

Artículo de revisión

Síndrome de marfan

Marfan syndrome

Irvin Ricardo Tubón Usca^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0053-4187>

Edith Johanna Guamán Poaquiza² <https://orcid.org/0009-0000-6156-9557>

Edison Enrique Vaca Altamirano³ <https://orcid.org/0009-0003-3184-6404>

Gabriela Liseth Vaca Altamirano¹ <https://orcid.org/0000-0003-4707-7147>

¹ Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES), Ecuador.

² Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.

³ Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Sede Morona Santiago, Ecuador.

*Autor para la correspondencia: ua.irvintubon@uniandes.edu.ec

RESUMEN

El síndrome de Marfan es un trastorno genético del tejido conectivo que afecta múltiples sistemas del cuerpo, incluyendo el cardiovascular, el esquelético y el ocular, y presenta una gran variabilidad en sus manifestaciones clínicas. El objetivo del estudio fue interpretar el síndrome de Marfan mediante una revisión bibliográfica. Para ello, se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura en bases de datos como PubMed, ScienceDirect y Scopus, seleccionando estudios publicados entre 2010 y 2022 que abordaran la etiología, diagnóstico,

manifestaciones clínicas y tratamientos del síndrome. Los resultados muestran que la mutación del gen FBN1, ubicada en el cromosoma 15q21-1, afecta la producción de fibrilina-1, una glicoproteína crucial para la elasticidad de los tejidos conectivos, lo cual desencadena complicaciones cardiovasculares, especialmente dilatación y disección aórtica, así como problemas esqueléticos y oculares como ectopia lentis y miopía. El diagnóstico del síndrome sigue siendo complejo y requiere una combinación de pruebas genéticas y estudios de imagen, apoyándose en los criterios de Gante. Las opciones de tratamiento incluyen fármacos y cirugías específicas que, dependiendo de la gravedad y la edad del paciente, pueden mejorar su pronóstico. En conclusión, el síndrome de Marfan requiere un enfoque diagnóstico y terapéutico multidisciplinario para abordar sus efectos multisistémicos, y el diagnóstico temprano es clave para reducir el riesgo de complicaciones graves y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: síndrome de Marfan; trastornos del tejido conectivo; diagnóstico genético; complicaciones cardiovasculares; ectopia lenticular.

ABSTRACT

Marfan syndrome is a genetic disorder of connective tissue that affects multiple body systems, including the cardiovascular, skeletal, and ocular systems, and presents a great variability in its clinical manifestations. The aim of the study was to interpret Marfan syndrome through a literature review. To this end, an exhaustive search of literature was conducted in databases such as PubMed, ScienceDirect, and Scopus, selecting studies published between 2010 and 2022 that addressed the etiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatments of the syndrome. The results show that the mutation of the FBN1 gene, located on chromosome 15q21-1, affects the production of fibrillin-1, a crucial glycoprotein for the elasticity

of connective tissues, leading to cardiovascular complications, especially aortic dilation and dissection, as well as skeletal and ocular problems such as ectopia lentis and myopia. The diagnosis of the syndrome remains complex and requires a combination of genetic tests and imaging studies, relying on the Ghent criteria. Treatment options include specific medications and surgeries that, depending on the severity and age of the patient, can improve the prognosis. In conclusion, Marfan syndrome requires a multidisciplinary diagnostic and therapeutic approach to address its multisystemic effects, and early diagnosis is key to reducing the risk of severe complications and improving the quality of life of patients.

Keyword: Marfan syndrome; connective tissue disorders; genetic diagnosis; cardiovascular complications; lens ectopia.

Recibido: 12/10/2024

Aceptado: 21/11/2024

Introducción

El síndrome de Marfan es un trastorno genético del tejido conectivo que afecta principalmente el sistema esquelético, cardiovascular y ocular. Este síndrome se caracteriza por una mutación en el gen de la fibrilina-1 (FBN1), lo cual altera la estructura y función de la fibrilina, una proteína esencial para la integridad y elasticidad de los tejidos conectivos. Como resultado, las personas con síndrome de Marfan presentan una combinación de manifestaciones clínicas, como extremidades desproporcionadamente largas, hipermovilidad articular y una alta susceptibilidad a problemas cardíacos, especialmente dilatación de la aorta. La

prevalencia del síndrome se estima en aproximadamente 1 por cada 5.000 individuos, sin diferencias significativas entre géneros y grupos étnicos, y su diagnóstico temprano resulta fundamental para la prevención y tratamiento.

Importancia y justificación del estudio

El estudio del síndrome de Marfan reviste gran importancia debido a sus implicaciones multisistémicas ya su potencial de generar complicaciones graves, en especial a nivel cardiovascular, que pueden reducir la expectativa y calidad de vida de los pacientes. A pesar de los avances en el diagnóstico y manejo del síndrome, persisten desafíos significativos en la comprensión de su heterogeneidad clínica y en la implementación de enfoques preventivos eficaces. Esta revisión bibliográfica se justifica por la necesidad de integrar y actualizar el conocimiento existente sobre los mecanismos patológicos, los criterios de diagnóstico y las estrategias de manejo del síndrome de Marfan. Al examinar y sintetizar las investigaciones recientes, este estudio aspira a proporcionar una base sólida para futuros estudios y orientar a los profesionales de la salud en la identificación y tratamiento de este síndrome.

Dada la variabilidad en la expresión clínica y en las complicaciones asociadas con el síndrome de Marfan, surge la pregunta de investigación: ¿Qué avances y limitaciones existen en el conocimiento actual sobre los aspectos genéticos, diagnósticos y terapéuticos del síndrome de Marfan? Este estudio, en su calidad de revisión bibliográfica, se centra en explorar esta cuestión mediante la recopilación y el análisis de literatura reciente, buscando identificar los hallazgos clave y los vacíos en el conocimiento que aún necesitan ser abordados para mejorar el manejo y previsión de los pacientes con síndrome de Marfan.

El marco teórico consultado indica que el síndrome de Marfan es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica dominante, lo que significa que una persona afectada tiene un 50 % de probabilidad de transmitir el trastorno a cada hijo. Aproximadamente el 75 % de los casos reportados presentan un antecedente familiar directo con el síndrome, mientras que el 25 % resulta de una mutación de novo en el gen FBN1. Una vez identificada la mutación patogénica en un miembro de la familia, existen opciones de diagnóstico prenatal y de pruebas genéticas preimplantacionales para evaluar el riesgo en embarazos futuros.⁽¹⁾

Un estudio que se realiza en Estados Unidos identifica a 17 pacientes con síndrome de Marfan a lo largo de un período de 30 años, determinando una incidencia de 0,52 por cada 100.000 personas por año (IC del 95 %, 0,27-0,77). La edad media de diagnóstico es de 24,4 años, con un rango de 1,7 a 51,3 años, y el 53 % de los casos corresponde a mujeres. Del total de pacientes, el 29 % presenta mutaciones de novo, con una tasa de mutación calculada de $3,8 \pm 1,7 \times 10^{-5}$. En cuanto a las manifestaciones clínicas, cuatro pacientes (24 %) presentan ectopia lentis, de los cuales tres ya la tenían al momento del diagnóstico.⁽²⁾

Por su parte, un estudio retrospectivo que se realiza en una cohorte de tríos de probando-padre de origen chino analiza el papel de las mutaciones de novo y el perfil genético en trastornos hereditarios oculares (TEI) mediante secuenciación de exoma en 792 genes asociados con TEI. Los exámenes oftalmológicos detallados y las pruebas genéticas muestran que el análisis genético basado en tríos ofrece una alta precisión y validez diagnóstica, permitiendo cuantificar la carga genética de los TEI. Este enfoque es fundamental para comprender la etiología de estos trastornos y proporciona una base sólida para el asesoramiento genético y el tratamiento personalizado de los pacientes.⁽³⁾

En este contexto, el objetivo del estudio es interpretar el síndrome de Marfan mediante revisión bibliográfica.

Métodos

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de literatura sobre el síndrome de Marfan en bases de datos reconocidas, como PubMed, Science Direct y Scopus. Este estudio cualitativo de tipo bibliográfico se enfocó en artículos científicos publicados entre enero de 2010 y diciembre de 2022. La estrategia de búsqueda incluyó términos específicos, como "Síndrome de Marfan", "MFS", "FBN1", "Tratamiento de MFS" y "desarrollo". of Marfan Syndrome", para capturar información relevante sobre la etiología, manifestaciones clínicas y tratamientos asociados al síndrome de Marfan.

En la estrategia de búsqueda se aplican criterios de inclusión orientados a estudios que analizan el desarrollo del síndrome y su relación con las manifestaciones derivadas de alteraciones en el gen FBN1. También se considerarán estudios de casos clínicos documentados en los que los pacientes fueron diagnosticados positivamente con el síndrome de Marfan, abordando las manifestaciones de la enfermedad, el proceso de diagnóstico y la variabilidad clínica en relación con la edad y otros factores. Este enfoque permitió construir una visión integral del trastorno hereditario, excluyendo la "literatura gris" (estudios no revisados por pares o con información incompleta sobre el desarrollo del síndrome).

Como resultado de este proceso de filtrado, se seleccionaron un total de 65 artículos que cumplen con los criterios establecidos y se presentan detalladamente en la Figura 1.

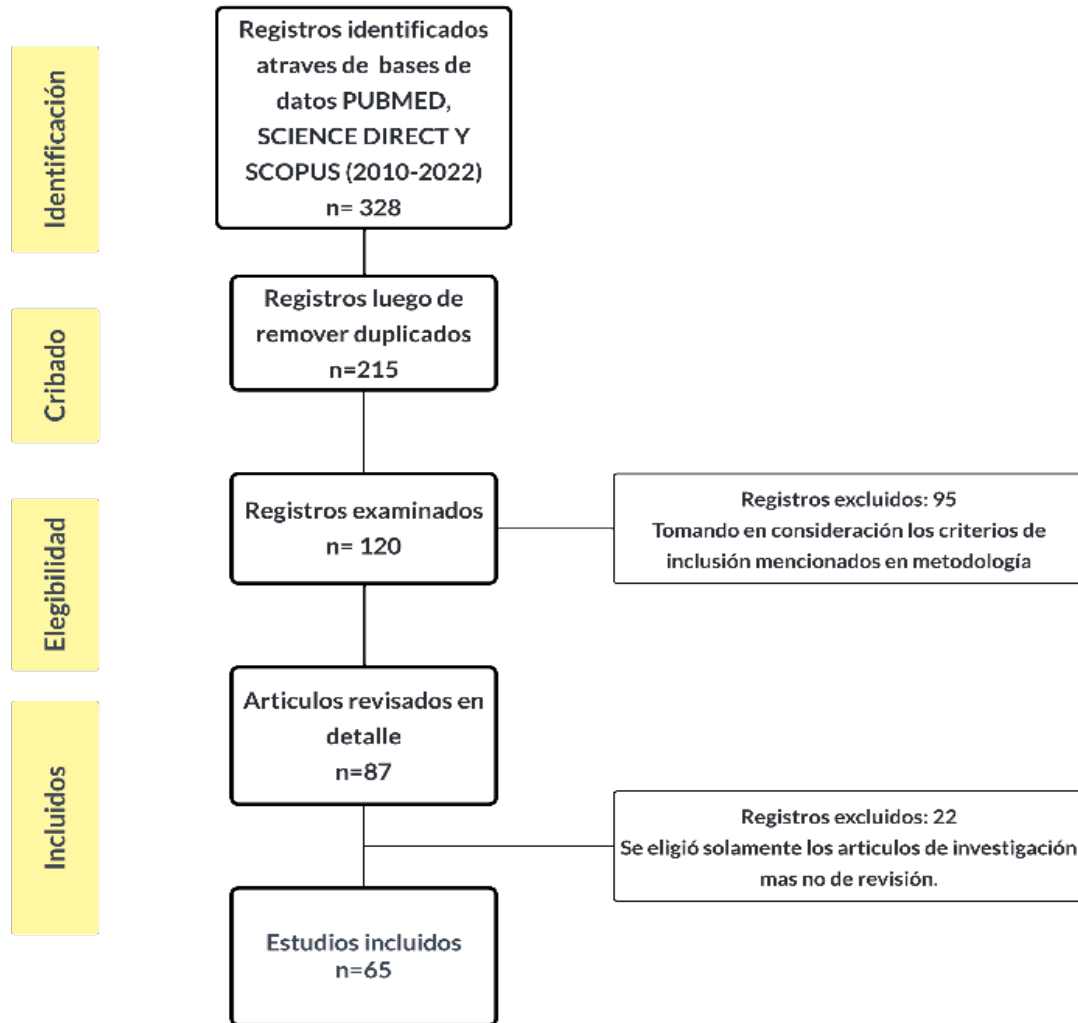


Fig. 1- Esquema de filtrado utilizado en la investigación.

Resultados

En este apartado, se presentan sintéticamente los hallazgos obtenidos en la revisión bibliográfica efectuada.

El síndrome de Marfan está clasificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una enfermedad rara, con una incidencia global de aproximadamente 2 por cada 100.000 nacidos vivos.⁽⁴⁾ En América Latina, la atención a esta condición es limitada debido a la insuficiencia de recursos en los sistemas de salud.⁽⁵⁾ En Ecuador, se han documentado casos múltiples en los que los pacientes presentan deterioro en órganos y estructuras óseas afectadas.⁽⁸⁾ La herencia genética desempeña un papel fundamental en la transmisión del síndrome; más de la mitad de los casos presentan un patrón de herencia autosómica dominante, aunque en un porcentaje significativo también se reportan mutaciones de novo en el gen FBN1, específicamente en el cromosoma 15.^(6,7)

En términos de herencia genética, el síndrome de Marfan resulta de mutaciones en el gen FBN1, el cual codifica para la proteína fibrilina-1, esencial para la estructura de los tejidos conectivos. Este patrón autosómico dominante implica que cada hijo de un progenitor afectado tiene un 50 % de probabilidad de heredar el trastorno, y en caso de no heredar el gen mutado, no transmite la enfermedad a generaciones posteriores, salvo en casos de mutación espontánea.⁽⁸⁻¹²⁾

El gen FBN1, ubicado en la región 15q21-1, codifica para la fibrilina-1, una glicoproteína que forma microfibrillas responsables de la elasticidad en los tejidos conectivos. Las mutaciones en este gen afectan la concentración del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), lo cual incrementa el estrés oxidativo y deteriora progresivamente las fibras elásticas, especialmente en estructuras que dependen de la fibrilina-1, como la aorta.⁽¹³⁻¹⁵⁾

La evolución del síndrome varía según la edad de inicio y la progresión de las manifestaciones clínicas. El síndrome de Marfan neonatal es la forma más grave, donde los síntomas como cardiomegalia y alteraciones esqueléticas graves pueden observarse en el nacimiento, con una alta tasa de mortalidad en los

primeros días de vida debido a insuficiencia cardíaca.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ En el síndrome de Marfan infantil, las manifestaciones extra cardíacas, como la escoliosis, el paladar ojival y la deformidad torácica, comienzan en los primeros años de vida, aunque las complicaciones cardiovasculares suelen ser asintomáticas hasta una edad avanzada.⁽¹⁹⁻²¹⁾ En el síndrome de Marfan clásico, los síntomas más graves, especialmente los cardiovasculares, suelen agudizarse alrededor de los 42 años, y en adultos mayores se observa una aceleración en la degradación del tejido conectivo.⁽²²⁻²⁴⁾

La Figura 2 representa la probabilidad de manifestación del síndrome de Marfan según diferentes grupos etarios, basada en informes clínicos e investigaciones globales. La gráfica muestra cómo las manifestaciones estructurales del síndrome, especialmente la dilatación aórtica y otras afecciones cardiovasculares, aumentan conforme avanza la edad, destacando una amplificación entre el envejecimiento y el deterioro de los tejidos conectivos.

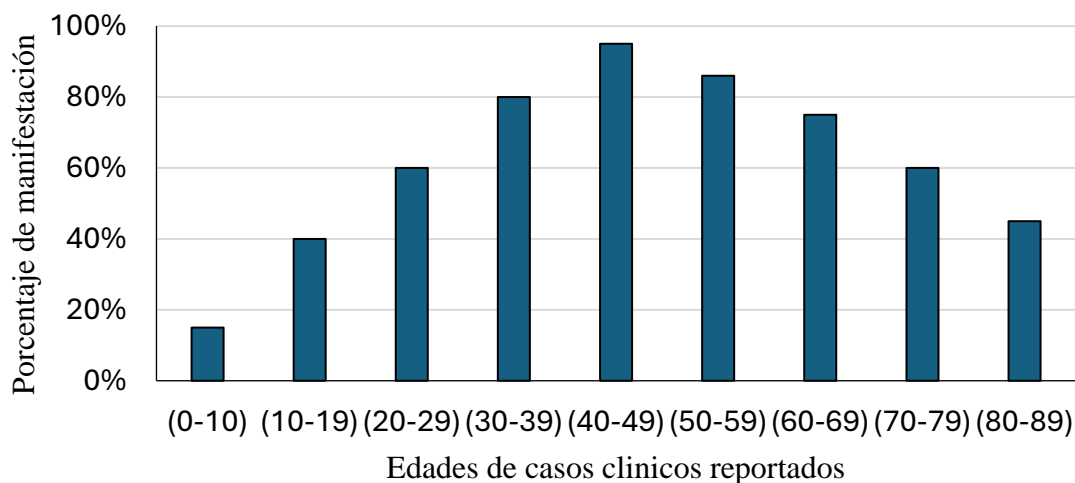


Fig. 2- Probabilidad de manifestación del síndrome de Marfan relacionado con la edad.

Fuente: Adaptado de: (14,25–29)

La Figura 3 ilustra la progresión de la dilatación aórtica a lo largo de la vida, destacando su relación con el envejecimiento y el daño progresivo en el tejido muscular y conectivo. Este patrón sugiere que el deterioro de los tejidos elásticos se intensifica con la edad, incrementando el riesgo de complicaciones cardiovasculares graves en los pacientes.

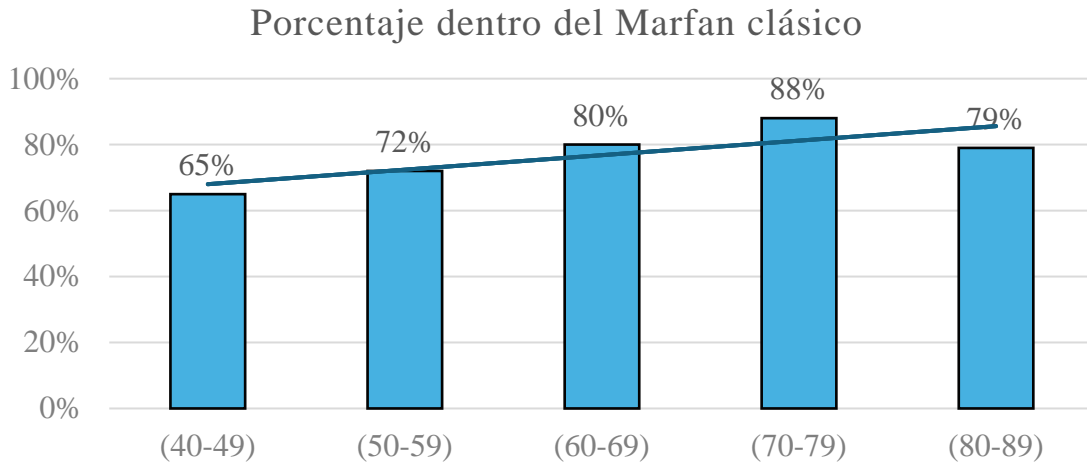


Fig. 3- Desarrollo de la dilatación aórtica.

Fuente: Adaptado de: (14,25-29)

En la Figura 4, se observa una distribución detallada de los porcentajes de pacientes con dilatación aórtica en diferentes etapas de la vida, revelando una tendencia de aumento en la incidencia conforme se avanza en edad. Esta relación progresiva entre la edad y la dilatación aórtica enfatiza la naturaleza degenerativa del síndrome de Marfan, particularmente en las estructuras dependientes de la integridad de la fibrilina.

Porcentaje dentro del Marfan clásico

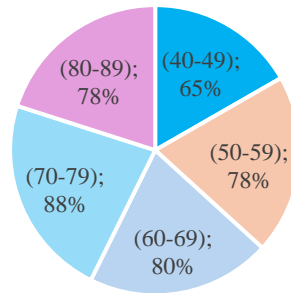


Fig. 4- Desarrollo de la dilatación aórtica.

Fuente: Adaptado de: (14,25–29)

Finalmente, la Figura 5 muestra el porcentaje de casos diagnosticados en cada subgrupo etario dentro de la categoría de síndrome de Marfan clásico, desde neonatal hasta la adultez avanzada. Los datos sugieren una mortalidad elevada en casos diagnosticados desde la etapa neonatal debido a insuficiencia cardíaca ya la falta de tratamiento oportuno. Este análisis refleja la importancia del diagnóstico temprano y de una intervención médica especializada para mitigar el riesgo de complicaciones letales en los pacientes con síndrome de Marfan.

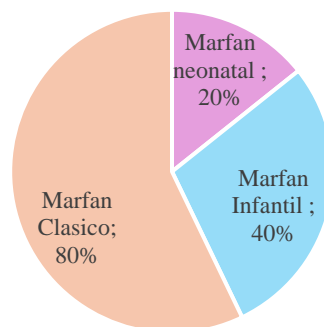


Fig. 5- Maduración de la dilatación aórtica.

Fuente: Adaptado de: (14,25–29)

Diagnóstico

El diagnóstico del síndrome de Marfan representa un desafío debido a la variabilidad de sus manifestaciones clínicas, incluso entre miembros de una misma familia, lo cual complica la identificación de patrones uniformes de síntomas.⁽³⁰⁾ La evaluación diagnóstica suele involucrar estudios de imagen como tomografías, resonancias magnéticas y ecocardiogramas, que permiten analizar parámetros específicos en la raíz aórtica, arteria pulmonar y ventrículos, comparándolos con estándares poblacionales basados en los criterios de Gante.⁽³¹⁾ El diagnóstico se complementa con pruebas genéticas para identificar mutaciones en el gen FBN1, particularmente en casos donde los síntomas físicos no son concluyentes.⁽³²⁾ En el ámbito esquelético, las pruebas de rayos X y resonancias magnéticas permiten identificar anomalías que pueden requerir intervención quirúrgica.⁽³³⁾ A nivel oftalmológico, pruebas como la ecografía ocular y exámenes gonioscópicos son clave para evaluar las estructuras oculares, mientras que, a nivel cardíaco, el ecocardiograma es fundamental para evaluar el tamaño de la aorta y el estado de las válvulas.⁽³⁴⁾

Manifestaciones clínicas

El síndrome de Marfan afecta principalmente el sistema cardiovascular, el sistema esquelético y los ojos. En la aorta torácica, las alteraciones de TGF- β pueden conducir a problemas como el prolapso de la válvula mitral (PVM), dilatación aórtica y, en casos severos, disección, lo que representa la principal causa de mortalidad en pacientes con síndrome de Marfan.⁽²³⁾ Además, el síndrome provoca diversas anomalías esqueléticas, como ectasia dural, espondilolistesis y cifosis, las cuales son más fácilmente identificables debido a su visibilidad externa. En el

ámbito ocular, las manifestaciones incluyen ectopia lentis, miopía alta y glaucoma, afectando la calidad de vida visual de los pacientes.

Tratamientos

Las opciones terapéuticas para el síndrome de Marfan incluyen tratamientos farmacológicos y quirúrgicos. Los fármacos, como la doxicilina, ayudan a reducir la degradación de la aorta y mitigar las complicaciones cardíacas, aunque su eficacia puede estar limitada por la gravedad del deterioro tisular.⁽⁶⁸⁾ En los casos avanzados, el tratamiento quirúrgico resulta necesario y puede incluir la reparación o el reemplazo de la raíz aórtica y de válvulas, así como la corrección de deformidades óseas y oculares mediante cirugía.

Discusión

El diagnóstico y tratamiento del síndrome de Marfan requiere una perspectiva integral que permita abordar su naturaleza multisistémica. A pesar de los avances en la identificación de mutaciones genéticas y en el uso de criterios de diagnóstico específicos, cada paciente presenta una combinación única de síntomas que complica tanto el diagnóstico temprano como el diseño de intervenciones efectivas. Este carácter multifacético implica que cualquier estrategia clínica debe adaptarse a las características individuales del paciente, considerando tanto su historial clínico como la progresión de los síntomas en el tiempo. La capacidad para prevenir el avance de las complicaciones, en especial las cardiovasculares, es fundamental para mitigar los riesgos asociados con esta enfermedad.

El abordaje multidisciplinario cobra especial relevancia en este contexto, ya que permite que especialistas en genética, cardiología, oftalmología y ortopedia trabajen en conjunto para proporcionar un tratamiento holístico. El manejo del síndrome de Marfan debe enfocarse no solo en tratar las complicaciones presentes, sino también en desarrollar planes preventivos que minimicen el deterioro de los tejidos conectivos. De esta forma, se refuerza la importancia de un monitoreo constante y personalizado, optimizando la calidad de vida del paciente y ampliando su expectativa de vida mediante intervenciones preventivas y correctivas bien coordinadas.

Complejidad del diagnóstico

El diagnóstico del síndrome de Marfan sigue siendo complejo debido a la diversidad de síntomas y la variabilidad en su expresión entre los pacientes. La aplicación de los criterios de Gante ha mejorado la precisión diagnóstica, especialmente en adultos, con una especificidad del 97 %. Sin embargo, sigue siendo limitado en niños, donde las manifestaciones fenotípicas aún no se desarrollan completamente.^(13,36) Las pruebas genéticas complementan el diagnóstico al confirmar la mutación en el gen FBN1, lo que resulta fundamental en casos en los que el fenotipo es ambiguo.

Avances en el Conocimiento Clínico

La comprensión de las manifestaciones clínicas del síndrome de Marfan ha avanzado significativamente, destacándose la relación entre el gen FBN1 y la producción de fibrilina-1. Este defecto estructural en los tejidos conectivos genera complicaciones cardiovasculares como la dilatación y disección aórtica, y el prolapso de válvula mitral, lo que subraya la importancia de un seguimiento exhaustivo para prevenir complicaciones mortales. La presencia de ectopia lentis

y otros problemas oculares también ha sido objeto de estudio, dado que impactan en la calidad visual y pueden conducir a patologías graves como el glaucoma.

Intervenciones terapéuticas y su eficacia

El manejo del síndrome de Marfan se ha beneficiado del desarrollo de tratamientos específicos para las diferentes manifestaciones del síndrome. El uso de fármacos como la doxiciclina en el manejo cardiovascular, junto con la cirugía de reemplazo aórtico y la corrección de anomalías esqueléticas, ha mostrado resultados prometedores en la mejora de la calidad de vida de los pacientes.⁽³⁷⁻³⁹⁾ No obstante, el éxito de estos tratamientos depende de factores como la edad y la progresión del síndrome, lo que subraya la necesidad de un abordaje multidisciplinario que combine monitoreo constante y manejo individualizado para cada paciente.

Se sugiere un estudio futuro que aplicar la neutrosofía en el análisis y diagnóstico del síndrome de Marfan, una metodología que permitirá abordar la gran variabilidad de manifestaciones clínicas y los niveles de incertidumbre asociados con el diagnóstico de esta enfermedad genética. La neutrosofía, al manejar valores neutros junto con valores verdaderos y falsos, resulta útil para analizar sistemas complejos y ambiguos, como las diversas presentaciones fenotípicas del síndrome de Marfan. Su aplicación podría mejorar la precisión diagnóstica al integrar múltiples variables clínicas, genéticas y de imagen, considerando la ambigüedad y las variaciones individuales presentes en esta enfermedad.

Estudios recientes emplean la neutrosofía en otros campos de las ciencias médicas, demostrando resultados prometedores.⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ La introducción de esta herramienta en el estudio del síndrome de Marfan permitiría establecer modelos

más precisos y personalizados, facilitando una mejor comprensión de su progresión y optimizando las estrategias de tratamiento.

Conclusiones

La glicoproteína fibrilina-1, codificada por el gen FBN1 en el cromosoma 15q21-1, juega un papel fundamental en la integridad de las estructuras ricas en elastina, actuando como soporte de los tejidos conectivos. La mutación de este gen en el síndrome de Marfan provoca una degradación acelerada de dichos tejidos, impulsada por el desequilibrio en la actividad del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y el aumento de agentes reactivos de oxígeno.

A lo largo del tiempo, los métodos de diagnóstico para el síndrome de Marfan han mejorado, permitiendo la detección temprana y un tratamiento más oportuno, lo cual es crucial dada la afectación multisistémica del síndrome. Existe una evaluación entre el deterioro cardíaco y la edad, observando que el diagnóstico precoz y la intervención temprana, tanto farmacológica como quirúrgica, pueden mejorar significativamente los pronósticos y la esperanza de vida, especialmente en pacientes diagnosticados alrededor de los 40 años.

En cuanto a las manifestaciones oculares, la ectopia lentis es la complicación más común, afectando entre el 60 % y el 75 % de los pacientes y comprometiendo la capacidad visual debido a alteraciones en el enfoque y en la producción de humor acuoso. Otros problemas visuales incluyen miopía elevada, ambliopía en pacientes jóvenes, cataratas en personas jóvenes y glaucoma, el cual produce pérdida de visión por degeneración de células ganglionares de la retina.

En conclusión, los trastornos cardíacos y oculares relacionados con el síndrome de Marfan reflejan la compleja interacción entre la mutación del gen FBN1 y el deterioro de los tejidos conectivos. Estos hallazgos subrayan la importancia de un diagnóstico temprano y un seguimiento multidisciplinario para minimizar los efectos debilitantes de este síndrome.

Referencias bibliográficas

1. Dietz H. FBN1-Related Marfan Syndrome. 2001 Apr 18 [updated 2022 Feb 17]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301510.
2. Cui RZ, Hodge DO, Mohny BG. Incidence and de novo mutation rate of Marfan syndrome and risk of ectopia lentis. *J AAPOS*. 2023 Oct;27(5):273.e1-273.e4. <https://doi:10.1016/j.jaapos.2023.07.006>.
3. Li W, He XD, Yang ZT, Han DM, Sun Y, Chen YX, et al. De Novo Mutations Contributes Approximately 7 % of Pathogenicity in Inherited Eye Diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023 Feb 1;64(2):5. <https://doi:10.1167/iovs.64.2.5>
4. Geroy E, Quiñones M, Acosta A. Síndrome de Marfán: a propósito de dos casos Marfan Syndrome: Regarding Two Cases. 2020 [cited 2023 Feb 25]; Available from: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/793>
5. Giovanella L, de Almeida PF. [Comprehensive primary care and segmented health systems in South America]. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 12];33Suppl 2(Suppl 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28977122/>

6. Sánchez LRP, Cueva CAS, López JSP, Guanochanga NCQ. Pectus excavatum como debut de síndrome de Marfan: reporte de caso. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca* [Internet]. 2020 Apr 6 [cited 2023 Mar 12];38(3):69–77. Available from: <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/medicina/article/view/3261>
7. Chiriboga BFI, Onofre LAS. Síndrome de Marfan y sus consecuencias en el ser humano. *RECIAMUC* [Internet]. 2021 Feb 11 [cited 2023 Mar 12];5(1):156–69. Available from: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/605>
8. Mbwasi RM, Maugeri A, Joel HN, Sadiq A, Ahmad B, Hamel BC. Early Onset Marfan Syndrome with multivalvular insufficiency: Report from a tertiary hospital in Tanzania, and a review of the recurrent c.7606G>A p.0 variant in FBN1. *Eur J Med Genet*. 2022 Nov 1;65(11):104576.
9. Arnaud P, Milleron O, Hanna N, Ropers J, Ould Ouali N, Affoune A, et al. Clinical relevance of genotype–phenotype correlations beyond vascular events in a cohort study of 1500 Marfan syndrome patients with FBN1 pathogenic variants. *Genetics in Medicine* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Jan 5];23(7):1296–304. Available from: <http://www.gimjournal.org/article/S109836002105036X/fulltext>
10. Phokaew C, Sittiwangkul R, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. Double heterozygous variants in FBN1 and FBN2 in a Thai woman with Marfan and Beals syndromes. *Eur J Med Genet*. 2020 Sep 1;63(9):103982.
11. McInerney-Leo AM, West J, Wheeler L, Leo PJ, Summers KM, Anderson L, et al. Compound heterozygous mutations in FBN1 in a large family with Marfan syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(3):1–7.
12. Vikrant S, Parashar A. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Study of clinical characteristics in an Indian population. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017 Jan 1;28(1):115–24.

13. Barriales-Villa R, García-Giustiniani D, Monserrat L. Genética del síndrome de Marfan. *Cardiocre*. 2011;46(3):101–4.
14. Schuster AK, Wagner FM, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Risk factors for open-angle glaucoma and recommendations for glaucoma screening. *Ophthalmologe* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Feb 2];118(Suppl 2):145–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33881589/>
15. Kumar A, Agarwal S. Marfan syndrome: An eyesight of syndrome. *Meta Gene* [Internet]. 2014;2(1):96–105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mgene.2013.10.008>
16. Goldmuntz E. 22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Jan 4];184(1):64–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32049433/>
17. Mastromoro G, Guida V, Cellitti R, Cardilli V, De Luca A, Pizzuti A, et al. Neonatal Marfan Syndrome by Inherited Mutation. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Jan 4];88(2):176–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-020-03411-y>
18. Tognato E, Perona A, Aronica A, Bertola A, Cimminelli L, De Vecchi S, et al. Neonatal Marfan Syndrome. *Am J Perinatol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 4];36(S 02):S74–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31238364/>
19. Salchow DJ, Gehle P. Ocular manifestations of Marfan syndrome in children and adolescents. *Eur J Ophthalmol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Jan 5];29(1):38–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29587526/>
20. Magotteaux S, Bulk S, Farhat N, Sakalihasan N, Defraigne JO, Seghaye MC. [Marfan syndrome in childhood and adolescence]. *Rev Med Liege* [Internet]. 2016

[cited 2023 Jan 4];71(7–8):342–8. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28383843/>

21. Wozniak-Mielczarek L, Sabiniewicz R, Drezek-Nojowicz M, Nowak R, Gilis-Malinowska N, Mielczarek M, et al. Differences in Cardiovascular Manifestation of Marfan Syndrome Between Children and Adults. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 4];40(2). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30417312/>

22. Buca DIP, Khalil A, Rizzo G, Familiari A, Di Giovanni S, Liberati M, et al. Outcome of prenatally diagnosed fetal heterotaxy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2023 Jan 5];51(3):323–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28603940/>

23. Williams JL, Torok RD, D'Ottavio A, Spears T, Chiswell K, Forestieri NE, et al. Causes of Death in Infants and Children with Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Jan 5];42(6):1308–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33890132/>

24. Reuter MS, Chaturvedi RR, Liston E, Manshaei R, Aul RB, Bowdin S, et al. The Cardiac Genome Clinic: implementing genome sequencing in pediatric heart disease. *Genet Med* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Jan 5];22(6):1015–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32037394/>

25. Bansal PB, Chaliki HP, Kolla KR, Click RL, Pochettino A. Unusual Cause of Heart Failure in a Patient with Marfan Syndrome: A Late Complication of Bioprosthetic Valved Graft Replacement. *Tex Heart Inst J* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Jan 5];47(1):38–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32148452/>

26. Goldfinger JZ, Preiss LR, Hendershot TP, Kroner BL, Devereux RB, Roman MJ, et al. Marfan Syndrome and Quality of Life in the GenTAC Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jun 13;69(23):2821–30.

27. Helder MRK, Schaff H V., Dearani JA, Li Z, Stulak JM, Suri RM, *et al.* Management of mitral regurgitation in Marfan syndrome: Outcomes of valve repair versus replacement and comparison with myxomatous mitral valve disease. In: *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* [Internet]. J Thorac Cardiovasc Surg; 2014 [cited 2023 Jan 5]. p. 1020–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25129593/>
28. Powell RO, Babu SB, Bommayya G. Left gastric artery aneurysm in Marfan syndrome: a unique case. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2015 Jun 29 [cited 2023 Jan 5];2015. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26123456/>
29. Widenka KJ, Kosiorowska M, Jakob H, Pacini D, Hemmer W, Grabenwoeger M, *et al.* Early and midterm results of frozen elephant trunk operation with Evita open stent-graft in patients with Marfan syndrome: results of a multicentre study. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Jan 5];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35883019/>
30. Esfandiari H, Ansari S, Mohammad-Rabei H, Mets M. Management strategies of ocular abnormalities in patients with marfan syndrome: Current perspective. *J Ophthalmic Vis Res.* 2019;14(1):71–7.
31. Pujol Salvador C, Seidel H, Braun S, Meierhofer C, Mebus S, Schoetzau J, *et al.* *Revista Española de Cardiología* 5009-7-Comparación entre la nosología de ghent y la nosología revisada de ghent en el diagnóstico del síndrome de Marfan [Internet]. Vol. 67, Rev Esp Cardiol. 2014. Available from: <http://www.revespcardiol.org>
32. Cook JR, Ramirez F. Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Aspects of the Marfan Syndrome. 2014 [cited 2023 Mar 1];77–94. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-7893-1_6

33. Nakahira J, Ishii H, Sawai T, Minami T. Fibrin glue on an aortic cusp detected by transesophageal echocardiography after valve-sparing aortic valve replacement: A case report. *J Med Case Rep*. 2015;9(1):154.
34. Villarroel-Ábrego H. Un caso de insuficiencia cardíaca en paciente con síndrome de Marfan. *Revista de Ecocardiografía Práctica y Otras Técnicas de Imagen Cardíaca*. 2018;1(3):31–4.
35. Franken R, den Hartog AW, van de Riet L, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, et al. Clinical features differ substantially between caucasian and asian populations of Marfan syndrome. *Circulation Journal*. 2013;77(11):2793–8.
36. Cabrera Bueno F, Gallego García De Vinuesa P, Evangelista Masip A. Nuevos criterios diagnósticos en el síndrome de Marfan. *Cardiocre*. 2011;46(3):85–8.
37. Cãadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 2: treatment and management of patients. *Nature Reviews Cardiology* 2010 7:5 [Internet]. 2010 Mar 30 [cited 2023 Feb 6];7(5):266–76. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2010.31>
38. Radonic T, de Witte P, Baars MJH, Zwinderman AH, Mulder BJM, Groenink M. Losartan therapy in adults with Marfan syndrome: Study protocol of the multi-center randomized controlled COMPARE trial. *Trials* [Internet]. 2010 Jan 12 [cited 2023 Mar 1];11(1):1–5. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-11-3>
39. Waterman AL, Feezor RJ, Lee WA, Hess PJ, Beaver TM, Martin TD, et al. Endovascular treatment of acute and chronic aortic pathology in patients with Marfan syndrome. *J Vasc Surg*. 2012 May 1;55(5):1234–41.
40. Prado Quilambaqui J, Reyes Salgado L, Valencia Herrera A, Rodríguez Reyes E. Estudio del cuidado materno y conocimientos ancestrales en el Ecuador con ayuda

de mapas cognitivos neutrosóficos. *Revista Investigación Operacional*. 2022;43(3):340-348. Disponible en:

<https://rev-inv-ope.pantheonsorbonne.fr/sites/default/files/inline-files/43322-06.pdf>

41. Ramos Argilagos M, Valencia Herrera Á, Vayas Valdiviezo W. Evaluación de estrategias de educación nutricional en escuelas del Ecuador utilizando TOPSIS neutrosófico. *Rev Int Cienc Neutrosóficas*. 2022;18(3):208-217.

42. González Chico MG, Hernández Bandera N, Herrera Lazo S, Laica Sailema N. Assessment of the Relevance of Intercultural Medical Care. Neutrosophic sampling. *Neutrosophic Sets and Systems*. 2021;44(1). Disponible en: https://digitalrepository.unm.edu/nss_journal/vol44/iss1/46