

## **Título:**

### **Caracterización del síndrome Marfan y su prevención**

Jozamy Rafael Sáenz Acosta<sup>1</sup>

Nathalia Pardo Ruiz<sup>2</sup>

Heidy Fouz Castro<sup>3</sup>

Yusiem González Carmona<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Escuela Latinoamericana de Medicina/Departamento Genética Médica, La Habana, Cuba,  
jozamyrafael@outlook.com

<sup>2</sup> Escuela Latinoamericana de Medicina/Departamento Genética Médica, La Habana, Cuba,  
nat\_4554@hotmail.com

<sup>3</sup> Escuela Latinoamericana de Medicina/Departamento Genética Médica, La Habana, Cuba,  
heidyfouz@gmail.com

<sup>4</sup> Escuela Latinoamericana de Medicina/Departamento Genética Médica, La Habana, Cuba,  
yusiem@elacm.sld.cu

#### **Resumen:**

**Introducción:** El síndrome Marfan es una enfermedad monogénica con afectaciones en el tejido conectivo.

**Objetivo:** El presente trabajo tiene como objetivo describir las causas genéticas, las manifestaciones clínicas y el asesoramiento genético del síndrome Marfan, para su prevención, diagnóstico y manejo en la comunidad.

**Método:** Se hizo una revisión bibliográfica con el fin de dar respuesta al objetivo trazado. Se efectuaron las búsquedas en idioma inglés y español, priorizando artículos de los últimos 5 años. Los buscadores utilizados fueron, google académico, redalyc, Scielo y Dialnet. Como soporte de esta revisión se contó con 15 referencias bibliográficas.

**Resultados:** Este síndrome es de herencia autosómica dominante, causado por mutaciones en el gen que codifica la fibrilina-1, ubicado en 15q21.1. Entre las principales manifestaciones clínicas se evidencian la ectopia del cristalino, la alta talla extrema, la aracnodactilia y anomalías en el corazón y en la aorta. Para su prevención es importante el cumplimiento de los principios del asesoramiento genético: los componentes básicos, los aspectos prácticos, los psicológicos y los éticos.

**Conclusiones:** El síndrome Marfan es una enfermedad monogénica de herencia autosómica dominante. El gen mutado provoca alteraciones en la fibrilina 1 que genera afectaciones en el tejido conectivo. Las principales manifestaciones clínicas se evidencian a nivel ocular, cardiovascular y del sistema osteomioarticular. El asesoramiento genético constituye un pilar importante para el manejo de este síndrome, permitiendo organizar las acciones de prevención.

**Palabras clave:** Síndrome Marfan, asesoramiento genético, prevención.

## I. INTRODUCCIÓN

El síndrome Marfan (SM) fue informado por primera vez alrededor de unos 100 años atrás por el médico pediatra Antoine-Bernard Marfan en 1896, quien se percató de la asociación de dígitos largos y delgados y otras anomalías esqueléticas en una paciente de 5 años (1).

Anteriormente era nombrada aracnodactilia, por la forma característica de las manos de quienes lo padecían. En 1931 Henricus Jacobus Marie Weve demostró que el trastorno era hereditario y fue el primero en usar el término síndrome Marfan. En 1955 Víctor McKusick, médico estadounidense y pionero de la Genética Médica, describió el síndrome. En 1991 se descubrió que el defecto básico en el síndrome se ha atribuido a una mutación en el gen que codifica para la fibrilina-1 (FBN1) ubicado en 15q21.1, constituyendo la fibrilina, una proteína esencial para la formación de fibras elásticas del tejido conectivo (2).

Está caracterizado por una combinación variable de manifestaciones cardiovasculares, musculoesqueléticas, oftalmológicas y pulmonares. Afecta por igual a ambos sexos y presenta una prevalencia que se estima que sea de 2 a 3 casos por cada 10 000 individuos (3).

Este trabajo está dirigido al estudio del SM profundizando en la genética de dicha patología, enunciando la promoción y prevención para la disminución de la morbilidad y mortalidad por la misma. La formación académica recibida del segundo año de la carrera de medicina en la Escuela Latinoamericana de Medicina, ha promovido el interés de los autores de este trabajo en desarrollarlo y ampliar los conocimientos sobre el SM, debido a que es un tema muy interesante ya que, se relaciona con las asignaturas impartidas hasta este punto de la carrera, enfatizado en la Genética Médica. Además, permite evidenciar los conocimientos adquiridos a lo largo de la asignatura con la ayuda de las tutorías docentes y con base en una revisión bibliográfica. Esto contribuye al aprendizaje significativo, continuo, para nuestra formación integral como médico general capaces de llevar las ciencias básicas hasta la aplicación clínica y preventiva, con un enfoque biopsicosocial. El presente trabajo tiene como objetivo describir las causas genéticas, las manifestaciones clínicas y el asesoramiento genético del síndrome Marfan, para su prevención, diagnóstico y manejo en la comunidad.

## II. MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica acerca del síndrome Marfan, enfatizándose en la descripción de las causas genéticas, las manifestaciones clínicas y el asesoramiento genético de este síndrome. Se efectuaron las búsquedas en idioma inglés y español, priorizando artículos de los últimos 5 años. Los buscadores utilizados fueron, google académico, redalyc.org, Scielo y Dialnet. Se emplearon los descriptores: síndrome Marfan, asesoramiento genético y prevención. Como soporte de esta revisión se contó con 15 referencias bibliográficas.

## III. RESULTADOS

### *A. Descripción genética y clínica de síndrome Marfan*

El síndrome Marfan (SM) es una afección de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable (4). Tiene una alta probabilidad de expresarse en cada generación, la

transmisión del gen se produce independientemente del sexo y cualquier hijo de un progenitor afectado (heterocigótico), posee un 50% de riesgo de heredar el carácter (5).

El SM puede ser el resultado de una mutación genética espontánea (mutación de novo) y se origina por una alteración genética (monogénica) en el cromosoma 15 que afecta múltiples órganos y tejidos del cuerpo, especialmente el esqueleto, los pulmones, los ojos, el corazón y la arteria aorta (el gran vaso sanguíneo que distribuye la sangre del corazón al resto del cuerpo) conociéndose esto como efecto pleiotrópico (6).

Coelho et al. (7) plantean que se han descrito más de 500 mutaciones de este gen, evidenciando aquí el fenómeno de heterogeneidad genética alélica; sin embargo, Assef (8) asevera que se han descrito más de 200 mutaciones para este gen causantes del SM, mientras que Sánchez (9) afirma que se han descrito entre 600 y 1000 mutaciones distintas y la mayoría de ellas son del tipo de cambio de sentido. Aunque la presentación de caso por Assef (8) y la fecha de revisión acerca del síndrome por Coelho et al (7), son más recientes que el estudio por Sánchez (9), es posible que existan entre 600 y 1000 mutaciones dado que en esta revisión se examinaron los estudios moleculares respectivos para determinar las mutaciones en el gen.

Oliva et al (10) plantean que el 20% de los casos se producen por una mutación de novo que aparece esporádicamente, mientras que Sánchez (9) plantea que en el 75% de los casos existen antecedentes familiares y que en el 25% de los casos, aproximadamente, se detectan mutaciones de novo. Los autores de la presente revisión consideran que esta podría ser una de las razones del porqué se han descrito tantas mutaciones para el gen.

La mayoría de los pacientes diagnosticados de SM presentan mutaciones en el gen FBN1. Sin embargo, hay una pequeña proporción de pacientes en los que se han detectado mutaciones en los genes TGFBR 1 y 2 (receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 y 2). Debido a las mutaciones presentes en el gen que codifica para la fibrilina y a las mutaciones que involucran a los genes TGFNR 1 y 2, se puede evidenciar el fenómeno de heterogeneidad genética no alélica (11).

El gen FBN1 consta de 65 exones y su localización cromosómica es 15q-21.1. Codifica la proteína fibrilina 1, que es un componente importante de los tejidos conectivos elásticos y no elásticos y es la principal proteína de un grupo de microfibrillas del tejido conectivo que son esenciales para una normal fibrillogénesis elástica. Este gen se caracteriza por tener varias secuencias ricas en cisteína, homólogas al factor de crecimiento epidérmico. Si se hereda una copia del gen mutado la persona puede estar afectada (11).

Las manifestaciones clínicas del SM varían mucho de acuerdo con el grado de severidad, la edad en que comienzan, y en el ritmo de progresión. Las personas afectadas son altas y delgadas, tienen los dedos de las manos y los dedos de los pies largos (aracnodactilia) y tienen una envergadura (la medida entre las puntas de los dedos con los brazos extendidos) que excede la altura del cuerpo. Otras características comunes incluyen: articulaciones muy flexibles, una cara larga y estrecha, techo de la boca arqueado, dientes apiñados, escoliosis, pecho hundido (pectus excavatum) o pecho abultado (pectus carinatum) (8).

La mayoría de las personas con SM tienen anomalías en el corazón y la aorta. Las válvulas del corazón que controlan el flujo de sangre en él gotean, causando un sonido inusual cuando late el corazón o “soplo cardíaco”. Un problema valvular grande puede causar dificultad para respirar, cansancio y un ritmo cardíaco rápido o irregular con palpitaciones. En muchos casos la válvula mitral, que es una válvula entre dos cámaras del corazón, o la válvula aórtica que regula el flujo sanguíneo

desde el corazón hacia la aorta, son afectadas. Las primeras pulgadas de la aorta pueden estar débiles y se estiran mucho (dilatación de la aorta) lo que puede resultar en que haya un bulto en la pared (un aneurisma de la aorta) que se puede desgarrar y romperse (disección de la aorta). El aneurisma y la disección de la aorta pueden ser fatales (8).

Los problemas oculares son frecuentes en las personas con SM. La mayoría tiene miopía (no ven bien a larga distancia) y astigmatismo. Más de la mitad de las personas con SM tienen una afección llamada ectopia del cristalino. Cuando tienen ectopia del cristalino, la lente del ojo se disloca (8). Debido a que el cristalino ayuda a enfocar los rayos de luz en la retina, la agudeza visual se deteriora. La ectopia del cristalino es un síntoma clave del SM y a menudo es el primer signo que se detecta en esta enfermedad (12).

### *B. Principios del asesoramiento genético para el desarrollo de acciones preventivas de salud en el SM.*

El asesoramiento genético es un proceso de comunicación basado en habilidades que emplea el conocimiento científico sobre los principios de la genética y el genoma humano, los aspectos psicológicos y éticos de las enfermedades genéticas y la experiencia en la comunicación para ayudar a las personas y a sus familias a comprender y afrontar los diagnósticos genéticos. En él se explica y analiza la información sobre las condiciones hereditarias. Cuando una condición genética es hereditaria, existe la posibilidad de que otros miembros de la familia se vean afectados (13).

Para llevar a cabo un asesoramiento genético es importante tener presente los elementos que conforman este proceso, es decir sus componentes básicos, los aspectos prácticos, psicológicos y éticos (1,5).

#### *Aplicación de los componentes básicos del asesoramiento genético para el SM:*

##### **1. Diagnóstico:**

El SM se diagnostica actualmente mediante criterios basados en una evaluación de la afectación de diferentes sistemas de órganos, antecedentes familiares y los datos moleculares del individuo (1).

La nosología de Ghent ha sido la herramienta fundamental para diagnosticar el SM. Consta de dos criterios para realizar su diagnóstico, criterios mayores y menores. Los criterios mayores son las características o síntomas que son comunes en las personas con SM, siendo de gran importancia para el diagnóstico. Se debe distinguir entre un criterio mayor presente en un sistema y que el sistema esté involucrado sin presentar un rasgo relevante de la enfermedad (1,3). Los criterios menores son características o síntomas que están presentes en las personas con SM, pero también están presentes en las personas que no lo tienen (3,8).

Según los criterios de Ghent, para ser diagnosticado con el síndrome, el paciente debe tener presente algunas de las siguientes características:

- ☐ Al menos 1 criterio mayor en al menos 2 sistemas y un tercer sistema afectado.
- ☐ En caso de historia familiar o genética compatible (definida por la presencia de una mutación en el gen FBN1 conocida asociada con SM o herencia de un haplotipo FBN1 conocido o diagnóstico de Marfan en una familiar) es suficiente con un criterio mayor en 1 sistema y la afectación de un segundo sistema.
- ☐ Los criterios no pueden aplicarse antes de los 18 años (14).

##### **2. Riesgo Genético:**

Este se define como la probabilidad de que un trastorno genético aparezca en una familia (Riesgo de ocurrencia) o que, estando presente, recurra en otro miembro (Riesgo de recurrencia). Puede ser estimado sobre la base del conocimiento del mecanismo causal del trastorno o de la experiencia.

Una vez que el diagnóstico es seguro y se han obtenido los detalles familiares precisos, el riesgo puede ser estimado y se podrá comunicar a la familia los riesgos de desarrollar la enfermedad o transmitirla a los familiares específicos, nacidos o no.

La clasificación del riesgo genético para el SM, según la fuente de información, es Mendeliana, ya que presenta un patrón de herencia autosómico dominante y de acuerdo con la magnitud en cifras es un riesgo Alto (mayor o igual al 15%), ya que la persona afectada heterocigótica tiene un 50% de transmitir el gen mutado a su descendencia, si su pareja es sana (2,5).

### 3. Comunicación

El asesoramiento genético no termina cuando se dan los riesgos, sino que incluye una amplia variación de otras acciones para que sea completamente efectivo. Tiene que asegurarse que el individuo haya comprendido lo que se le dijo, no sólo el riesgo, sino también la naturaleza del trastorno, las medidas disponibles para la prevención o el tratamiento del síndrome. Las enfermeras preparadas, los trabajadores sociales, los asesores genéticos u otro personal entrenado pueden jugar un importante papel en este aspecto. Un sistema de seguimiento sistemático puede contribuir también y es recomendable escribir una información resumida para entregar al paciente y familia. Es importante la comunicación con la familia (3,5).

Es necesario realizar un manejo individualizado, que incluye una evaluación psicosocial, donde se tenga en cuenta: religión, percepción, nivel educacional, historia familiar, razones por las que se solicita el asesoramiento genético, preparación para el asesoramiento genético, seguimiento y brindar apoyo y material escrito (4,5).

### 4. Soporte o basamento en el asesoramiento genético

Es la base en la que se sustenta el asesoramiento genético, el elemento que ha determinado la evolución en el enfoque y proyecciones del proceso. Este componente incluye tratamiento y prevención del SM, para lo cual es importante realizar el diagnóstico temprano. Se pueden brindar una serie de opciones reproductivas que garantice la prevención de esta enfermedad.

Las personas afectadas con SM pueden optar por las siguientes opciones:

- Contracepción, evitar el embarazo para evitar el riesgo alto de tener un hijo afectado
- Esterilización
- Adopción
- Donante de gametos masculinos si el hombre es el afectado, es decir, la mujer recibe gametos masculinos de otro hombre fuera del matrimonio, siempre que el donante tenga un genotipo homocigótico recesivo.
- Donante de gametos femeninos si la mujer es la afectada, con posterior fertilización in vitro siempre que la donante tenga un genotipo homocigótico recesivo.
- Diagnóstico prenatal (5).

El diagnóstico prenatal es la opción reproductiva más ampliamente difundida en la actualidad en todo el mundo, por su papel en el desarrollo de la Genética dentro de la Salud Pública y en la evolución del concepto de asesoramiento genético, merece un tratamiento aparte. Tiene como objetivos, detectar anomalías en la vida fetal, proporcionar información a la familia, ayudar a prepararse para un parto

difícil, tranquilizar y disminuir la ansiedad a los grupos de alto riesgo y, en la medida de lo posible, asegurar que tengan un hijo sano.

Los métodos de diagnóstico prenatal según la afectación a la integridad materno -fetal se clasifican como métodos no invasivos y métodos invasivos (5,6).

Métodos no invasivos:

- **Imagenológicos:** ultrasonografía y ecografía con el fin de detectar, mediante imágenes, alteraciones anatómicas causadas en el SM.

Método invasivo:

- **Amniocentesis Tradicional:** Edad gestacional, entre 15 y 17 semanas. Con el fin de realizar una técnica diagnóstica molecular que sirve para estudiar directamente el ADN e identificar la mutación en el cromosoma 15 que causa el SM.

*Aplicación de los aspectos prácticos del asesoramiento genético para el SM:*

El enfoque es la forma en que se proyecta el asesor. Se conocen dos enfoques del asesoramiento genético: el directivo y el no directivo. Se debe realizar un enfoque genético de tipo no directivo siendo imparcial y objetivo, no influyendo en la decisión; sino brindando la información necesaria para que sean ellos quienes decidan, respetando así su autonomía.

*Aplicación de los aspectos psicológicos del asesoramiento genético para el SM:*

Debido a que el paciente que acude a los servicios de Genética se enfrenta a muchos estímulos nuevos y complejos, de grandes emociones y carga sentimental en un corto período de tiempo, se debe tener en cuenta que se generará una situación de estrés. Lo más llamativo de esta situación es que entre el momento de la comunicación del diagnóstico o riesgo y la toma de decisiones, la pareja o familia pasa por una secuencia de manifestaciones psicológicas que se conoce como "Reacción de Enfrentamiento". Esta reacción es similar a la que se produce ante cualquier otro tipo de evento estresante mayor. Consta de cinco fases o etapas: shock y negación, ansiedad, ira y sentimientos de culpa, depresión y homeostasis psicológica (5,7).

Es importante conocer la existencia de esta reacción, reconocer las etapas y los requerimientos de los individuos en cada una de ellas, para brindarles el apoyo necesario o la ayuda especializada.

*Aplicación de los principios éticos del asesoramiento genético para el SM:*

**Autonomía:** Deber de respetar la autodeterminación y opción de la familia o persona afectada con SM.

**Beneficencia:** Obligación de asegurar el bienestar de las personas con SM con el fin de maximizar los beneficios que se puedan obtener en determinado momento.

**No maleficencia:** Obligación de minimizar el daño a las personas con SM y siempre que sea posible eliminar las causas que puedan ocasionar daño.

**Justicia:** Distribuir beneficios y afectaciones de forma adecuada, tratar a todas las personas con SM por igual.

**Proporcionalidad:** El deber de balancear los riesgos y los beneficios y que las acciones resulten con el menor daño y el mayor beneficio.

*C. Niveles de prevención para el SM teniendo presente las características de cada nivel.*

Para la prevención del SM se realizan acciones fundamentalmente en 2 niveles de prevención (primario y terciario).

*Nivel de Prevención Primario*

Este nivel de prevención está encaminado a disminuir la prevalencia del SM, realizando acciones cuando existen factores de riesgo como es padecer el síndrome. Entre las acciones está el asesoramiento genético (5,8), incluyendo las opciones reproductivas y entre ellas la donación de gametos.

#### *Nivel de Prevención Terciario*

En este nivel de prevención los objetivos están encaminados a mejorar la calidad de vida del individuo y a evitar complicaciones y deterioro físico y cognitivo. El paciente requiere atención multidisciplinaria e inclusión social. Se realiza intervención quirúrgica para corregir la dilatación de la raíz aórtica, evitando su complicación, especialmente en aquellos con un diámetro aórtico menos de 40 mm. Cuando la dilatación aórtica alcanza los 55 mm en adultos o 50 mm en niños se debe realizar cirugía profiláctica con reemplazo de la aorta ascendente y la válvula aortica (15).

El tratamiento de las complicaciones oculares, cardiovasculares, esqueléticas y dentales, fundamentalmente, debe realizarse oportunamente. Se recomienda el empleo de lentes y cirugías del cristalino cuando sean necesarias, así como estabilización de la columna a causa de la escoliosis, corrección con plantillas del pie plano y uso de expansores de paladar. Se debe evitar el consumo de fármacos que estimulen el sistema cardiovascular como los descongestivos, el de la cafeína en pacientes con tendencia a las arritmias y prohibir el uso de instrumentos de viento o ventilación con presión positiva en pacientes con tendencia a presentar neumotórax (15).

El manejo de personas con este síndrome incluye medidas de rehabilitación músculo esqueléticas y psicomotoras. Las deformaciones de la columna vertebral (escoliosis) y del tórax pueden experimentar mejoría mediante sesiones de kinesioterapia y en ocasiones, mediante el uso de un corsé. La kinesioterapia permite además evitar el deterioro físico de articulares y sobre todo de la columna vertebral (6).

En los últimos 20 años, gracias al diagnóstico precoz, el tratamiento, el seguimiento continuado y, sobre todo, la cirugía preventiva de la aorta, se ha conseguido que la esperanza de vida de estos enfermos haya pasado de los 45 a los 72 años. La mortalidad precoz está directamente relacionada con la dilatación de la aorta ascendente (6).

## IV. CONCLUSIONES

El síndrome Marfan es una enfermedad monogénica de herencia autosómica dominante. El gen mutado provoca alteraciones en la fibrilina 1 que genera afectaciones en el tejido conectivo. Las principales manifestaciones clínicas se evidencian a nivel ocular, cardiovascular y del sistema osteomioarticular. El asesoramiento genético constituye un pilar importante para el manejo de este síndrome, permitiendo organizar las acciones de prevención.

## REFERENCIAS

1. Cruz Mendoza KX. Identificación de nuevas variantes genotípicas del Síndrome de Marfan. Un estudio de caso. [Tesis de grado] Bogotá. Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Facultad de Ciencias y Educación. 2017. Disponible en: <https://repository.udistrital.edu.co/handle/11349/6590>
2. Geroy MER, Quiñones HM, Acosta HA. Síndrome de Marfan: a propósito de dos casos. Finlay. 2020;10 (1):62-72.

3. Moya ERG, Hernández MQ, Hernández AA. Síndrome de Marfán: a propósito de dos casos. Finlay [Internet]. 2020 [citado el 15 de abril de 2022]; 10(1):62–72. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/793>
4. ASPECTOS CLÍNICOS Y MOLECULARES RELEVANTES DEL SÍNDROME DE MARFAN [Internet]. Siicsalud.com. [citado el 17 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/des/expertoimpreso.php/86888>
5. Lantigua A, Hernández R, Quintana J, Morales E, Barrios B, Rojas I y Martínez de Santelices A. Introducción a la Genética Médica. 2<sup>ed</sup>. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2011
6. Romero-Asín A, Vidal-Casal JJ, Asín-Rodríguez D. Síndrome de Marfan, una enfermedad genética con complicaciones cardiovasculares. Rev médica electrón [Internet]. 2022 [citado el 20 de abril de 2022];44(2):425 –33. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242022000200425](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242022000200425)
7. Coelho SG, Almeida AG. Síndrome de Marfan revisitada – da genética à clínica. Rev Port Cardiol (Engl Ed) [Internet]. 2020; 39(4):215–26. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255120301359>
8. Assef JJP. Síndrome de Marfán. Rev Cubana Med [Internet]. 2021 [citado el 22 de abril de 2022]; 60(3). Disponible en: <http://www.revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/2315>
9. Sánchez Martínez R. Enfermedad de Marfan: revisión clinicoterapéutica y guías de seguimiento. Sem Fund Es Reumatol [Internet]. 2019 [citado el 25 de abril de 2022]; 12(4):112–22. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-enfermedad-marfan-revision-clinicoterapeutica-guias-S1577356611000832>
10. Oliva N P, Moreno A R, Toledo G MI, Montecinos O A, Molina P J. Marfan syndrome. Rev Med Chil [Internet]. 2006; 134(11):1455–64. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/17277858>
11. Barriales-Villa R, García-Giustiniani D, Monserrat L. Genética del síndrome de Marfan. Cardiocore [Internet]. 2019 [citado el 10 de mayo de 2022]; 46(3):101–4. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cardiocore-298-articulo-genetica-del-sindrome-marfan-S1889898X11000727>
12. Boyd K. ¿Qué es el síndrome de Marfan? [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2022 [citado el 15 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/sindrome-de-marfan>
13. Williams JL. Genetic Counseling. En: Patrinos GP, editor. Applied Genomics and Public Health. San Diego, CA, Estados Unidos de América: Elsevier; 2020. P.315–27.
14. Sistema A. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ENFERMEDAD DE MARFAN: CRITERIOS DE GHENT (1995) Sistemas afectados [Internet]. Dermatologia.cat. [citado el 20 de mayo de 2022]. Disponible en: [http://dermatologia.cat/wp-content/uploads/2018/07/marfan\\_cast.pdf](http://dermatologia.cat/wp-content/uploads/2018/07/marfan_cast.pdf)
15. Síndrome de Marfan [Internet]. Middlesex Health. 2019 [citado el 24 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://middlesexhealth.org/learning-center/espanol/enfermedades-y-afecciones/s-ndrome-de-marfan>