

Editorial

Síndrome de Marfan y complicaciones aórticas en el embarazo. Resultados contemporáneos de dos unidades de Marfan españolas



Marfan syndrome and pregnancy-related aortic complications: contemporary outcomes from two Spanish Marfan units

Beatriz Aldara Fernandez Campos y Candice K. Silversides*

University of Toronto, Division of Cardiology, Toronto Congenital Cardiac Centre for Adults, University Health Network and Mount Sinai Hospital, Toronto, Canadá

Historia del artículo:

On-line el 6 de mayo de 2022

El síndrome de Marfan (SM) es un trastorno genético autosómico dominante y multisistémico que afecta al tejido conectivo; sus principales manifestaciones afectan a los sistemas cardiovascular, esquelético y ocular. La afección de la aorta predispone a disección y rotura, y es la principal causa de la mortalidad temprana. El riesgo de disección se incrementa a mayores diámetros aórticos, y cuando la aorta se dilata se practica cirugía profiláctica de reemplazo de la aorta. Durante el embarazo, las mujeres con SM tienen mayor riesgo de dilatación progresiva y disección aórtica respecto al periodo pregestacional^{1,2}. En general, la disección aórtica ocurre en aproximadamente un 3-5% de los embarazos de pacientes con SM²⁻⁵ y la mayoría de los eventos se producen durante el último trimestre del embarazo o el posparto temprano^{1,2,6}. Diversos factores hemodinámicos y hormonales se han implicado en la biopatología de la disección aórtica durante el embarazo. El estado hipervolémico e hiperdinámico del embarazo aumenta el estrés de la pared aórtica y las fuerzas de cizallamiento de la íntima. Al mismo tiempo, los cambios hormonales producen fragmentación de las fibras reticulares, disminución de los ácidos mucopolisacáridos y pérdida de la corrugación habitual de las fibras elásticas. Estos cambios explican el aumento fisiológico en el diámetro de la aorta en las mujeres embarazadas, pero en las embarazadas con SM existe una degradación adicional de la matriz extracelular, menor soporte en los vasos sanguíneos, mayor dilatación y mayor riesgo de disección aórtica^{2,7-10}. Si bien la aorta torácica es el vaso que más a menudo sufre disección durante el embarazo en el SM, se han notificado casos de disección en otros vasos arteriales⁶. El genotipo, la edad avanzada, la hipertensión arterial y el diámetro aórtico son algunos de los factores de riesgo para de disección arterial en este grupo de pacientes^{1,2,5-7}. Durante el embarazo, el riesgo de disección aórtica de tipo A se encuentra directamente relacionado con las dimensiones de la aorta torácica, aunque esta relación no se ha demostrado en pacientes con disección de tipo B. Algunos expertos especulan que la lactación puede ser un factor de riesgo de disección aórtica, ya que estudios

en murinos han demostrado que el riesgo de disección posparto disminuye al suspender la lactación o administrando un antagonista de los receptores de oxitocina, pero aún faltan estudios en seres humanos⁹.

Aunque ninguna embarazada con SM está exenta de sufrir una disección de la aorta, por lo general se considera en menos riesgo a las pacientes con dimensiones aórticas más pequeñas (< 4,0 cm), pues la disección ocurre en aproximadamente un 1% de los embarazos⁷. Las dimensiones aórticas asociadas con un embarazo «relativamente más seguro» y el umbral para la reparación aórtica profiláctica previa al embarazo continúan siendo objeto de discusión, con umbrales de «alto riesgo» que van de 4,0 a 4,5 cm. La guía para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de la aorta de la *American Heart Association* indica que un diámetro aórtico de 4,0 cm identifica a las mujeres con mayor riesgo de eventos aórticos durante el embarazo, mientras que la guía para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares durante el embarazo de la Sociedad Europea de Cardiología y la guía de práctica clínica para el tratamiento cardiovascular de la paciente embarazada de la *Canadian Cardiovascular Society* recomiendan la cirugía profiláctica para pacientes con diámetros de la raíz aórtica > 4,5 cm o > 4,0 cm con características de alto riesgo¹¹⁻¹³. Sin embargo, los datos que respaldan estas recomendaciones tienen varias limitaciones, ya que se basan en estudios con un reducido número de eventos aórticos y diferencias en las estrategias de vigilancia y tratamiento entre las cohortes^{3,5,14,15}. Además, en algunos de los estudios el diagnóstico de las pacientes con SM se produjo después del embarazo, por lo que no recibieron los cuidados habituales para embarazadas con SM durante la gestación. La falta de diagnóstico de SM antes del embarazo es un factor importante que contribuye a malos desenlaces^{4,14}.

En un reciente artículo publicado en *Revista Española de Cardiología*, Martín et al.¹⁵ informan de una gran cohorte multicéntrica retrospectiva de 133 embarazos en 89 mujeres con SM observados entre 2004 y 2020, con seguimiento en 2 unidades especializadas en síndrome de Marfan en Madrid (Hospital Universitario Puerta de Hierro) y Barcelona (Hospital Universitario Vall d'Hebron). Los desenlaces fueron los eventos aórticos durante el embarazo, incluidos la disección aórtica o un crecimiento rápido de la raíz aórtica (≥ 3 mm) que requirieron cirugía aórtica durante el embarazo o en el posparto. Además, tanto

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.003>

* Autor para correspondencia: Mount Sinai Hospital, 700 University Ave., Room 9-913, Toronto, ON M5G 1Z5, Canadá.

Correo electrónico: candice.silversides@uhn.ca (C.K. Silversides).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.12.014>

0300-8932/© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

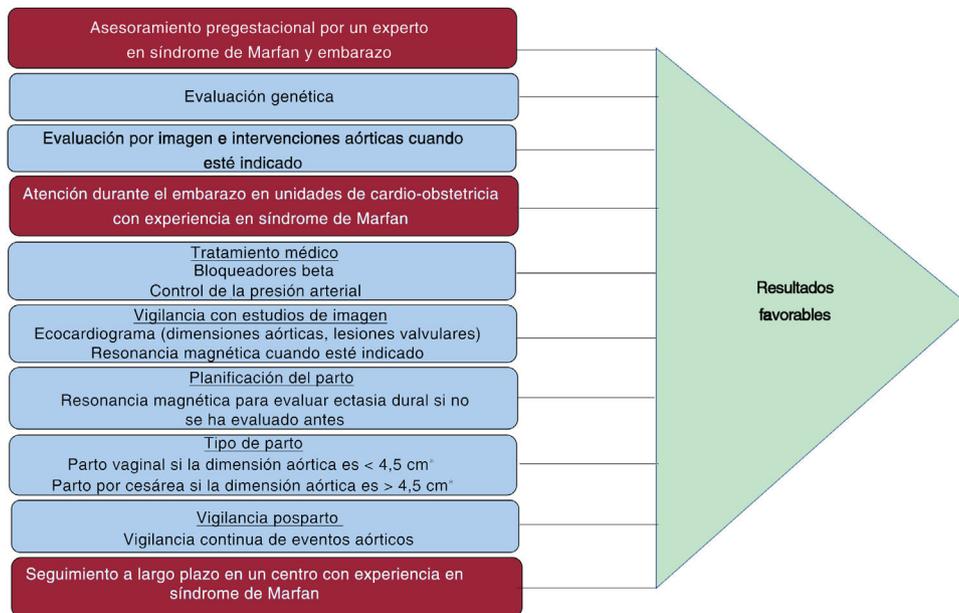


Figura 1. Recomendaciones para el tratamiento de mujeres con síndrome de Marfan en edad fértil. *Véase Regitz-Zagrosek et al.¹².

la supervivencia tardía (una mediana de 8,6 años después del embarazo) como la supervivencia libre de eventos aórticos de las embarazadas con SM se compararon con las de 234 mujeres con SM nunca embarazadas. En esta cohorte, los eventos aórticos ocurrieron en el 3,7% de los embarazos (un total de 5 eventos: 2 disecciones de tipo A, 1 disección de tipo B y 2 pacientes con crecimiento rápido de la raíz). La tasa de disección aórtica fue del 2,2% y todos los eventos ocurrieron en el tercer trimestre o en el posparto. No hubo diferencia en la supervivencia libre de eventos aórticos a largo plazo (disección o cirugía aórtica programada) o la mortalidad de las mujeres que habían gestado (sin complicaciones aórticas) en comparación con las que nunca habían gestado.

Los resultados favorables respecto al embarazo en el estudio de Martín et al. muy probablemente estén relacionados con múltiples factores, entre ellos la estrecha monitorización de las embarazadas en unidades de SM. Los autores describen que el tratamiento de los pacientes con SM en sus clínicas especializadas incluye la participación de un equipo multidisciplinario, el cribado familiar, la vigilancia con estudios de imagen y el acceso a tratamientos médicos y quirúrgicos. La cirugía aórtica profiláctica tiene un papel importante en la prevención de complicaciones durante el embarazo y las guías de práctica clínica proponen evitación del embarazo y el reemplazo aórtico profiláctico pregestacional para las mujeres con dimensiones aórticas $> 4,5$ cm¹². En el estudio de Martín et al., el 9% de las mujeres se sometieron a cirugía aórtica profiláctica pregestacional, aunque no se especifica el tamaño de la raíz al momento de la cirugía. Los bloqueadores beta también se han recomendado durante el embarazo para prevenir las complicaciones aórticas^{12,16}. Más del 80% de las mujeres de esta cohorte fueron tratadas con bloqueadores beta durante el embarazo, lo que resalta la excelencia en la atención en estas unidades especializadas. Entre las recomendaciones adicionales de las guías de práctica clínica se encuentran las evaluaciones ecocardiográficas frecuentes, cada 4-12 semanas (dependiendo del diámetro aórtico previo al embarazo) durante el embarazo y hasta 6 meses después del parto, y una preferencia por los partos vaginales para las mujeres con dimensiones aórticas $< 4,0$ cm¹². Más del 60% de los partos en el estudio de Martín et al. fueron vía vaginal. Los datos obtenidos de unidades especializadas en SM

como estas proporcionan estimaciones útiles del riesgo durante el embarazo cuando se siguen las recomendaciones sobre la valoración y las intervenciones pregestacionales, así como el cuidado especializado y acorde con lo establecido en las guías de práctica clínica (figura 1).

El estudio de Martín et al. aporta información valiosa sobre los riesgos de complicaciones aórticas durante y después del embarazo. De las 5 mujeres que sufrieron un evento aórtico, 4 tenían un diámetro aórtico $< 4,5$ cm. Las mujeres con diámetros aórticos $> 4,0$ cm presentaron mayores tasas de eventos aórticos que aquellas con diámetros aórticos más pequeños (el 18,7 frente al 2,7%; $p = 0,058$). Aunque es probable que el umbral para la intervención pregestacional en la aorta continúe siendo motivo de debate, los datos de este estudio respaldan un umbral $\geq 4,0$ cm para la cirugía aórtica profiláctica pregestacional. Además, este estudio informa sobre el impacto del embarazo en los eventos aórticos en mujeres con SM a largo plazo, ya que estudios previos señalaron que el embarazo tiene una influencia pequeña, pero importante, en el crecimiento aórtico y las tasas de complicaciones aórticas a futuro^{1,2}. Martín et al.¹⁵ no encontraron diferencias significativas en la incidencia de eventos aórticos o la mortalidad en pacientes que habían gestado alguna vez frente a las no. Esta gran cohorte española contemporánea, seguida en unidades de SM experimentadas, proporciona datos importantes sobre el SM y sus complicaciones durante el embarazo. Pese a la excelente atención, las complicaciones ocurrieron durante y después del embarazo, lo que resalta la importancia de seguir de por vida a esta población.

FINANCIACIÓN

C.K. Silversides cuenta con el apoyo de la Miles Nadal Chair in Pregnancy and Heart Disease (Mount Sinai Hospital Foundation).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Donnelly RT, Pinto NM, Kocolas I, Yetman AT. The immediate and long-term impact of pregnancy on aortic growth rate and mortality in women with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:224–229.
2. Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J, Boers GH, Zwinderman AH, Mulder BJ. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. *Eur Heart J*. 2005;26:914–920.
3. Pacini L, Digne F, Boumendil A, Muti C, Detaint D, Boileau C, Jondeau G. Maternal complication of pregnancy in Marfan syndrome. *Int J Cardiol*. 2009;136:156–161
4. Roman MJ, Pugh NL, Hendershot TP, Devereux RB, et al. Aortic Complications Associated With Pregnancy in Marfan Syndrome: The NHLBI National Registry of Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions (GenTAC). *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e004052.
5. Narula N, Devereux RB, Malonga GP, Hriljac I, Roman MJ. Pregnancy-Related Aortic Complications in Women With Marfan Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:870–879.
6. Beyer SE, Dicks AB, Shainker SA, et al. Pregnancy-associated arterial dissections: a nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2020;41:4234–4242.
7. Goland S, Elkayam U. Cardiovascular problems in pregnant women with marfan syndrome. *Circulation*. 2009;119:619–623.
8. Wang S, Silversides C, Dore A, de Waard V, Mulder B. Pregnancy and Thoracic Aortic Disease: Managing the Risks. *Can J Cardiol*. 2016;32:78–85.
9. Habashi JP, MacFarlane EG, Bagirzadeh R, et al. Oxytocin antagonism prevents pregnancy-associated aortic dissection in a mouse model of Marfan syndrome. *Sci Transl Med*. 2019;11:eaat4822.
10. Elkayam U, Ostrzega E, Shotan A, Mehra A. Cardiovascular problems in pregnant women with the Marfan syndrome. *Ann Intern Med*. 1995;123:117–122.
11. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American College of Radiology; American Stroke Association; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of Thoracic Surgeons; Society for Vascular Medicine. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010;121:e266–e369.
12. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy *Eur Heart J*. 2018;39:3165–3241.
13. Grewal J, Windram J, Bottega N, et al. Canadian Cardiovascular Society: Clinical Practice Update on Cardiovascular Management of the Pregnant Patient. *Can J Cardiol*. 2021;37:1886–1901.
14. Lim JCE, Cauldwell M, Patel RR, et al. Management of Marfan Syndrome during pregnancy: A real world experience from a Joint Cardiac Obstetric Service. *Int J Cardiol*. 2017;243:180–184.
15. Martin CE, Evangelista A, Teixido G, et al. Aortic events in pregnant patients with Marfan syndrome. Lessons from a multicenter study. *Rev Esp Cardiol*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2021.07.012>.
16. Milewicz DM, Braverman AC, De Backer J, et al. European Reference Network for Rare Multisystemic Vascular Disease HRDWG. Marfan syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:64.