



**Descripción de la calidad de vida y  
evaluación del nivel de conocimiento de  
un individuo con síndrome de Marfan  
sobre su enfermedad y el tipo de  
mutación que se presenta a nivel  
molecular**

**Galindo Ballestas Luisa Fernanda  
Manjarrez Araujo Oriana Masiel  
Páez Noriega Rosalía**

Universidad Simón Bolívar  
Programa de Medicina  
Barraquilla (Atl), Colombia  
2019

# **Descripción de la calidad de vida y evaluación del nivel de conocimiento de un individuo con síndrome de Marfan sobre su enfermedad y el tipo de mutación que se presenta a nivel molecular**

**Galindo Ballestas Luisa Fernanda  
Manjarrez Araujo Oriana Masiel  
Páez Noriega Rosalía**

Informe Final de Ejercicio de Investigación:

**Proyecto de Investigación III:**

Tutor:

**Preg. y/o Esp. y/o MSc. y/o PhD Cristiano Trindade**

Universidad Simón Bolívar

Programa de Medicina

Barraquilla (Atl.), Colombia

2019

## **Dedicatoria**

*A nuestros padres y seres queridos*

*A la universidad Simón Bolívar por brindarnos el espacio para realizar este proyecto*

## Agradecimientos

Nos sentimos muy felices y agradecidas por hacer parte de la Universidad Simón Bolívar, un alma mater que impulsa la investigación y el pensamiento crítico, lo cual fue fundamental para realizar este proyecto. De igual manera agradecemos la colaboración de Si se incluye esta sección, deben aparecer los nombres completos, los cargos y su aporte al trabajo.

A continuación se presenta la tabla de contenido la cual se actualiza automáticamente. Para los textos editados en Microsoft Word se debe hacer *click* en el botón derecho del mouse sobre la tabla de contenido y aparecerá el icono Actualizar Campos () , luego aparecerá una ventana en la cual debe seleccionar la opción Actualizar toda la tabla.

## Resumen

El síndrome de Marfan (SMF) es una enfermedad del sistema conectivo de tipo autosómica dominante de afección multiorgánica. Su buen pronóstico dependerá de un eficiente diagnóstico, tratamiento y al acoplamiento del paciente. El objetivo del proyecto se basa en la descripción de la calidad de vida y evaluación del nivel de conocimiento de un individuo con MFS sobre su enfermedad, sus manifestaciones, tratamientos y recomendaciones. Para ello se realizó un cuestionario, con puntos detallados, tales como: tiempo de diagnóstico, seguimiento por especialidades médicas, problemas de salud implicados por el síndrome, entre otras. Los resultados obtenidos en la encuesta muestran que el paciente, respecto a puntos generales de la enfermedad indicó como verdaderas 41% de las preguntas, un 27% de falsos, y no sabe o indica no tener conocimiento en un 32%, lo cual indica un poco de vacío en cuanto a conocimiento. Conclusión: el conocimiento de SMF permite llevar una buena calidad de vida ya que hay una mejor adaptación al tratamiento recibido; lo cual mejora la resolución del cuadro a presentar.

Palabras Claves: Síndrome de Marfan, dilatación aortica, tratamiento y seguimiento,

## **Abstract**

Marfan syndrome (MFS) is an autosomal dominant connective system disease of a multiorgan condition. The good prognosis will depend on an efficient diagnosis, treatment and coupling of the patient. The objective of the project is based on the description of the quality of life and evaluation of the level of knowledge of an individual with SFM about his disease, its manifestations, treatments and recommendations. To do this, a questionnaire was carried out, with detailed points, such as: diagnostic time, follow-up by medical specialties, health problems implicated by the syndrome, among others. The results obtained in the survey show that the patient, regarding general points of the disease indicated as true 41% of the questions, 27% false, and does not know or indicates not having knowledge in 32%, which indicates a bit of a vacuum in terms of knowledge. Conclusion: Knowledge of MFS allows a good quality of life, since there is a better adaptation to the treatment received, which improves the resolution of the table to be presented.

Keywords: Marfan syndrome, aortic dilation, treatment and follow-up.

# Contenido

	Pág.
Resumen.....	V
Abstract .....	VI
Lista de figuras .....	9
Lista de tablas.....	10
Introducción .....	11
<b>1. Problema de Investigación.....</b>	<b>24</b>
1.1 Planteamiento del Problema.....	¡Error! Marcador no definido.
1.2 Justificación .....	26
<b>2. Objetivos .....</b>	<b>28</b>
2.1 Objetivo General.....	28
2.2 Objetivo específicos .....	¡Error! Marcador no definido.
<b>3. Marco Teórico.....</b>	<b>29</b>
<b>4. Diseño Metodológico.....</b>	<b>44</b>
4.1 Tipo de Estudio .....	44
4.2 Área de Estudio .....	44
4.3 Población y Muestra.....	44
4.4 Instrumento de Captura de Datos.....	45
4.4.1 Validación del Instrumento.....	45
4.5 Fase de Análisis de Datos .....	45
<b>5. Resultados y Discusiones.....</b>	<b>51</b>
5.1 Títulos de segundo nivel.....	52
<b>6. Conclusiones y Recomendaciones.....</b>	<b>53</b>
6.1 Conclusiones.....	56
6.2 Recomendaciones.....	56
<b>7. Referencias Bibliográficas .....</b>	<b>57</b>

A. Anexo..... ¡Error! Marcador no definido.

# Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
Ilustración 1 Así deben ir marcadas las ilustraciones.....	43

# Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
Tabla 1 LKNSDKJNKJVKJFSKJFDSLJN.....	43
Tabla 2 Así deben ir las tablas .....	43

# Introducción

## 1 - SÍNDROME MARFAN:

### **Características de la enfermedad**

Descrita por primera vez en 1896 por el Síndrome de Marfan Antoine pediatra francés, síndrome de Marfan (SMF) es una enfermedad sistémica y trastorno autosómico heredado dominante reconocido como un tejido conectivo <sup>27</sup>.

Es una condición poco común clínico y sin predominio de sexo, raza o ubicación geográfica, con tasas de prevalencia informada aproximada de uno por cada 5.000 habitantes, que se ajusta a la SMF en la definición europea de enfermedades raras <sup>34</sup>. Para estimar la prevalencia y la carga global de las enfermedades raras, Serie de Informes Orphanet atributos en su más reciente publicación, una incidencia de 25 / 100.000 habitantes y una prevalencia de 15 / 100.000 individuos para el SMF<sup>29</sup>. Estos números pueden sin embargo ser subestimados por varios factores, dependiendo del pleno reconocimiento de todos los individuos afectados y predispuestos genéticamente <sup>18</sup>.

Se caracteriza por un conjunto de manifestaciones multiorgánicas de alta variabilidad, la imprevisibilidad y menor esperanza de vida, debido a la aparición de complicaciones cardiovasculares<sup>34</sup>. La diversidad de problemas físicos asociados puede causar morbilidad severa y condicionar la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad, lo que constituye una amenaza real para su bienestar psicológico<sup>8</sup>. Las enfermedades raras son a menudo crónico, progresivo, degenerativo e incapacitante<sup>19</sup>.

Los avances realizados en los últimos años a nivel genético molecular contribuyeron abrumadoramente para el estudio de la enfermedad, lo que lleva al descubrimiento de su principal mecanismo patogénico y la comprensión de sus causas<sup>53</sup>.

La gran mayoría de los casos de SMF es debido a mutaciones en el gen FBN1 está situado en el cromosoma 15q21 y codifica la fibrilina, un componente de glicoproteína estructural de las fibras elásticas de la matriz extracelular del tejido conectivo que se expresa en un conjunto diverso de órganos y tejidos celulares, como la aorta, el periostio o el ligamento suspensorio del ojo<sup>10</sup>. El déficit de la fibrilina puede comprometer tejido de sostén proceso de regulación de la función y el factor de crecimiento transformante / TGF- $\beta$ , una familia de citoquinas que interfiere con rendimiento de la célula <sup>3</sup>. Dado el gen FBN1 es de tamaño grande y tiene muchas áreas de codificación, pueden tener diferentes mutaciones causales<sup>9</sup>. Más de 1000 mutaciones en este gen se han identificado hasta la fecha<sup>3</sup>.

Alrededor del 75% de los casos tienen antecedentes familiares de la enfermedad, puede haber una alta tasa de nuevas mutaciones y esporádicas<sup>34</sup>.

Teniendo en cuenta su baja prevalencia, el SMF y las enfermedades más raras que normalmente reciben poca atención por parte de las autoridades sanitarias, que se enfrenta a numerosos obstáculos para acceder a la atención sanitaria, incluyendo la falta de conocimientos científicos sobre la enfermedad y los retrasos en el diagnóstico, la falta de atención multidisciplinaria, la falta de información de calidad y apoyo psicológico durante el establecimiento de diagnóstico, la desigualdad y la falta de acceso al tratamiento y la rehabilitación, la insatisfacción con la pérdida de confianza en los servicios médicos y sociales y el rechazo de los profesionales de la salud <sup>19</sup>.

### **1.1 Principales manifestaciones genotípica-fenotípica**

Puesto que todos los sistemas orgánicos contienen tejido conectivo, caracterizado por SMF implicar una variedad de manifestaciones clínicas en

diversos tejidos del cuerpo, especialmente en el sistema ocular, esquelético y cardiovascular <sup>18</sup>.

Los defectos óseos son más frecuentes y sorprendentes, incluyendo el crecimiento desproporcionado de los huesos largos y JH, y el pecho deformidades escoliosis, superposición dental y la flexión del paladar<sup>9</sup>. Las manifestaciones oculares más comunes destacan la miopía, la dislocación del cristalino, desprendimiento de retina, glaucoma y cataratas <sup>9, 43</sup>.

Cambios cardiovasculares son aquellos que amenazan la vida de estos pacientes, y determinan en gran medida el pronóstico de este síndrome, incluyendo prolapso de la válvula mitral y la regurgitación mitral posterior y el segmento ascendente dilatada de la aorta, visto en alrededor del 90% de los pacientes este síndrome<sup>22</sup>. La tasa de expansión es generalmente heterogénea, impredecible y asintomática<sup>3</sup>. El aumento progresivo de la inflamación puede conducir a la disección o rotura de esta arteria y la aparición de hemorragias graves, especialmente en situaciones que requieran un aumento del gasto cardíaco, como en el ejercicio físico intenso o durante el embarazo. La ampliación continua de la aorta provoca simultáneamente la ampliación del ventrículo izquierdo y daña el músculo del corazón, lo que resulta en el proceso de la insuficiencia cardíaca congestiva y muerte súbita<sup>17</sup>. Otros segmentos de la aorta también pueden ser dilatadas<sup>3</sup>. El prolapso de la válvula mitral puede progresar a insuficiencia valvular severa o endocarditis infecciosa <sup>43</sup>.

También se describe la enfermedad pulmonar restrictiva y el riesgo de neumotórax espontáneo, membrana ectasia dural, estrías en la piel atrófica y mayor riesgo de hernia inguinal<sup>18</sup>. Los niños con este síndrome parecen tener una edad superior a su edad cronológica y la mitad de ellos presenta trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo problemas de aprendizaje, déficit de atención y problemas de comunicación verbal<sup>16, 30</sup>.

Los efectos fenotípicos de esta condición son en muchos casos comunes a la población en general y muy variable, suelen afectar a los miembros de la misma familia en diferentes grados y algunas características son sólo aparentes con los años, lo cual puede dificultar el establecimiento de un diagnóstico precoz<sup>18</sup>.

No hay SMF prueba de diagnóstico molecular efectivo, siendo sólo es posible identificar a los portadores probables FBN1 gen en las familias en las que hay múltiples miembros afectados<sup>10, 21</sup>. El papel de las pruebas genéticas para el diagnóstico sigue siendo limitado y es difícil o incluso imposible predecir la gravedad de la enfermedad o fenotipo solamente se basa en la naturaleza o ubicación de una mutación en FBN1<sup>18, 23</sup>. señalan que más del 90% de las mutaciones catalogadas traducir mutaciones privadas y sólo afectó a la persona o familia, incluso una verificación variación fenotípica significativa dentro de las familias que todos los individuos afectados comparten la misma mutación, lo que hace que sea difícil inferir significativas correlaciones genotipo-fenotipo. En el 10% de los pacientes con diagnóstico definitivo de SMF no se encuentra por cierto cualquier mutación<sup>3</sup>. La correlación genotipo-fenotipo es significativa en la forma neonatal de la enfermedad que se manifiesta inmediatamente después del nacimiento y por lo general conduce a la muerte por insuficiencia cardíaca en los primeros meses de vida<sup>36</sup>.

Teniendo en cuenta su variabilidad fenotípica y la ausencia de pruebas de laboratorio de alta sensibilidad y especificidad, el diagnóstico diferencial de estas enfermedades se basa principalmente en la revisión de una serie de criterios definidos por los expertos internacionales reconocidos en la literatura científica como criterios nosológicos Gante y que incluye datos relacionados con manifestaciones clínicas mayores y menores y la historia familiar de la enfermedad<sup>9</sup>.

Una vez que el individuo con el SMF no cumple con toda la gama de manifestaciones clásicas, estas nosologías seleccionar algunos criterios diagnósticos pertinentes con el fin de facilitar el reconocimiento adecuado de la

enfermedad y mejorar la asistencia médica, lo que reduce el riesgo de establecer un diagnóstico erróneo y prematuro <sup>43</sup>

La última revisión de estos criterios (Gante-2) concede mayor importancia a dos características clínicas principales de esta condición, a saber, el aneurisma / disección de la raíz aórtica y ectopia del cristalino, haciendo hincapié en el papel de las pruebas de genética molecular. En ausencia de antecedentes familiares, el diagnóstico definitivo requiere la aparición de una manifestación importante en dos sistemas de órganos diferentes y una manifestación menor de un tercer cuerpo. En presencia de una mutación genética FBN1 o un pariente de primer grado diagnosticado con SMF según la nosología Gante, la presencia de una importante y una manifestación menor en diferentes sistemas de órganos es suficiente para establecer el diagnóstico<sup>22</sup>. El diagnóstico precoz mejora el pronóstico de la enfermedad, la vigilancia clínica adecuada y establecer un conjunto de medidas profilácticas y terapéuticas<sup>17</sup>. Como resultado de los avances médicos en las últimas décadas, la adjudicación del diagnóstico se puede hacer durante la infancia o la edad adulta joven para las personas más afectadas, lo que les da mayor número de oportunidades para adoptar estilos de vida saludables y comportamientos de prevención de morbilidad asociada<sup>31, 33</sup>.

El diagnóstico de la SMF implica un enfoque multidisciplinario incluye típicamente un genetista, un oftalmólogo, cardiólogo, cirujano ortopédico y cardiorádica con formación especializada o experiencia clínica en el tratamiento de esta enfermedad<sup>18</sup>. Implica la congruencia de los criterios históricos con información acerca de la etiología y la patogénesis, el pronóstico y posibles complicaciones de la enfermedad, y la aceptación de los pacientes, la práctica y costos<sup>43</sup>. Según <sup>38</sup>, la atención primaria juega un papel extremadamente importante en el seguimiento clínico de estos pacientes, ya que puede coordinar la asistencia de las diferentes especialidades médicas y responder a las preocupaciones mundiales, estimular la

adhesión y facilitar la adquisición individual de conocimientos y estrategias afrontamiento.

La evaluación diagnóstica de SMF es inevitablemente complejo debido a la variabilidad fenotípica significativa de los individuos afectados, la dependencia de la edad de muchos de sus manifestaciones clínicas, la falta de normas de diagnóstico claro y el diagnóstico extenso diferencial<sup>22</sup>. Debido al considerable solapamiento clínico, podría ser confundido con otros trastornos hereditarios del tejido conectivo tales como el síndrome Loey-Dietz, aorta familia aneurisma, bloqueo auriculoventricular con la dilatación de la aorta, familiar fenotipo MASS subluxación cristalina, y Ehlers-Danlos <sup>3</sup>.

La dificultad de obtener el diagnóstico correcto es el primer obstáculo dramática que experimentan las personas con enfermedades raras pueden tardar años o incluso décadas que se establezcan. diagnóstico tardío retrasar la aparición de los tratamientos recomendados y puede tener consecuencias graves e irreversibles. Los pacientes consultan a numerosos médicos, sin embargo, que son sometidos a diversas pruebas y recibir varios diagnósticos erróneos, lo que puede conducir a tratamientos ineficaces e incluso perjudiciales. Sus familias apoyan a menudo sentimientos de culpa por vida debido al comportamiento inadecuado hacia la persona afectada o posible a luz adicional de hermanos afectados <sup>19</sup>.

El establecimiento de un diagnóstico erróneo de SMF puede condicionar las aspiraciones profesionales de los pacientes y aumentar la carga financiera asociada a la atención sanitaria, precipitar los casos de ansiedad y depresión psicológica, determinar las decisiones reproductivas y promover la estigmatización social <sup>22,1</sup>, destacan nota concluyente de su estudio del impacto económico de la SMF, que, a pesar de su baja prevalencia, esta enfermedad requiere altos costos de la atención médica, debido a la alta morbilidad y mortalidad temprana, por lo que debe prestarse mayor atención por los responsables políticos, profesionales de la salud e investigadores clínicos.

### 1.3 Tratamiento clínico y esquema terapéutico

Los avances médicos en las últimas décadas han contribuido significativamente a mejorar la calidad de vida de los pacientes con MPS, lo cual es considerado por muchos profesionales de la salud como una de las pocas afecciones genéticas tratables<sup>18</sup>. La gama de tratamientos actualmente disponibles para estas personas les permite alcanzar niveles de funcionalidad y esperanza de vida muy cercanos a los normales<sup>17, 40</sup>. Mientras que en 1972 la esperanza de vida promedio informada era de 45 años, en 1995 tenía 72 años<sup>27,40</sup>.

Se presta especial atención al monitoreo del sistema cardiovascular y la reducción del riesgo de disección aórtica, que representa el 90% de las causas conocidas de muerte<sup>14</sup>. La mediana de supervivencia de los pacientes no tratados es de 40 años<sup>3</sup>. Una vez que se diagnostica MPS, las personas se incluyen en un programa regular de seguimiento de imágenes guiado por ecocardiografía, tomografía axial computarizada o resonancia magnética<sup>11</sup>. Inicialmente, deben tener al menos un ecocardiograma anual o más a menudo dependiendo del grado de progresión de la dilatación aórtica, el diámetro de la arteria y la presencia y gravedad de la insuficiencia de la válvula aórtica, la presencia de enfermedad de la válvula mitral y la disfunción ventricular. Los adultos con mediciones repetidas de la raíz aórtica normal pueden evaluarse cada 2-3 años<sup>22</sup>.

El tratamiento se dirige al sistema de órganos afectados y puede incluir terapia farmacológica con betabloqueantes adrenérgicos y restricción de la actividad física, intervención quirúrgica profiláctica y seguimiento clínico de cualquier complicación<sup>39,34</sup>.

El establecimiento de la terapia con betabloqueantes disminuye el inotropismo cardíaco y la presión arterial ejercida sobre la estructura vascular aórtica, reduciendo la progresión de la dilatación arterial<sup>11</sup>. Los estudios experimentales en humanos revelan mejoras en los parámetros hemodinámicos de la aorta, incluida su elasticidad<sup>15</sup>. El tratamiento antihipertensivo debe mantener la presión arterial sistólica por debajo de 120 mmHg<sup>3</sup>. Nuevos desarrollos científicos destacan la

aplicación potencial de los antagonistas de TGF $\beta$  y la combinación de bloqueadores beta y bloqueadores de los receptores de angiotensina<sup>18</sup>.

En caso de disección aguda del segmento ascendente de la aorta, se requiere intervención quirúrgica de emergencia. Sin embargo, este fenómeno suele estar precedido por un proceso de agrandamiento prolongado de algunos segmentos de la arteria, que permite el reemplazo temprano de la porción afectada por un injerto artificial mediante cirugía profiláctica<sup>7, 22</sup>. Todos los segmentos de la aorta se pueden reemplazar con material protésico si es necesario<sup>3</sup>.

Se informan tasas de supervivencia postoperatoria de 84% y 75% a los cinco y diez años respectivamente y una mortalidad operatoria de 1.5% en cirugía electiva y 11.7% en cirugía de emergencia<sup>20</sup>. Sin embargo, existe un mayor riesgo de aneurisma recurrente y disección asociada con SMF en comparación con etiologías de la enfermedad aórtica, y el tratamiento debe ser después de la cirugía<sup>3</sup>. La colocación de endoprótesis endovasculares solo se recomienda si la reparación quirúrgica convencional se considera de alto riesgo<sup>41</sup>.

Se recomienda la reparación quirúrgica o el reemplazo de la válvula mitral en situaciones de insuficiencia mitral grave sintomática o dilatación y disfunción ventricular izquierda progresiva<sup>22</sup>.

Subluxación temprana de la lente y cataratas, glaucoma y desprendimiento de retina, así como el tratamiento de manifestaciones esqueléticas como la escoliosis y las deformidades torácicas de acuerdo con el estándar de buena práctica ortopédica<sup>22</sup>. La subluxación de la lente se puede controlar usando anteojos o lentes de contacto, cirugía extractiva e implante de lentes artificiales<sup>20</sup>. La escoliosis severa y progresiva requiere estabilización quirúrgica en la mayoría de las situaciones, y las ortesis generalmente son inapropiadas<sup>4</sup>.

La deformidad torácica generalmente se considera un problema estético, pero a menudo justifica la corrección quirúrgica<sup>2</sup>. Debido al mayor riesgo de disección aórtica, desprendimiento de retina y muerte súbita, generalmente se aconseja a los pacientes que limiten su esfuerzo físico y que eviten los deportes de contacto, las actividades de competición y los ejercicios isométricos que implican realizar la

maniobra de valsalva<sup>18</sup>. Durante la actividad física intensa, con movimientos rápidos de aceleración y desaceleración, el estrés hemodinámico impuesto a la aorta por el aumento de la presión arterial y el aumento de la presión arterial.

El volumen sanguíneo cerebral puede potenciar su agrandamiento<sup>12</sup>. La frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica y el gasto cardíaco generalmente aumentan durante el ejercicio dinámico y estático<sup>37</sup>.

#### **1.4 - Calidad de vida**

Vivir con SMF reduce la satisfacción personal con la vida debido a la fatiga severa, el riesgo de disección aórtica y las implicaciones psicológicas<sup>25</sup>. Este síndrome se percibe como una afección letal y como un trastorno grave, con importantes consecuencias adversas para la vida de las personas afectadas<sup>31</sup>.

Muchos pacientes informan dolor crónico, fatiga y capacidad de trabajo reducida<sup>9, 30</sup>. Experimentan importantes limitaciones físicas en la realización de sus actividades de la vida diaria, lo que puede conducir a la inactividad y la adopción de un estilo de vida sedentario<sup>35</sup>. Los resultados de la investigación internacional de<sup>8</sup> revelaron que el 57% de los pacientes con SMF informan que están condicionados por la enfermedad en diferentes aspectos de la vida diaria y el 34% son físicamente incapaces de practicar deportes.

La participación de múltiples sistemas de órganos puede conducir a diversos trastornos psicosociales, incluida la disminución de la autoimagen y el desajuste social, la depresión y la ansiedad, así como la sensación de fatalismo inherente a las posibles complicaciones clínicas de la enfermedad<sup>31,42</sup>.

Los niños con SMF pueden cansarse fácilmente y ser torpes, escribir con dificultad y tener poca vista, ser vistos como estudiantes descuidados, poco inteligentes o inquietos<sup>19, 30</sup> generalmente son tratados de manera desigual debido a su aspecto peculiar, a menudo intimidados y estigmatizados en el entorno escolar, lo que puede condicionar el proceso de adaptación a su condición clínica. En un estudio sobre las percepciones del estigma asociado con esta enfermedad, el mismo autor demostró que el 32% de los participantes informan sentirse socialmente infravalorados o

discriminados por tener la enfermedad. Este sentimiento está fuertemente correlacionado con la aparición de síntomas depresivos, baja autoestima y consecuencias percibidas.

Aspectos negativos de la enfermedad en la vida personal. Alrededor del 20% de los participantes percibió un comportamiento de discriminación ocupacional y el 23% permaneció en una actividad laboral insatisfactoria debido a SMF. Alrededor del 30% de los pacientes se alejan de la vida social y el 25% prefiere mantener su condición clínica en secreto en situaciones potencialmente estigmatizantes. La mayoría de los pacientes solo discuten su situación clínica con un número limitado de personas, como padres, pareja o amigos cercanos<sup>8</sup>.

Las personas con enfermedades genéticas crónicas enfrentan desafíos adicionales que pueden resultar en aislamiento, dificultades de empleo y suscripción<sup>31</sup>. Sentimientos de provocación social en el lugar de trabajo y bajos niveles de autoconfianza, repercusiones en la actividad sexual y vida familiar, jubilación anticipada y disminución de la calidad de vida<sup>8, 30</sup>.

Como resultado del fracaso escolar, se puede alentar a los adultos jóvenes a buscar trabajos físicamente exigentes, mejoradores del rápido deterioro físico, bajo rendimiento y lesiones relacionadas con el trabajo. Trabajo inadecuado y la abdicación de días de absentismo debido al miedo a perder su trabajo, el agotamiento físico y psicológico y la terminación del trabajo son algunos ejemplos de problemas sociales que enfrentan estos pacientes<sup>19</sup>.

Alrededor del 30% de los participantes del estudio <sup>8</sup> también informaron problemas para obtener un seguro de vida y un 16% para obtener un seguro de salud. Aunque el 91.5% de los pacientes creían que era tan válido como cualquier otra persona, el 63% quería tener más confianza en sí mismos. Más del 90% enfatiza la influencia negativa de la enfermedad en las relaciones sexuales y el 50% está insatisfecho con su imagen corporal, considerando que no es sexualmente atractivo.

<sup>25</sup>encontraron que el 63.8% y el 71.5% de una muestra de pacientes con MPS estaban ansiosos y deprimidos, respectivamente. El 72,4% del nivel de calidad de vida de estos individuos se explicó por factores relacionados con la enfermedad,

factores bioconductuales y apoyo social. Los bajos niveles de calidad de vida se asociaron con una mayor edad, menor educación y situación económica, menor apoyo social, mayor número de cirugías cardiovasculares, mayor ansiedad y depresión, mayor fatiga y dolor, y baja autoimagen.

De acuerdo con<sup>8</sup>, la calidad de vida está determinada en gran medida por la percepción subjetiva de la gravedad de la enfermedad y menos por la conciencia de los cambios físicos.

## **2 - Conocimiento sobre la enfermedad**

El SMF es un ejemplo de una enfermedad genética crónica diagnosticada a una edad temprana y que requiere atención de por vida<sup>12</sup>. Puede implicar problemas complejos y multisistémicos con manifestaciones variables e impredecibles que requieren un seguimiento clínico regular. El tratamiento generalmente se dirige al sistema de órganos afectados y puede incluir farmacoterapia con bloqueadores beta-adrenérgicos, restricción de la actividad física, cirugía correctiva y seguimiento médico de posibles complicaciones<sup>34</sup>. El tratamiento a largo plazo de la enfermedad busca en gran medida reducir el riesgo de disección aórtica e insuficiencia cardíaca congestiva<sup>14</sup>.

El autocontrol de una enfermedad crónica requiere la adquisición de habilidades de autocuidado, como la búsqueda de conocimiento, el cumplimiento de recomendaciones médicas, la práctica de comportamientos saludables y la autovigilancia de por vida. Una persona con una enfermedad genética crónica necesita una base sólida de conocimientos sobre su enfermedad y los síntomas asociados con su mutación genética. En el caso de SMF, es importante conocer el conjunto de actividades físicas restringidas, integrar propósitos terapéuticos y percibir signos de empeoramiento clínico. Los pacientes deben aprender a observar sus cuerpos e identificar cambios físicos, compararlos con el espectro típico de manifestaciones clínicas de este síndrome e informar sus apreciaciones a los médicos que lo atienden. Estas habilidades de autogestión articuladas con el contacto sistemático con el equipo de salud contribuyen a la preservación de su

bienestar general<sup>12</sup>. El proceso de instrucción debe ser temprano y sistemático, adaptado a la edad y al nivel cognitivo del paciente, en función de su fenotipo específico y los resultados terapéuticos deseados<sup>13</sup>.

Las personas conscientes de su diagnóstico pueden contribuir a reducir la tasa de dilatación y el riesgo de disección aórtica siguiendo las instrucciones médicas proporcionadas<sup>31</sup>. Al estudiar el fenómeno de la transición al autocontrol de la enfermedad en adolescentes con MPS, <sup>12</sup>encontraron que el conocimiento de la enfermedad y el autoconocimiento de los participantes facilitaron la modificación de los procesos psicosociales de percepción y orientación, propiedad y razonamiento. La promoción de la salud se basa en el supuesto de que nuestros comportamientos y las circunstancias en las que vivimos tienen una gran influencia en nuestra salud, que es el resultado de una interacción compleja entre factores biológicos, psicológicos, sociales y ambientales<sup>5</sup>. Una de las principales estrategias inherentes a cualquier programa de promoción de la salud y prevención de enfermedades es la educación sanitaria<sup>28</sup>. La educación para la salud surge como una actividad intencional que le permite al individuo adquirir conocimiento de sí mismo y de su entorno, y puede ejercer cambios en el entorno y su propia conducta. Le permite definir sus problemas y necesidades individuales, comprender cómo resolverlos con sus propios recursos y apoyo externo, y promover acciones hacia una vida saludable y de bienestar<sup>6</sup>.

La Organización Mundial de la Salud define la educación para la salud como una combinación de experiencias de aprendizaje que tienen como objetivo ayudar a las personas y las comunidades a mejorar su salud aumentando el conocimiento o influyendo en sus actitudes positivas (OMS, 2012).

Tampoco podemos olvidarnos de algunas disfunciones de los servicios de salud con respecto a la difusión del conocimiento en este tipo de pacientes, en parte evidenciado por los resultados del estudio multicéntrico EURORDIS sobre las experiencias y expectativas de los pacientes con enfermedades raras con respecto a su diagnóstico clínico y tratamiento. . Incluida en su muestra de participantes, 682 familias afectadas por MFS de 7 países diferentes, esta encuesta europea reveló

que el 71% de los pacientes recibieron el diagnóstico de MFS durante una cita médica de rutina, el 13% en una conversación informal en el pasillo y 8% por teléfono. Los diagnósticos se dieron sin ninguna información sobre la enfermedad en el 19% de los casos. Cuando se proporcionaron, las fuentes de información fueron médicas (74%) y no médicas (26%), incluidas las asociaciones de pacientes (15%). El asesoramiento genético estaba disponible para el 43% de las personas, y la naturaleza genética del síndrome se explicó en el 74% de los casos, con detalles de la probabilidad de otros casos familiares. Alrededor del 19% de los pacientes experimentaron sentimientos de rechazo por parte de los profesionales de la salud debido a la complejidad de la enfermedad y la apariencia física, el comportamiento y las dificultades de comunicación <sup>19</sup>.

# 1. Problema de Investigación

El SMF es una enfermedad multisistémica que se hereda por un rasgo autosómico dominante, afecta a ambos sexos y su causa es por mutaciones en el gen FBN1, el cual reside en el cromosoma 15q21.1 y codifica una glucoproteína extracelular con una incidencia de 1 por cada 5,000 nacimientos vivos de los cuales el 25% representan mutaciones de novo<sup>44</sup>. El MFS fue descrita por primera vez por Bernard-Jean Antoine Marfan en 1896 al observar anomalías del desarrollo en una niña de 5 años. En 1995, McKusick incluyó esta enfermedad con un patrón autosómico dominante en la categoría de enfermedades del colágeno hereditarias. En 1991 la identificación del gen que codifica la FBN1 y que conforma la base genética de la enfermedad amplió el conocimiento global de la enfermedad.

El SMF ha tenido en los últimos años y en la actualidad un aumento de interés por la detección de otras enfermedades con fenotipo marfanoide y mutaciones en el gen de la FBN1, y la aparición de un tratamiento médico y quirúrgico agresivo que ha cambiado de forma radical el pronóstico de la enfermedad. En 1986 se propusieron los primeros criterios diagnósticos de la enfermedad<sup>30</sup>. Tras el descubrimiento de la base molecular de la enfermedad en 1995 se propusieron los actuales criterios diagnósticos de la enfermedad, los criterios de Ghent, de manera que el diagnóstico clínico en adultos debe realizarse basándose en estos, aunque no son útiles en niños y en adultos jóvenes.<sup>45</sup>

Los sistemas afectados por el MFS son sistema esquelético, ocular, cardiovascular, pulmonar, piel y tegumentos. Es por eso por lo que las manifestaciones son variables y dificulta su diagnóstico. Por otra parte, después una búsqueda en distintas bases de datos, reconocidas a nivel mundial se evidenció que existe pocos estudios de la enfermedad en Colombia, lo cual dificulta aún más su diagnóstico por desconocimiento, por lo cual surge la pregunta.

1. ¿Cómo es la calidad de vida y cuál es el conocimiento de un paciente colombiano con síndrome de Marfan en el año 2019?
2. ¿Cuáles son las mutaciones que presenta un paciente colombiano con síndrome de Marfan?

## 1.1 Justificación

El SMF es un trastorno autosómico dominante heredado del tejido conectivo, causado principalmente por mutaciones en *FBN1*, el gen que codifica la fibrilina 1, un componente estructural de la matriz extracelular<sup>46</sup>. Es una enfermedad sistémica, caracterizada por una combinación variable de manifestaciones cardiovasculares, musculo esqueléticas, oftalmológicas y pulmonares. La prevalencia se estima en 1/5.000 y afecta por igual a hombres y mujeres<sup>47</sup>. Se conoce que el 75% de los casos que existen tienen antecedentes familiares. No obstante, en el 25% se detectan mutaciones de novo. Por otra parte se han descrito entre 600 y 1.000 mutaciones distintas, y la mayoría de ellas son del tipo de cambio de sentido (*missense-type*), alterando algún aminoácido de los 2.871 que constituyen la proteína, usualmente en los dominios homólogos a los del factor de crecimiento epidérmico (EGF), y afectando residuos de cisteína o aminoácidos implicados en el transporte de calcio y exclusivos de cada caso índice o familia<sup>45</sup>. Si bien, el MFS es considerado enfermedad huérfana, las cuales constituyen un grupo amplio y variado de trastornos que afectan a un reducido número de personas o a una proporción baja de la población general. Según el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, en el mundo se han identificado entre 6.000 y 7.000 enfermedades huérfanas<sup>48</sup>. A nivel nacional, un análisis de la Universidad del Rosario acerca de la prevalencia de enfermedades huérfanas en Colombia hecho en los últimos 10 años, demostró que la prevalencia de la enfermedad por departamento se encuentra así: en Bogotá D.C 32.65%, Antioquia 14.13%, Valle del Cauca 7.68%, Cundinamarca 6.64%, Santander 4.65% y Atlántico 3.38%.<sup>49</sup>

Después de una exhaustiva búsqueda en distintas bases de datos a nivel mundial se evidencio que existen pocos estudios de este síndrome a nivel nacional, lo cual demuestra los grandes vacíos y el desconocimiento que existe, por otra parte este reporte de casos hace una descripción de una mutación nunca antes registrada en el mundo, por lo que representa un gran avance, así mismo se adjunta un cuestionario el cual mide cualitativamente el conocimiento o en su defecto el desconocimiento por parte del paciente acerca del MFS. Evidenciándose que realmente si hay desconocimiento y esto retrasó el diagnóstico precoz, el cual, a pesar de ser una responsabilidad médica, si la población conociese más de él, orientaran más al galeno en su praxis.

## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo General**

Describir la calidad de vida y evaluar el nivel de conocimiento de un individuo con SMF sobre su enfermedad y el tipo de mutación que se presenta a nivel molecular.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Identificar el perfil sociodemográfico y clínico de un individuo con SMF;
- Describir la calidad de vida de un paciente con MFS;
- Evaluar el nivel de conocimiento de un paciente con SMF sobre su enfermedad;
- Analizar por secuenciación qué tipo de mutación tiene el individuo con SMF.

## **3. Marco Teórico**

### **3.1 síndrome Marfan**

Uno de los trastornos hereditarios más comunes que afectan el tejido conectivo, es el SMF, descrito por primera vez en 1896 por el pediatra francés Marfan Antoine. Se caracteriza por una afección del tejido conectivo sistémico, de herencia autosómica dominante, con una amplia gama de severidad clínica de rápida progresión que involucra múltiples sistemas del organismo.<sup>50</sup> Se asocia principalmente con patología cardíaca como: Prolapso de la válvula mitral, dilatación de la raíz aórtica, patologías esqueléticas (Alargamiento de huesos largos, laxitud articular) y patología ocular<sup>51</sup>.

### **3.2 Epidemiología**

La incidencia del SMF clásico es de aproximadamente 2-3 por 10000 individuos, aunque esta estimación depende del reconocimiento completo de todos los individuos afectados y genéticamente predispuestos. En un reporte de casos realizado en Escocia se reportó la incidencia como uno de cada 9802 nacimientos vivos.<sup>51</sup> Varios factores podrían haber contribuido a subestimar la prevalencia de la enfermedad. Primero, el fenotipo se hace más evidente con el aumento de la edad en la mayoría de las familias. En segundo lugar, muchas de las manifestaciones externas son comunes en la población general y muchos médicos pierden la importancia diagnóstica de estos hallazgos<sup>52</sup>. Tercero, mientras que el trastorno se segrega como un rasgo dominante en las familias, aproximadamente el 25% de los

casos son esporádicos debido a mutaciones de novo; Los antecedentes familiares del SMF no siempre están presentes como un factor de riesgo obvio. Cuarto, aunque se sabe que las mutaciones en el gen *FBN1*, que codifica la proteína de la matriz fibrilina 1, son la causa predominante (si no la única) del SMF clásico, no existe una prueba de diagnóstico molecular rápida y eficiente<sup>53</sup>.

La enfermedad ocurre en todo el mundo, sin predilección por ningún sexo. La estatura alta con dolicoostenomelia (sobrecrecimiento de huesos largos) conduce a una mayor incidencia en ciertos atletas, incluidos los jugadores de baloncesto y voleibol, lo que a veces provoca una recomendación para el cribado mediante ecocardiografía<sup>54</sup>. Kinoshita y compañeros de trabajo<sup>54</sup> evaluó a 415 atletas de baloncesto y voleibol en la escuela secundaria, la universidad o los deportes profesionales. De estos, cuatro (1%) tenían agrandamiento aórtico, con un diámetro mayor de 4,6 cm en la raíz aórtica, y dos fueron diagnosticados con el SMF. El agrandamiento aórtico se diagnosticó independientemente del área de superficie corporal en este análisis. Aunque se utilizaron criterios obsoletos para el diagnóstico clínico del trastorno, estos datos parecen indicar una mayor incidencia en esta población seleccionada<sup>53</sup>.

Debido a la alta incidencia de aneurisma de la raíz aórtica con el riesgo asociado de disección aórtica potencialmente mortal, la vida útil a menudo se acorta. Antes del uso exitoso del reemplazo quirúrgico de la raíz aórtica, la muerte por disección aórtica era mucho más común de lo que es hoy. Un informe a principios de la década de 1970 sobre la esperanza de vida y la causa de muerte en el SMF describe que la esperanza de vida de las personas afectadas era aproximadamente dos tercios de la de las personas no afectadas, con curvas de mortalidad de la tabla de vida que se desviaban en la infancia entre los controles y las personas afectadas.<sup>55</sup> La causa de muerte fue cardiovascular (disección aórtica, insuficiencia cardíaca congestiva o valvulopatía cardíaca) en más del 90% de los casos. Sin embargo, una evaluación más reciente del resultado en el SMF describe una esperanza de vida casi normal, lo que indica una mejora en el reconocimiento y el tratamiento de estas afecciones.<sup>53</sup>

### **3.3 Genética**

El SMF es una enfermedad autosómica dominante caracterizado por una alta penetración, esta hace referencia al porcentaje de portadores de la mutación que manifiestan el fenotipo a una determinada edad. La penetrancia de las mutaciones en FBN1 es en general elevada y se considera cercana al 100%. Se han comunicado casos excepcionales en los que la penetrancia ha sido incompleta. Hay que tener en cuenta que muchas de las manifestaciones del síndrome son edad-dependientes; así, un niño puede ser portador de la mutación y sólo desarrollar rasgos de la enfermedad cuando llegue a la edad adulta. La mayoría de los casos de SMF son causados por una mutación en el gen de la fibrilina-1 (FBN1) en el cromosoma 15 (15q21.1). La fibrilina-1 es una glicoproteína de matriz ampliamente distribuidas en tejidos elásticos y no elásticos. Los monómeros de fibrilina-1 se asocian para formar complejos macroagregados extracelulares denominados microfibras que forman parte de fibras elásticas<sup>52</sup>.

El gen FBN1 se caracteriza por tener varias secuencias ricas en cisteína, homólogas al factor de crecimiento epidérmico (EGF). Cuarenta y siete exones codifican un dominio completo EGF y cuarenta y tres de estos incluyen la secuencia consenso para la unión al calcio Asp/Asn-xAsp/Asn-Glu/Gln-xm-Asp/Asn\*-xn-Tyr/Phe (donde x representa cualquier aminoácido, \* representa posible beta-hidroxilación de este residuo y «m» y «n» representan un número variable de residuos). Cada uno de los dominios EGF-simil contiene seis residuos altamente conservados de cisteína que forman tres puentes disulfuro (entre C1 y C3, entre C2 y C4 y entre C5 y C6), dando lugar a una estructura de lámina que está implicada en la unión al calcio. El calcio juega un papel muy importante en la estabilidad del dominio y confiere una mayor resistencia a la degradación proteolítica<sup>54</sup>.

**Criterios para establecer la patogenicidad de una mutación relacionada con el síndrome de Marfan.**

Para que la mutación identificada sea considerada como causal, evaluaremos una serie de criterios:

- Si la mutación ha sido previamente descrita debe demostrarse cosegregación familiar (es decir, que en una familia con SM, los que tengan la mutación estén afectados y los que no la tengan estén sanos).

- Si la mutación no está descrita previamente, hay que tener en cuenta: – Ciertos tipos de mutaciones tienen una alta probabilidad de ser patogénicas:

- a) Mutación sin sentido (nonsense), que crea un codón de terminación prematuro.

- b) Inserción/delección que afecta a un número de bases que no es múltiplo de tres y consecuentemente altera la pauta de lectura, creando habitualmente un codón de terminación prematuro.

- c) Mutación que afecta al splicing o al «corte y empalme» de la secuencia de referencia o que altere a nivel del cADN/mARN («splice site mutations»); mecanismo que forma parte de la maduración del ARN que consiste en la eliminación de los intrones de forma que se obtiene una secuencia codificante y sin interrupciones que puede ser traducida a proteína. d) Mutación missense que crea o sustituye residuos de cisteína.

- e) Mutación missense que afecta a un residuo conservado de la secuencia consenso EGF.

- La mutación debe afectar a un residuo conservado en la evolución (se considera que los aminoácidos que no han sufrido cambios a lo largo de la escala evolutiva son importantes para la función de la misma).

- Para demostrarse la patogenicidad de la mutación pueden utilizarse modelos bioinformáticos que pueden predecir si el cambio que provoca la mutación puede conllevar efectos deletéreos o no en la proteína.

- Debe demostrarse cosegregación en la familia (si es posible) y ausencia de la mutación en al menos 400 cromosomas de la misma etnia (200 individuos).

- La patogenicidad es muy probable en las mutaciones identificadas mediante análisis de ligamiento, que implica la existencia de cosegregación de la mutación con la enfermedad en la familia.

La posibilidad de encontrar una mutación cuando se estudia a un paciente con el SM es alta, aunque puede depender de varios factores como son la edad, la historia familiar o el método utilizado para el diagnóstico genético. Hasta la fecha se han descrito más de 1.000 mutaciones, distribuidas en la secuencia de FBN. Aunque no hay robusta correlación fenotipo genotipo, mutaciones en exones 24 a 32 tienden a predecir más un fenotipo grave. Además, la mayoría de las mutaciones que causan el SMF neonatal (la forma más grave de la enfermedad) se suelen localizar en esta región. La mayoría de las mutaciones en FBN1 son mutaciones de sentido erróneo que alteran un único aminoácido fuera de los 2.871 aminoácidos que constituyen la proteína, por lo general en el factor de crecimiento epidérmico (eGF)-como dominios de la proteína (así llamado por su secuencia homología con (eGF) afecta a residuos de cisteína o aminoácidos implicados en la unión de calcio. Se han descrito diversos efectos a nivel de proteínas, incluyendo alteraciones estructura secundaria, secreción retardada o mayor susceptibilidad a la proteasa<sup>52</sup>. Las mutaciones por truncamiento de codones prematuras, se asocian con manifestaciones severas a nivel de esquelético y piel<sup>52</sup>.

### **Correlaciones genotipo-fenotipo**

La identificación de las mutaciones asociadas con el SM es el paso inicial para evaluar las manifestaciones clínicas y la severidad del fenotipo asociado a cada una de las variantes o a un determinado tipo de variantes. Así<sup>56</sup>:

- Los pacientes con las formas más severas y progresivas de la enfermedad (lo que en ocasiones se denomina «SMF neonatal») suelen presentar mutaciones en la parte central del gen, entre los exones 24 y 32. Sin embargo, esta no es una norma general, ya que hay individuos con esta forma neonatal que presentan mutaciones en otros exones, e individuos con formas ligeras de la enfermedad que sí presentan alteraciones en estos exones<sup>55</sup>.
- Como regla general, las mutaciones que producen inserciones o deleciones con cambio o desplazamiento del marco de lectura o errores en el «corte y empalme» (splicing) se asocian con formas más severas de la enfermedad. Sin embargo,

mutaciones que crean un codón prematuro de terminación y pueden provocar una rápida degradación de los mutantes transcritos pueden asociarse con formas ligeras de la enfermedad que en ocasiones no cumplen los criterios diagnósticos.

- Los pacientes con mutaciones que alteran el procesado del propéptido C-terminal han sido relacionadas con afectaciones predominantemente esqueléticas de la enfermedad<sup>6</sup>.

### **Genes TGFBR 1 y 2 (receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 y 2)**

En algunos pacientes diagnosticados o con sospecha de SMF se han encontrado mutaciones en estos genes. Estos pacientes presentan una forma más agresiva de la enfermedad vascular con disecciones y roturas a edades más tempranas y con diámetros más pequeños. Inicialmente ~ fueron identificados con el nombre de SM tipo 2, dejando el tipo 1 para los que tenían mutaciones en el gen FBN1. Posteriormente, estos pacientes con características marfanoides, enfermedad vascular agresiva y presencia de otras características morfológicas como el hipertelorismo, úvula bífida, tortuosidad arterial, etc., fueron agrupados dentro del síndrome de Loeys-Dietz, por lo que en ocasiones podemos encontrar ambas nomenclaturas<sup>56</sup>.

### **3.4 Cuadro clínico.**

Los signos y síntomas que se presentan en el SMF varían ampliamente, pueden ser eventos leves, como también complicaciones que afectan gravemente la vida del paciente, Puede afectar principalmente el sistema cardiovascular, musculo esquelético y sistemas oculares, así como piel, duramadre y sistemas respiratorios<sup>64</sup>.

La afectación esquelética es el primer signo que podemos observar en este síndrome<sup>8</sup>. Caracterizado por presentar alta estatura en relación con la edad, escoliosis, crecimiento óseo excesivo, dolicoostenomelia, aracnodactilia, articulaciones hipermóviles<sup>64</sup>, protrusión del acetábulo, deformidad torácica con

pectus carinatum o excavatum, dolicocefalia, hiperlaxitud articular o hipoplasia malar<sup>57</sup>.

De las características clínicas que sobresalen en estos pacientes son los defectos faciales y musculo esqueléticos, lo que nos ayuda a identificar fácilmente a estos pacientes. La talla alta y los defectos del esternón, de las costillas y de la columna vertebral se presentan en la mayoría desde el nacimiento<sup>67</sup>.

El pecho hundido o pectus excavatum (PE) seguido del pectus carinatum (PC) o «pecho de paloma» son las deformidades más comunes<sup>16</sup> El PE consiste en un sobrecrecimiento de la región condral junto con un desplazamiento de la parte inferior del esternón, lo que resulta en una deformidad cóncava<sup>16</sup> que puede desencadenar fatiga, molestia o dolor torácico y compromete la respiración durante el ejercicio<sup>17</sup>.

Entre las principales manifestaciones y frecuentes está La afectación a nivel cardiovascular caracterizada por dilatación progresiva de la aorta, acompañada de un riesgo elevado de disección aórtica<sup>57</sup>, y aneurisma aórtico y esto es provocado debido a que la pared es muy debil<sup>9</sup>. todo esto conduce a una insuficiencia de la válvula aórtica.

La disección aórtica torácica aguda se da por una rotura en la pared de la aorta que permite el flujo sanguíneo entre sus capas que las separan<sup>58</sup>, Por lo cual el contenido hemático intraluminal entra y diseca la capa media, formando una segunda luz .El SMF conduce a disección aórtica y ruptura en 20-40% de los pacientes<sup>63</sup>.

Las manifestaciones cardiovasculares confieren una alta morbimortalidad; éstas son: prolapso de la válvula mitral y de la válvula tricúspide y las anteriormente mencionadas<sup>60</sup>.

El mayor riesgo de muerte asociado con el síndrome se atribuye a anormalidades cardiovasculares, en particular, aneurisma progresivo de la raíz aórtica<sup>10</sup>. se recomienda la cirugía profiláctica a fin de prevenir estas complicaciones cuando la aorta alcanza un diámetro de 5 cm<sup>60</sup>.

El SMF también es caracterizado por presentar alteraciones a nivel ocular como ectopia lentis<sup>12</sup>, miopía y luxaciones de lentes<sup>64</sup>.

La ectopia lentis es una afección en la que el cristalino se desplaza debido a zónulas flojas o rotas<sup>62</sup>. Su presencia en este caso es relacionada con el metabolismo del tejido conectivo<sup>61</sup>. Ya que como sabemos acerca de la fisiopatología del SMF este afecta al tejido conectivo, pero esta manifestación clínica también se ve asociada a otras enfermedades congénitas como homocistinuria, síndrome de Weill-Marchesani, hiperlisinemia y sulfito oxidasa deficiencia<sup>61</sup>.

A nivel respiratorio también me presenta alteraciones como una respiración es predominantemente bucal, lo que resulta en paladar ojival y profundo, atresia maxilar, apiñamiento dental y mal oclusión<sup>64</sup>.

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), se caracteriza por presentar varios signos y síntomas los cuales son ronquido fuerte y molesto, pausas respiratorias durante el sueño, hipersomnolencia diurna, deterioro de la calidad de vida, deterioro de las funciones cognitivas, irritabilidad y ansiedad<sup>64</sup>.

Es importante saber que alguna complicación cardiovascular en pacientes con MFS es de gran interés clínico y científico, ya que SAOS se asocia con cambios hemodinámicos profundos, a corto y largo plazo, es posibles efectos nocivos, particularmente con respecto a la dilatación de la raíz aórtica<sup>64</sup>.

Pueden presentarse signos cutáneos (estrías atróficas), riesgo de neumotórax y ectasia dural<sup>67</sup>.

El seguimiento de los pacientes con SMF debe ser multidisciplinario, involucrando, entre otros, cardiólogos, oftalmólogos y ortopedistas<sup>61</sup>, debido a la variedad de manifestación clínicas y los órganos de mayor compromiso en el SMF.

### **3.5 Diagnostico**

Existen tres formas de presentación relacionadas con la edad, manifestaciones clínicas y pronóstico: neonatal, infantil y clásica, esta última es la más frecuente en niños, adolescentes y adultos . Para diagnosticarlo, se creó en Berlín los primeros criterios clínicos: Paepe después de revisarlo, estableció en 1996 los criterios

nosológicos de Ghent (Tabla 1) rigiéndose en la historia familiar-genética y afección de órganos o sistemas (8, 14). Sin embargo, por sus grandes limitaciones y escaso valor pediátrico, al incluir manifestaciones clínicas inespecíficas en este grupo etario (10), un panel internacional de expertos convocado por National Marfan Foundation (USA) efectuó una revisión de los criterios nosológicos de Ghent en 2010, basándose principalmente en un examen clínico multisistémico <sup>68</sup>(tabla 1).

Tabla1

Criterios diagnósticos de la nosología de Ghent		
Órgano/sistema	Requisito para la clasificación de criterio mayor	Requisitos para la afectación de órganos/ sistema
<b>Esquelético</b>	Al menos 4 de los siguientes: 1. Pectus carinatum. 2. Pectus excavatum que requiere cirugía. 3. Ratio entre segmentos reducido o ratio envergadura y estatura elevada (<1.05) 4. Signos del pulgar y muñeca positivos. 5. Escoliosis (20º) o espondilolistesis. 6. Extensión del codo reducido (<170º) 7. Desplazamiento medial del maléolo interno causando pie plano. 8. Protrusión acetabular	Al menos 2 hallazgos para criterio mayor, o una de esa lista y 2 de los siguientes criterios menores: 1. Pectus excavatum de moderada severidad. 2. Hiperlaxitud articular. 3. Paladar con arco pronunciado o aglomeración dental. 4. Apariencia facial característica (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia. Fisura palpebral baja)
<b>Ocular</b>	Ectopia lentis	Al menos 2 de los siguientes criterios menores: 1. Cornea anormalmente aplanada. 2. Aumento de la longitud axial del globo ocular. 3. Hipoplasia del iris o del musculo ciliar, provocando miosis reducida.
<b>Cardiovascular</b>	Al menos 1 de los siguientes: 1. Dilatación de la aorta ascendente con o sin regurgitación, afectando a los senos de valva. 2. Disección de la aorta ascendente.	Al menos 1 de los siguientes criterios menores: 1. Prolapso de la válvula mitral. 2. Dilatación de la arteria pulmonar en ausencia de estenosis u otra causa en individuos menores de 40 años. 3. calcificación del anillo mitral en menores de 40 años. 4. dilatación o disección de la aorta torácica descendente o

		abdominal en menores de 50 años.
<b>Pulmonar</b>	Ninguno	Al menos 1 de los siguientes criterios menores: 1. Neumotórax espontáneo. 2. Bullas apicales
<b>Tegumentos</b>	Ninguno	Al menos 1 de los siguientes criterios menores: 1. Estrías marcadas en ausencia de variaciones ponderales importantes, embarazo o estrés repetido 2. Hernias recurrentes o incisionales.
<b>Dura</b>	Ectopia dural lumbosacra	Ninguno

Para el diagnóstico de síndrome de Marfan en pacientes sin antecedentes familiares de enfermedad deben estar involucrados 2 órganos / sistemas que reúnan criterios mayores y al menos la afectación de un tercer órgano/ sistema. En pacientes con historia familiar de síndrome de Marfan solo se requiere un criterio mayor, con datos que sugieran afectación de un segundo sistema.

## Cambios mayores en las guías diagnósticas

- El aneurisma o disección de la raíz aórtica y la ectopia del cristalino (lentis) son características clínicas cardinales. En ausencia de historia familiar, la presencia de estas dos manifestaciones, equivale al diagnóstico de MFS.

En un score sistémico (Tabla 2) incluye el resto de las características que nos orientan al diagnóstico cuando existe enfermedad aórtica y ausencia de ectopia lentis<sup>68</sup>.

Tabla2

Tabla 2  
Score de hallazgos sistémicos

Signo de la muñeca y el pulgar: 3 (signo de la muñeca o el pulgar: 1) Pectus carinatum: 2 (pectus excavatum o asimetría pectoral: 1) Deformidad retropié:2 (pie plano:1) Neumotórax: 2 Ectasia Dural:2 Protrusión acetabular: 2 SS/Sl reducida y ratio brazo/estatura incrementada y escoliosis no severa: 1 Escoliosis o cifosis toracolumbar: 1 Extensión reducida de codo: 1 Hallazgos faciales (3/5): 1 (dolicocefalia, enoftalmos, fisura palpebral bajo, hipoplasia malar, retrognatia). Estría Cutánea:1 Miopía > 3 dioptrias:1 Prolapso mitral (todos los tipos): 1 Total máximo 20 puntos: un score > 7indica afectación sistémica MS/MI: ratio segmento superior / inferior
---

Fuente: Cabrera F, Gallego P, Evangelista A. Nuevos criterios diagnósticos en el síndrome de Marfan, España cardiocore, 2011:46(3):82-85.

- A pesar de la relevancia del estudio genético molecular, este no es indispensable debido a sus costos y carencia de un 100% de sensibilidad y especificidad, sin embargo, se considera adecuado cuando esté disponible.
- Además, si se reúnen suficientes criterios para MFS pero presentan inesperados hallazgos, se requieren pruebas adicionales.

Perfiles diagnósticos

En la nosología revisada (Tabla 3), los criterios diagnósticos se han definido según:

1. Ausencia de historia familiar de MFS:

- a. La disección o dilatación de raíz aórtica (Z-score  $\geq 2$ , ajustado a edad y superficie corporal) más ectopia lentis, son suficientes para diagnosticar MFS independientemente de los hallazgos sistémicos.
- b. En caso de no tener ectopia lentis, pero si dilatación o disección sumado a una mutación de FBN1, estos últimos bastan para diagnosticarlo.

- c. En ausencia de ectopia lentis y mutación de FBN1, pero con disección o dilatación, el diagnóstico se realizará con la presencia de suficientes hallazgos sistémicos ( $\geq 7$  puntos), excluyendo SSG, SLD o SEDv.
- d. En ectopia lentis sin dilatación/disección aórtica, se confirma el diagnóstico con la identificación de una mutación en FBN1 asociada a enfermedad aórtica.
2. Cuando hay antecedentes familiares de MFS, es necesario que exista ectopia lentis, score sistémico con  $\geq 7$  puntos o una dilatación aórtica ( $Z \geq 2$  en adultos  $\geq 20$  años, o  $Z \geq 3$  en individuos  $< 20$  años).

Tabla 3  
Criterios de Ghent revisados para diagnóstico de síndrome de Marfán

<p>En ausencia de historia familiar de síndrome de Marfan</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ao (<math>Z \geq 2</math>) y EL = SMF<sup>a</sup></li> <li>2. Ao (<math>Z \geq 2</math>) y mutación FBN1 = SMF</li> <li>3. Ao (<math>Z \geq 2</math>) y score sistémico (<math>\geq 7</math> puntos) = SMF<sup>a</sup></li> <li>4. EL y FBN1 identificada en individuos con aneurisma aórtico = SMF EL con o sin score sistémico, sin mutación en FBN1, o con mutación FBN1 no relacionada con aneurisma / disección aórtica = SEL Ao (<math>Z \geq 2</math>) y score sistémico (<math>Z \geq 5</math>) sin EL = MASS PVM y Ao (<math>Z \geq 2</math>) y score sistémico (<math>&lt; 5</math>) sin EL = SPVM</li> </ol> <p>En presencia de historia familiar (HF) de síndrome de Marfan</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. EL y HF de SMF = SMF</li> <li>6. Score sistémico <math>\geq 7</math> puntos y HF de SMF = SMF<sup>a</sup></li> <li>7. Ao (<math>Z \geq 2</math> en mayores de 20 años, <math>Z \geq 3</math> en menores de 20 años) e HF de SMF = SMF<sup>a</sup></li> </ol> <p>Ao: diámetro aórtico en senos de Valsalva (indicado por Z-score) o disección; mutación FBN1: mutación en fibrilina 1; EL: ectopia lentis; MASS: fenotipo con miopía, prolapso mitral, dilatación límite de raíz aórtica (<math>Z &lt; 2</math>), estrías y hallazgos esqueléticos; PVM: prolapso de válvula mitral; SEL: síndrome de ectopia lentis; SMF: indica síndrome de Marfan; SPVM: síndrome de prolapso de válvula mitral; Z: Z-score.</p> <p><sup>a</sup> Advertencia: descartar síndrome de Shprintzen – Goldberg, síndrome de Loeys – Dietz o Ehlers – Danlos tipo vascular y tras estudio de mutaciones en TGFBR1/2, COL3A1 y bioquímica de colágeno.</p>
---

Fuente: Cabrera F, Gallego P, Evangelista A. Nuevos criterios diagnósticos en el síndrome de Marfan. España Cardiocore. 2011; 46(3): 82-85.

A pesar de que las lesiones cardiovasculares determinan el pronóstico, porque ocasionan un 70 a 95% de mortalidad, las alteraciones más frecuentes y precoces son las esqueléticas, que hacen sospechar la enfermedad.

### Consideraciones específicas

#### Criterios cardiovasculares

La disección o dilatación de la raíz aórtica es crucial. La mayor medida de la raíz se debe corregir según la edad y superficie corporal e interpretar como un Z score. Si la ecocardiografía transtorácica no visualiza correctamente la aorta proximal, se deben emplear otras técnicas, como ecocardiograma transesofágico, tomografía o resonancia magnética. Además, cuando en ausencia de dilatación de la raíz, hay sospecha diagnóstica se indica un estudio de imagen periódico en la aorta torácica descendente<sup>68</sup>.

#### Criterios oculares

Son importantes la ectopia lentis y la miopía; ésta última se caracteriza por su gran frecuencia, precoz presentación y rápida progresión, de manera que un defecto superior a 3 dioptrías aporta al diagnóstico en el score sistémico, asignándose un punto.

#### Criterios sistémicos

Para el score sistémico se seleccionan los hallazgos más específicos dentro de los criterios menores de la nosología de Ghent. A la combinación de los signos de la muñeca (Walker Murdoch) y el pulgar (Steinberg) se les asigna tres puntos. El primero implica la superposición de la falange distal del pulgar sobre el quinto dedo cuando rodea la muñeca opuesta. La positividad del segundo signo, implica la extensión de la falange distal del pulgar, más allá del borde cubital de la palma. Si uno de los signos está ausente, solo se concede un punto<sup>68</sup>.

### **3.6 manejo y seguimiento**

El manejo requiere un equipo multidisciplinario.

- Prevención primaria: realizar consejo genético considerando planificación familiar. Cada hijo de una persona afectada tiene un 50% de riesgo de heredar el síndrome.
- Prevención de complicaciones:
  - El genetista debe realizar un seguimiento por larga data.
  - El pediatra analizará continuamente los criterios de desarrollo y crecimiento.
  - Educación en actividad física de acuerdo con el grado de compromiso cardíaco.

- Valoración anual en el campo ortopédico, oftalmológico y sobre todo cardiovascular para detectar a tiempo nuevas lesiones.
- La frecuencia de la valoración cardiológica depende del grado de las lesiones.
- La disección de la raíz aórtica causa más del 90% de muertes en MFS, por tanto, su tratamiento es esencial. Un seguimiento a 155 niños con Marfan en tratamiento con betabloqueantes comparado con quienes no recibieron fármaco demostró una reducción del diámetro aórtico a nivel de los senos de Valsalva en una media de 0.16 mm / año y menos complicaciones en el grupo tratado.

Otro estudio presentado en el Congreso Americano de Cardiología AHA 2014, comparó el tratamiento con losartán o atenolol, en 608 pacientes (edad media de 11 años). A los 3 años de seguimiento, las tasas de disección aórtica, necesidad de cirugía o muerte fueron similares entre ambos, el crecimiento aórtico no se diferenció significativamente entre estos.

Por tanto, el uso precoz de betabloqueadores incrementa la expectativa de vida juntamente con la cirugía vascular; y el uso del Losartán como alternativa, mientras más temprano su uso, menos repercusión cardiovascular e incluso se podría evitar el tratamiento quirúrgico.

- Apoyo psicológico para el niño y su familia.
- Educación en síntomas de pesquia de complicaciones como neumotórax, disección aórtica.

- Tratamiento de complicaciones cardiovasculares:

Cuando hay insuficiencia mitral, fundamentalmente en niños, se prefiere una reparación

valvular quirúrgica. En compromiso aórtico, en los últimos años se han introducido operaciones que reemplazan la raíz aórtica y aorta ascendente preservando la válvula cuando ésta aún no se ha deteriorado. En niños y adolescentes una indicación quirúrgica de dilatación aórtica se da en el caso que el diámetro sea mayor al doble que lo normal, o si su dilatación progresa rápidamente (mayor de 1 cm por año). Por otro lado, en los adultos se sugiere si es mayor a 55 mm o si la

dilatación de raíz aórtica es rápida (mayor de 2 mm por año). Siendo la dilatación una de las principales causas de cirugía pediátrica, seguida de insuficiencia mitral<sup>68</sup>.



Ilustración 1 Así deben ir marcadas las ilustraciones

Imagen

Tabla 1 LKNSDKJNKJVKJFSKJFDSLJN

Tabla 2 Así deben ir las tablas


## **4. Diseño Metodológico**

### **4.1 Tipo de Estudio**

Descriptivo prospectivo. Es descriptivo porque conciernen y son diseñados para describir la distribución de variables, sin considerar hipótesis causales o de otra naturaleza. Es prospectivo porque la recogida de datos comienza cuando se identifica la población de estudio, en este caso nuestro paciente y continúa a medida que el tiempo va pasando, hasta el final del estudio.

### **4.2 Área de Estudio**

Rio de oro, Cesar, es un municipio de Colombia ubicado en el nordeste del país, limita al norte con el municipio de González y el departamento de Norte de Santander; por el sur con San Martín, por el oriente con Ocaña y por el occidente con Aguachica. Extensión total: 613.3 km<sup>2</sup> a 1.150 y 1.120 metros sobre el nivel del mar Km<sup>2</sup> con una temperatura media entre: 18°C y 25°C con una población aproximadamente de 14.023 habitantes.

### **4.3 Población y Muestra**

Criterio de Inclusión

Criterio de Exclusión

No aplica debido a que el estudio será desarrollado en un solo individuo

## 4.4 Instrumento de Captura de Datos

Cuestionario

### 4.4.1 Validación del Instrumento

No aplica porque ya ha sido validado antes

## 4.5 Operacionalización de Variables

MACROVARIABLES	DEFINICIÓN	MICROVARIABLES	INDICADORES	TIPO DE VARIABLE
HISTORIA CLINICA	La Historia Clínica es un documento privado, obligatorio y sometido a reserva, en el cual se registran cronológicamente las condiciones de salud del paciente, los actos médicos y los demás procedimientos ejecutados por el equipo de salud que interviene en su atención	Tiempo de diagnostico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Años</li> <li>• Meses</li> </ul>	Cuantitativa discreta
		Síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Breve/rápido</li> <li>• Moderado</li> <li>• Grave</li> <li>• No tengo</li> </ul>	Cualitativa ordinal
		problemas de salud relacionados con el MFS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatación aórtica</li> <li>• Enfermedad de la válvula mitral</li> <li>• Deformación de columna</li> <li>• Deformación mamaria</li> <li>• Dislocación de la lente</li> <li>• Miopía</li> <li>• Alta estatura</li> <li>• Problemas dentales</li> <li>• Flexibilidad en las articulaciones</li> <li>• Depresión</li> <li>• (No tengo</li> <li>• No sé</li> <li>• Otro: Cuál</li> </ul>	Cualitativa nominal
		Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin tratamiento</li> <li>• por cateterismo</li> <li>• Por cirugía. Cual</li> <li>• Con medicamentos. ¿Cuales?</li> <li>• No sé</li> <li>• Otro: Cuál</li> </ul>	Cualitativa nominal
CONOCIMIENTO		Problemas de salud	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambio de visión</li> </ul>	Cualitativa nominal

	<p>Acción y efecto de conocer. Es decir, Averiguar por el ejercicio de las facultades intelectuales la naturaleza, cualidades y relaciones de las cosas.</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansiedad y depresión</li> <li>• Deformación de pecho y extremidades</li> <li>• Bajo nivel de oxígeno en la sangre</li> <li>• Enfermedades del corazón</li> <li>• Enfermedades respiratorias</li> <li>• Neumotórax (colapso pulmonar)</li> <li>• Escoliosis (deformación espinal)</li> <li>• Estrías</li> <li>• Hernias</li> </ul>	
		<p>Especialistas que debe consultar</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiólogo</li> <li>• Oftalmólogo</li> <li>• Ortopedista</li> <li>• Genetista</li> <li>• Cirujano</li> <li>• Otorrinolaringólogo</li> <li>• Psicólogo</li> <li>• No sé</li> <li>• Otro: Cuál</li> </ul>	<p>Cualitativa nominal</p>
		<p>Concepto de endocarditis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un cambio en la frecuencia cardíaca</li> <li>• Una infección interna del corazón y las válvulas cardíacas.</li> <li>• Una obstrucción (obstrucción) de las arterias del corazón.</li> <li>• Una dilatación del corazón</li> <li>• No sé</li> </ul>	
		<p>Prevención de endocarditis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Con cuidadosa higiene dental</li> <li>• Tomar antibióticos antes de tratamientos quirúrgicos y dentales.</li> </ul>	<p>Cualitativa nominal</p>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar tatuajes y piercings</li> <li>• No sé</li> </ul>	
		síntomas si la enfermedad cardíaca empeora	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mareos</li> <li>• Desmayo</li> <li>• Trastornos del sueño</li> <li>• Cansancio fácil</li> <li>• Falta de aire</li> <li>• Orinar con más frecuencia</li> <li>• Diarrea</li> <li>• Dolor al orinar.</li> <li>• Latidos del corazón</li> <li>• Pies y piernas hinchadas</li> <li>• Fiebre</li> <li>• Dolor de pecho</li> <li>• Cambios de la piel</li> </ul>	Cualitativa nominal
		Deportes que pueden practicar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Montar a caballo</li> <li>• Artes marciales</li> <li>• Ciclismo de ocio</li> <li>• Boxeo</li> <li>• Levantamiento de pesas</li> <li>• Pesca</li> <li>• Hockey sobre patines</li> <li>• Yoga</li> <li>• Fútbol</li> <li>• Danza de salón (rumba)</li> <li>• El golf</li> <li>• Sprint (correr rápido)</li> <li>• Caminata</li> <li>• Montañismo</li> <li>• Rugby</li> <li>• Natación no competitiva</li> </ul>	Cualitativa nominal
		Afirmaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verdadero</li> <li>• Falso</li> <li>• No sé</li> </ul>	Cualitativa nominal

<p>CALIDAD DE VIDA</p>	<p>Es un concepto que hace alusión a varios niveles de generalización pasando por sociedad, comunidad, hasta el aspecto físico y mental.</p>	<p>Movilidad</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No tengo problemas para caminar</li> <li>• Tengo problemas leves al caminar</li> <li>• Tengo problemas moderados para caminar</li> <li>• Tengo serios problemas para caminar</li> <li>• No puedo caminar</li> </ul>	
		<p>Cuidado personal</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No tengo problemas para lavarme o vestirme</li> <li>• Tengo problemas leves para lavarme o vestirme</li> <li>• Tengo problemas moderados para lavarme o vestirme</li> <li>• Tengo serios problemas para lavarme o vestirme</li> <li>• No puedo lavarme o vestirme</li> </ul>	<p>Cualitativa ordinal</p>
		<p>Actividades de vivienda</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No tengo problemas para realizar mis actividades habituales</li> <li>• Tengo problemas leves para realizar mis actividades habituales</li> <li>• Tengo problemas moderados para realizar mis actividades habituales</li> <li>• Tengo serios problemas para realizar mis actividades habituales</li> </ul>	<p>Cualitativa ordinal</p>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>No puedo realizar mis actividades habituales</li> </ul>	
		Dolor	<ul style="list-style-type: none"> <li>No tengo dolor ni molestias</li> <li>Tengo dolores o molestias leves</li> <li>Tengo dolor o molestia moderados</li> <li>Tengo dolor o molestias graves</li> <li>Tengo dolor o incomodidad extrema</li> </ul>	Cualitativa ordinal
		Ansiedad/depresión	<ul style="list-style-type: none"> <li>No estoy ansioso o deprimido</li> <li>Estoy un poco ansioso o deprimido</li> <li>Estoy moderadamente ansioso o deprimido</li> <li>Estoy muy ansioso o deprimido</li> <li>Estoy extremadamente ansioso o deprimido</li> </ul>	Cualitativa ordinal
SOCIODEMOGRAFICO	Indican un estado o situación de la persona como el sexo, ocupación y el nivel de estudios.	Género	<ul style="list-style-type: none"> <li>Masculino</li> <li>Femenino</li> </ul>	Cualitativa nominal
		Escolaridad	<ul style="list-style-type: none"> <li>Solo sabe leer y escribir</li> <li>Educación básica</li> <li>Escuela secundaria</li> <li>Educación superior.</li> <li>Postgrado</li> </ul>	Cualitativa ordinal
		Estado civil	<ul style="list-style-type: none"> <li>Casado</li> <li>Soltero</li> <li>Separado</li> <li>Viudo</li> <li>Divorciado</li> </ul>	Cualitativa nominal
		Situación profesional	<ul style="list-style-type: none"> <li>Activo. ¿Qué profesión?</li> </ul>	Cualitativa nominal

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reformado</li> <li>• Desempleados</li> <li>• Estudiante</li> <li>• Otro: Cuál</li> </ul>	
		Área de residencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rural</li> <li>• Urbana</li> </ul>	Cualitativa nominal

## 4.6 Análisis de Datos

No aplica

## 4.7 Marco ético

No aplica

## 5. Resultados

Paciente masculino de 25 años de edad, que fue diagnosticado hace 10 años y 5 meses con SMF, refiere que en su familia nadie más presenta el síndrome, considera que según los síntomas que presenta son moderados, indica en los problemas de salud que presenta son dilatación de aorta, enfermedad de la válvula mitral, deformación de la columna, alta altura, problemas dentales, flexibilidad de las articulaciones, refiere que ha sido tratado con medicamentos como el metoprolol y ácido valproico .

En cuanto a su conocimiento acerca de los problemas de salud del SMF nos refiere que, si hay cambios en la visión, deformación de pecho y extremidades, enfermedades del corazón, escoliosis (deformación espinal), estrías y acerca de presentar ansiedad y depresión, bajo nivel de oxígeno en la sangre, enfermedades respiratorias, neumotórax (colapso pulmonar), hernias indica no saber o no tener conocimiento.

Nos indica que especialistas como el Cardiólogo, Oftalmólogo, Ortopedista, Genetista, Cirujano, son los que él cree que debe consultar un paciente que presente la enfermedad.

Tiene un conocimiento de lo que es la endocarditis seleccionando como su definición Una infección interna del corazón y las válvulas cardíacas y como puede prevenir esta, lo cual indico que se debe Tomar antibióticos antes de tratamientos

quirúrgicos y dentales, si la enfermedad cardiaca empeora indico que se darían síntomas como cansancio fácil, falta de aire, latidos del corazón, pies y piernas hinchadas y dolor de pecho, las demás manifestaciones el paciente refiere no saber.

En cuanto a los deportes pensamos que el paciente necesita tener más información ya que él puede realizar todos los deportes que nos describen en la encuesta, pero no con una mayor intensidad que amerite esfuerzo en el paciente.

Acercas de conocimientos acerca de la transmisión y síntomas y signos del paciente, él nos indica que como verdaderas 41% de las preguntas, un 27% de falsos, y no sabe o indica no tener conocimiento en un 32%

En las preguntas que se le realizaron al paciente acerca de su calidad de vida la mayoría respondió no tener problemas para realizar ciertas actividades ni presentar algún tipo de molestia, excepto en la pregunta de depresión / ansiedad en la cual nos indica sentirse un poco ansioso o deprimido.

## **5.1 Títulos de segundo nivel**

No aplica

## 6. Discusiones

Después de aplicar el cuestionario al paciente y obtener los resultados de este, se procedió a ver que tanto sabía acerca del SMF. El cuestionario tiene tres ítems principales: conocimiento, calidad de vida y sociodemográfico. En el que se ahondará, será conocimiento debido a que es el único que es objetivo, ya que calidad de vida es como nuestro paciente lo percibe y sociodemográfico son las condiciones en que vive, sin embargo, veremos a la relación de cada ítem con el MFS.

En el ítem conocimiento se le pregunta acerca de los problemas de salud que pueden surgir en pacientes con SMF, a lo que este marco un 50% sí y 50% no sé, y lo que debía marcar era en todas sí, por lo que hay un vacío en cuanto al conocimiento de la enfermedad. Otra pregunta fue que médicos especialistas cree que debe consultar un paciente con SMF, este marco 5 especialistas, y lo que debía marcar eran todos, excepto el otorrinolaringólogo, el paciente dejó por fuera el psicólogo, especialista que tiene mucha relevancia en el tratamiento de un paciente con SMF. Según un estudio denominado "Health-related quality of life in Marfan syndrome: A cross-sectional study of Short Form 36 in 84 adults with a verified diagnosis", las personas con SMF han sido intimidadas y estigmatizadas en la escuela, en el entorno local y en su vida laboral, así mismo según un estudio de 174 adultos con SMF, Peters et al., la calidad de vida en general era adecuada, pero encontraron una disminución significativa dentro del dominio psicológico<sup>69</sup>. Lo cual sustenta la necesidad de tener un psicólogo en el tratamiento. Otra pregunta fue que es la endocarditis, a lo que este dio la definición correcta. Otra es como se

puede prevenir la endocarditis y este tuvo un 33% de acierto. Según un estudio llamado “What do adult patients with congenital heart disease know about their disease, treatment, and prevention of complications” los pacientes con SMF son propensos a complicaciones como arritmias auriculares, endocarditis bacteriana, insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad vascular pulmonar, para minimizar el riesgo de complicaciones y mejorar el estado general de salud, se espera que los pacientes adopten ciertos comportamientos de salud, como restringir la actividad física severa, adherirse a un régimen prescrito de tratamiento farmacológico o tomar medidas higiénicas específicas para prevenir la endocarditis, además según este estudio, la definición de endocarditis y las medidas necesarias para prevenirla dadas por los pacientes no se entendían bien, con respuestas correctas que variaban del 16% al 50% en pacientes adultos<sup>70</sup>. Lo que evidencia que el paciente no conoce lo suficiente acerca de las complicaciones de su enfermedad y esto representa un riesgo para el paciente.

Otra fue que síntomas pueden aparecer si la enfermedad cardíaca empeora, tuvo un 62.5% de acierto, vemos que el 37.5% representa desconocimiento de SMF, lo que es una cifra elevada. Otra fue si los pacientes con SMF practican los siguientes deportes, este obtuvo un 43% de acierto en la casilla de sí, para los deportes que puede practicar y en la casilla del no lo puede practicar tiene un 55.5% de acierto. El hallazgo de que entre el 20 y el 30% de nuestros pacientes no saben si las actividades físicas están contraindicadas o no puede dar lugar a un comportamiento nocivo o restricciones inapropiadas, lo que a su vez compromete la integración social del paciente.<sup>70</sup>. Es clara la desinformación grande de los deportes que puede o no practicar, aparte esto influye en la calidad de vida porque él se abstiene de realizar la mayoría de las actividades deportivas por desconocimiento. En cuanto a las afirmaciones que debía poner verdadera o falsa según considerará, tuvo el 50% como acierto y 50% como desacierto, lo cual es una cifra preocupante ya que se evidencia claramente la desinformación del paciente, teniendo en cuenta que posee

una escolaridad de educación superior y aun así hay vacíos en el conocimiento de la enfermedad.

En cuanto al ítem sociodemográfico, el paciente selecciono que esta un poco ansioso y deprimido, lo cual sustenta la necesidad de un psicólogo como se mencionaba anteriormente. Según el estudio “Structural equation modeling of the quality of life for patients with marfan síndrome”, los resultados del último estudio mostraron que el 93% de los pacientes tenían depresión y ansiedad; de hecho, la ansiedad y la depresión están fuertemente relacionadas, además según estudios previos, los principales factores que influyen en la calidad de vida en pacientes con MFS comprenden síntomas físicos, ansiedad, depresión y apoyo social relacionados con SMF<sup>71</sup>.

Se concluye que el paciente con MFS necesita tener bases sólidas en cuanto al conocimiento de su enfermedad y complicaciones debido a que esto contribuye en gran medida a un tratamiento favorable y una buena calidad de vida, así mismo basado en el cuestionario se necesita educar a nuestro paciente respecto a los problemas de salud que pueden surgir, los médicos especialistas que debe consultar, como prevenir la endocarditis, los síntomas que aparecen si la enfermedad cardiaca empeora, los deportes y actividades que puede realizar, la dieta que debe seguir, consecuencias de hábitos como fumar, entre otras. Así mismo se reitera la necesidad de un acompañamiento psicológico y más porque nuestro paciente se siente un poco ansioso o deprimido.

# 7. Conclusiones y Recomendaciones

## 7.1 Conclusiones

El SMF aunque es una enfermedad huérfana es una de las más comunes de su tipo, sin embargo se conoce poco de esta entre la población, lo que dificulta un diagnóstico precoz, adherencia al tratamiento, disminución en las complicaciones y buena calidad de vida, sin embargo después de realizar el cuestionario al paciente hemos aterrizado en la realidad respecto a cómo ven los pacientes su enfermedad y que tanto conocen de ella, encontrando que el conocimiento tiene vacíos y requieren educación, sobre todo para disminuir las complicaciones que aumentan la morbimortalidad de la enfermedad, fue interesante situarnos frente a la enfermedad a través de los ojos del paciente y descubrir que se necesita difundir tanto en la población médica, como no médica que es el SMF y cuáles son los signos característicos para el diagnóstico, un verdadero reto.

## 7.2 Recomendaciones

- ✚ Educar a los pacientes que padecen la enfermedad sobre cuáles son las complicaciones, como prevenirlas, las actividades que puede realizar y cuales están contraindicadas, acompañamiento psicológico, signos alarma para consultar, la buena adherencia al tratamiento.
- ✚ Capacitar a los profesionales de la salud para que identifiquen las manifestaciones características de la enfermedad y poder remitirlo para confirmar el diagnóstico

## 8. Referencias Bibliográficas

1. Achelrod, Dmitrij; Blankart, Carl Rudolf; Linder, Roland; Von Kodolitsch, YsKert; Stargardt, Tom (2014) "The economic impact of Marfan syndrome: a nonexperimental, retrospective, population-based matched cohort study" Orphanet Journal of Rare Diseases. 9(90), 1-12. Arn et al., 1989
2. Arn, Pamela H.; Scherer, L. R.; Haller Jr, Alex; Pyeritz, Reed E. (1989) "Outcome of pectus excavatum in patients with Marfan syndrome and in the general population" The Journal of Pediatrics. 115(6), 954–958.
3. Baumgartner, H.; Bonhoeffer, P.; De Groot, N. ; De Haan, F.; Deanfield, J.; Galie, N.; ... Westby, J. (2010) "ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010)" European Heart Journal. 31(23), 2915-2957.
4. Bennett, P. (2002) Introdução Clínica à Psicologia da Saúde. Lisboa: Manuais Universitários. Climepsi Editores.
5. Bennett, Paul; Murphy, Simone (1999) Psicologia e promoção da saúde. Lisboa: Manuais Universitários. Climepsi Editores.
6. Costa, Miguel; López, Ernesto (1998) Educación para la salud: Una estrategia para cambiar los estilos de vida. Madrid: Ediciones Pirâmide
7. Davies, Ryan R.; Goldstein, Lee J.; Coady, Michael A.; Elefteriades, John A. (2002) "Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size" The Annals of Thoracic Surgery. 73(1), 17-27.

8. De Bie, Sylvia; De Paepe, Anne; Delvaux, Isabelle; Davies, Sally; Hennekam, Raoul (2004) "Marfan syndrome in Europe: A questionnaire study on patients perceptions" *Community Genetics*. 7(4), 216–225
9. De Paepe, Anne; Devereux, Richard B.; Dietz, Herry C.; Hennekam, Raoul; Pyeritz, Reed E. (1996) "Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome" *American Journal of Medical Genetics*. 62(4), 417–426
10. Dietz, Harry C.; Cutting, Carry R.; Pyeritz, Reed E.; Maslen, Cheryl L.; Sakai, Lynn; Corson, Glen M.; Puffenberger, Erik G.; Hamosh, Ada; Nanthakumar, Elizabeth J. ; Curristin, Sheila M. ; Stetten, Gail ; Meyers, Deborah A. ; Francomano, Clair A. (1991) "Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene" *Nature*. 352, 337–339
11. Engelfriet, Peter; Mulder, Barbara (2007) "Is there benefit of beta-blocking agents in the treatment of patients with the Marfan syndrome?" *International Journal of Cardiology*. 114(3), 300–302
12. Giarelli, Ellen; Bernhardt, Barbara A.; Mack, Rita; Pyeritz, Reed E. (2008) "Adolescents' transition to self-management of a chronic genetic disorder" *Qualitative Health Research*. 18(4), 441-457.
13. Giarelli, Ellen; Bernhardt, Barbara A.; Pyeritz, Reed E. (2010) "SelfSurveillance by Adolescents and Young Adults Transitioning to Self-Management of a Chronic Genetic Disorder" *Health Education & Behavior*. 37(1), 133-150
14. Groenink, M.; Lohuis, T.; Tijssen, J.; NaeV, M.; Hennekam, R.; van der Wall, E.; Mulder, B. (1999) "Survival and complication free survival in Marfan's syndrome: implications of current guidelines" *Heart*. 82, 499-504.
15. Groenink, Maarten; de Ross, Albert; Mulder, Barbara J.; Spaan, Jos A.; van der Wall, Ernst (1998) "Changes in aortic distensibility and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta-blocker therapy in the Marfan syndrome" *The American Journal of Cardiology*. 82(2), 203-208

16. Hofman, Karen J.; Bernhardt, Barbara A.; Pyeritz, Reed E.; Opitz, John M.; Reynolds, James F. (1988) "Marfan syndrome: Neuropsychological aspects" *American Journal of Medical Genetics*. 31(2), 331-338
17. Jorde, Lynn B., Carey, John C.; Bamshad, Michael J.; White, Raymond (2010) *Genética Médica*. Rio de Janeiro: Elsevier
18. Judge, Daniel P.; Dietz, Harry C. (2005) "Marfan's syndrome" *The Lancet*. 366(9501), 1965-1976
19. Kole, Anna; Faurisson, Françoise (2009) *The Voice of 12,000 Patients*. Boulogne-Billancourt: EURORDIS
20. Loewenstein, Anat ; Barequet, Irina ; De Juan, Eugene Jr ; Maumenee ; Irene (2000) "Retinal detachment in Marfan Syndrome" *Retina*. 20(4), 58–63.
21. Loeys, B.; De Backer, J.; Van Acker, P.; Wettinck, K.; Pals, G.; Nuytinck, L.; Coucke, P.; De Paepe, A. (2004) "Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome" *Human Mutation*. 24(2), 140-146.
22. Loeys, Bart ; Dietz, Harry ; Braverman, Alan ; Callewaert, Bert ; De Backer, Julie ; Devereux, Richard ; Hilhorst-Hofstee, Yvonne ; Jondeau, Guillaume ; Faivre, Laurence ; Milewicz, Dianna ; Pyeritz, Reed ; Sponseller, Paul ; Wordsworth, Paul ; De Paepe, Anne (2010) "The revised Ghent Nosology for the Marfan syndrome" *Journal of Medical Genetics*. 47(7), 476– 485.
23. Loeys, Bart; Nuytinck, Lieve; Delvaux, Isabelle; De Die, Sylvia; De Paepe, Anne (2001) "Genotype and Phenotype Analysis of 171 Patients Referred for Molecular Study of the Fibrillin-1 Gene FBN1 Because of Suspected Marfan Syndrome" *JAMA Internal Medicine*. 161(20), 2447–2454
24. Marfan, Antonin B. J. (1896) *Un cas de déformation congénitale des quarte membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement*. Paris: Impr. Maretheux
25. Moons, Ju R.; Cho, Yong A.; Huh, June; Kang, I-Seok; Kim, Duk-Kyung (2016) "Structural equation modeling of the quality of life for patients with marfan syndrome" *Health and Quality of Life Outcomes*. 14(83), 1-9.

26. Moons, P.; De Volder, E.; Budts, W.; De Geest, S.; Elen, J.; Waeytens, K.; Gewillig, M. (2001) "What do adult patients with congenital heart disease know about their disease, treatment, and prevention of complications? A call for structured patient education" *Heart*. 86(1), 74-80
27. Murdoch, J. Lamont; Walker, Bryan A.; Halpern, Barry L.; Kuzma, Jan W.; Mckusick, Victor A. (1972) "Life Expectancy and Causes of Death in the Marfan Syndrome" *The New England Journal of Medicine*. 286(15), 804–808.
28. Ogden, Jane (2004) *Health Psychology: A Textbook*. Berkshire: Open University Press
29. Orphanet (2016) *Prevalence and Incidence of Rare Diseases: Bibliographic Data*. Paris: Orphanet Report Series
30. Peters, K. F.; Apse, K. A.; Blackford, A.; McHugh, B.; Michalic, D.; Biesecker, B. B. (2005) "Living with Marfan syndrome: coping with stigma" *Clinical Genetics*. 68(1), 6-14.
31. Peters, K. F.; Kong, F.; Horne, R.; Francomano, C. A.; Biesecker, B. B. (2001a) "Living with Marfan syndrome I. Perceptions of the condition" *Clinical Genetics*. 60, 273-282
32. Peters, K. F.; Horne, R.; Kong, F.; Francomano, C. A.; Biesecker, B. B. (2001b) "Living with Marfan syndrome II. Medication adherence and physical activity modification" *Clinical Genetics*. 60(4), 283-292.
33. Peters, K. F.; Kong, F.; Hanslo, M.; Biesecker, B. B. (2002) "Living with Marfan syndrome III. Quality of life and reproductive planning" *Clinical Genetics*. 62, 110-120.
34. Pyeritz, R. E. (2007) "Marfan syndrome and related disorders" in Rimoin, D.; Connor, J.; Pyeritz, Reed; Korf, B. (eds.) *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 3579-3624

35. Rand-Hendriksen, Svend; Johansen, Heidi; Semb, Svein O.; Geiran, Odd; Stanghelle, Johan K.; Finset, Arnstein (2010) "Health-related quality of life in Marfan syndrome: A cross-sectional study of Short Form 36 in 84 adults with a verified diagnosis" *Genetics in Medicine*. 12(8), 517–524.
36. Robinson, Peter N.; Godfrey, Maurice (2000) "The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrilopathies" *Journal of Medical Genetics*. 37(1), 9-25
37. Salim, M. A.; Alpert, B. S. (2001) "Sports and Marfan Syndrome - awareness and early diagnosis can prevent sudden death" *The Physician and Sportsmedicine*. 29(5), 80-93
38. Schneider, Marcie B.; Davis, Jessica G.; Boxer, Robert A.; Fisher, Martin; Friedman, Stanford B. (1990) "Marfan Syndrome in Adolescents and Young Adults: Psychosocial Functioning and Knowledge". *Developmental and Behavioral Pediatrics*. 11(3), 122-127.
39. Shores, Jennifer; Berger, Kenneth R.; Murphy, Edmond; Pyeritz, Reed E. (1994) "Progression of Aortic Dilatation and the Benefit of Long-Term Beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome" *The New England Journal of Medicine*. 330, 1335– 1341.
40. Silverman, David.; Burton, Kevin; Gray, Jonathon; Bosner, Matthew; Kouchoukos, Nicholas; Roman, Mary; Boxer, Maureen; Devereux, Richard; Tsiouras, Petros (1995) "Life expectancy in the Marfan syndrome" *The American Journal of Cardiology*. 75(2), 157-160
41. Svensson, Lars; Kouchoukos, Nicholas; Miller, D. Craig; Bavaria, Joseph; Coselli, Joseph; Curi, Michael; Eggebrecht, Holger; Elefteriades, John; Erbel, Raimund; Gleason, Thomas; Lytle, Bruce; Mitchell, R. Scott; Nienaber, Christoph; Roselli, Eric; Safi, Hazim; Shemin, Richard; Sicard, Gregorio; Sundt, Thoralf; Szeto, Wilson; Wheatley, Grayson (2008) "Expert Consensus Document on the Treatment of Descending Thoracic Aortic Disease Using Endovascular Stent-grafts" *The Annals of Thoracic Surgery*. 85(1), S1–S41.
42. Van Tongerloo, A.; DePaepe, A. (1998) "Psychosocial adaptations in adolescents with Marfan syndrome: An exploratory study" *Journal of Medical Genetics*. 35, 405-409

43. Von Kodolitsch, Yskert; De Backer, Julie; Schuler, Helke; Bannas, Peter; Behzadi, Cyrus; Bernhardt, Alexander; Hillebrand, Mathyas; Fuisting, Bettinea; Sheikhzadeh, Sara; Rybczynski, Meike; Kolbel, Tilo; Puschel, Klaus; Blankenberg, Stefan; Robinson, Peter (2015) "Perspectives on the revised Ghent criteria for the diagnosis of Marfan syndrome" *The Application of Clinical Genetics*. 8, 137–155
44. Cook JR, Ramirez F. Clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of the Marfan syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2014. 802 ( ): 77-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24443022>.
45. Sánchez R. Enfermedad de Marfan: revisión clínico-terapéutica y guías de seguimiento. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2011; volumen 12 (número 4): 1112-1222. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-enfermedad-marfan-revision-clinicoterapeutica-guias-S1577356611000832>.
46. Guglielmina Pepe, Betti Giusti, Elena Sticchi, Rosanna Abbate, Gian Franco Gensini y Stefano Nistri. *The Application of Clinical Genetics*; volumen 9 ( ): 55–65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4869846/>
47. Pr Guillaume JONDEAU. Síndrome de Marfan. Marzo 2010. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=ES&data\\_id=109&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=marfan&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Marfan-syndrome&title=Marfan-syndrome&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=109&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=marfan&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Marfan-syndrome&title=Marfan-syndrome&search=Disease_Search_Simple)
48. Minsalud. Colombia. Enfermedades huérfanas. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PENT/Paginas/enfermedades-huerfanas.aspx>
49. Universidad del Rosario. 2014. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/407265284/328902563-Crea-Total-pdf>
50. Salik I, Rawla P. Marfan Syndrome. [Updated 2019 Feb 28]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537339/>.

51. Becerra-Muñoz, V. M., Gómez-Doblas, J. J., Porrás-Martín, C., Such-Martínez, M., Crespo-Leiro, M. G., Barriales-Villa, R.,... Cabrera-Bueno, F. (2018). The importance of genotype-phenotype correlation in the clinical management of Marfan syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13(1).
52. Cañadas, V., Vilacosta, I., Bruna, I., & Fuster, V. (2018). Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nature Reviews Cardiology*, 7(5), 256–265.
53. Juez, D. (2019). Síndrome de Marfan. [online] *TheLancet.com*. Available at: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(05\)63106-6.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(05)63106-6.pdf) [Accessed 5 Nov. 2019].
54. Reyes-Hernández, O., Palacios-Reyes, C., Chávez-Ocaña, S., Cortés-Malagón, E., Alonso-Themann, P., Ramos-Cano, V., Ramírez-Bello, J. and Sierra-Martínez, M. (2019). Skeletal manifestations of Marfan syndrome associated to heterozygous R2726W FBN1 variant: sibling case report and literature review.
55. Barriales-Villa, R., García-Giustiniani, D. and Monserrat, L. (2019). Genética del síndrome de Marfan. [online] Available at: <https://www.elsevier.es/es-revista-cardiocoore-298-articulo-genetica-del-sindrome-marfan-S1889898X11000727> [Accessed 5 Nov. 2019].
56. Robbins. Elastina, fibrilina y fibras elásticas. En: *Patología Estructural y Funcional*. Cotran, Kumar y Collins. 6ª Ed. Madrid, McGraw-Hill Interamericana, 2016. Pág. 106.
57. El síndrome de Marfan – Enciclopedia Orphanet de la Discapacidad [www.orpha.net/data/patho/Han/Int/es/Marfan\\_Es\\_es\\_HAN\\_ORPHA109.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/es/Marfan_Es_es_HAN_ORPHA109.pdf) | agosto de 2016 Dra. Gisela Teixidó Turà, cardióloga, Unidad del Síndrome de Marfan, Hospital Universitari General Vall d'Hebron, Barcelona (España), agosto de 2016
58. Edison Ricardo Espinoza Saquicela a \* , Stefania del Cisne Serrano Olmedo b julio / dic. 2017 ENFERMEDAD AÓRTICA ASCENDENTE EN UN PACIENTE CON SÍNDROME DE MARFAN, *scielo* vol.3 no.2

59. Diagnóstico diferencial del síndrome de Marfan en un atleta de voleibol adolescente En t. J. Cardiovasc. Sci. vol.30 no.2 Rio de Janeiro Mar./Abr. 2017 Revista Internacional de Ciencias Cardiovasculares.
60. Juan G. Barrera, MD.(1); Camilo Espinel, MD.(1); Jaime Amarillo, MD.(1); Víctor R. Castillo, MD.(1); Antonio Figueredo, MD.(1); Javier Gentile, MD.(1); Walter Mosquera, MD.(1); Sebastián Balestrini, MD.(1); Leonardo Salazar, MD.(1); Adriana S. Murcia, MD.(1) , Endovascular treatment of an aneurysm of the descending aorta in an adolescent with Marfan síndrome , Rev. Colomb. Cardiol. vol.19 no.1 Bogota Jan./Feb. 2012
61. Daisy Venancio, Síndrome de marfan, Born and Grow vol.25 supl.1 Porto dez. 2016
62. Sadık Görkem Çevik 1 Muhammed Özgür Çevik 2 Ahmet Tuncer Özmen 3 Implante de lente intraocular de fixação iriana em crianças com ectopia lentis Arq. Bras. Oftalmol vol.80 no.2 São Paulo Mar./Abr. 2017
63. S Williams-Phillips 1 H Vaughn 1 Síndrome de Marfan: ¿presentación clínica con glaucoma congénito? West Indian med. j. vol.67 no.1 Mona ene./mar. Epub 2018 18 de julio de 2019
64. Willian Caetano RODRIGUES 1 Mário Francisco Real GABRIELLI1 Marina Reis OLIVEIRA 1 Ana Claudia Gabrielli PIVETA 2 Marisa Aparecida Cabrini GABRIELLI 1 Tratamiento quirúrgico de ortodoncia de un paciente con síndrome de Marfan y síndrome de apnea obstructiva del sueño: reporte de caso con 9 años de seguimiento RGO, Rev. Gaúch. Odontol. vol.67 Campinas 2019 Epub Oct 28, 2019
- 65.10. Kelly Jr RE. Pectus excavatum:historical background, clinical picture, preoperative evaluation and criteria for operation. Semin Pediatr Surg. 2008;17:181-93.
66. Lesbo M, Tang M, Nielsen HH, Frøkiær J, Lundorf E, Pilegaard HK, et al. Compromised cardiac function in exercising teenagers with pectus excavatum. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011;13:377-80.

67. María Elena Soto<sup>1</sup>, Roberto Cano<sup>2</sup>, C. Sergio Criaes<sup>3</sup>, Leonel Avendaño<sup>4</sup>, Nilda Espínola<sup>4</sup>, Carlos García<sup>5</sup> Pectus excavatum y carinatum en el síndrome de Marfan y síndromes similares: prevalencia e impacto clínico pulmonar y cardiovascular Gaceta Med Mex. 2018;154(Suppl 2): S67-S78.
68. alvarez palacios franklin santiago (2016) revisión bibliográfica y presentación de un caso:síndrome de marfán[online]. Revista de la facultad de ciencias medicas,universidad de cuenca.
69. Rand-Hendriksen, Svend; Johansen, Heidi; Semb, Svein O.; Geiran, Odd; Stanghelle, Johan K.; Finset, Arnstein (2010) "Health-related quality of life in Marfan syndrome: A cross-sectional study of Short Form 36 in 84 adults with a verified diagnosis" Genetics in Medicine. 12(8), 517–524.
70. Moons, P.; De Volder, E.; Budts, W.; De Geest, S.; Elen, J.; Waeytens, K.; Gewillig, M. (2001) "What do adult patients with congenital heart disease know about their disease, treatment, and prevention of complications? A call for structured patient education" Heart. 86(1), 74-80.
71. Moons, Ju R.; Cho, Yong A.; Huh, June; Kang, I-Seok; Kim, Duk-Kyung (2016) "Structural equation modeling of the quality of life for patients with marfan syndrome" Health and Quality of Life Outcomes. 14(83), 1-9.