

AVANCES EN DISMORFOLOGÍA

Estudio clínico, epidemiológico, molecular y de calidad de vida de pacientes afectados de acondroplasia en España

Enrique Galán Gómez

Servicio de Pediatría, Hospital Materno Infantil de Badajoz. Facultad de Medicina, UEX, Badajoz

Asociados: Silvia Fernández Arroyo, Badajoz. Miguel Fernández Burriel, Mérida. María de los Ángeles García Bazaga, Mérida. Encarnación Guillén Navarro, Murcia. María Teresa Iglesias Gaspar, Badajoz. Pablo D. Lapunzina Badía, Madrid. Pilar Méndez Pérez, Badajoz. Julián Mauro Ramos Aceitero, Mérida. † Carmen Sánchez Cordero, Madrid. Colaboradores: María Capataz Ledesma, Badajoz. Feliciano J. Ramos Fuentes, Zaragoza. Jordi Rosell Andreo, Palma de Mallorca.

**Financiado por la Consejería de Sanidad y Dependencia de la Junta de Extremadura (DOE 11 de Enero de 2008) (SCS0745)*

Objetivos

Con objeto de favorecer una mejor atención a nuestros pacientes, es preciso conocer los problemas de salud predominantes en nuestro medio, así como las actividades específicas recomendadas para detectarlos, tratando de prestar una mayor calidad asistencial a los mismos, por lo que el objetivo general de este estudio es establecer el perfil clínico, epidemiológico y molecular de los pacientes con acondroplasia, y de recoger información sobre calidad de vida relacionada con la salud de los mismos; así como de conocer los costes derivados de esta enfermedad en España.

Los objetivos específicos son:

- Conocer la prevalencia e incidencia de la acondroplasia en España.
- Conocer la situación clínica de los pacientes afectados de acondroplasia en España.
- Evaluar las utilidades de estos pacientes con los cuestionarios *Kidscreen* y *EuroQol* para obtener costes por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC).
- Describir las necesidades sanitarias principales de esta patología.
- Describir las necesidades sociales principales de esta patología.
- Conocer las mutaciones más prevalentes en España.

Metodología

Diseño:

Estudio observacional de corte y retrospectivo mediante revisión de historias clínicas y mediante encuesta por entrevista personal con los afectados de acondroplasia, y a los cuidadores en todos los casos, que utilizará cuestionarios informatizados genéricos *Kidscreen* y *EuroQol*, a lo largo de 1 año.

Ámbito del estudio:

Todo el territorio nacional. Conocimiento de los pacientes a través de las distintas asociaciones nacionales existentes (ADAC, CRECER, etc).

Sujetos del estudio:

Pacientes diagnosticados de acondroplasia residentes habituales en España.

Variables a incluir:

- Sociodemográficas y económicas: fecha de nacimiento, género, datos antropométricos, nivel de estudios, grado de independencia funcional, nivel de ingresos y situación familiar y social.
- De utilización de recursos sanitarios y no sanitarios: diagnósticos, hospitalización, intervenciones

quirúrgicas, visitas al pediatra de atención primaria, especialistas, urgencias, costes terapéuticos y de rehabilitación, necesidad de cuidador y ayudas técnicas (alimentación, soporte, aseo, movilidad, comunicación, mobiliario especial en domicilio y escuela, etc.).

- De calidad de vida y utilidades: las utilidades se medirán, tanto para el paciente como para el cuidador en su caso, utilizando los cuestionarios genéricos *Kidscreen* y *EuroQol* (EQ-5D), para comparar los resultados percibidos tanto por los pacientes como por parte de los cuidadores.

Recogida de datos:

Para medir la utilización de los recursos sanitarios se utilizarán cuestionarios diseñados específicamente para ello, que serán explicados y cumplimentados mediante entrevista personal por el profesional.

Las utilidades se medirán utilizando los cuestionarios genéricos *Kidscreen* y *EuroQol* midiendo el coste por año de vida ganado ajustado por la calidad (AVAC). Los costes unitarios se obtendrán de la base de datos de SOIKOS. Un licenciado superior en Ciencias de la Salud y/o Ciencias Sociales será el encargado de la cumplimentación y recogida de toda la información necesaria.

El equipo investigador se encargará de la obtención de los datos necesarios para la correcta identificación de los pacientes, la captación de pacientes, dispensación del consentimiento informado, y la citación de los mismos en el lugar de la entrevista; así como almacenaje de la información obtenida (cuestionarios y consentimientos informados) en archivos de alta seguridad.

La entrevista será realizada por el personal contratado mediante la ayuda solicitada.

Análisis de datos:

Los datos obtenidos del cuestionario informatizado serán analizados con el programa estadístico SPSS 12.0.

Limitaciones del estudio:

Tenemos en cuenta el porcentaje de pérdidas de pacientes por falta de colaboración con el estudio.

Resultados y comentarios

La mayor parte de los pacientes pertenecían a la asociación ALPE de quién obtuvimos la mayor colaboración.

De los 112 pacientes hubo 51 hombres y 61 mujeres.

Casi la mitad de los pacientes tuvo un peso al nacer entre 3.000 y 3.500 g como corresponde al peso de la población general.

En lo que a la talla al nacer se refiere, el 75% de los pacientes tuvieron una talla entre 45 y 50 cm (32,14% en varones y 42,86% en mujeres). La media de la talla al nacer fue de 46,24 cm con una desviación típica de 2,73 cm. Estas cifras son más bajas que las de la población general.

El 57% de los pacientes tuvieron un perímetro cefálico (PC) al nacer de 37 a 41 cm. La media del PC al nacer fue de 37,42 cm con una desviación típica de 2,67 cm. Estas cifras son mayores que las de la población general. La macrocefalia es una característica típica de la acondroplasia.

En lo que al peso actual se refiere, la media fue de 33 kg, con una desviación de 19,4 kg. El grupo más numeroso de peso estuvo entre 20-25 kg. Si lo separamos por sexos el grupo más numeroso en los hombres fue entre 15-20 kg (20%) y entre 10-15 kg y 35-40 kg en las mujeres (14,75% en ambos grupos). En el percentil de peso para tablas de pacientes con acondroplasia, la mayor parte de los pacientes estaban en el percentil 3 o percentil 10. De acuerdo con las tablas de percentiles para pacientes con acondroplasia sólo el 2% tienen ábsida. Esto no está de acuerdo con lo referido por Hecht que refiere que entre el 13 y 43 % de los pacientes presentan obesidad.

En lo que a la talla actual, la media fue de 110,02 cm. En los percentiles de talla para pacientes con acondroplasia, el 30% de los pacientes estaba situado en el P50. El grupo más numeroso de forma general estuvo entre 125-135 cm (18,75%). Por sexos, los grupos más numerosos estuvieron en hombres entre 105-115 cm y 125-135 cm (17,65%) y en el de 125-135 cm (21,31%) en mujeres la media de los hombres afectados de acondroplasia es de 130 cm y de las mujeres 125 cm. No podemos comparar estos datos pues hay niños y adultos.

En lo que se refiere al perímetro cefálico (PC) actual, la media fue de 56,82 cm y la desviación típica de 3,67 cm. La mayor parte de los pacientes estaban en el grupo de 57-62 cm estando los hombres con mayor PC (59% en el grupo de 57-62 cm) y las mujeres el mayor número en el grupo de 52-57 cm. La mayor parte de los pacientes tenían unos percentiles de PC entre el p25-P75). Estas cifras concuerdan con la macrocefalia que presentan estos individuos.

En lo que concierne al segmento inferior, la mayor parte de los pacientes tenían un segmento inferior del cuerpo entre 34-39 cm tanto en hombres (en

estos también del grupo entre 54-59 cm) como en mujeres.

Si observamos los valores del perímetro torácico actual, la media fue de 68,88 cm. Esta proporción se mantuvo tanto en los hombres como en las mujeres.

Datos diagnósticos:

Los especialistas médicos que realizaron el diagnóstico, fueron en la mayoría de los pacientes, el pediatra y en segundo lugar por el genetista. El diagnóstico se realizó en más del 90% de los casos al nacimiento tanto en hombres como en mujeres. Todos los diagnósticos realizados por el genetista y casi todos los realizados por el pediatra fueron realizados al nacer. Esto se debe a que esta enfermedad se diagnostica y es bien conocida por el pediatra y el genetista clínico en el periodo perinatal, salvo en los casos de niños pretérmino. El diagnóstico fue realizado en el 55% de los casos en el hospital.

Los pacientes fueron diagnosticados mediante el examen físico en el 41% de los casos. El estudio radiológico fue necesario para realizar el diagnóstico en 32% de los casos y en nuestros pacientes fue necesario realizar estudio molecular en el 26% de los individuos.

Estado de salud actual:

El 26% de los pacientes presentó alteración respiratoria. El 18,75% presentaba alteración del sueño. El 67% de los pacientes presentaba ronquidos nocturnos. En la literatura diversos autores refieren que el 38% de los pacientes tienen una historia de obstrucción de la vía aérea⁽²⁰⁾. Presentaban apneas el 16%. Según Sisk *et al*, las apneas las presentan entre el 10-75% de los pacientes. Los pacientes refieren que precisaban CPAP en el 4,46% y tienen irritabilidad o somnolencia diurna el 12,5% de los mismos.

Se sabe que en los pacientes afectados de acondroplasia, la disfunción del oído medio es una complicación frecuente. En nuestra serie el 35% de los pacientes habían presentado otitis. El 25% había precisado alguna intervención de oídos y el 29% había precisado drenajes transtimpánicos. Según Berkowitz *et al* el 50% de sus pacientes habían necesitado tubos de drenaje. La sordera, la presentaron el 16% de los pacientes, pero sólo tuvieron una sordera grave en 1 caso. Éste es un hallazgo que se refiere así en la literatura (1-3%).

En lo que se refiere a los problemas de columna: los pacientes refieren que tuvieron algún grado de cifosis en el 45,54%. Hoy sabemos que la mayor parte de los pacientes tienen una cifosis transitoria (90-95% en la edad infantil-juvenil) y que sólo el

10% de los adultos llegan a tener una cifosis fija, anquilada que puede originar problemas neurológicos serios. Presentaron hiperlordosis lumbar el 52%. Los pacientes refirieron que presentaron dolor lumbar el 33% y dolor coccígeo el 33% de los mismos.

Si observamos los problemas de extremidades, el 10% tuvieron hiper movilidad articular del hombro, el 4% subluxación articular del hombro y el 5,36% tuvieron dolor articular del hombro. Los diferentes autores refieren que la mayoría de los pacientes tienen hiper movilidad articular del hombro. Nuestros pacientes, en lo que a la articulación de la muñeca se refiere, presentaron hiper movilidad articular en el 9%, subluxación articular en el 2,7% y dolor articular en el 9% de los mismos. Sabemos que con frecuencia la articulación del codo se altera en los pacientes con acondroplasia. Nuestros pacientes presentaron limitación a la movilidad del codo en el 44%. Otros problemas de extremidades que presentaron nuestros pacientes fueron dolor a la deambulación en el 17%, debilidad en las piernas en el 30%, debilidad en rodillas en el 30%, subluxación de rodillas en el 19% y deformidad en varo en el 53%. En lo que se refiere a esta deformidad, nuestros pacientes señalan padecerla en menor proporción que la que conocemos por la literatura. Según Kopits alrededor del 70% de los niños tienen una deformidad en varo relevante y el 93% de los adultos han tenido algún grado de deformidad en varo.

Nuestros pacientes también presentaron otros problemas de salud. Entre ellos señalamos reflujo gastroesofágico en el 13,4%, alteraciones dentales en el 52,7% (de ellas el 43,7% fue maloclusión y el 9% prognatismo). Presentaron sobrepeso el 24,1%, obesidad el 9,8%, hipertensión el 5,36% y tuvo algún tipo de tumor el 2,68% (1 de los cuales era de médula y 2 no especificados). En los antecedentes familiares, observamos que en 43 casos algún familiar tuvo algún tipo de tumor, destacando 11 casos de cáncer de mama y 8 de pulmón.

Sobre el seguimiento de los pacientes: la mayor parte de los pacientes son seguidos por el pediatra (67%), el traumatólogo (55,4%) y el rehabilitador (43,7%). Otros especialistas siguen a los pacientes entre el 10 y 24% (genetista, endocrinólogo y neurólogo). El lugar donde se realiza habitualmente el seguimiento de los pacientes es en el hospital en el 70,5% de los casos.

Hubo diversas intervenciones a las que fueron sometidos nuestros pacientes, sobre todo elongaciones óseas (24%), ortodoncia (22,3%) y en menor proporción cirugía ortopédica (7%), y cirugía del agujero magno (7,14%). Es importante señalar que el sistema público de salud financió el 15% de los casos de elongación y el 4% de los pacientes precisaron ortodoncia. Sin embargo, la mayor parte de

los pacientes sometidos a cirugía ortopédica la recibieron del sistema público de salud. Es muy importante llamar la atención sobre este aspecto ya que estos pacientes deben recibir atención global cubierta por el sistema público de salud.

Otras atenciones que precisaron nuestros pacientes fueron fisioterapia (62%), atención temprana (57%) y atención por psicología/psiquiatría (13% y 45%). El sistema público de salud fue el responsable de estas atenciones en el 50% de los casos aproximadamente.

Con respecto a los hábitos de vida: una ligera proporción de los pacientes de nuestra serie tenían adicción al tabaco (7 pacientes) y al alcohol (3 pacientes). El 33% de los pacientes realizaban deporte de forma regular.

En lo que se refiere a los aspectos educativos, nuestros pacientes tuvieron retraso del lenguaje en el 15% de ellos. Sin embargo, recibieron tratamiento logopédico en el 24%. La mayor parte de los pacientes tuvo buen nivel escolar (70%). El 47% de los pacientes necesitaron adaptación del mobiliario.

En nuestra serie de pacientes con acondroplasia, la mayor parte sólo tenían estudios primarios (43%). Señalar que hubo una proporción importante sin estudios (22%). Sólo el 7 y 6% alcanzaron estudios de formación profesional y universitaria respectivamente. Pensamos que es algo sobre lo que hay que luchar y trabajar en los aspectos educativos, para que la mayor parte de los pacientes alcance niveles educativos más altos. Al evaluar la situación laboral actual, nos encontramos que el 69% eran estudiantes, el 18% trabajadores activos y en paro el 6,2% (7 pacientes). Los padres de los pacientes están en activo en el 64% y 44,6% (padres y madres).

Con respecto a la situación social y familiar: el 14% de los pacientes vive en solitario. 14 pacientes tienen pareja (12,5%) y 10 de ellos son de talla baja, 8 pacientes tienen hijos y de ellos 7 son de talla baja. Probablemente se trataba de individuos también afectados lo que indicaría un número importante de afectados y una penetrancia grande.

Es de señalar que el 92% (103 pacientes) tienen certificado de minusvalía, sobre todo entre el rango de 33-39 de minusvalía (50 pacientes) y el 49% de los casos tienen acceso a prestaciones sociales. Aunque la proporción es considerable, nuestro objetivo es que todos los pacientes tengan el certificado de minusvalía y acceso a las prestaciones sociales

En 6 casos la afectada ha estado embarazada, y de ellos 4 embarazos fueron pretérmino. Sólo en 2

ocasiones hubo complicaciones durante la gestación. En 1 caso se hizo diagnóstico prenatal. Estos datos son de escaso valor, aunque sabemos que habitualmente el embarazo de la mujer con acondroplasia suele llegar a término, ya que tiene un tamaño de tronco relativamente normal.

En 9 casos (8%), existen familiares afectados de acondroplasia.

Realizamos estudio molecular en 77 pacientes (68,8 %). De ellos, 76 pacientes tuvieron la mutación G1138A. Sólo un paciente presentó la mutación Asn540Lys (hipocondroplasia). La mutación G1138A es la referida más frecuentemente en la acondroplasia (más del 95%).

En lo referente a la calidad de vida de los pacientes afectados de acondroplasia

Los valores obtenidos con el cuestionario EQ-5D: los pacientes con acondroplasia puntúan su calidad de vida prácticamente igual que la población general, 71,7 frente a 71,3 en los valores medios de la EVA, mientras que reconocen tener muchos más problemas en todas las dimensiones.

Gran carga de subjetividad en la percepción del estado de salud personal.

Los pacientes entrevistados llevan conviviendo con su enfermedad desde el nacimiento, pudiendo producirse un fenómeno de cierta adaptación o conformidad con su situación.

Cuestionarios EQ-5D y SF-36: la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con acondroplasia se ve muy influida negativamente por la propia enfermedad. Las diferencias mayores en el nivel de salud, se aprecian en la esfera de lo físico.

En el EQ-5D, es 8 veces más frecuente entre los pacientes la presencia de problemas para el "cuidado personal", 7 veces más frecuentes los problemas para realizar las "actividades cotidianas", y 3 veces más frecuentes los problemas de movilidad.

En el SF-36: comparados con la población general presenta una diferencia de más de 27 puntos menos en la "función física".

En ambos cuestionarios: diferencias en el aspecto del dolor corporal o malestar (mayor en pacientes).

Los valores que tienen los hombres con acondroplasia son inferiores de los que se otorgan las mujeres (+ en la esfera física). Los hombres con acondroplasia se sienten mucho más afectados por su discapacidad física, lo que se refleja además en la baja puntuación del rol social.

Dificultad del trabajo: la localización de los pacientes. Tasa de respuesta del 14%.

No hay estudios publicados de calidad de vida en personas con acondroplasia en relación con los valores generalizados de la calidad de vida de la población general.

Sólo 4 estudios de calidad de vida en pacientes con acondroplasia pero incompletos y diferentes.

Los adultos consideran su estado de salud general de forma muy parecida a como lo hace la población general, e incluso lo consideran mejor.

La mitad de estos pacientes adultos entrevistados referían algún tipo de limitación para sus actividades en la vida diaria.

Los niños y adolescentes tienen mejor calidad de vida que los adultos con su misma patología, así puntúan con mayores valores que los adultos todas las dimensiones (incluso con valores superiores a los de la población general en los aspectos psicológicos y sociales, e incluso el bienestar físico) con la excepción de los grupos de varones de 8 a 11 años y de mujeres de 12 a 18 años. Puede ser consecuencia de la mayor atención y apoyo que reciben los niños con acondroplasia.

En las dimensiones "autopercepción" y "aceptación social (intimidación)" los niños con acondroplasia reportan una puntuación menor a la de la población general, posiblemente porque asumen tener una cierta discapacidad.

Los *proxys* (en nuestro trabajo todos ellos padres o madres de los niños) creen que la situación de sus hijos es peor de la que en realidad es, ya que valoran la situación desde su perspectiva de personas que no sufriendo la discapacidad de sus hijos, sienten que ésta les supone un gran problema.

Conclusiones

Los pacientes afectados de acondroplasia tienen más problemas que la población general. Se afectan todos los órganos y sistemas, pero sobre todo los aparatos respiratorio y musculoesquelético.

La mayoría de los problemas que presentan los pacientes están en relación con el grado de afectación y con la edad.

El pediatra está muy involucrado en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con acondroplasia.

Realizamos estudio molecular en el 68% de los pacientes. Todos ellos tenían la mutación G1138A.

Los pacientes entrevistados indicaron sentir un estado de salud general similar al de la población general, e incluso mejor.

La acondroplasia se relaciona con una mala calidad de vida en todas las dimensiones consideradas y en ambos sexos, mostrando estos pacientes mayores porcentajes de problemas que la población general, y valores de la calidad de vida muy inferiores a los de dicha población.

La percepción de la calidad de vida es peor en los hombres, y en los adultos en general.

En la infancia y adolescencia, la acondroplasia afecta con menor intensidad la calidad de vida de los pacientes.

Los *proxys*, padres de personas afectadas por acondroplasia, tienen una peor percepción de la calidad de vida de sus hijos con acondroplasia que la de los propios afectados.

La peor calidad de vida viene determinada fundamentalmente por las limitaciones físicas, y el dolor, que con el tiempo conllevan un desgaste emocional.

Los pacientes con acondroplasia presentan una situación de dependencia en algunos aspectos de la vida cotidiana, específicamente para el aseo e higiene personal.

La medida de la calidad de vida relacionada con su enfermedad debería tenerse en cuenta a la hora de evaluar a estos pacientes, dado que el impacto de estas enfermedades en la realidad de los mismos y de su entorno familiar, no puede medirse exclusivamente mediante parámetros clínicos objetivos.

Bibliografía

1. Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF. Mortality in acondroplasia. *Am J Med Genet.* 1987, 31:597-602.
2. Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Hum Genet.* 1998, 63:711-716.
3. Baugat G, Legeai-Mallet L, Finidori G, Cormier-Daire V, Le Merrer M. Achondroplasia. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2008, 22: 3-18.
4. Henderson S, Sillence D, Loughlin J. Germline and somatic mosaicism in achondroplasia. *J Med Genet.* 2000, 37:956-958.

5. Richette P, Bardin T, Stheneur C. Achondroplasia: From genotype to phenotype. *Joint Bone Spine*. 2008, 75: 125-130.
6. Fano V, Lejarraga H. Hallazgos frecuentes en la atención clínica de 96 niños con acondroplasia. *Arch Argent Pediatr*. 2000; 98(6):368.
7. Villarubias JM, Ginebreda I, Jimeno E. Lengthening of the lowers limbs and correction of lumbar hiperlordosis in achondroplasia. *Clin Ortop*. 1990, 250:143-149.
8. Pauli RM, Scott CI, Wassman ER, Gilbert EF, Leavit LA, Ver Hoeve J *et al*. Apnea and sudden unexpected death in infants wit achondroplasia. *J Pediatr*. 1984, 104:342-348.
9. Sisk EA, Hetley DG, Borowski BJ, Levenson GE, Pauli RM. Obstructive sleep apnea in children with achondroplasia: surgical an anesthetic considerations. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999, 120:248-254.
10. Berkowitz RG, Grundfast KM, Scott C, Sal H, Stern H and Rosenbaum K. Middle ear disease in childhood achondroplasia. *Ear Nose Throat J*. 1991, 70:305-308.
11. Kopits SE. Ortopedic aspects of achondroplasia in children. *Basis Life Sci*. 1988, 48:189-197.
12. Pyeritz RE, SAck GH, Udvarhelyi. Thoracolumbar laminectomy in achondroplasia: long term results in 22 patients. *Am J Med Genet*. 1987, 28:433-444.
13. Berkowitz ID, Raja SN, Bender KS, Kopits SE. Dwarfs: pathophysiology and anesthetic implications. *Anesthesiology*. 1990, 73:739-759.
14. Allanson JE, Hall JG. Obstetric and gynaecologic problems in women with chondrodystrophies. *Obstet Gynecol*. 1986, 67:74-78.
15. Instrumento de Evaluación de Calidad de Vida de la Organización Mundial de la Salud. WHO-QOL-100 (*World Health Organization Quality of Life, WHOQOL-100*). 1997.
16. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick D. Measuring Health-Related Quality of Life. *Annals of Internal Medicine*. vol. 118 (8): 622-629. 1993.
17. Testa M. Current Concepts: Assessment of Quality-of-Life Outcomes. *N Engl J Med*. Volume 334 (13). March 28, 835-840. 1.
18. Patrick D, Erickson P. What constitute quality of life? Concepts and dimensions. *Clin Nutr*. 1988; 7: 53-63.
19. Patrick D, Erickson P. Health Policy, Quality of Life: Health Care Evaluation and Resource Allocation. *Oxford University Press*. New York. 1993.
20. Badía X, Lizán, L. Estudios de Calidad de Vida. *En: Martín Zurro A, Cano Pérez FJ, editores. Atención Primaria. Conceptos, organización y práctica clínica*. Madrid: *Elsevier España ediciones*, 2003: 250-261.
21. Angermeyer MC, Killian R. Modelos teóricos de Calidad de Vida en trastornos mentales. *En: Katschnig H, Freeman H, Sartorius N. Calidad de vida en los trastornos mentales*, 19-29. *Masson*, Barcelona. 2000.
22. WHOQOL Group. The World Health Organization WHOQOL-100: test of the Universality of Quality of Life in Fifteen Different Cultural Groups Worldwide. 1.997.
23. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de resultados clínicos. *Medicina Clínica*. (Barcelona 1995), 104: 771-6.
24. Myers C, Wilks D. Comparison of EuroQol EQ-5D and SF-36 in patients with chronic fatigue syndrome. *Qual Life Res*. 1999; 8:9-16.
25. Dorman P, Slattery J, Farrell B, Dennis M, Sandercock P. Quality comparison of the reliability os health status assessments with the EuroQol and SF.36 questionnaires after stroke. *Stroke*. 1988; 29:63-8.
26. Picavet HS, Hoeyman N. Calidad de Vida Relacionada con la Salud en Múltiples Enfermedades Musculoesqueléticas: SF-36 y EQ-5D en el Estudio DMC3. Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC); 2002.
27. Delgado-Mendilívar JM, Cadenas-Díaz JC, Fernández-Torrico JM, Navarro-Mascarell G, Izquierdo G. Estudio de la calidad de vida en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología n° 41 (5): 257-262*. 2005.
28. Herdman H, Badía X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten Primaria*. 15 de octubre 2001. 28 (6): 425-429.
29. Calidad de vida en pacientes con enfermedades raras en Extremadura. García Bazaga, MA., Antonaya Rojas, C, Ramos Aceitero, JM. Dirección General de Salud Pública. Servicio Extremeño de Salud. Consejería de Sanidad y Dependencia. Junta de Extremadura. 2009. Badajoz (España).

30. Gollust, SE, Thompson, RE, Gooding, HC, Biesecker, B.B. Living With Achondroplasia in an Average-Sized World: An Assessment of Quality of Life. *American Journal of Medical Genetics*. 2003, 120A:447-458.
31. Gollust, SE, Thompson, RE, Gooding, HC, Biesecker, BB. Living With Achondroplasia: attitudes towards population screening and correlation with quality of life. *Prenat Diagn*. 2003; 23: 1003-1008.
32. Apajasalo, M, Sintonen, H, Kaitila, I. Health-related quality of life of patients with genetic skeletal dysplasias. *Eur J Pediatr*. (1998) 157: 114-121.
33. Ho NC, Guarnieri, M, Brant, LJ, Park, SS, Sun, B North, M *et al*. Living With Achondroplasia: Quality of Life Evaluation Following Cervico-Medullary Decompression. *American Journal of Medical Genetics*. 131A:163-167 (2004).
34. Encuesta Salud 2005. Ramos-Aceitero JM, García-Ramos P, Álvarez-Díaz M, Martínez-Sánchez JM, Fernández-Valle P, Anes Y. Mérida. Dirección General de Consumo y Salud Comunitaria. Consejería de Sanidad y Consumo. Junta de Extremadura; 2006.