, sino que se han relacionado con mutaciones en los genes de los receptores de TFG- $\beta$ , TGFBR1 y TGFBR2 con el fenotipo de Marfan en algunos pacientes, los cuales pueden ser responsables de aproximadamente el 10% de los casos de SM.<sup>1</sup> Cabe resaltar que, si bien algunas personas con mutaciones en estos receptores tienen características indicativas de SM, otras personas presentan manifestaciones de otros síndromes como el de Loeys-Dietz.

### Manifestaciones clínicas del SM

Las manifestaciones clínicas del SM son más evidentes con la edad. El síntoma más común es la miopía, con mayor riesgo de desprendimiento de la retina, glaucoma y cataratas tempranas. En cuanto al tejido conectivo y el sistema musculoesquelético, este trastorno también presenta síntomas como crecimiento óseo excesivo, causando una estatura alta, laxitud articular, pie plano, pectus excavatum o carinatum y escoliosis.<sup>2</sup> Frecuentemente se observan dedos anormalmente largos (aracnodactilia), generalmente presentando signo de la muñeca y signo del pulgar positivos.<sup>3-6</sup> Las manifestaciones cardiovasculares incluyen dilatación de la raíz aórtica, el prolapso de la válvula mitral (PVM), agrandamiento de la arteria pulmonar y dilatación del ventrículo izquierdo, las primeras dos siendo las presentaciones más mortales del SM. La dilatación de la raíz aórtica y el PVM son tan prevalentes como los defectos oculares mencionados anteriormente. La aorta es el principal sitio anatómico donde se presentan las lesiones, tales como dilataciones, aneurismas y/o disecciones. La disección de la raíz aórtica es la principal causa de muerte en estos pacientes, sobre todo cuando el SM no es diagnosticado ni tratado a tiempo. En cuanto a la válvula mitral, los hallazgos patológicos encontrados son cambios fibromixomatosos de las valvas y cuerdas, elongación y ruptura de las cuerdas y depósito de calcio. Otras manifestaciones cardiovasculares incluyen coartación aórtica, comunicación interauricular, estenosis de la arteria pulmonar, entre otros.<sup>2</sup>

### Diagnóstico del SM

El diagnóstico del SM ha evolucionado según las manifestaciones clínicas que se han identificado con el tiempo. En 1996 se postularon criterios estrictos para el diagnóstico del SM (Nosología de

Ghent), los cuales se basaban en manifestaciones clínicas mayores y menores que incluían los sistemas esquelético, cardiovascular y ocular, además de hallazgos genéticos positivos. Estos criterios tenían ciertas limitaciones, por lo cual en el 2010 la Nosología de Ghent revisada le da mayor importancia a la dilatación/disección de la raíz aórtica, la ectopia lentis y las pruebas de mutaciones en FBN1.<sup>7</sup> La Nosología de Ghent de 2010 se basa en criterios diagnósticos según la presencia o ausencia de antecedentes familiares.<sup>3</sup>

En ausencia de antecedentes familiares de SM, la presencia de alguno de los siguientes criterios es diagnóstica de SM:

- Criterio aórtico (diámetro aórtico  $Z \geq 2$  o disección de raíz aórtica) y ectopia lentis.
- Criterio aórtico (diámetro aórtico  $Z \geq 2$  o disección de raíz aórtica) y una mutación causal de FBN1.
- Criterio aórtico (diámetro aórtico  $Z \geq 2$  o disección de raíz aórtica) y puntuación sistémica  $\geq 7$ .
- Ectopia lentis y una mutación causal de FBN1 que se ha identificado en un individuo con aneurisma aórtico.

En presencia de antecedentes familiares de SM, la presencia de alguno de los siguientes criterios es diagnóstica de SM:

- Ectopia lentis.
- Puntuación sistémica  $\geq 7$  puntos.
- Criterio aórtico (diámetro aórtico  $Z \geq 2$  por encima de 20 años,  $Z \geq 3$  por debajo de 20 años o disección de raíz aórtica).

Varias enfermedades afectan a las válvulas del corazón, produciendo su degeneración y causando un mal funcionamiento cardíaco. En pacientes con SM, el PVM ocurre más frecuentemente en individuos con mutaciones en FBN1 en comparación de aquellos con mutaciones en TGFBR2.<sup>8</sup>

### Prolapso de la válvula mitral

El PVM consiste en una alteración que genera un desplazamiento sistólico anormal de una o ambas valvas del complejo valvular mitral hacia la aurícula izquierda, la cual puede ser producida por una rotura o elongación de cualquier componente del complejo valvular, ya sea de las valvas, cuerdas o músculos papilares<sup>9,10</sup> y cuya presentación puede ocurrir de manera aislada o incluida en síndromes como el de Marfan, Ehlers-Danlos, entre otros.<sup>11</sup>

Macroscópicamente el PVM se caracteriza por un exceso de tejido de la valva mitral que produce plegamiento y encapuchado.<sup>12, 13</sup> Se trata de una degeneración mixomatosa de la válvula, en la cual la capa media, que corresponde al componente esponjoso de la válvula, se torna laxo y está compuesta principalmente por material mixomatoso, con alteraciones en el metabolismo del colágeno que conllevan a una abundante cantidad de mucopoli-

sacáridos.<sup>11</sup> A partir de la extensión de la degeneración pueden estar comprometidos ambos velos de la válvula mitral, las cuerdas verse más alargadas, con una disminución de la resistencia, lo cual podría ocasionar ruptura de las mismas, el anillo puede estar dilatado, y en cuanto a los músculos papilares, estos suelen tener una estructura normal. Fisiológicamente, el conjunto de alteraciones en el complejo valvular mitral puede llevar a una aposición insuficiente de las zonas rugosas de las valvas, haciendo que estas no se apoyen entre sí durante la sístole y que se dirijan hacia la aurícula izquierda generando el PVM.<sup>14</sup>

### Clasificaciones del PVM

La clasificación del PVM se puede hacer a partir de distintos puntos de vista. Etimológicamente se clasifica como primario y secundario. El primario cursa con degeneración mixomatosa de la válvula mitral y se presenta de manera aislada como una enfermedad degenerativa en ausencia de una patología del tejido conectivo identificable, esporádico o familiar; mientras que el secundario se encuentra asociado con un trastorno identificable. El PVM secundario a trastornos del tejido conectivo es más prevalente en pacientes con SM, fenotipo MASS, síndrome de Ehlers-Danlos, osteogénesis imperfecta y pseudoxantoma elástico. En estos casos se ha descrito un componente hereditario con herencia autosómica dominante.<sup>15,16</sup>

Desde el punto de vista clínico se puede clasificar este trastorno como síndrómico, cuando hay manifestaciones extracardiacas, o aislado no síndrómico, cuando se limita únicamente al corazón. Desde la morfología, el PVM se clasifica como clásico, que hace referencia al síndrome de Barlow, con valvas marcadas y difusamente engrosadas ( $\geq 5$  mm) y no clásico, que consiste en un engrosamiento menor o ausente (espesor  $< 5$  mm) y prolapso segmentario. Otra forma de clasificación es a partir de ecocardiografía Doppler en el cual se hace una distinción entre PVM sin regurgitación mitral (RM) de la PVM con RM. Finalmente el diagnóstico de prolapso de la válvula se basa en una combinación de hallazgos del examen clínico y criterios ecocardiográficos.<sup>17</sup>

### SM y PVM

En el SM, debido a las alteraciones degenerativas propias de su condición clínica, puede haber compromiso de más de una válvula cardíaca, y ocasionar insuficiencia valvular no circunscrita a la mitral, sumado a otros factores que también pueden contribuir a la insuficiencia de las válvulas como en el caso de la aórtica, que tiene estrecha relación con la dilatación de la raíz.<sup>11</sup> Los pacientes con SM que desarrollan PVM con el tiempo pueden llegar a presentar complicaciones cardiovasculares tales como insuficiencia mitral (IM), insuficiencia cardíaca (IC), endocarditis infecciosa y ACV. La IM moderada a severa y la IC con fracción de eyección disminuida (menor al 50%), son los factores de riesgo de

mortalidad cardiovascular más importantes asociados al PVM. Adicionalmente, tienen una correlación elevada con la necesidad de un posterior reemplazo valvular y una mayor incidencia a desarrollar endocarditis infecciosa, embolia cerebral y muerte.<sup>18,19</sup>

Como se mencionó anteriormente, el PVM consiste en un desplazamiento de una o más valvas durante la sístole, siendo una de las causas más comunes de IM. La mayoría de pacientes con PVM tienen IM, y entre ellos lo más común es que se presente de forma leve, por el contrario, la IM grave no es tan común, se identifica tan solo en 4% de los pacientes con PVM.<sup>11</sup> La IM genera consecuencias en las cavidades cardíacas debido a la sobrecarga de volumen con un aumento de la precarga y del tamaño de la aurícula y el ventrículo izquierdo, para posteriormente desarrollar síntomas o falla ventricular izquierda a largo plazo, teniendo un peor pronóstico cuando la FEVI es menor a 60%.<sup>20,21</sup> Es evidente que el PVM es una presentación del SM con alto potencial de afectar negativamente al paciente, por lo cual es esencial tener conocimiento de las complicaciones que se pueden desarrollar en ellos. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática de la literatura consiste en identificar las complicaciones cardiovasculares de un paciente con SM y PVM. Para esto, se realiza una búsqueda sistematizada de la literatura en Medline, a través de PubMed, con la cual se identificaron 17 artículos que contribuyen a la solución de la pregunta planteada.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistematizada de la literatura en Medline, a través de PubMed, utilizando las pautas de la Declaración PRISMA.<sup>22</sup>

De esta forma se incluyó la pregunta orientadora *What are the cardiovascular complications of a patient with Marfan syndrome and mitral valve prolapse?* en MeSh on Demand para obtener los descriptores en salud tipo MeSh “Marfan syndrome”, “mitral valve prolapse” y “cardiovascular complications”. Al combinar los términos con el conector booleano AND en PubMed, se identificaron 135 publicaciones, las cuales fueron filtradas por humanos e idioma para seleccionar 99 publicaciones. Finalmente, tras leer títulos y resúmenes, se incluyeron 17 artículos que contribuyeron a la solución de la pregunta planteada (Figura 1).

### RESULTADOS

Basándose en las 17 publicaciones obtenidas en el proceso de búsqueda sistematizada de la literatura, la información fue tabulada a partir de las siguientes categorías: Año de publicación, tipo de estudio, objetivo, población y muestra, métodos diagnósticos, complicaciones cardiovasculares, resultados y conclusiones (Tabla 1). De las publicaciones obtenidas, la más antigua es de 1974 y la más reciente de 2018. De la década de 1980 se obtuvieron cinco

publicaciones, de la década de 1990 se obtuvo una publicación, de la década de 2000 se obtuvieron cuatro publicaciones y de la década de 2010 se obtuvieron seis publicaciones.

En cuanto al tipo de estudio, se obtuvieron siete reportes de casos, cinco estudios comparativos, tres estudios retrospectivos, una revisión de literatura y un estudio transversal. Adicionalmente, las publicaciones presentaron diferentes objetivos tales como la identificación de variables clínicas y ecocardiográficas en pacientes con SM y PVM, la exploración de las variables que pueden predecir los resultados, y el reporte de caso de individuos con SM y PVM.

Específicamente, tres publicaciones incluyeron en su objetivo la descripción de la morfología, función y/o la fisiopatología de la válvula mitral en pacientes con SM; tres publicaciones tuvieron en cuenta sólo variables clínicas; dos tuvieron en cuenta sólo variables ecocardiográficas; cuatro tuvieron en cuenta variables tanto clínicas como ecográficas; una tuvo por objetivo reportar el caso de pacientes con SM y PVM; una pretendió evaluar la función del ventrículo izquierdo en pacientes con PVM; una buscó evaluar la relevancia de los genes y el género en las complicaciones del PVM; una tuvo como fin hacer un estudio de cohortes para evaluar la frecuencia de la disfunción de la válvula mitral; una pretendió analizar la correlación entre una arritmia ventricular y el PVM.

Las publicaciones contaron con poblaciones específicas. Nueve publicaciones incluyeron pacientes desde la infancia hasta los 20 años; seis publicaciones incluyeron pacientes entre 20 y 40 años; y dos publicaciones incluyeron pacientes mayores de 40 años.

Dentro de los métodos diagnósticos, el más utilizado fue el uso de ecocardiograma transtorácico (14 publicaciones), seguido del estudio riguroso de la clínica de cada paciente (cinco publicaciones), uso de electrocardiograma (tres publicaciones), criterios de Ghent (dos publicaciones), fonocardiograma (dos publicaciones), cateterismo cardíaco (dos publicaciones), cineangiografía ventricular izquierda biplano (una publicación), prueba de esfuerzo (una publicación), pruebas genéticas y estudios familiares (una publicación) y revisión de la literatura de los últimos 15 años a partir de registros médicos de pacientes con SM (una publicación).

En 16 de las publicaciones se evidencia relación entre el SM y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, de tal forma que solo una publicación no evidencia dicha relación. Las complicaciones cardiovasculares descritas en las publicaciones fueron las siguientes: insuficiencia mitral (11 publicaciones), disfunción progresiva de la válvula mitral (cuatro publicaciones), requerimiento de reemplazo de válvula mitral (dos publicaciones), cirugía de válvula mitral (dos publicaciones), endocarditis infecciosa (cuatro publicaciones), dilatación de la raíz aórtica (siete publicaciones), dilatación de arteria pulmonar (dos publicaciones),

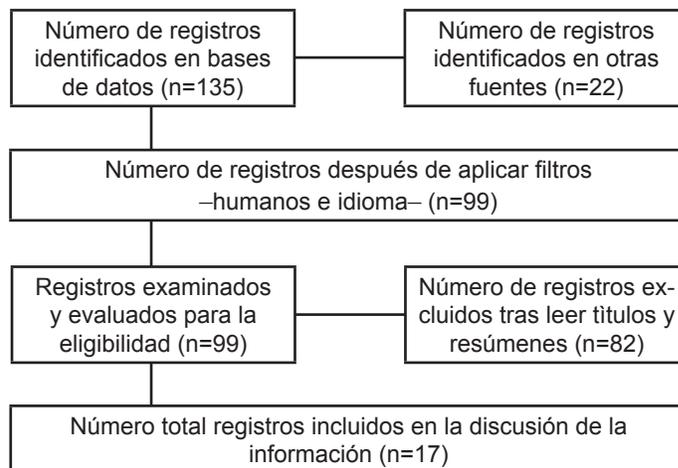


Figura 1. Flujograma de la búsqueda sistemática.

dilatación de las cuatro cavidades (dos publicaciones), IC (siete publicaciones), cardiomiopatía hipertrófica obstructiva (dos publicaciones) ruptura de cuerdas tendinosas mitrales (dos publicaciones), insuficiencia tricuspídea (cuatro publicación), insuficiencia aórtica (cuatro publicaciones), anillo valvular mitral dilatado (una publicación), calcificación del foramen oval (una publicación), comunicación interauricular (una publicación), dolor torácico con cambios de tipo isquémico (inversión onda T) en las derivaciones inferiores del electrocardiograma (SCA) (una publicación), disección aórtica (una publicación), arritmias ventriculares (una publicación), intervalos QT o QTU prolongados corregidos por la FC (una publicación), contracciones ventriculares prematuras (una publicación), anomalías de conducción –fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular de primer grado, ritmo de la unión, síndrome de Wolff-Parkinson-White, desviación del eje izquierdo, bloqueo incompleto de rama derecha, contracciones auriculares prematuras, taquicardia auricular, PVC en ocho y taquicardia ventricular– (en una publicación), rotura posterior tardía de una o ambas valvas mitrales (una publicación), esperanza de vida reducida (una publicación), muerte (seis publicaciones).

## DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta las publicaciones en la Tabla 1, se identificaron principalmente dos complicaciones cardiovasculares en pacientes con SM y PVM, específicamente IM e IC. También se identificaron otras complicaciones en menor proporción, como endocarditis infecciosa<sup>7,23-25</sup> e insuficiencia tricuspídea.<sup>24,26-28</sup>

El PVM consiste en un desplazamiento de alguna de las valvas en la contracción ventricular. Esto puede generar eventualmente una IM, siendo el PVM una de las causas más comunes de ésta.

**Tabla 1.** Publicaciones incluidas en la discusión sobre la relación entre síndrome de Marfan y complicaciones cardiovasculares

Autores	Año	Tipo de estudio	Objetivo	Población y muestra	Métodos diagnósticos	Complicaciones cardiovasculares	Resultados	Conclusiones	Relación entre PVM y CCV (sí / no)
Jolley et al.	2018	Estudio comparativo	Describir la morfología en 3D de la VM en niños con SM y compararla con la de niños normales.	27 pacientes en edades de 3-21 años que cumplen con los criterios de Ghent para SM y 27 niños normales emparejados por edad ( $\pm 1$ año).	Ecocardiograma transtorácico 3D	IM moderada o severa.	Los niños con SM tenían áreas anulares 3D más grandes ( $p < 0.02$ ), relaciones de altura anular / ancho conisural más pequeñas ( $p < 0.001$ ), mayores volúmenes de ondulación ( $p < 0.001$ ) y tendidas de campana más altas, áreas y volúmenes menores ( $p < 0.001$ para todos) que los sujetos de control. Además, el mayor volumen de la ondulación de las válvulas en SM se asoció con una IM moderada o mayor ( $p < 0.01$ ).	Los niños con SM tienen anillos de la VM más planos y dilatados, mayores volúmenes de ondulación y alturas de tienda más pequeñas en comparación con los sujetos de control normales.	Si
Rybczynski et al.	2011	Estudio comparativo	Identificar variables clínicas que predicen los resultados de PVM en pacientes con SM	112 pacientes (49 hombres, 63 mujeres; edad media $34 \pm 15$ años) con SM clásico y PVM con IM moderada o menor al inicio del estudio.	Ecocardiograma transtorácico. Criterios de Ghent	PVM, insuficiencia de VM, progresión de IM. Endocarditis de la VM, IC y cirugía de la VM.	Los determinantes clínicos que definen los resultados en el PVM idiopático también predicen los resultados en el PVM asociado al SM.	En el estudio de cohorte poblacional de pacientes con SM documentó PVM en el 40%, IM grave en el 12% y endocarditis en el 2,5% de los pacientes afectados. En el seguimiento, 41 pacientes tuvieron progresión de IM. Un análisis de regresión multivariante de riesgos proporcionales de Cox identificó una válvula mitral inestable y un aumento de los diámetros telestísticos del VI indexados como predictores independientes de la progresión de la IM. Una fracción de eyección del VI reducida se asoció con la progresión de la IM.	Si
van Karnebeek et al.	2001	Retrospectivo	Investigar la historia natural de las anomalías aórticas y de la VM en pacientes con SM durante la infancia y la adolescencia.	Se siguió a 52 pacientes con SM durante una media de 7,9 años. La aparición de resultados cardiovasculares adversos se midió clínicamente y mediante un examen de ultrasonido.	Ecocardiograma	PVM, IM, progresión de la distensión de la VM, dilatación aórtica, IA, cirugía cardiovascular, de VM, de válvula aórtica	El PVM se diagnosticó en 46 pacientes, más del 80% de los cuales se presentó como "PVM silencioso". La IM ocurrió en 25 pacientes, la dilatación aórtica en 43 y la IA en 13. El PVM y la dilatación aórtica se desarrollaron a un ritmo constante. En 23 pacientes se diagnosticó PVM antes de la dilatación aórtica, en 18 ocurrió lo contrario y en 11 pacientes se diagnosticaron los dos anomalías simultáneamente. Durante el seguimiento, 21 pacientes mostraron progresión de la distensión de la VM; la progresión de las anomalías aórticas ocurrió en 13.	Durante la infancia y la adolescencia en el SM, la distensión de la VM y las anomalías aórticas se desarrollan y progresan gradualmente, a menudo sin síntomas, pero pueden causar una morbilidad y mortalidad considerables al final de la segunda década.	Si
Thaccoor	2017	Revisión	Explorar la literatura existente sobre la fisiopatología y el diagnóstico de MVP en pacientes con SM, definiendo su manejo actual y esbozando los desarrollos futuros que lo rodean.	Revisión de literatura	-	IM, ruptura espontánea de cuerdas tendinosas, endocarditis y muerte súbita.	La IM severa que requiere cirugía se ha identificado como la complicación más común de PVM. Se ha atribuido a un cambio mixomatoso progresivo en la válvula. El PVM era la única anomalía morfológica conduciendo a la ruptura de cuerdas tendinosas. Hickey et al estimaron que 14 de cada 100.000 pacientes adultos con PVM seguirían desarrollando endocarditis bacteriana durante 1 año, en comparación con 3 de cada 100.000 sin factores de riesgo conocidos de endocarditis bacteriana.	Después de la disección aórtica, la distensión de la VM es la complicación cardiovascular más importante en pacientes con SM y reduce la esperanza de vida. Se ha descubierto un vínculo entre el SM y el PVM a través del gen FBN-1. Aunque se han realizado investigaciones para explorar el PVM idiopático, aún se debe prestar más atención al PVM en el contexto del SM.	Si

**Tabla 1. Publicaciones incluidas en la discusión sobre la relación entre síndrome de Marfan y complicaciones cardiovasculares (Continuación)**

Autores	Año	Tipo de estudio	Objetivo	Población y muestra	Métodos diagnósticos	Complicaciones cardiovasculares	Resultados	Conclusiones	Relación entre PVM y CCV (sí / no)
Pyeritz et al	1983	Retrospectivo	Investigar la función de la VM a partir de una revisión de examinación clínica y ecocardiográfica de pacientes jóvenes de una institución que cumplen con criterios de SM.	166 pacientes (84 hombres, edades 11.9 +/- 0.6 años; y 82 mujeres, 11.0 +/- 0.6 años)	Ecocardiograma y clínica	distinción progresiva VM, IM, IC congestiva. Requerimiento de reemplazo de VM. Muerte.	Casi la mitad de los pacientes cumplían con al menos 1 criterio y una cuarta parte presentaba evidencias tanto auscultatorias como ecocardiográficas de distinción progresiva de la VM. 8 de los 166 pacientes murieron como resultado de una distinción de la VM o requirieron reemplazo de la VM. Se desarrolló IM grave en otros 15 pacientes. 3 pacientes con IM tenían IC congestiva. 19% de los pacientes en el grupo de estudio primario requirieron cirugía cardiovascular o murieron. Los únicos dos casos de endocarditis bacteriana ocurrieron en 2 pacientes que tenían injertos aórticos.	La distinción de la VM es muy común en jóvenes con SM y generalmente se presenta como PVM. La IM grave se desarrolla en uno de cada ocho pacientes en la tercera década. Por tanto, la prevalencia y la evolución natural del PVM en el SM parecen ser diferentes del PVM asociado con otras condiciones, incluido el idiopático o familiar.	Si
Marlow et al	1987	Reporte de caso	Realizar un reporte de caso de un niño con SM que muere en la infancia temprana por enfermedad de la VM.	Niña de familia sin antecedentes que sugirieran SM. Al nacer tenía anomalías aparentes: anormalmente largo y delgado con poca grasa subcutánea; hembra aracnodactilia en pies y manos, dedos hiperextensibles, entre otros.	Ecocardiograma	valvas mitrales anterior y posterior prolapgadas y flácidas con un anillo valvular dilatado. Dilatación de las 4 cavidades y de los grandes vasos. Insuficiencia tricúspidea, asistolía. Muerte.	Un ecocardiograma mostró valvas mitrales anterior y posterior prolapgadas y flácidas con un anillo valvular dilatado. Las cuatro cámaras estaban dilatadas, al igual que los grandes vasos. La asistolía se produjo 40 horas después del ingreso y no pudo ser reanimada. Este paciente murió después de una enfermedad aguda con IC grave debido a una valvulopatía, presumiblemente precipitada por una infección respiratoria intercurrente.	La evaluación temprana del síndrome cardiovascular podría haber resultado en una intervención más temprana y posiblemente exitosa.	Si
Rybczynski et al.	2010	Estudio comparativo	Realizar un estudio de cohorte poblacional para establecer la frecuencia de la distinción de la VM y caracterizar el curso de la distinción de la misma relacionada con la edad en pacientes con el SM.	204 pacientes (108 hombres y 96 mujeres, de 31.2 a 16.4 años) con SM clásico. Son residentes de todas las edades de 180 km alrededor de la Clínica Universitaria de Hamburgo que cumplieron los criterios para el SM.	Ecocardiograma	PVM se relaciona con prolapso de la válvula tricúspide. IM, Endocarditis.	En el estudio ecocardiográfico inicial o final, PVM estaba presente en 82 pacientes, IM grave en 25 y endocarditis VM en 5 pacientes. A los 30 años de edad, la distribución acumulada estimada fue 42.6% para PVM, 56.5% para IM de cualquier grado (leve a grave), 6.7% para IM grave y 0.92% para endocarditis VM. La IM grave se relacionó con el prolapso de la válvula tricúspide.	MVP fue frecuente en pacientes con SM y conlleva un mayor riesgo de progresión a IM grave y endocarditis, especialmente en pacientes adultos.	Si
Sarr et al.	2017	Reporte de caso	Describir las características clínicas de anomalías del SM y detectar complicaciones cardiovasculares en los pacientes.	Se evaluaron seis sujetos. Las pacientes debían estar en los mismos hermanos uterinos del caso índice o ser descendientes. La edad promedio fue de 24 años.	Clínica, EKG, Ecocardiograma TT	Muerte súbita, dilatación de raíz aórtica, disección aórtica, IA, IM por prolapso mitral.	El examen reveló 3 casos de muerte súbita en un contexto de dolor torácico. 5 sujetos presentaron afectación sistémica con una puntuación $\geq 7$ que permitió el diagnóstico de SM. Hubo 3 casos de dilatación de la raíz aórtica, 2 casos de disección aórtica tipo A de Stanford con IA severa en un caso y moderada en el otro. Hubo 3 pacientes con IM moderada con un caso por prolapso valvular.	El cribado familiar es fundamental en el SM. Reveló graves complicaciones cardiovasculares, incluida la muerte súbita y la disección aórtica.	Si

**Tabla 1.** Publicaciones incluidas en la discusión sobre la relación entre síndrome de Marfan y complicaciones cardiovasculares (Continuación)

Autores	Año	Tipo de estudio	Objetivo	Población y muestra	Métodos diagnósticos	Complicaciones cardiovasculares	Resultados	Conclusiones	Relación entre PVM y CCV (sí / no)
Demers et al.	2003	Reporte de caso	Describir características clínicas de un paciente de 26 años con SM y PVM.	Un hombre de 26 años con SM con un aneurisma agrandado de la raíz aórtica (50 mm), IA leve e IM grave debido a la valva de la VM posterior (PMVL) prolapso.	Ecocardiograma transtorácico y clínica	Aneurisma de la raíz aórtica, IA, IM grave por prolapso de la valva mitral posterior	Paciente con SM que fue derivado de otro estado con un aneurisma agrandado de la raíz aórtica, IA leve e IM grave por PVM.	El abordaje quirúrgico combinado es una opción en pacientes seleccionados con SM que requieren el reemplazo simultáneo de la raíz aórtica y la corrección de la IM. Conserva las válvulas mitral y aórtica con una estabilización segura de los anillos aórtico y mitral y se evita la anticoagulación indefinida.	Si
Chen et al.	1985	Reporte de caso	Analizar correlación entre arritmia ventricular y PVM o repolarización retardada.	Registros de 24 niños con SM (9 niños y 15 niñas / 4 meses - 16 años) que se habían sometido a una evaluación cardíaca entre 1960 y 1981.	EKG en reposo, fonocardiograma y/o cateterismo cardíaco, comunicación interauricular, muerte, exámenes ecocardiográficos	PVM, arritmias ventriculares, IM severa, IC leve, dilatación grandes vasos, comunicación interauricular, muerte, FA, anomalías de conducción.	24 pacientes con SM, 8 con arritmias ventriculares, 6 con PVM y 5 con intervalos QT o QTU prolongados, 4 estaban asintomáticos, 16 con PVM e IM (3 valvulopatía mitral grave), 9 con dilatación aórtica, 1 dilatación arteria pulmonar y 1 con comunicación interauricular, 6 pacientes fallecieron, 2 tenían FA. Se perdieron 6 pacientes durante el seguimiento, 17 pacientes tenían varios tipos de anomalías de conducción. La arritmia ventricular ocurrió en el 33% (8/24), 6 de los 16 pacientes con PVM tenían contracción ventricular prematura.	Una repolarización prolongada, especialmente cuando se combina con PVM, pareció estar altamente asociado con la ocurrencia de arritmia ventricular. No hubo asociación entre la presencia de contracción ventricular prematura y PVM.	Si
de Marfa et al.	1974	Estudio transversal	Delinear características ecográficas en pacientes con PVM y enfatizar la frecuencia con la que puede presentarse como una inclinación pansistólica en el ecograma.	33 pacientes con cateterismo cardíaco derecho e izquierdo con cineangiografía ventricular izquierda biplano, 22 mujeres y 10 hombres (16 a 56 años).	Cateterismo cardíaco derecho e izquierdo con cineangiografía ventricular izquierda biplano, ecocardiografía en decubito supino, fonocardiogramas	PVM, clics sistólicos, rotura posterior de una o ambas válvulas mitrales, Ruptura de las cuerdas tendinosas mitrales	Normalidades ecográficas de las válvulas mitrales durante la sistole en 26/27 pacientes con PVM y 66 con ruptura de cuerdas tendinosas. 12 pacientes con PVM con rotura posterior tardía de una o ambas válvulas mitrales en ecograma, 5 con PVM posterior leve en angiografía sin regurgitación mitral.	Las válvulas mitrales anterior y posterior participaron en el prolapso posterior en casi todos los pacientes.	No
Petitot et al.	1986	Reporte de caso	Analizar criterios ecocardiográficos PVM y manifestaciones cardiovasculares del SM	Una mujer blanca de 42 años con SM conocido ingresó por fiebre y disnea. Siete años antes se había sometido a un reemplazo de la válvula mitral por ICC, secundaria a regurgitación severa debido PVM	RX tórax, EKG, ecocardiograma	ICC secundaria a regurgitación mitral severa por PVM hace 7 años, calcificación foramen oval, PVT, PVA, dilatación cavidades cardíacas, hipertrofia VI	Clic metálico y soplo diastólico de grado 3/6 en borde esternal izquierdo durante EF. PA 120/80 mm Hg. No IC, se encontró infección pulmonar. RX de tórax mostró cardiomegalia y cifoescoliosis. EKG registró FA, hipertrofia VI y BRD. Ecocardiografía bidimensional con función protésica normal, PVT, AD y VD agrandados, y PVA. Se reconocieron calcificaciones del foramen oval	La incidencia estimada de complicaciones cardiovasculares en pacientes con SM es de 30% al 60% (PVM, anomalía cardíaca más frecuente en el SM). Queda sin respuesta la pregunta de si el foramen oval en esta paciente se había calcificado debido al aumento de estrés hemodinámico debido a la sobrecarga derecha o secundario a una anomalía del tejido conectivo	Si
Malev et al.	2014	Estudio comparativo	Evaluar función VI en adultos jóvenes con PVM sin IM significativa utilizando imágenes de deformación bidimensionales y determinar el posible papel de la vía del TGF-β en su deterioro.	78 adultos jóvenes con PVM sin regurgitación mitral y 80 sanos de la misma edad y sexo.	Ecocardiograma, estudios de laboratorio.	Distinción VI, PVM clásico y no clásico	En 29 pacientes con valvas ≥ 5 mm; 49 tenían un PVM no clásico (espesor de la valva, 5 mm). Reducción significativa de la tensión global en el grupo clásico (-15.5 ± 2.9%) en comparación con el grupo no clásico (-18.7 ± 3.8; p = 0.0002) y el grupo control (-19.6 ± 3.4%; p < 0.0001). En adultos jóvenes con prolapso no clásico, se detectó una reducción de la deformación longitudinal solo en los segmentos septales.	Los cambios en las deformaciones pueden ser los primeros signos de deterioro de la función patológica primaria en adultos jóvenes con PVM; puede ser causada por un aumento de la señalización del TGF-β.	Si

Tabla 1. Publicaciones incluidas en la discusión sobre la relación entre síndrome de Marfan y complicaciones cardiovasculares (Continuación)

Autores	Año	Tipo de estudio	Objetivo	Población y muestra	Métodos diagnósticos	Complicaciones cardiovasculares	Resultados	Conclusiones	Relación entre PVM y CCV (si / no)
Wlicken	1992	Retrospectivo	considerar la relevancia de los genes, el género y geometría en las complicaciones del PVM	120 pacientes con MVP y 50 que acuden a cirugía por regurgitación mitral grave debida a valvulopatía mixomatosa.	Estudios publicados en los últimos 15 años	PVM, ruptura de cuerdas, regurgitación mitral severa, endocarditis infecciosa, IM grave, ACV, cardiomiopatía hipertrofica obstructiva	Herencia poligénica, mayor prevalencia en mujeres jóvenes que en hombres, las complicaciones del MVP de ruptura de cuerdas, regurgitación mitral severa y endocarditis infecciosa y las complicaciones graves son 2 o 3 veces más comunes en hombres, relacionadas con edad (<50 años). Las diferencias de tamaño de la valva, el anillo y el VI y los cambios en los septos son variantes geométricas con potencial para aumentar la lesión de la válvula relacionada con la tensión. El riesgo de pacientes con MVP de desarrollar IM grave requiriendo cirugía valvular es menor en mujeres y <50 años. El desarrollo de endocarditis infecciosa es mayor en los hombres mayores. Engrosamiento de las valvas (mayor o igual a 5 mm) precedían aparición de complicaciones. Una tasa de ACV del 6% al 7% es más alto que el encontrado en los sujetos MVP en general.	La herencia multifactorial poligénica explica la agregación familiar de MVP. El estrechamiento de la tensión física y las alteraciones de la presión engendradas por la variación anatómica como las diferencias de tamaño de la valva, el anillo y el VI y los cambios septales son variantes geométricas con un potencial para aumentar la lesión de la válvula relacionada con la tensión.	Si
Slks et al	1983	Reporte de caso	Analizar los hallazgos clínicos y ecocardiográficos en niños <4 años de edad que cumplen con criterios estrictos para el diagnóstico de SM, para determinar la frecuencia, gravedad e historia natural de sus anomalías cardiovasculares.	5 niños y 10 niñas (2 días y 3112 años), diagnosticados a una edad media de 18 meses; 13 fueron seguidos durante una media de 45 meses y 2 se perdieron durante el seguimiento. 7 pacientes tuvieron un padre afectado por el SM; los otros 8 tenían antecedentes familiares negativos de trastornos del tejido conectivo.	Los registros médicos de todos los pacientes con SM <4 años que fueron evaluados entre 1970 y se revisaron 1982 en la Clínica de Genética Médica.	Dilatación de la raíz aórtica, disfunción progresiva de la VM, regurgitación mitral, PVM, ICC, IM severa, reemplazo valvular, distensión VI, muerte	Primer examen: 5 pacientes con regurgitación mitral, y ninguno tenía regurgitación aórtica, ecocardiografía con dilatación de raíz aórtica en 9 y PVM en 9. Examen de seguimiento: todos con dilatación de la raíz aórtica, 13 con MVP; 9 con distensión progresiva de la VM, 7 tuvieron progresión de la distensión de la VM o aparición de ICC en ausencia de regurgitación aórtica, 4 desarrollaron IM severa y fueron sometidos a reemplazo valvular (uno murió 11 meses después y el otro tuvo regurgitación aórtica)	La dilatación de la raíz aórtica suele estar presente en la primera infancia y sirve como indicador objetivo del SM. El PVM es común y la regurgitación mitral, que puede requerir reemplazo valvular, es la principal causa de morbilidad cardiovascular en la niñez.	Si
Rodriguez et al	2015	Reporte de caso	Destacar que el seguimiento clínico y ecocardiográfico durante años es justificado en la población pediátrica y que la genotipificación es clínicamente indicada para el diagnóstico temprano y completo en pacientes con SM	Niño de 13 años, previamente sano, con miopia, síntomas centrales agudos, Dolor de pecho, diátesis y palidez	Examen físico, electrocardiograma, ecocardiografía, prueba de esfuerzo, pruebas genéticas y estudio familiar	Dolor torácico con cambios de tipo isquémico (inversión onda T) en las derivaciones inferiores del electrocardiograma (SCA), raíz aórtica aumentada, PVM	Padre y hermano mismo fenotipo, miopes, pero sin antecedentes de enfermedad cardíaca. EKG mostró inversiones de onda T en las derivaciones inferiores. Biomarcadores cardíacos negativos, ecocardiografía reveló PVM, raíz aórtica aumentada, no cumplió criterios de Ghent modificados para síndrome de Marfan. Dado de alta con diagnóstico de dolor torácico secundario a MVP asociado con anomalías de la repolarización inferior en el contexto de un Marfan más suave.	A pesar de bajo riesgo de disección / aneurisma coronario o aórtico en fenotipo de Marfan (MM) leve, descartarse. El PVM debe considerarse como la principal causa de dolor torácico con cambios de tipo isquémico en las derivaciones inferiores del electrocardiograma. El seguimiento justificado en población pediátrica para asegurar que la raíz aórtica no muestre dilatación progresiva o tendencia a disecar. La genotipificación indicada para el diagnóstico temprano y completo en pacientes con SM y programas educativos y clínicos para jóvenes portadores de la mutación	Si

**Tabla 1.** Publicaciones incluidas en la discusión sobre la relación entre síndrome de Marfan y complicaciones cardiovasculares (Continuación)

Autores	Año	Tipo de estudio	Objetivo	Población y muestra	Métodos diagnósticos	Complicaciones cardiovasculares	Resultados	Conclusiones	Relación entre PVM y CCV (si / no)
Espinola et al	2008	Estudio comparativo	Describir hallazgos clínicos y ecocardiográficos basados en los criterios de Ghent en una población mestizo-mexicana, que incluye un subpoblación pediátrica considerable.	166 pacientes diagnosticados previamente de SM, que presentaron disnea, dolor torácico, síncope, taquicardia, soplo cardíaco, o una masa pulsátil en el cuello, también incluyó 114 sujetos previamente diagnosticados con SM que cumplan los criterios de Ghent. Dos grupos de edad: niños (≤ 16 años; N = 66) y adultos (≥ 17 años; N = 48).	Historia clínica completa, criterios de Ghent, ecocardiografía transtorácica y estudio transesofágico.	Dilatación aórtica, aneurisma aórtico, IA, rotura de aneurisma, disección aórtica y desinace fatal, PVM y tricúspide asintomático e IM.	<p>Criterios mayores de Ghent predominaron en adultos, los menores en niños. Entre los pacientes pediátricos, el 83% tenía NYHA I; sin embargo, el 64% de los pacientes adultos tenía un NYHA ≥ II. Las mediciones ecocardiográficas aórticas corregidas de ambos grupos demostraron diferencias estadísticamente significativas. Los niños tuvieron una mayor prevalencia de PVM, mientras que los adultos presentaron con mayor frecuencia complicaciones aórticas. 7 pacientes fallecieron durante el seguimiento por complicaciones aórticas (un niño y seis adultos).</p>	<p>La SM en la población mestizo-mexicana tiene un patrón clínico claramente diferente en niños y adultos, y un pronóstico más grave en adultos. Los pacientes adultos con SM tienen una probabilidad significativamente mayor que los niños de presentar dilatación aórtica, aneurisma aórtico, IA, rotura de aneurisma, disección aórtica y desinace fatal. Los niños con SM tienen más probabilidades que los adultos de presentar PVM y tricúspide asintomático e IM. No se encontró correlación entre la FEV y la gravedad de la insuficiencia valvular.</p>	Si

Se identificaron 12 publicaciones<sup>7,23,24,26,29-36</sup> que mencionan la IM como complicación en pacientes con SM y PVM. Jolley *et al*,<sup>29</sup> en un estudio comparativo de niños con SM y niños sanos, establece que aquellos con PVM tenían dimensiones anulares medianas, áreas y ángulos más grandes, y mayor volumen de ondulación, parámetros que también se observaron en los sujetos con IM. En la publicación se concluye que el mayor volumen de ondulación se asocia fuertemente con la IM. Por su parte, Rybczynski *et al*,<sup>23</sup> en su estudio hace un seguimiento de 112 pacientes entre 19 y 49 años con SM y PVM con IM moderada o menor al inicio del estudio. Se observó una progresión de la IM en 41 pacientes (37%). Adicionalmente, se identificó que una valva inestable es un factor de riesgo de eventos clínicos en pacientes asintomáticos con PVM. También mencionan que en estudios de PVM idiopática se han documentado que los hombres tienen mayor riesgo de desarrollar IM severa y que el prolapso de la valva posterior mitral predice una IM severa. Van Karnebeek *et al*<sup>30</sup> siguen 52 pacientes con SM durante una media de ocho años.

En el estudio se identificaron 46 pacientes con PVM y también se diagnosticaron 26 pacientes con IM, es decir que al menos 20 pacientes tenían PVM e IM. Se discute que el PVM en el SM está dado por diferentes anomalías como cambios fibromixomatosos en las valvas y cuerdas tendinosas. Estas anomalías pueden resultar en el prolapso de las valvas anterior y/o posterior, seguidas de IM e incluso la ruptura de cuerdas tendinosas. Asimismo, se menciona que la IM como complicación del PVM es más común en mujeres que en hombres y la edad del diagnóstico inicial de PVM e IM fue menor en mujeres, indicando que las mujeres tienen mayor riesgo de desarrollo temprano de disfunción mitral. Thacoor<sup>7</sup> refiere que la IM severa requirente de cirugía es la complicación más común del PVM, dado por la degeneración de las cuerdas tendinosas y la válvula debido a los cambios mixomatosos en la válvula. Conjuntamente, manifiesta que el riesgo de insuficiencia valvular mitral grave y rotura de la misma es bajo en pacientes menores de 50 años, pero aumenta con la edad, siendo los hombres los más afectados. Por otro lado, Peyeritz *et al*<sup>31</sup> en un estudio de 166 pacientes con SM, observaron que 15 de estos desarrollaron IM grave. Además mencionan que la disfunción de la válvula mitral es común en pacientes jóvenes con SM y se presenta por lo general como PVM. También manifiesta que uno de cada ocho pacientes con SM desarrollan IM grave.

Rybczynski *et al* (24), a través de un estudio comparativo de 204 pacientes con SM observó que 102 pacientes desarrollaron IM, de los cuales 66 fue leve, 11 moderada y 25 severa. No obstante, el autor manifiesta que la IM es más frecuente que el PVM, pero que la IM grave se desarrolló exclusivamente en los pacientes con PVM preexistente. Esto quiere decir que aquellos con PVM tendrían mayor riesgo de desarrollar IM grave. Por su parte, Sarr *et al*<sup>32</sup> presentan seis pacientes que debían estar en los mismos hermanos uterinos del caso índice o ser descendientes. De estos,

hubo tres casos de IM moderada con un caso de prolapso valvular. Demers *et al*<sup>33</sup> hacen un estudio del caso de un hombre de 26 años con SM que se presenta con disnea y fatiga. Tiene distintas características estructurales, entre las cuales se describe una “IM severa debido al prolapso de la valva posterior de la válvula mitral”. Por otro lado, Chen *et al*<sup>34</sup> revisaron historias clínicas de 24 pacientes con SM y tenían evaluaciones cardíacas. En esta, se observó un total de 16 pacientes con PVM e IM, y tan solo tres de estos presentaban gravedad en su valvulopatía. Sisk *et al*<sup>35</sup> desarrollaron un estudio de 15 niños, en el que observaron a la primera evaluación cinco pacientes que presentaban IM y nueve presentaron PVM. En los exámenes de seguimiento, se detectó PVM en 13 de los pacientes, nueve tenían disfunción progresiva de la válvula mitral y cuatro IM severa. Estos cuatro requirieron cirugía de reemplazo valvular, uno de ellos murió. Wilcken<sup>36</sup> establece que la complicación del PVM de IM progresiva con o sin ruptura de cuerdas tendinosas es dos veces más común en hombres que en mujeres. Asimismo, el riesgo del paciente con PVM para evolucionar a IM severa es mayor en hombres. También se hace mención de que los cambios mixomatosos son el camino por el cual se desarrolla la IM severa. Por último, Espinola *et al*<sup>26</sup> plantea que la causa más común de morbilidad en bebés y niños con SM es el PVM. En su estudio, el PVM estuvo presente en el 68% de los niños con SM. Se concluyó que los niños con SM son más propensos a presentar IM que los adultos, y que además tienen mayor probabilidad de tener resultados fatales.

Otra de las complicaciones cardiovasculares más frecuentes fue la insuficiencia cardíaca (IC). Según la Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la IC aguda y crónica,<sup>37</sup> esta se define como un síndrome clínico caracterizado por un conjunto de síntomas y signos típicos, causados por una disfunción cardíaca, que puede ser tanto estructural como funcional, y que lleva a una reducción del gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardíacas en reposo o en estrés.

Se identificaron siete publicaciones<sup>7,23,27,31,34,35,38</sup> que mencionan la IC como complicación en pacientes con SM y PVM. Rybczynski *et al*<sup>23</sup> en un estudio comparativo que buscaba identificar las variables clínicas que predicen los resultados de PVM en pacientes con SM, determinó que una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida y los diámetros indexados del VI son predictores de progresión de la insuficiencia de la válvula mitral y de eventos clínicos. Además se determinó que factores como el sexo masculino, un historial de insuficiencia cardíaca, una fracción de eyección del VI reducida, el diámetro del VI telediastólico indexado y el prolapso de la valva posterior se asociaron solo de manera univariante con eventos clínicos. Por su parte, Pyeritz *et al*<sup>31</sup> a través de un estudio retrospectivo sobre la función de la válvula mitral, a partir de una revisión clínica y ecocardiográfica de pacientes que cumplían con criterios de SM, que incluyó 166 pacientes (84 hombres y 82 mujeres), encontró que tres de los

pacientes con IM tenían asociada ICC. Durante el seguimiento de los 75 pacientes que tenían evidencia de disfunción de la válvula mitral en su primer examen, se desarrolló insuficiencia cardíaca congestiva en ocho pacientes, y se registró que una niña de 10 meses murió de insuficiencia cardíaca congestiva intratable. Además, un hombre de 21 años y una niña de nueve años con IM severa también murieron de insuficiencia cardíaca. En cuanto a la publicación realizada por Thacoor,<sup>7</sup> una revisión de literatura sobre la fisiopatología y el diagnóstico de PVM en pacientes con SM, se describe cómo la cirugía de válvula mitral sigue siendo un desafío que enfrentan constantemente los cirujanos cardiovasculares. Esto es debido a que los síntomas asociados a esta condición pueden llegar a ser mínimos a pesar de estar cursando con una IM grave, lo cual sugiere que se debe a la adaptación y remodelación que se desarrolla en la aurícula y el ventrículo izquierdos. Por ende, si se posterga demasiado el procedimiento quirúrgico, es posible que el corazón y la válvula potencialmente hayan sufrido daños irreversibles. Por esto, en pro de disminuir el impacto sobre el ventrículo izquierdo, el diagnóstico de una disfunción valvular mitral ha llevado a una preferencia general por una cirugía más temprana. Sin embargo, en pacientes pediátricos con SM este tema sigue siendo controvertido, en particular la reparación frente al reemplazo, ya que el pronóstico es malo; en este artículo se hace referencia a la publicación de Geva *et al*<sup>7</sup> la cual informó cuatro muertes dentro del primer año de vida, de su cohorte de nueve pacientes con SM de inicio infantil, y la muerte se debió en gran parte a insuficiencia cardíaca congestiva.

Chen *et al*<sup>34</sup> analizó la posible correlación entre arritmias ventriculares y PVM a partir de los registros de 24 niños con SM que se habían sometido a una evaluación cardíaca entre 1960 y 1981, de los cuales tres pacientes fallecieron por IC. Por su parte, Malev *et al*<sup>38</sup> compararon 78 adultos jóvenes con PVM sin IM con 80 individuos sanos de la misma edad y sexo, para evaluar la función ventricular izquierda en estos pacientes. Se encontró que en pacientes con prolapso clásico, las dimensiones sistólicas y diastólicas del ventrículo izquierdo fueron significativamente más altas que en los grupos de control y prolapso no clásico. Además, demostraron que el aumento de la presencia de proteínas de la matriz extracelular dentro del miocardio resulta en una alteración de las propiedades ventriculares que causa disfunción sistólica y diastólica. En este caso, el estudio mostró que una elevación significativa en los niveles séricos del TGF- $\beta$ 1 y TGF- $\beta$ 2 en pacientes con PVM mixomatosa en comparación con el grupo de control y el grupo de prolapso no clásico, puede contribuir a la afectación subclínica del miocardio, con una reducción en la función sistólica global del ventrículo izquierdo. Sisk *et al*<sup>35</sup> analizaron los hallazgos clínicos y ecocardiográficos en niños menores de cuatro años de edad con SM, para determinar la frecuencia, gravedad e historia natural de sus anomalías cardiovasculares y que incluyó un total de 15 niños (10 niñas y 5 niños). Determinó que siete pacientes tuvieron progresión de

la disfunción de la válvula mitral, definida como la aparición de un nuevo clic sistólico, un aumento del soplo de IM en al menos dos grados, o aparición de insuficiencia cardíaca congestiva en ausencia de insuficiencia aórtica. En esta publicación también se hace mención al estudio de Spangler *et al*<sup>35</sup> para informar que los 26 pacientes, incluidos seis individuos menores de 16 años y tres bebés de los cuales tenían regurgitación mitral e insuficiencia cardíaca congestiva, tenían PVM. En la misma publicación se hace referencia a una revisión longitudinal en la que Pyerltz *et al*<sup>35</sup> incluyeron 120 pacientes menores de 22 años, de los cuales cuatro desarrollaron disfunción valvular más grave, insuficiencia cardíaca congestiva y dilatación progresiva del ventrículo izquierdo. Petaloit *et al*<sup>27</sup> registraron el ingreso a urgencias de una paciente de 42 años con SM previamente diagnosticado y con un antecedente de reemplazo valvular por ICC secundaria a regurgitación mitral severa por PVM. Sin embargo, al ingreso la clínica de la paciente correspondía a otras manifestaciones cardiovasculares sin relación con el PVM. Los autores hacen referencia a la incidencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes con SM, estimada en un rango de 30% al 60%, siendo el PVM la anomalía cardíaca más frecuente.

Adicionalmente, se encontró la presencia de otras complicaciones relacionadas con el prolapso mitral en pacientes con SM, como la dilatación de las cavidades cardíacas,<sup>27,28</sup> puesto que asociado al cierre defectuoso de la válvula durante la IM va a producir una regurgitación desde el ventrículo izquierdo hacia la aurícula izquierda durante cada latido, generando una sobrecarga de volumen en la aurícula que con el tiempo puede llegar a dilatarse. La presencia del SM también predispone degeneración o fibrosis quística de la capa media arterial, lo que puede resultar en una dilatación de los grandes vasos,<sup>26,28,30,32,34,35</sup> generando debilidad de la pared en la zona dilatada y que la presión que ejerce la sangre en su interior eventualmente pueda llevar a un proceso de ruptura. La gravedad de la IM también se correlaciona con la incidencia de endocarditis infecciosa,<sup>7,23,24,36</sup> la cual ocurre con mayor frecuencia en pacientes con PVM en comparación con aquellos con válvula mitral normal. El riesgo exacto de desarrollar endocarditis en pacientes con PVM es difícil de determinar, pero se cree que hay aproximadamente un caso por cada 20.000 personas por año y un riesgo relativo hasta cinco veces mayor en presencia de PVM. A su vez se nombran otras complicaciones tales como dolor torácico con cambios de tipo isquémico en las derivaciones inferiores del electrocardiograma,<sup>39</sup> arritmias ventriculares,<sup>34</sup> requerimiento de reemplazo de válvula mitral,<sup>27,31,35</sup> ruptura de cuerdas tendinosas mitrales,<sup>7,36</sup> insuficiencia tricuspídea,<sup>24,26-8</sup> esperanza de vida reducida y muerte.<sup>7,28,31,32,34,35</sup>

Tras una lectura exhaustiva de los artículos incluidos en esta revisión, se pudo identificar que en aquellos pacientes con SM que han desarrollado el PVM, con frecuencia suelen desencadenarse complicaciones como la IM y la IC, llegando a afectar de forma

negativa la salud y calidad de vida del paciente. Adicionalmente, también se encontró que con frecuencia tienden a desarrollar otras patologías como endocarditis, arritmias ventriculares, reemplazo de válvula mitral, y muerte, entre otras.

Realizar una búsqueda sistemática de la literatura y encontrar diferentes fuentes que cumplieran con los criterios de inclusión descritos al principio, permitió reconocer que en aquellos pacientes que padecen del SM y a su vez han desarrollado una de las complicaciones más frecuentes asociadas a este síndrome, el PVM, también se pueden llegar a presentar diversas complicaciones cardiovasculares adicionales, como consecuencia de la relación que existe entre estas dos patologías. Por tal motivo, es necesario que el personal de salud reconozca cuáles son las complicaciones que pueden surgir con mayor frecuencia en este tipo de pacientes, para así hacer un control temprano y oportuno sobre estas.

### CONCLUSIONES

Basándose en los 17 artículos abarcados en esta revisión de literatura, se logró obtener información que establece algunas complicaciones cardiovasculares en pacientes con SM y PVM, principalmente dos: IM (sea leve, moderada o severa) e IC. En múltiples publicaciones se evidencia el desarrollo de IM como consecuencia del prolapso de al menos una de las valvas de la válvula mitral, siendo el PVM un posible factor de riesgo para la progresión de la IM. Adicionalmente, se plantea que el PVM en pacientes con SM está dado por anomalías fibromixomatosas en las valvas y cuerdas tendinosas, degenerándose y resultando en el prolapso y posteriormente en la IM. Es importante mencionar que hubo cuatro publicaciones que hacen mención de la frecuencia de aparición de la IM en estos pacientes. En general, tres artículos mencionan que es más común en hombres que en mujeres, y solo uno refiere que es más frecuente en mujeres.

La IC, otra de las complicaciones cardiovasculares más frecuentemente asociadas a la presencia de PVM en pacientes con SM, aparece con gran frecuencia en las publicaciones estudiadas, en las cuales se puede concluir que el desarrollo de IC es un factor que está asociado a un mal funcionamiento a nivel valvular y que a su vez, una alteración de las propiedades ventriculares que genere una fracción de eyección del VI reducida, es considerada como un predictor de progresión de insuficiencia valvular mitral y de aparición de signos y síntomas propios de la falla cardíaca e incluso de muerte.

Cabe resaltar que la IM e IC fueron las complicaciones que más se mencionan. No obstante, también se nombran otras complicaciones tales como endocarditis infecciosa, requerimiento de reemplazo de válvula mitral, dilatación de cavidades cardíacas, ruptura de cuerdas tendinosas, etc. Si bien es cierto que los pacientes con SM se asocian más comúnmente con anomalías en

el sistema músculo-esquelético, es fundamental reconocer las manifestaciones cardiovasculares que también puede generar este síndrome. Teniendo en cuenta que el PVM es una de las presentaciones más mortales, es indispensable tener conocimiento de las complicaciones que pueden ocurrir en aquellos individuos que presenten SM y desarrollen PVM, y de esta manera prevenir a tiempo futuras complicaciones.

## REFERENCIAS

- Dietz HC (Updated June 30, 2009). Marfan syndrome. In: GeneReviews at GeneTest: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2011. Disponible en: <http://www.genetests.org> (Accessed on April 20, 2011).
- Yuan SM, Jing H. Marfan's syndrome: an overview. *Sao Paulo Med J*. 2010; 128(6):360-6. DOI: 10.1590/s1516-31802010000600009
- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB *et al*. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010; 47(7):476-85. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785
- Tsipouras P, Del Mastro R, Sarfarazi M, Lee B, Vitale E, Child AH, Godfrey M, Devereux RB, Hewett D, Steinmann B *et al*. Genetic linkage of the Marfan syndrome, ectopia lentis, and congenital contractural arachnodactyly to the fibrillin genes on chromosomes 15 and 5. The International Marfan Syndrome Collaborative Study. *N Engl J Med*. 1992; 326(14):905-9. DOI: 10.1056/NEJM199204023261401
- Putnam EA, Zhang H, Ramirez F, Milewicz DM. Fibrillin-2 (FBN2) mutations result in the Marfan-like disorder, congenital contractural arachnodactyly. *Nat Genet*. 1995; 11(4):456-8. DOI: 10.1038/ng1295-456
- Callewaert BL, Loeys BL, Ficcadenti A, Vermeer S, Landgren M, Kroes HY *et al*. Comprehensive clinical and molecular assessment of 32 probands with congenital contractural arachnodactyly: report of 14 novel mutations and review of the literature. *Hum Mutat*. 2009; 30(3):334-41. DOI: 10.1002/humu.20854
- Thacoor A. Mitral valve prolapse and Marfan syndrome. *Congenit Heart Dis*. 2017; 12(4):430-434. DOI: 10.1111/chd.12467
- Attias D, Stheneur C, Roy C, Collod-Bérout G, Detaint D, Faivre L *et al*. Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with TGFBR2 and FBN1 mutations in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation*. 2009; 120(25):2541-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887042
- Grewal J, Suri R, Mankad S, Tanaka A, Mahoney DW, Schaff HV, Miller FA, Enriquez-Sarano M. Mitral annular dynamics in myxomatous valve disease: new insights with real-time 3-dimensional echocardiography. *Circulation*. 2010; 121(12):1423-31. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901181
- Clavel MA, Mantovani F, Malouf J, *et al*. Fenotipos dinámicos de la valvulopatía mitral mixomatosa degenerativa: estudio ecocardiográfico tridimensional cuantitativo. *Circ Cardiovascular Imaging* 2015; 8.
- Rosas-Munive E, Valenzuela-Flores AG, Valenzuela-Flores AA. Prolapso valvular mitral. Revisión de la literatura [Mitral valve prolapse. A review]. *Cir Cir*. 2004; 72(5):415-20.
- Lucas RV Jr, Edwards JE. The floppy mitral valve. *Curr Probl Cardiol*. 1982; 7(4):1-48. DOI: 10.1016/0146-2806(82)90016-0
- Cole WG, Chan D, Hickey AJ, Wilcken DE. Collagen composition of normal and myxomatous human mitral heart valves. *Biochem J*. 1984; 219(2):451-60. DOI: 10.1042/bj2190451
- Adams DH, Carabello BA, Castillo J. Insuficiencia de la válvula mitral. En: Hurst's The Heart, 13th ed, Fuster V, Walsh RA, Harrington RA (Eds), McGraw-Hill, Nueva York 2010.
- Grau JB, Pirelli L, Yu PJ, Galloway AC, Ostrer H. The genetics of mitral valve prolapse. *Clin Genet*. 2007;72(4):288-95. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00865.x
- Glesby MJ, Pyeritz RE. Asociación de prolapso de válvula mitral y anomalías sistémicas del tejido conectivo. Un continuo fenotípico. *JAMA* 1989; 262:523.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, *et al*. Directrices de la AHA/ACC de 2014 para el tratamiento de pacientes con cardiopatía valvular: un informe del Grupo de Trabajo sobre Directrices Prácticas del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: e57.
- Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ 3rd, Bailey KR, Shub C, Nishimura RA, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation*. 2002;106(11):1355-61. DOI: 10.1161/01.cir.0000028933.34260.09. PMID: 12221052.
- Kim S, Kuroda T, Nishinaga M, *et al*. Relación entre la gravedad de la IM y el pronóstico del prolapso de la válvula mitral: estudio ecocardiográfico de seguimiento. *Am Heart J* 1996; 132:348.
- Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, McGoon MD, Bailey KR, Frye RL. Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: results and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24(6):1536-43. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90151-1
- Crawford MH, Soucek J, Oprian CA, Miller DC, Rahimtoola S, Giacomini JC, Sethi G, Hammermeister KE. Determinants of survival and left ventricular performance after mitral valve replacement. Department of Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *Circulation*. 1990; 81(4):1173-81. DOI: 10.1161/01.cir.81.4.1173
- Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135(11):507-11. DOI: 10.1016/j.medcli.2010.01.015
- Rybczynski M, Treede H, Sheikhzadeh S, Groene EF, Bernhardt AM, Hillebrand M, Mir TS, Kühne K, Koschyk D, Robinson PN, Berger J, Reichenspurner H, Meinertz T, von Kodolitsch Y. Predictors of outcome of mitral valve prolapse in patients with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 2011; 107(2):268-74. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.08.070

## Complicaciones cardiovasculares en Síndrome de Marfan

24. Rybczynski M, Mir TS, Sheikhzadeh S, Bernhardt AM, Schad C, Treede H, Veldhoen S, Groene EF, Kühne K, Koschyk D, Robinson PN, Berger J, Reichenspurner H, Meinertz T, von Kodolitsch Y. Frequency and age-related course of mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 2010; 106(7):1048-53. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.05.038
25. Wilcken DE. Genes, gender and geometry and the prolapsing mitral valve. *Aust N Z J Med*. 1992; 22(5 Suppl):556-61. DOI: 10.1111/j.1445-5994.1992.tb00476.x
26. Espinola-Zavaleta N, Iqbal FM, Nanda NC, Enríquez-Rodríguez E, Amezcua-Guerra LM, Bojalil-Parra R, Reyes PA, Soto ME. Echocardiographic study of a Mestizo-Mexican population with Marfan syndrome. *Echocardiography*. 2010; 27(8):923-30. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2010.01208.x
27. Petitalot JP, Chaix AF, Barraine R. Echocardiographic features of triple valve prolapse with incompetent foramen ovale in Marfan's syndrome. *Am Heart J*. 1986; 111(1):187-9. DOI: 10.1016/0002-8703(86)90576-4
28. Marlow N, Gregg JE, Qureshi SA. Mitral valve disease in Marfan's syndrome. *Arch Dis Child*. 1987; 62(9):960-2. DOI: 10.1136/adc.62.9.960
29. Jolley MA, Hammer PE, Ghelani SJ, Adar A, Sleeper LA, Lacro RV, Marx GR, Nathan M, Harrild DM. Three-Dimensional Mitral Valve Morphology in Children and Young Adults With Marfan Syndrome. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018; 31(11):1168-1177.e1. DOI: 10.1016/j.echo.2018.06.009
30. van Karnebeek CD, Naeff MS, Mulder BJ, Hennekam RC, Offringa M. Natural history of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Arch Dis Child*. 2001; 84(2):129-37. DOI: 10.1136/adc.84.2.129
31. Pyeritz RE, Wappel MA. Mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. Clinical and echocardiographic study of prevalence and natural history. *Am J Med*. 1983; 74(5):797-807. DOI: 10.1016/0002-9343(83)91070-7
32. Sarr SA, Djibrilla S, Aw F, Bodian M, Babaka K, Ngaidé AA, Dioum M, Ba SA. Marfan syndrome and cardiovascular complications: results of a family investigation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17(1):193. DOI: 10.1186/s12872-017-0629-8
33. Demers P, Liang D, Miller DC. Images in cardiovascular medicine. Simultaneous "Tirone David-V" valve-sparing aortic root replacement and radical mitral valve repair for the Marfan syndrome with Barlow syndrome. *Circulation*. 2003; 108(16):e116-7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000092236.67713.04
34. Chen S, Fagan LF, Nouri S, Donahoe JL. Ventricular dysrhythmias in children with Marfan's syndrome. *Am J Dis Child*. 1985; 139(3):273-6. DOI: 10.1001/archpedi.1985.02140050067024
35. Sisk HE, Zahka KG, Pyeritz RE. The Marfan syndrome in early childhood: analysis of 15 patients diagnosed at less than 4 years of age. *Am J Cardiol*. 1983; 52(3):353-8. DOI: 10.1016/0002-9149(83)90138-8
36. Wilcken DE. Genes, gender and geometry and the prolapsing mitral valve. *Aust N Z J Med*. 1992; 22(5 Suppl):556-61. DOI: 10.1111/j.1445-5994.1992.tb00476.x
37. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69(12):1167.e1-1167.e85. DOI: 10.1016/j.recesp.2016.10.014
38. Malev E, Reeva S, Vasina L, Timofeev E, Pshepiy A, Korshunova A, Prokudina M, Zemtsovsky E. Cardiomyopathy in young adults with classic mitral valve prolapse. *Cardiol Young*. 2014; 24(4):694-701. DOI: 10.1017/S1047951113001042
39. Rodríguez-González M, Matamala-Morillo MÁ, Segado-Arenas A, Marín-Iglesias Mdel R, Lechuga-Sancho AM. Chest Pain in Children With Suspected Type I Fibrillinopathy: A Case Report. *Pediatrics*. 2015; 136(4):e1035-8. DOI: 10.1542/peds.2014-2666