

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina



Programa de Doctorado: Biomedicina, Investigación Traslacional y
Nuevas Tecnologías en Salud. *Málaga, 2022*

Tesis Doctoral

**Impacto del alargamiento de extremidades en la antropometría,
funcionalidad, composición corporal, perfil metabólico y calidad de
vida en población pediátrica y adolescente con acondroplasia**

Memoria para optar al título de doctor por la Universidad de Málaga
presentada por:

Antonio Leiva Gea.


Tutor y Director

D. Francisco José Tinahones Madueño.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Antonio Luis Leiva Gea

 <https://orcid.org/0000-0002-9286-2796>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Escuela de Doctorado

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña ANTONIO LEIVA GEA

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: IMPACTO DEL ALARGAMIENTO DE EXTREMIDADES EN LA ANTROPOMETRÍA, FUNCIONALIDAD, COMPOSICIÓN CORPORAL, PERFIL METABÓLICO Y CALIDAD DE VIDA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA Y ADOLESCENTE CON ACONDROPLASIA.

Realizada bajo la tutorización de D. FRANCISCO J. TINAHONES MADUEÑO y dirección de D. FRANCISCO J. TINAHONES MADUEÑO (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 11 de NOVIEMBRE de 2021



EFQM AENOR



Edificio Pabellón de Gobierno. Campus El Ejido.
29071
Tel.: 952 13 10 28 / 952 13 14 61 / 952 13 71 10
E-mail: doctorado@uma.es





Fdo.:

DOCTORANDO:

ANTONIO LEIVA GEA

TUTOR Y DIRECTOR:

D. FRANCISCO J. TINAHONES MADUEÑO



D. Francisco José Tinahones Madueño,

Catedrático de Medicina en la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

CERTIFICA que D. Antonio Leiva Gea

ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: ***“Impacto del alargamiento de miembros inferiores y superiores en la antropometría, funcionalidad, composición corporal, perfil metabólico y calidad de vida en población pediátrica y adolescente con acondroplasia”***, que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en

Málaga a 09 de Diciembre dos mil veintiuno.

Francisco José Tinahones Madueño,

Director y Tutor de Tesis

ABREVIATURAS

ACEMs	Achondroplasia Child Experience Measures
ACH	Acondroplasia
AF	Ángulo de Fase
ALP	Fosfatasa alcalina
APLES	Achondroplasia Personal Life Experience Scale
B CTX	Cross-link forming site with collagen: C-terminal telopeptide
BCM	Masa celular activa (bone cells mass)
Bhi	Índice de consolidación ósea (bone healing index)
BIA	Bioimpedancia eléctrica
Ca	Calcio
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CIOMS	Consejo de Organizaciones Internacionales de las ciencias Médica
cm	Centímetros
CNP	péptido natriurético tipo C
CP	Componente Principal
CSPA	Ángulo de fase estandarizado
DASH	Disabilities of the arm, shoulder and hand
dl	decilitros
ECW	Extracelular water (agua extracelular)
FGFR3	fibroblast growth factor receptor 3
FFM	Masa magra (free fat mass)
FFMI	Índice de masa magra corregida por altura)
FM	Masa grasa (fat mass)
FMI	Índice de masa grasa corregida por altura
G	Gramos
GH	hormona de crecimiento
HDL	Lipoproteína de alta intensidad (high density lipoprotein)
HrQoL	Health related Quality of Life

ICF	Clasificación Internacional sobre Funcionalidad, Discapacidad y Salud
ICW	Intracelular water (agua intracelular)
IMC	Índice de masa corporal
HOMA-IR	Índice de resistencia a la insulina
JLCA	Ángulo de convergencia articular (<i>Joint line convergence angle</i>)
Kg	Kilogramos
L	Litros
Ll	Longitud miembros inferiores (“leg length”)
LDL	Lipoproteína de baja intensidad (<i>low density lipoprotein</i>)
LPA	Little people of America
m	Metros
MAD	Mechanical axial deviation
mGES	modified Gait Efficacy Scale
ml	mililitros
mLDFA	Ángulo mecánico lateral distal femoral (mechanical lateral distal femoral angle)
mLDTA	Ángulo mecánico lateral distal tibial (mechanical lateral distal tibial angle)
mLPFA	Ángulo mecánico lateral proximal femoral (mechanical lateral proximal femoral angle)
mm	Milímetros
MMII	Miembros inferiores
mMPTA	Ángulo mecánico medial proximal tibial (mechanical medial proximal tibial angle)
MMSS	Miembros superiores
n	Número de pacientes.
ng	Nanogramos
ObsRO	Observer Reported Outcome
P	Fósforo

P1NP	Procollagen type 1 N-terminal propeptide
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PCA	Análisis de Componentes Principales
PRO	Patients Reported Outcomes
QoL	Quality of Life
QoLISSY	Quality of Life In Short Stature Youth
R	Resistencia
s1	stage 1 - procedimiento 1 = alargamiento miembros inferiores
s2	stage 2 - procedimiento 2 = alargamiento miembros superiores
s3	stage 3 - procedimiento 3 = alargamiento miembros inferiores
S0	Grupo S0
S1	Grupo S1
S2	Grupo S2
SEFWT	Tiempo de fijación externa por procedimiento
SDS	Desviación estándar
Shi	Índice de consolidación por procedimiento
SDS	Desviaciones estándar
SVA	Eje vertical sagital
Tb	Talla bipedestación
TBW	Total body water (agua corporal total)
Ts	Talla sedestación
WeeFIM	Functional Independence Measure for Children
Xc	Reactancia
Z	Impedancia

ÍNDICE

RESUMEN	12
1. INTRODUCCIÓN.	14
1.1 Manifestaciones ortopédicas e implicación antropométrica.	15
1.2 Manifestaciones clínicas no ortopédicas	18
1.2.1 Obesidad, composición corporal e implicaciones metabólicas.	18
1.3 Funcionalidad, discapacidad y salud.	20
1.4 HrQoL relacionada con variables ortopédicas y antropométricas.	24
1.5 Acondroplasia y posibilidades terapéuticas.	25
1.5.1 Tratamiento médico.	25
1.5.2 Tratamiento quirúrgico.	26
1.6 Alargamiento de extremidades y HrQoL.	29
1.7 Justificación clínica.	30
1.8. Hipótesis y Objetivos	32
1.8.1 Hipótesis de trabajo	32
1.8.2 Objetivos	32
2. MATERIAL Y MÉTODOS.	34
2.1 Población de estudio.	34
2.2 Diseño del estudio.	35
2.2.1 Primera fase o estudio 1.	35
2.2.1 Segunda fase o estudio 2.	38
2.3. Intervención quirúrgica.	40
2.3.1 Técnica quirúrgica.	40
2.3.1.1 Primer tiempo o procedimiento 1 (s1).	41
Alargamiento simultáneo y bilateral de miembros inferiores (fémur y tibia).	41
2.3.1.2 Segundo tiempo o procedimiento 2 (s2).	45
Alargamiento bilateral de miembros superiores (húmeros).	45
2.3.2 Seguimiento postquirúrgico.	47
2.4. Variables	51
2.4.1 Variables demográficas y antecedentes.	51
2.4.2 Variables antropométricas.	51

2.4.3 Variables relacionadas con el rango de movilidad articular.	56
2.4.4 Variables radiológicas.	57
2.4.5 Variables relaciones con los procedimientos quirúrgicos (s1 y s2).	59
2.4.6 Variables relacionadas con HrQoL. Funcionalidad y calidad de vida.	62
2.4.7 Variables relacionadas con la composición corporal. Bioimpedancia eléctrica.	65
2.4.8 Variables relacionadas con el perfil metabólico.	66
2.5 Estadística.	68
3. RESULTADOS.	71
3.1 Análisis de resultados de la primera fase o estudio 1. Estudio observacional analítico de cohortes con dos grupos incluidos en el protocolo de alargamiento (S1 y S2).	72
3.1.1 Análisis descriptivo de variables demográficas y antropométrica (altura).	72
3.1.2 Análisis del impacto de los procedimientos en las variables antropométricas.	74
3.1.3 Análisis del impacto de los procedimientos en las variables radiológicas.	79
3.1.4 Análisis de los procedimientos s1 y s2.	84
3.1.4 Análisis descriptivo de las dificultades en los procedimientos s1 y s2.	86
3.2 Análisis de resultados de la segunda fase o estudio 2: Estudio observacional descriptivo transversal con tres grupos de población acondroplásica (S0, S1 y S2).	90
3.2.1 Análisis de variables demográficas, antropométricas y de proporcionalidad.	94
3.2.2 Análisis de variables radiológicas.	99
3.2.3 Análisis de variables de HrQoL, calidad de vida y funcionalidad.	101
3.2.4 Análisis de la composición corporal. Bioimpedancia eléctrica.	111
3.2.5 Análisis del perfil metabólico.	114
3.2.6 Análisis multivariante.	116
3.2.6.1 Análisis multivariante exploratorio.	116
Análisis de Componentes Principales (PCA), clustering y heatmap.	116
3.2.6.2 Correlación de la antropometría con la funcionalidad y calidad de vida.	121
3.2.6.3 Correlación de la proporción corporal con la calidad de vida (HrQoL), autoestima y psicosocial.	125
3.2.6.4 Correlación de la antropometría con la composición corporal y perfil metabólico.	129
4. DISCUSIÓN.	133
4.1. Alargamiento de extremidades y Acondroplasia.	133
4.1.1 Indicación de cirugía de alargamiento.	133

4.1.2 Edad de inicio.	135
4.1.3. Estrategia quirúrgica y protocolo.	135
4.1.4. Antropometría, desaxación, proporcionalidad corporal y alargamiento.	138
4.1.4.1 Desaxación de miembros inferiores, raquis y alargamiento.	139
4.1.4.2 Antropometría y alargamiento.	141
4.1.4.3 Proporcionalidad corporal y alargamiento.	144
4.1.5. Variables quirúrgicas.	145
4.1.5.1 Dificultades.	149
4.2. Asociación entre cirugía de alargamiento, funcionalidad y HrQoL.	157
4.3 Asociación entre alargamiento, obesidad, composición corporal y metabolismo.	163
4.4 Limitaciones.	171
<u>5. CONCLUSIONES.</u>	<u>174</u>
<u>6. BIBLIOGRAFÍA.</u>	<u>176</u>
<u>7. ANEXOS.</u>	<u>195</u>
7.1 Anexo 1. Medicación Restringida.	195
7.2 Anexo 2. Evaluación del Comité de Evaluación del Comité de Ética.	196
7.3 Anexo 3. Cuaderno de trabajo PRO para niños y niñas.	197
7.3.1 Anexo 3A. APLES C (Achondroplasia Personal Life Experience Scale), versión (35 ítems) para niños.	199 199
7.3.2 Anexo 3B. QoLISSY C (Quality of Life In Short Stature Youth), versión para niños.	203 203
7.3.3 Anexo 3C. PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory™), versión para niños de 8 a 12 años y 13 a 18 años.	209 209
7.3.4 Anexo 3D. EQ-5D-Y modificado para población pediátrica y adolescente.	213
7.3.5 Anexo 3E. WeeFIM (Functional Independence Measure for Children).	215
7.3.6 Anexo 3F. mGES (modified Gait Efficacy Scale).	216
7.4 Anexo 4. Cuaderno de trabajo PRO para padres y madres.	217
7.4.1 Anexo 4A. APLES P (Achondroplasia Personal Life Experience Scale), versión (35 ítems) para padres.	219 219
7.4.2 Anexo 4B. QoLISSY P (Quality of Life In Short Stature Youth), versión para padres.	223 223
7.4.3 Anexo 4C. PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory™),	230

versión para padres de niños de 8 a 12 años y 13 a 18 años.	230
7.4.4 Anexo 4D. EQ-5D-Y Proxy para padres.	234
7.5 Publicación aval y publicaciones relacionadas con la temática doctoral.	236
7.5.1 Bloemeke, J., Sommer, R., Witt, S., Bullinger, M., Nordon, C., Badia, F. J., ... Leiva-Gea, A., ... Quitmann, J. (2019). Cross-cultural selection and validation of instruments to assess patient-reported outcomes in children and adolescents with achondroplasia. <i>Quality of Life Research</i> , (0123456789). https://doi.org/10.1007/s11136-019-02210-z .	236
7.5.2 Leiva-Gea, A., Delgado-Rufino, F. B., Queipo-de-Llano, A., Mariscal-Lara, J., Lombardo-Torre, M., & Luna-González, F. (2020). Staged upper and lower limb lengthening performing bilateral simultaneous surgery of the femur and tibia in achondroplastic patients. <i>Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery</i> . https://doi.org/10.1007/s00402-020-03360-3 .	237
7.5.3 Savarirayan, R., Tofts, L., Irving, M., Wilcox, W., Bacino, C. A., Hoover-Fong, J., ... Leiva-Gea, A., ... Day, J. (2020). Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. In <i>The Lancet</i> (Vol. 396). https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31541-5 .	238
7.5.4 Savarirayan, R., Tofts, L., Irving, M., Wilcox, W. R., Bacino, C. A., Hoover-fong, J., ... Leiva-Gea, A., ... Charrow, J. (2021). Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia : 2-year results from an open-label , phase 3 extension study. <i>GENETICS in MEDICINE</i> . https://doi.org/10.1038/s41436-021-01287-7 .	239
7.5.5 Savarirayan, R., Baratela, W. A. R., Betts, J., ... Leiva-Gea, A., ... Martin, K. (2021). International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. <i>Nat Rev Endocrinol</i> . https://doi.org/10.1038/s41574-021-00595-x .	240
8. AGRADECIMIENTOS.	241

RESUMEN

Introducción. La acondroplasia, displasia esquelética más frecuente, es causada por una mutación en el gen que codifica el receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3 (FGFR3). Dicha situación provoca una alteración en la osificación endocranal, asociando diferentes comorbilidades entre las que se destacan las alteraciones ortopédicas (talla baja desproporcionada y genu varo), neurológicas, respiratorias y metabólicas, las cuales afectan a la funcionalidad y calidad de vida (HrQoL) de dichos pacientes. La ausencia de un tratamiento médico eficaz hasta hace poco tiempo, y a la espera de resultados a largo plazo de las terapias médicas actualmente autorizadas, y aquellas en fase de investigación, hacía y hace del alargamiento quirúrgico y corrección de desaxaciones una opción terapéutica posible en esta población con el objetivo de incrementar la longitud de miembros inferiores y superiores, y así mejorar los parámetros antropométricos característicos de dicha condición. Para ello, se propone un protocolo de alargamiento estratificado en un primer procedimiento de alargamiento simultáneo y bilateral de miembros inferiores (*s1*) y un segundo tiempo de alargamiento bilateral de húmeros (*s2*).

Objetivo. Analizar el impacto del alargamiento de miembros inferiores y superiores en la antropometría, funcionalidad, composición corporal, perfil metabólico y calidad de vida en población pediátrica y adolescente con acondroplasia.

Material y Métodos. Población acondroplásica infantil y adolescente con una talla en bipedestación inferior al percentil 50, según las curvas de crecimiento estándar para población acondroplásica, en la que se propone la inclusión en el protocolo de alargamiento. Se realiza un doble diseño.

1. Primera fase o estudio observacional analítico, longitudinal, ambispectivo de cohortes con dos grupos incluidos en el protocolo de alargamiento (grupo S1 en el que se realiza el procedimiento *s1*; y el grupo S2 en el que se realiza los procedimientos *s1* y *s2*). Se recogen variables quirúrgicas propias del proceso, variables antropométricas, de proporcionalidad corporal y radiológicas, y se analizan antes y después de los procedimientos y entre los dos grupos al final de los mismos.

2. Segunda fase o estudio observacional descriptivo, transversal o de corte con tres grupos de población acondroplásica entre 12 y 16 años (grupo S0 en el que no se realiza cirugía de alargamiento; grupos S1 y S2 hacen referencia a los grupos del diseño previo, al año de la

cirugía). Se recogen y analizan entre los tres grupos variables antropométricas, de proporcionalidad corporal, radiológicas, calidad de vida, funcionalidad, composición corporal y metabólicas.

Resultados. En el primer estudio se incluyen 20 pacientes en el protocolo de alargamiento, de los cuales 10 completan *s1* (grupo S1) y 10 finalizan *s1* y *s2* (grupo S2). Atendiendo a variables antropométricas se destaca en ambos grupos un incremento en la altura en cm y SDS ($p < 0.05$) pasando de -5.8 (0.9) a -4.6 (0.6) y -5.5 (1) a -4.5 (0.7) SDS en los grupos S1 y S2 respectivamente, según las tablas de referencia para población no acondroplásica del CDC, y una mejora en la proporcionalidad corporal al relacionar el perímetro cefálico y la altura. Además, en el grupo S2 se observa un incremento de la brazada ($p < 0.05$), pasando de 99.7 (3) cm a 123 (3.9) cm en varones y de 100.3 (6.2) a 122.3 (7.1) en mujeres, y un descenso del IMC ($p < 0.05$). Atendiendo a variables radiológicas, se destaca una mejora en la alineación de miembros inferiores y un descenso de la lordosis lumbar de ambos grupos.

En el segundo estudio se incluye un total de 30 pacientes entre 12 y 16 años, los cuales constituyen 3 grupos. Los grupos S1 y S2 del estudio previo tras la finalización de los procedimientos quirúrgicos, y 10 pacientes sin alargamiento (grupo S0). Los grupos de población acondroplásica incluidos en el protocolo de alargamiento mantienen una mejora en variables antropométricas, de proporcionalidad corporal y relacionadas con la calidad de vida y salud (HrQoL), así como un descenso en variables como el IMC y el perímetro de cintura. Se establece una asociación positiva entre la antropometría y todas las variables de calidad de vida y salud, entre las que se destaca el dominio físico/funcional y emocional/autoestima. En relación con la composición corporal y los parámetros bioeléctricos existen diferencias entre población acondroplásica y no acondroplásica. El protocolo de alargamiento se asocia con una modificación de dichos parámetros permitiendo una aproximación a los valores de población no acondroplásica. En relación con el perfil metabólico no se objetiva una modificación tras el proceso de alargamiento.

Conclusiones. A pesar de la complejidad y las complicaciones relacionadas con el protocolo de alargamiento, dicho procedimiento permite una mejora en variables antropométricas entre las que se destaca la altura, la proporción corporal, la brazada y el IMC. Dichas variables se relacionan positivamente con la calidad de vida y funcionalidad (HrQoL).

1. **INTRODUCCIÓN.**

La acondroplasia, es la forma de displasia esquelética con talla baja desproporcionada más común (Horton et al., 2007). Está presente en 250.000 personas en todo el mundo (Ireland et al., 2014), con una incidencia estimada de 1 por cada 22.000 recién nacidos (Foreman et al., 2020) y una prevalencia de 3,72 por 100.000 nacimientos en Europa (Coi et al., 2019) y 4,6 casos por 100.000 nacimientos en el mundo (Foreman et al., 2020).

Hace referencia a una displasia autosómica dominante (Murdoch et al., 1970) con penetrancia completa, causada por una mutación de novo en el 80% de los casos, siendo la edad paterna por encima de los 35 años el factor con mayor riesgo relativo (Coi et al., 2019). Dicha mutación se produce en el gen que codifica el receptor del factor de crecimiento fibroblástico tipo 3 (FGFR3) (Rousseau et al., 1994), localizado en la región distal del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3) (Velinov et al., 1994). En el 95% de los casos, dicha mutación se debe a una sustitución de aminoácidos (G380R) en el dominio transmembrana del receptor FGFR3, traducándose en una ganancia de función por parte del receptor (Horton et al., 2007; Shiang et al., 1994). El resto de casos, menos frecuentes, se deben a otras sustituciones de aminoácidos en el mismo receptor entre las que destaca Gly375Cys (Superti-Furga et al., 1995).

Dicho receptor, expresado predominantemente en la región fisaria, actúa como regulador negativo de la osificación endondral (Deng et al., 1996) inhibiendo la proliferación y diferenciación de los condrocitos en la placa crecimiento (L'Hote et al., 2005; Rousseau et al., 1994). La dimerización y activación del receptor FGFR3 es ligando dependiente (Monsonego-Ornan et al., 2000), y la estilización del complejo ligando/receptor afecta a la señal intracelular. Las células que expresan dicho receptor no son reemplazadas por matriz ósea mineralizada, impidiendo el crecimiento en longitud de huesos con osificación endondral (García et al., 2013), siendo ésta la causa directa o indirecta de la mayor parte de las manifestaciones clínicas presentes en la acondroplasia. Dicho receptor puede verse alterado por otras mutaciones que engloban un espectro de alteraciones entre las que se destacan la acondroplasia, la hipocondroplasia, acondroplasia severa con desarrollo tardío y la displasia tanatofórica (Horton et al., 2002).

Numerosas investigaciones sugieren que el FGFR3 es expresado en tejidos diferentes al esquelético, entre los que se destacan el tracto gastrointestinal, los islotes pancreáticos de Langerhans, células esteroideogénicas de la corteza suprarrenal, las células de Schwann de los

ganglios simpáticos y el sistema nervioso central del adulto, mayormente en las células gliales (Claus et al., 2001; Hughes 1997; Vidrich et al., 2004). Estas observaciones sugieren que la actividad del FGFR3 puede contribuir a las manifestaciones extraesqueléticas características en población acondroplásica. Sin embargo, y a pesar de estos hallazgos, excepto en tumores donde existe un exceso de señal del FGFR3, se conoce poco sobre la función del FGFR3 en los diferentes tejidos extraesqueléticos especialmente en población adulta (Horton et al., 2007).

1.1 Manifestaciones ortopédicas e implicación antropométrica.

La inhibición en la osificación endondral, derivada de la ganancia de función del receptor FGFR3, produce una afectación en el crecimiento lineal óseo de la mayor parte del esqueleto, provocando manifestaciones clínicas ortopédicas características en población acondroplásica. Dichas manifestaciones tienen implicaciones antropométricas propias en esta población. Manteniendo la talla baja desproporcionada como la manifestación clínica más característica, se describen otras manifestaciones ortopédicas y su implicación antropométrica.

- **Acortamiento rizomélico de la extremidad inferior.** Implica un acortamiento de ambos segmentos inferiores (femoral y tibial); siendo el segmento proximal de la extremidad (fémur) desproporcionadamente más corto que el segmento distal (tibia) (Laederich et al., 2010; Nehme et al., 1976). Sin embargo, la afectación rizomélica ha sido discutida en estudios actuales, considerando radiológicamente un acortamiento mesomélico de la extremidad inferior (Shelmerdine et al., 2016). En todo caso, independientemente del tipo de acortamiento (rizomélico versus mesomélico), la longitud de miembros inferiores a los dos años de edad es casi 14 cm más corta al compararla con población no acondroplásica (Dangour et al., 2002). En población acondroplásica adulta (18 años) alcanza una diferencia de casi 40 cm menos (- 39.5 cm y - 35.5 cm en hombres y mujeres respectivamente) respecto a población no acondroplásica, con una longitud de miembros inferiores media de 45.3 cm (rango entre 39.9 y 50.6) y 41.2 cm (rango entre 35.6 y 46.8) en hombres y mujeres respectivamente a los 20 años de edad (Merker et al., 2018).

- **Talla en sedestación.** Implica la altura obtenida en sedestación desde la coronilla hasta el cóccix en posición erguida, teniendo en cuenta principalmente el tronco y la cabeza. En contraste con la longitud de miembros inferiores, se encuentra una talla en sedestación similar a la de población no acondroplásica (del Pino M et al., 2018). En población acondroplásica adulta (18

años) alcanza una diferencia de - 6.2 cm y - 3.9 cm en hombres y mujeres respectivamente al compararlo con población no acondroplásica, con una talla en sedestación media de 87.2 cm (rango entre 80.7 y 93.7) y 83.5 cm (rango entre 78.1 y 88.9) en hombres y mujeres respectivamente a los 20 años de edad (Merker et al., 2018).

- **Talla en bipedestación.** El acortamiento de miembros inferiores es la variable que se relaciona directamente con la talla en bipedestación en población acondroplásica. Aunque la altura al nacimiento puede ser similar al compararla con población no acondroplásica (Hoover-Fong et al., 2017), la talla final media esperada en población acondroplásica es de 130 cm (con rango de 120 cm a 145 cm) en varones adultos y 125 cm (con rango de 115 cm a 137 cm) en mujeres adultas de acuerdo a las tablas de crecimiento específicas (Hoover-Fong et al., 2017; Horton et al., 1978; Merker et al., 2018; Neumeyer et al., 2020). Dicha talla implica un altura media entre -6 y -7 SDS por debajo de la media respecto a la talla de población no acondroplásica (del Pino M et al., 2018).

- **Acortamiento rizomélico de la extremidad superior.** Implica un acortamiento de ambos segmentos superiores (húmero y antebrazo); siendo el segmento proximal de la extremidad (húmero) desproporcionadamente más corto que el segmento distal (antebrazo) (Laederich et al., 2010; Nehme et al., 1976). Dicha terminología ha sido corroborada radiológicamente en estudios actuales a diferencia de la extremidad inferior (Shelmerdine et al., 2016). Este acortamiento se relaciona directamente con la brazada, alcanzando en población acondroplásica adulta (18 años) una diferencia de - 64.5 cm y - 63.4 cm en hombres y mujeres respectivamente respecto a población no acondroplásica, con una brazada media de 121.7 cm (rango entre 106.8 y 136.7) y 110.2 cm (rango entre 95.2 y 125.3) en hombres y mujeres respectivamente a los 20 años de edad con un rango de movilidad menor al 35/37% (Merker et al., 2018).

- **Alteración en la proporción corporal.** La proporción corporal y la relación entre el tronco, las extremidades y el perímetro cefálico sufre grandes cambios desde el nacimiento hasta la edad adulta en población acondroplásica (Merker et al., 2018). Dicha alteración en la proporcionalidad se debe a tres factores: el acortamiento de la extremidad superior e inferior, una talla en sedestación (longitud del tronco y cabeza) similar a población no acondroplásica (del Pino M et al., 2018) y la macrocefalia (Horton et al., 1978). La macrocefalia, debida al abombamiento frontal y parietal (Pauli, 2019), se caracteriza por un perímetro cefálico de 59,8 (1.9) cm para varones y 58.2 (2) cm para mujeres en población acondroplásica adulta (Merker et al., 2018),

alcanzando alrededor del 90% del perímetro cefálico a los dos años edad. Al relacionar el perímetro cefálico con la talla en bipedestación (del Pino et al., 2017), se evidencia una alteración en la proporción de esta población respecto a población no acondroplásica. Al relacionar la talla en sedestación y la talla en bipedestación (talla en sedestación / altura), la talla en sedestación constituye el 69% de la longitud total al nacimiento, el 54 % a los 7 años (Frederiks et al., 2005), se mantiene constante durante la etapa prepuberal y se incrementa durante la etapa puberal debido al crecimiento vertebral, encontrando una relación del 66% para hombres y 67% para mujeres comparado con el 51.6 versus 52.5% en población no acondroplásica. (Merker et al., 2018). Al relacionar la brazada y la talla en bipedestación (brazada - talla en bipedestación) encontramos valores negativos para población acondroplásica (-10,6 cm y - 14,2 cm) y positivos para población no acondroplásica (4,1 y 1,5 cm) para hombres y mujeres respectivamente (Merker et al., 2018).

- **Desaxación de miembros inferiores (genu varum).** La deformidad de miembros inferiores, en concreto, la desviación en varo de la tibia es frecuente en población acondroplásica infantil, afectando al 40-70% de los pacientes (Ain et al., 2006; Hunter et al., 1998). Su etiología se mantiene controvertida, siendo compleja y multifactorial (Ain et al., 2006), caracterizándose por una alteración tridimensional y dinámica alrededor de la rodilla y tibia, simétrica o asimétrica, y que se asocia a rotación tibial interna y recurvatum (Brooks et al., 2016; Inan et al., 2006; Pauli 2019). Entre los factores que determinan dicha deformidad se han destacado el sobrecrecimiento del peroné (Ponseti, 1970), la laxitud de los ligamentos laterales y una verdadera deformidad tibial (Bailey 1970). En la deformidad en varo se distinguen dos situaciones según la edad de los pacientes, en población joven la desaxación se sitúa proximalmente, justo distal a la rodilla, mientras que en población adolescente la tendencia al varo se sitúa justo por encima del tobillo (Beals et al., 2005). Aunque una deformidad en varo de 15° o más puede estar relacionada con la artrosis en población no acondroplásica (Chapple et al., 2011), los resultados son contradictorios en población acondroplásica (Lee et al., 2007), no encontrando una asociación directa entre genu varo y artrosis. Incluso estudios recientes en experimentación animal han indicado que la mutación en FGRF-3 podría proteger frente al desarrollo de la artrosis (Okura et al., 2018; Tang et al., 2016). Por otro lado, dicha deformidad en varo del miembro inferior puede desencadenar síntomas entre los que se incluye el dolor mecánico y la limitación en la marcha y otras actividades físicas (Kopits, 1980), provocando que casi 1/4 de los pacientes pudieran requerir cirugía relacionada con esta posible deformidad sintomática (Kopits, 1988).

1.2 Manifestaciones clínicas no ortopédicas

Además de las manifestaciones clínico ortopédicas con implicaciones antropométricas características de esta población, se destacan otras manifestaciones clínicas que varían según la edad. Recientemente, se han expuesto dichas comorbilidades atendiendo a los diferentes grupos etarios con el objetivo de realizar una aproximación del impacto de la Acondroplasia a lo largo de la vida del individuo (Hoover-Fong et al., 2021). De esta manera, en el primer año de vida se destaca el retraso en el desarrollo motor, hipotonía con debilidad, estenosis del foramen magno, compresión cervicomedular, ventriculomegalia, otitis media, déficit auditivo, obstrucción en la vía área superior, apneas del sueño y un aumento en el riesgo de muerte súbita en esta etapa (Hashmi et al., 2018), encontrando una mortalidad perinatal del 0.06 por 100.000 nacimientos y un riesgo asociado de anomalías congénitas mayores del 10% en mutaciones de novo y un 20% en casos familiares (Coi et al., 2019).

Sin embargo, la mayor parte de las manifestaciones clínicas se pueden presentar en la infancia y mantenerse hasta la edad adulta con diferente prevalencia. Desde el punto de vista neuroanatómico pueden aparecer diferentes riesgos entre los que se encuentran la hidrocefalia, hematomas subdurales y convulsiones (Pauli, 2019). En el raquis, se encuentra una cifosis característica en niños en la unión toracolumbar que suele resolverse con la bipedestación, pero que puede establecerse de manera fija en el 10-15% de la población acondroplásica adulta (Borkhuu et al., 2009). También se destaca la hiperlordosis lumbar y la estenosis del canal lumbar presente en el 20% a los 20 años y en el 80% en la sexta década de la vida (Hunter et al., 1998). Desde el punto de vista respiratorio, se encuentra tanto una apnea de carácter central como restrictiva, siendo la prevalencia de la apnea obstructiva del sueño mayor que en población no acondroplásica (Tenconi et al., 2017). Desde el punto de vista otorrinolaringológico se destaca una alteración en el oído medio, derivada de la orientación y tamaño de la trompa de Eustaquio, que afecta al 50-70% de la población acondroplásica (Collins et al., 2007). Esta alteración puede provocar otitis de repetición y pérdida auditiva que afecte al 37% (55% y 25% en adultos y niños respectivamente) de la población acondroplásica (Tunkel et al., 2012), siendo relevante en niños en proceso de adquisición del lenguaje.

1.2.1 Obesidad, composición corporal e implicaciones metabólicas.

A parte de la alteración en el crecimiento lineal, también se encuentra alterado el crecimiento ponderal. En los primeros años de vida se pueden encontrar dificultades relacionadas con la alimentación debido a la taquipnea, el reflujo gastroesofágico y la hipotonía bucal, que junto con

un incremento en el trabajo respiratorio pueden favorecer un retraso en el crecimiento (Pauli, 2019). De hecho, la ganancia de peso durante el primer año de vida parece ser menor en esta población (Buratti et al., 2020). A pesar de estos hallazgos en la infancia, la obesidad parece ser más prevalente que en población no acondroplásica (Hecht et al., 1988), afectando al 50 % de la población durante la infancia, en la cual se destaca un índice androide/genoide mayor, sugiriendo una predisposición hacia una obesidad visceral/abdominal (Saint-Laurent et al., 2018). Atendiendo a estudios tanto en población acondroplásica como no acondroplásica, esta obesidad abdominal podría favorecer posibles complicaciones entre las que destacan la morbilidad y riesgo cardiovascular (Hecht et al., 1988; Horton et al., 2007), complicaciones metabólicas (Horton et al., 2007), problemas respiratorios como el síndrome de apnea obstructiva del sueño, enfermedad pulmonar restrictiva (Tasker et al., 1998; Trotter et al., 2005) y alteraciones musculoesqueléticas como la hiperlordosis lumbar y la estenosis de canal lumbar (Baujat et al., 2008). La morbilidad y mortalidad relacionada con el riesgo cardiovascular es mayor entre los 25 y 54 años en esta población (Hecht et al., 1987; Wynn et al., 2007), aumentando incluso en 10 veces entre los 25 y 35 años al compararlo con población no acondroplásica, con un descenso en la esperanza de vida de 10 años (Wynn et al., 2007). Diferentes series muestran una prevalencia de hasta el 75 % de obesidad en población adulta de acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMC) (Alade et al., 2013; Madsen et al., 2019; Merker et al., 2018; Saint-Laurent et al., 2018). Las razones de la alta prevalencia de obesidad se mantienen desconocidas (Hecht et al., 1988; Hoover-Fong et al., 2008; Paajanen et al., 2010), aunque parecen que tanto factores genéticos como los relacionados con el estilo de vida estarían implicados tanto en su prevalencia como en su conexión con el riesgo cardiovascular (Hecht et al., 1988; Saint-Laurent et al., 2018; Trenkwalder et al., 2015).

Sin embargo, aparecen dos puntos de controversia al relacionar obesidad y acondroplasia. Primero, se destaca la dificultad de encontrar una definición concreta de obesidad en esta población, debido a la dificultad en la interpretación de las medidas antropométricas en población de talla baja desproporcionada. Segundo, existen controversias en la relación entre obesidad y complicaciones metabólicas en población acondroplásica (Owen et al., 1990; Saint-Laurent et al., 2018), mientras que en población no acondroplásica se establece una relación directa entre la obesidad abdominal y las complicaciones metabólicas.

A pesar de estas dificultades, y teniendo en cuenta los datos evidenciados en población no acondroplásica, entendemos que períodos tempranos y prolongados de obesidad durante la

infancia podrían aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular y metabólica en la edad adulta (Kelsey et al., 2014), enfatizando en cómo la adiposidad troncal (androide) sería un factor de riesgo cardiovascular que favorece la resistencia insulínica en población no acondroplásica (Bennasar-Veny et al., 2013). Ante la dificultad de definir la obesidad y sus implicaciones metabólicas en población acondroplásica, así como la ausencia de evidencia que relacione el IMC, los riesgos cardiovasculares y la composición corporal, diferentes autores recomiendan un análisis integral de las variables metabólicas, composición corporal y su distribución para estudios futuros con el objeto de intervenir estas variables durante la infancia (Fredwall et al., 2020; Madsen et al., 2019).

Las manifestaciones clínicas y comorbilidades anteriormente desarrolladas, implican un abordaje multidisciplinar del paciente con acondroplasia desde antes del nacimiento hasta la edad adulta. Dicho enfoque requiere un seguimiento continuo destinado a la supervisión específica en torno a su salud. Con objeto de optimizar dicho seguimiento se han desarrollado diferentes guías y recomendaciones entre la que se destaca la realizada por la Academia Americana de Pediatría en 2005 (Trotter et al., 2005) recientemente actualizada (Hoover-Fong et al., 2021), la guía japonesa (Kubota et al., 2020), el primer Consenso Europeo (Daire et al., 2021) y el Consenso Internacional sobre el diagnóstico, abordaje multidisciplinar y manejo de los individuos con acondroplasia a lo largo de la vida (Savarirayan et al., 2021).

1.3 Funcionalidad, discapacidad y salud.

Teniendo en cuenta las características antropométricas y clínicas presentes en esta población infantil y adulta, así como las comorbilidades asociadas a la condición, es imprescindible interpretar sus implicaciones en la funcionalidad, discapacidad, salud y calidad de vida. Dichas variables, quedan recogidas de manera genérica en la Clasificación Internacional sobre Funcionalidad, Discapacidad y Salud (ICF) (WHO, 2001) desarrollada también para niños y adolescentes (ICF-CY) (WHO, 2007), con el objeto de establecer un marco de referencia en relación con la salud y los dominios relacionados con la misma. Dichos dominios son estratificados teniendo en cuenta la estructura y función corporal, y la actividad y participación. Así mismo, se deben interpretar dichos dominios teniendo en cuenta los factores ambientales y personales de cada individuo para determinar su situación en cuanto a salud se refiere.

Sin embargo, hasta el momento hay pocos estudios que interpreten la calidad de vida en población acondroplásica atendiendo a las referencias en funcionalidad, discapacidad y salud propias de la ICF. La literatura existente al respecto se centra casi en su totalidad en población acondroplásica adulta y utiliza herramientas que evalúan la calidad de vida de manera genérica (Alade et al., 2013; Dhiman et al., 2017; Gollust et al., 2003; Jennings et al., 2019; Lorne et al., 2020; Mahomed et al., 1998; Matsushita et al., 2019; Witt et al., 2019), sin atender a la percepción subjetiva de los pacientes sobre su propia salud en términos de bienestar y funcionalidad desde una perspectiva externa y del propio paciente (Health related Quality of Life, HrQoL). Este indicador construiría una visión multidimensional del bienestar que engloba el ámbito físico (limitaciones que se pueden experimentar en el día a día debido a la talla baja), social (observaciones, intimidación, provocación, aislamiento social, sentimientos de rechazo ...), emocional (sensación de diferencia, inseguridad, tristeza ...), mental y conductual (afrentamiento de vivencias con sentimientos y experiencias negativas debido a la talla baja) (Bullinger, 2002).

Al intentar relacionar acondroplasia y HrQoL, se destacan estudios en población adulta con talla baja por displasia esquelética (Dhiman et al., 2017; Jennings et al., 2019), población adulta acondroplásica (Alade et al., 2013; Gollust et al., 2003; Mahomed et al., 1998; Matsushita et al., 2019; Yonko et al., 2020) y población infantil acondroplásica (Witt et al., 2019). En todos ellos se refieren puntuaciones más bajas de HrQoL en relación con diferentes variables. Entre ellos se destaca el uso del instrumento genérico SF -36 (Short Form-36 Health Survey), detectando un descenso en HrQoL en población acondroplásica adulta conforme aumenta la edad (Mahomed et al., 1998). Dhiman et al. (2017), en población con displasia esquelética (189 pacientes, de los cuales 106 eran acondroplásicos), analiza el componente físico y mental, identificando diferentes variables relacionadas con puntuaciones bajas en los cuestionarios (sexo, edad, raza, educación, empleo). Las puntuaciones en componente mental y físico fueron menores a la media de población sin displasia esquelética, concluyendo que la población con displasia esquelética reportaban menor HrQoL (Dhiman et al., 2017). Gollust et al. (2003), destaca menor autoestima, menor índice de calidad de vida en los dominios de salud y funcional, social y económico, psicosocial, espiritual y familiar en población acondroplásica adulta (189 pacientes) al compararlo con familiares de primer grado de parentesco no acondroplásicos (136 pacientes) (Gollust et al., 2003). Alade et al. (2013), en 197 pacientes acondroplásicos, de los cuales 38 son niños (> a 10 años y < menor a 18 años), destaca una prevalencia del dolor en población

acondroplásica adulta del 64,1% (comparado con el 14,6-30,7% en población adulta americana no acondroplásica) perjudicando a la deambulación independiente y la función diaria. El 13 % de la población acondroplásica adulta fue categorizada como andadores con poca o nula capacidad funcional, aproximadamente el 10% no podían vestirse, bañarse o asearse independiente, y el 15% no podían cocinar, realizar tareas domésticas básicas o hacer la compra; sin embargo estas variables se veían mínimamente afectadas en población acondroplásica infantil/adolescente (Alade et al., 2013). Yonko et al. (2020) analiza el SF-36 y la prevalencia de patología psiquiátrica en población adulta acondroplásica y no acondroplásica, encontrando unas puntuaciones de 36.9 (14.8) y 50 (10) en el dominio físico respectivamente, 38.9 (15.14) y 50 (10) en el dominio mental respectivamente, así como un aumento en la prevalencia de patología psiquiátrica en población acondroplásica adulta (56%) respecto al 19,1% en población no acondroplásica, la cual se encuentra directamente relacionada con puntuaciones menores en ambos dominios (Yonko et al., 2020). Witt et al. (2019) expone el primer estudio que analiza la calidad de vida en población acondroplásica infantil, niños entre 8-14 años y padres de niños entre 4 y a 14 años, mediante el cuestionario Peds QL 4.0™, mostrando menor puntuación en calidad de vida en población acondroplásica tanto en niños como en padres en todos los dominios menos el emocional. Los padres de niños acondroplásicos mostraron puntuaciones bajas tanto en el dominio físico como el emocional relacionado posiblemente por la carga representada por el incremento de los requerimientos sanitarios necesarios en las enfermedades raras. De esta manera, concluye que dicha condición puede influenciar en la vida diaria del núcleo familiar debido a las adaptaciones que requieren las necesidades particulares de la población acondroplásica infantil (Witt et al., 2019).

Tras el análisis de la literatura, se interpreta de manera genérica un impacto negativo de la acondroplasia sobre variables relacionadas con la salud y la calidad de vida (HrQoL).

Sin embargo, encontramos que la mayoría de estudios carecen de herramientas específicas de análisis de HrQoL para población acondroplásica, pudiendo ser esta la causa por la que se detecta una falta de estudios relacionados con HrQoL y población acondroplásica infantil y adolescente (Bloemeke, 2015). Debido al carácter universal de la ICF, desde hace tiempo, se ha incrementado el uso de instrumentos específicos de cada condición que reflejen la HrQoL de manera más precisa considerados herramientas PRO (Patient Reported Outcomes) u ObsRO (Observer Reported Outcome), los cuales pretenden cuantificar los diferentes dominios sin interpretación externa (Patrick et al., 2007). Dichas herramientas son fundamentales para evaluar

específicamente HrQoL en población acondroplásica con el objetivo de entender los efectos sobre la salud de dicha condición desde la perspectiva del paciente, así como poder evaluar, en términos de HrQoL, el resultado de diferentes intervenciones. Estudios recientes se centran en el análisis de posibles herramientas específicas (PRO) para población acondroplásica infantil y adolescente. Se destacan trabajos referentes al cuestionario QoLISSY (*Quality of Life In Short Stature Youth*) como un instrumento eficaz para evaluar el bienestar de pacientes con displasia esquelética, recogiendo la inquietud de la población en términos de síntomas, efectos de tratamiento y retos específicos propios de la condición (Rohenkohl et al., 2014). Dicho cuestionario ha sido interpretado atendiendo a la ICF-CY, valorando que los datos obtenidos de dichos cuestionarios y trasladados a la ICF-CY pueden facilitar su extrapolación a la práctica clínica habitual (Sommer et al., 2014). Sin embargo, dicha herramienta, ha sido desarrollada para población con talla baja proporcionada, mientras que la población acondroplásica también experimenta dificultades físicas y psicosociales dependientes de la desproporción tronco-extremidad y entre extremidades (Gollust et al., 2003). En un esfuerzo por obtener instrumentos PRO específicos para población acondroplásica, y basado en la ICF-CY, surgen nuevas herramientas entre las que se destaca el cuestionario APLES (Achondroplasia Personal Life Experience Scale) (Bloemeke et al., 2015; Sommer et al., 2017). Con el objetivo de contrastar estos instrumentos PRO para población acondroplásica, hallazgos recientes destacan el cuestionario QoLISSY (*Quality of Life In Short Stature Youth*) como una herramienta específica, el PedsQL (*Pediatric Quality of Life Inventory*TM) como herramienta genérica, y la escala APLES (*Achondroplasia Personal Life Experience Scale*) como herramienta prometedora (Bloemeke et al., 2019).

El último trabajo al respecto, identifica una nueva herramienta con el objetivo de recoger cualitativamente las complicaciones o síntomas mayores presentes en población acondroplásica infantil, y el impacto de dichas comorbilidades en la funcionalidad, bienestar emocional y social, y necesidad de ayuda o medidas adaptativas. De esta manera, describe el uso de un modelo teórico preliminar ACEMs (Achondroplasia Child Experience Measures) en 36 padres de niños entre 2 y 12 años (Pfeiffer et al., 2020), identificando como las complicaciones (ACEM - Symptom) relacionadas con la acondroplasia, impactan (ACEM - Impact) negativamente en las actividades básicas de la vida diaria y escolar, en el bienestar social y emocional de los niños, y en los requerimientos adaptativos (Pfeiffer et al., 2021).

1.4 HrQoL relacionada con variables ortopédicas y antropométricas.

Aunque el diagnóstico de acondroplasia no debería de estar asociado intrínsecamente con menor HrQoL, ya que un factor predictor que influye en HrQoL es el nivel de autoestima de cada individuo y la penetrancia de la condición, se encuentran de manera general puntuaciones más bajas en las dimensiones física, psicosocial, emocional y familiar en población acondroplásica (Gollust et al., 2003). Este impacto negativo en HrQoL podría estar en relación, entre otras variables, con las características clínico ortopédicas características en población acondroplásica entre las que destaca el acortamiento de miembros inferiores y superiores, la talla baja, y la alteración en la proporción corporal y su relación con la imagen. Especialmente en niños y adolescentes la imagen corporal se correlaciona con HrQoL (Haraldstad et al., 2011).

Sin embargo, existe falta de información referente a la implicación de dichas variables en la calidad de vida en población acondroplásica. La mayor parte de investigaciones en este campo relacionan acondroplasia, calidad de vida y altura (talla en bipedestación). Estudios actuales, aunque con tamaño muestral pequeño y que engloban diferentes displasias, concluyen como la altura ejerce un impacto en la calidad de vida de niños con diferentes displasias esqueléticas, sugiriendo que la altura por sí sola es un factor condicionante de la calidad de vida (Lorne et al., 2020). En relación con esta idea, Matsushita et al. (2019) analizan diferentes dominios en población acondroplásica adulta sometida a alguna intervención (GH o cirugía de alargamiento), concluyendo una mejora en el dominio físico en pacientes con una talla final de más de 140 cm, encontrando a la vez una asociación fuerte entre los antecedentes de cirugía espinal y los dominios físico y mental. De esta manera, sugiere alguna estrategia de tratamiento durante la infancia, con el objetivo de alcanzar una talla final de 140 cm (Matsushita et al., 2019).

Sin embargo, y en contraste con esta idea, algunos estudios muestran cómo variables como la altura parecen menos importantes sobre la calidad de vida valorada por el propio paciente que la influencia de los factores psicosociales (Rohenkohl et al., 2015). Aunque la mayor parte de los pacientes acondroplásicos mantienen una capacidad cognitiva normal, permitiéndole desarrollar una vida independiente y normal (Baujat et al., 2008), la población acondroplásica pediátrica y adolescente mantiene retos en su vida social y emocional relacionados con sentimientos de negación, sobreprotección, rechazo o culpa, que pueden desembocar en una alteración de la autoestima y consecuente riesgo de patología depresiva, dependencia familiar y aislamiento social en la edad adulta (Gollust et al., 2003). A pesar de que dicha alteración psicosocial no está analizada en profundidad, y que la talla baja no se considera un factor predictor de disfunción

psicosocial, población acondroplásica infantil y adolescente parece experimentar un incremento de los factores estresantes psicosociales relacionados con la talla baja (Gollust et al., 2003; Nishimura et al., 2014).

Por ello, no sólo la talla en bipedestación debe de ser analizada como variable desenlace en la HrQoL, requiriendo un análisis más exhaustivo de las diferentes variables clínico ortopédicas y antropométricas características en población acondroplásica relacionadas con la salud, la calidad de vida y funcionalidad. Detectando dichas variables, y su influencia en HrQoL, sería posible interpretar cómo una actuación sobre las mismas, podría ejercer una influencia positiva o negativa sobre la calidad de vida y funcionalidad de parte de dicha población. Con este objetivo surgen diferentes alternativas médicas y quirúrgicas para población acondroplásica.

1.5 Acondroplasia y posibilidades terapéuticas.

1.5.1 Tratamiento médico.

El abordaje multidisciplinar actual en población acondroplásica pretende manejar los síntomas y las complicaciones derivadas de dicha condición. Para ser más efectivas, las nuevas terapias deben abordar la acondroplasia de forma global con el objeto de prevenir las manifestaciones clínicas propias, así como las complicaciones (Unger et al., 2017). La comprensión de la fisiopatología de dicha condición es fundamental no solo para corregir el crecimiento de los segmentos óseos afectados, sino para tratar de manera global todos los tejidos implicados en la misma.

Hasta hace poco tiempo no había un tratamiento específico en la supresión de señal del FGFR 3 (Unger et al., 2017), siendo el tratamiento con hormona de crecimiento (GH) el único tratamiento médico utilizado en dicha displasia en determinados países (Harada et al., 2017). Sin embargo, los efectos terapéuticos de la GH en el crecimiento longitudinal óseo no son los deseados, agravando incluso el índice de proporcionalidad tronco extremidades (Hertel et al., 2005).

Atendiendo a la fisiopatología de dicha condición, diferentes dianas terapéuticas se centran en el FGFR 3, bloqueando su activación, inhibiendo su señal intracelular o aumentando su intercambio (Högler et al., 2020; Klag & Horton, 2016). Entre ellas se destaca el hallazgo reciente de los efectos de un análogo del péptido natriurético tipo C (vosorotide), desarrollado

por Biomarín Pharmaceutical Inc (NASDAQ: BMRN) (*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03197766* y *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03424018*), pautado en población acondroplásica infantil con una dosis subcutánea de 15·0 µg/kg al día. Los resultados evidencian un incremento significativo en la velocidad de crecimiento anual (1.57 cm/año) y en la altura z score tras 52 semanas de tratamiento al compararlo con placebo. Igualmente, se evidenció una elevación en la concentración de marcadores de osificación endondral (colágeno tipo X) en los pacientes tratados. Por otro lado, no se evidenciaron cambios en la proporcionalidad entre el tronco y las extremidades, ni en variables relacionadas con HrQoL, probablemente debido a la necesidad de períodos más largos de tratamiento e inicio más temprano del mismo para detectar dichos cambios. Además, no se detectaron efectos cardiovasculares clínicamente significativos, destacando solo efectos adversos leves y transitorios en relación con el punto de inyección (Savarirayan et al., 2020; Savarirayan et al., 2021). Recientemente, el 27 de agosto de 2021, dicha molécula (VOXZOGO[®]) ha sido aprobada por la Comisión Europea para el tratamiento de población acondroplásica desde los dos años de edad hasta el cierre fisario.

En relación con la fisiopatología de la condición, se están desarrollando otras líneas de investigación en modelos de ratón entre las que destacan otro péptido natriurético (TransCon CNP) de vida media más larga que el vosoritide, siendo administrado subcutáneamente (Breinholt et al., 2019), una molécula FGFR3 soluble usada como ligando (recifercept) (García et al., 2013), y una inhibidor oral selectivo de la tirosina quinasa/FGFR3 (infigratinib) (Komla-Ebri et al., 2016). Habrá que esperar para valorar la eficacia y seguridad de estas moléculas a largo plazo, así como estudiar la posible acción sinérgica entre las mismas. Recientemente se ha realizado una aproximación a las ventajas y desventajas de cada una de estas líneas de investigación con objeto de analizar el impacto de cada uno de ellos en las comorbilidades asociadas a la acondroplasia (Wrobel et al., 2021).

1.5.2 Tratamiento quirúrgico.

La ausencia de un tratamiento médico eficaz hasta hace poco tiempo y a la espera de resultados a largo plazo de las terapias médicas actualmente autorizadas y aquellas en fase de investigación, hacia y hace del alargamiento quirúrgico y corrección de desaxaciones una opción terapéutica posible en esta población. Queda pendiente valorar los resultados a largo plazo de las terapias médicas para determinar si la opción quirúrgica sigue siendo la única opción disponible, una opción coadyuvante a la terapia médica, o queda completamente relegada.

De esta manera, el tratamiento mediante osteogénesis a distracción (de miembros superiores y/o miembros inferiores) y la corrección angular de las extremidades inferiores es actualmente una opción quirúrgica para el tratamiento de las manifestaciones clínico ortopédicas propias de la condición (acortamiento de miembros inferiores y superiores, desproporción corporal y desaxación de miembros inferiores).

En relación con los miembros inferiores, a lo largo de la historia se han descrito diferentes procedimientos entre los que se destacan los siguientes abordajes:

Longitudinal simultáneo, fémur y tibia ipsilateral, y posteriormente contralateral (Aldegheri et al., 2001; Yasui et al., 1997). En este abordaje se obtienen diferencias considerables entre piernas durante el tratamiento añadiendo mayor desproporción. Estas discrepancias de longitud son difíciles de compensar con ortesis durante el período de tratamiento y el abordaje requiere un segundo procedimiento obligatorio.

Longitudinal cruzado, fémur y tibia contralateral, y viceversa (Aldegheri et al., 2001; Donaldson et al., 2015; Ko et al., 2019; Yasui et al., 1997). Este abordaje crea discordancia en la altura de la rodilla alterando la fase de la marcha durante el período de tratamiento. Además, al igual que el procedimiento anterior requiere inevitablemente una segunda intervención.

Paralelo transverso, ambos fémures y posteriormente ambas tibias o viceversa (Burghart et al., 2015; Kim et al., 2012; Vaidya et al., 2006; Venkatesh et al., 2009; Vilarrubias et al., 1990; Yasui et al., 1997). En la revisión realizada por Schiedel & Rödl (Schiedel et al., 2012) recomienda la realización del alargamiento paralelo transverso bilateral, no considerando otra opción quirúrgica (10 de los 12 autores que revisa así lo hacen).

Sin embargo, esto es debido a que hasta la fecha no se había descrito la posibilidad de realizar un **Alargamiento simultáneo y bilateral de los 4 segmentos inferiores**, ya que por un lado se planteaba que la realización de 4 osteotomías en huesos largos podría suponer un riesgo intra y/o perioperatorio para el paciente, y por otro se consideraba que habría un aumento de las comorbilidades asociadas a la utilización de 4 dispositivos. Sin embargo, y aunque la primera serie de casos en población acondroplásica de dicho procedimiento no es publicada hasta 2014 por Kocaoglu (Kocaoglu et al., 2014), dicho abordaje es referido por Paley desde 1997, describiéndolo inicialmente como un alargamiento simultáneo y bilateral con fijadores externos, alargamiento híbrido de los cuatro segmentos (intramedular femoral y externo tibial) posteriormente, y por último, desde 2014, alargamiento de los 4 segmentos con dispositivos endomedulares (Paley., 2014; Paley., 2021).

A diferencia de los abordajes previos, dicha técnica permite abordar las extremidades inferiores en un único procedimiento, evitando la necesidad de realizar un segundo procedimiento de forma obligatoria. Por otro lado, este abordaje permitiría elongaciones con menor longitud de alargamiento por cada segmento implicado, permitiendo hipotéticamente una distracción más armónica de las extremidades inferiores, con menor índice de consolidación por procedimiento (*stage healing index - shi*), menor tensión de los tejidos adyacentes, menor número de complicaciones derivadas de ellas, así como menor número de cirugías. En conexión con dicho análisis, la seguridad y reproductibilidad de dicho procedimiento ha sido expuesta en diferentes series de casos recientemente publicadas, no existiendo complicaciones intra o perioperatorias relacionadas con el abordaje simultáneo y bilateral de miembros inferiores (Kocaoglu et al., 2014) (Giray et al., 2020) (Leiva-Gea et al., 2020) (Paley, 2021) (Shabtai et al., 2021).

En relación con los miembros superiores, el procedimiento realizado está más estandarizado, describiendo un alargamiento simultáneo y bilateral de ambos húmeros (Balci et al., 2015; Ginebreda et al., 2018; Kashiwagi et al., 2001; Malot et al., 2013; Nakano-Matsuoka et al., 2017; Shadi et al., 2018).

Sin embargo, ambos procedimientos, tanto los realizados en miembros superiores e inferiores, suelen ser descritos de manera independiente sin plantear un protocolo estandarizado que se personalice en función de las necesidades y requerimientos individuales de cada paciente. Con este objetivo se establece una primera aproximación de protocolo de alargamiento en población acondroplásica, simultáneo y bilateral de miembros inferiores (*stage 1 -s1-*) y bilateral de miembro superiores (*stage -S2-*), en función de su curva de crecimiento con el objetivo de incrementar la longitud de miembros superiores e inferiores, corregir deformidades en miembros inferiores, y mejorar la proporcionalidad tronco-extremidades y entre las propias extremidades (Leiva-Gea et al., 2020).

Sería fundamental ser capaces de detectar en qué medida las variables clínico ortopédicas y antropométricas afectan a la HrQoL, y si es así, qué subgrupo de población acondroplásica se vería más afectado y por tanto sería susceptible de ser beneficiado por una intervención quirúrgica. De esta manera, el entendimiento de las necesidades y la evaluación de la calidad de vida en población acondroplásica debería de ser una de las acciones clave para poder analizar el efecto de las diferentes intervenciones entre las que se encuentra el alargamiento de miembros.

1.6 Alargamiento de extremidades y HrQoL.

A pesar de ser procedimientos ampliamente referenciados, existe poca literatura y de poca evidencia (Nivel IV - serie de casos y estudios terapéuticos retrospectivos) que relacione la cirugía de alargamiento de miembros inferiores y/o superiores, y la calidad de vida y funcionalidad en población acondroplásica adulta y/o infantil. Entre ellos se destacan estudios que relacionan la cirugía de alargamiento de miembros superiores con la funcionalidad dependiente del segmento superior (Balci et al., 2015; Ginebreda et al., 2018; Kashiwagi et al., 2001), la cirugía de alargamiento sobre miembros inferiores con la funcionalidad y/o QoL relacionada con el segmento inferior (Kim et al., 2012), y el recientemente publicado posible impacto en la calidad de vida de diferentes abordajes de miembros inferiores (Giray et al., 2020).

Se destacan algunos de los estudios indicados con el objeto de conocer las conclusiones al respecto y la forma de exponer los resultados. Kashiwagi et al. (2001), analiza 10 pacientes acondroplásicos con una edad media de 12 años y 10 meses tras alargamiento de miembros superiores, obteniendo una mejora en la funcionalidad al mejorar la habilidad en la higiene personal (alcanzar la región perianal, lavarse la cara y los dientes), llegar con la mano a la cabeza y poder ponerse y quitarse los pantalones y calcetines en 8 de los 10 pacientes (Kashiwagi et al., 2001). Balci et al. (2015), analiza el alargamiento en miembros superiores en 18 pacientes acondroplásicos con una edad media de 10 años. Refiere una mejora en la funcionalidad según el cuestionario DASH (disabilities of the arm, shoulder and hand) y la autonomía personal (preparando la comida, situando un objeto en la cabeza, mejora en el sentimiento de capacidad en la realización de las actividades diarias, alcanzando la región perineal e higiene personal) (Balci et al., 2015). Ginebreda et al. (2018), analiza el alargamiento de miembros superiores en 55 pacientes acondroplásicos con una edad media de 16,2 años. Refiere dificultad para llevarse la mano a región perianal y a los bolsillos del pantalón entre el 77,1 y el 85,4% de los pacientes previo a la cirugía. En contraste, todos los pacientes consiguieron realizar ambas actividades tras la cirugía de alargamiento con una satisfacción en el procedimiento del 94,5 % de los pacientes (Ginebreda et al., 2018). Kim et al. (2012), compara 22 pacientes acondroplásicos (7 varones y 15 mujeres), con una edad media de 12,7 años y una altura media previa a la cirugía de 121,8 cm, intervenidos con cirugía de alargamiento de miembros inferiores (bilateral transversa de tibia en primer tiempo y bilateral transversa de fémur en segundo tiempo), con 22 pacientes acondroplásicos no intervenidos. El alargamiento medio alcanzado en el grupo intervenido fue de 10.21 (2.39) cm en el fémur y 9.13 (2.12) cm en la tibia. Se analizó la QoL mediante

diferentes cuestionarios (American Academy of Orthopaedic Surgeons -AAOS- lower limb, cuestionario de salud SF-36 y la escala de autoestima de Rosenberg) y su relación con las complicaciones, obteniendo puntuaciones más altas en la escala de autoestima de Rosenberg en el grupo intervenido, con descenso de la misma según el número de complicaciones, y no encontrando diferencias en los cuestionarios SF-36 y AAOS (Kim et al., 2012). De esta manera, y pesar de la complejidad y dificultades asociadas al alargamiento de extremidades, se ha expuesto que aunque podría mejorar la HrQoL (Kim et al., 2012), si el alargamiento es solo realizado en miembro inferiores, la alteración tronco-extremidades entre los miembros superiores e inferiores podría afectar negativamente a la HrQoL (Hoover-Fong et al., 2008), (Kim et al., 2012). Recientemente, Paley (2021) expone en 64 pacientes con diagnóstico de acondroplasia, un alargamiento medio de miembros inferiores de 27 cm (12-40 cm), la mayor parte de ellos mediante alargamiento simultáneo y bilateral de miembros inferiores y 10-12 cm en miembros superiores. Su impacto en la funcionalidad y en la calidad de vida es referenciado indicando desde el punto de vista psicosocial que todos los pacientes completaron la escuela secundaria, muchos finalizaron bachillerato consiguiendo empleo y se casaron teniendo niños. Desde el punto de vista físico y funcional refiere que todos los pacientes volvieron a sus actividades normales de la vida diaria y muchos de ellos participando en actividades deportivas. Destaca que ningún paciente tuvo un impacto negativo físico o psicológico tras el alargamiento, exceptuando una paraparesia en un paciente. Finalmente refiere que todos repetirían el proceso a pesar de las dificultades (Paley, 2021). Por último, se destaca el trabajo recientemente publicado por Giray et al. (2020), en el que se compara calidad de vida, mediante el cuestionario PedsQL, en grupos de pacientes con diferentes abordajes en miembros inferiores (pararelo transversal o simultáneo y bilateral) y en los que en algunos casos se completa con alargamiento de húmeros. Refiere mejores puntuaciones en el dominio físico en los pacientes intervenidos mediante abordaje simultáneo y bilateral de miembros inferiores, y mayores puntuaciones en el dominio físico y psicosocial en los pacientes intervenidos de alargamiento humeral (Giray et al., 2020).

1.7 Justificación clínica.

Atendiendo a la literatura, no existe ningún estudio que analice el impacto del alargamiento de miembros inferiores y superiores sobre las variables antropométricas y clínico ortopédicas, y su posible asociación con el efecto en la calidad de vida, funcionalidad, composición corporal y perfil metabólico en población acondroplásica infantil y adolescente.

Tras dicho análisis, se propone un protocolo de alargamiento estratificado en dos tiempos (Figura 1) (Leiva-Gea et al., 2020). El primer procedimiento consistiría en el alargamiento simultáneo y bilateral de fémur y tibia (*stage 1 [s1]*). El objetivo del primer tiempo es incrementar la longitud de miembros inferiores con la mejora de la alineación, mejorar la proporción corporal (tronco-extremidad, entre extremidades y cefálico-corporal) y la funcionalidad dependiente de la altura y longitud de miembros inferiores. El abordaje simultáneo y bilateral de miembros inferiores permitiría reducir el alargamiento por segmento, mejorando el índice de consolidación por procedimiento, reduciendo el tiempo total de fijación externa y el número de intervenciones.

El segundo procedimiento consiste en el alargamiento bilateral de húmeros (*stage 2 [s2]*), el cual permitiría incrementar la longitud de miembros superiores mejorando la proporcionalidad tronco-extremidad superior, entre extremidades y la funcionalidad dependiente de ellos.

Entendemos que el subgrupo de población acondroplásica que con mayor probabilidad se podría beneficiar de una posible intervención, sería aquel grupo de pacientes en el que la variables variables antropométricas y clínico ortopédicas (talla final, longitud y desaxiación de miembros inferiores y longitud de miembros superiores) se encuentren más afectadas.

Por ello, se propone el protocolo de alargamiento, inicialmente en aquellos pacientes cuya talla final esperada se encuentra por debajo de la media, 132.36 (4.9) cm en varones y 124.46 (4.6) cm en mujeres, según las curvas de crecimiento específicas para población acondroplásica (Horton et al., 2007; Merker et al., 2018), con el consecuente mayor acortamiento en miembros inferiores y superiores.

<u>Tiempo del protocolo</u>	<u>edad de inicio (9-12)</u>	<u>Objetivos clínico ortopédicos y antropométricos</u>
s1 Simultáneo y Bilateral de Fémur y Tibia	Crecimiento fisiológico ↓ Proporción tronco- extremidad ↓	Incremento longitud y corrección <u>desaxiación</u> miembros inferiores (MMII) Incremento de la talla final Mejora proporción tronco-extremidad (MMII) Mejora <u>funcionalidad dependiente</u> de MMII
s2 Bilateral de <u>Húmero</u>		Incremento longitud miembros superiores (MMSS) Mejora proporción tronco-extremidad (MMSS) Mejora <u>funcionalidad dependiente</u> de MMSS
<u>edad de finalización (15-16)</u>		

Figura 1. Protocolo quirúrgico estandarizado mostrando los dos procedimientos, los objetivos clínico ortopédicos y antropométricos específicos en cada tiempo y la edad aproximada de inicio y finalización del protocolo (en años). (*stage 1 - s1-*); (*stage 2 - s2-*)

1.8. Hipótesis y Objetivos

La implementación de un protocolo de alargamiento estratificado en dos procedimientos (*s1* y *s2*), en un determinado subgrupo de población acondroplásica, permitiría una mejora en las variables antropométricas y clínico ortopédicas con el objetivo de mejorar la HrRQoL, funcionalidad, perfil metabólico y composición corporal de los pacientes intervenidos.

1.8.1 Hipótesis de trabajo

1. El procedimiento quirúrgico de alargamiento simultáneo y bilateral de fémur y tibia (*s1*) en población acondroplásica mejoraría las variables antropométricas y radiológicas relacionadas con el segmento inferior (incremento de longitud, corrección de desaxación y mejora en el índice de proporcionalidad entre el tronco y las extremidades inferiores), manteniendo reproductibilidad y seguridad.
2. El protocolo quirúrgico de alargamiento simultáneo y bilateral de fémur y tibia (*s1*), y alargamiento bilateral de húmeros (*s2*) en población acondroplásica, mejoraría las variables antropométricas y radiológicas relacionadas con el segmento inferior y el segmento superior (incremento de longitud de miembros superiores e inferiores, corrección de desaxación de miembros inferiores y mejora en el índice de proporcionalidad entre el tronco y las extremidades inferiores, y entre las propias extremidades), manteniendo reproducibilidad y seguridad.
3. Las variables antropométricas modificadas tras *s1* y *s2*, tendrían un impacto positivo en la funcionalidad, calidad de vida (HrQoL), composición corporal y perfil metabólico de la población acondroplásica infantil y adolescente intervenida.

1.8.2 Objetivos

Objetivo primario

1. Analizar el impacto en variables antropométricas y radiológicas en población acondroplásica intervenida solo de alargamiento simultáneo y bilateral de fémur y tibia (*stage -s1-*), o intervenida de alargamiento simultáneo y bilateral de fémur y tibia (*s1*) y alargamiento de miembros superiores (*stage -s2-*).

Objetivos secundarios

1. Evaluar el protocolo de alargamiento mediante la descripción de variables quirúrgicas y análisis de complicaciones.

2. Comparar las variables antropométricas, radiológicas, HrQoL (calidad de vida y funcionalidad), composición corporal y perfil metabólico en población acondroplásica no intervenida, población acondroplásica que sólo realiza *s1* y población acondroplásica que completa el protocolo de alargamiento (*s1* + *s2*).
3. Describir la asociación entre variables antropométricas, calidad de vida (QoL) y funcionalidad en población acondroplásica no intervenida, población acondroplásica que sólo completa *s1* y población acondroplásica que completa el protocolo de alargamiento (*s1* + *s2*).
4. Describir la asociación entre variables antropométricas, composición corporal y perfil metabólico en población acondroplásica no intervenida, población acondroplásica que sólo completa *s1* y población acondroplásica que completa el protocolo de alargamiento (*s1* + *s2*).

2. **MATERIAL Y MÉTODOS.**

2.1 **Población de estudio.**

La población diana del estudio es población acondroplásica infantil o adolescente, de nacionalidad española, en seguimiento en Consulta Externa ADEE (Acondroplasia y otras Displasias Esqueléticas) del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, entre los años 2015 y 2020. Todos los pacientes incluidos han sido adecuadamente informados sobre las características y finalidad del estudio.

En primer lugar se establecen los siguientes de criterios de inclusión y exclusión para la aceptación de los pacientes en el presente estudio y en el protocolo de alargamiento:

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico clínico y genético de acondroplasia.
- Edad comprendida entre 12 y 16 años al inicio del estudio.
- Talla en bipedestación en el último año de seguimiento (medida cada 6 meses) por debajo de 0 SDS o inferior a p50 según las curvas de crecimiento estándar para población acondroplásica publicadas por Horton (Horton et al., 1978) y actualmente actualizadas en cohorte europea por Neumeyer (Neumeyer et al., 2020).
- Consentimiento informado de padres y consentimiento/asentimiento de pacientes de la participación en el estudio.
- Consentimiento informado de padres y consentimiento/asentimiento de pacientes para la realización del protocolo de alargamiento y procedimientos quirúrgicos.

Criterios de exclusión:

- Displasia ósea que no tenga diagnóstico clínico y genético de acondroplasia.
- Historia de tratamiento con hormona de crecimiento, corticoesteroides orales o cualquier fármaco que pudiese afectar a la región fisaria (*Anexo 1. Medicación restringida*).
- Participación en ensayos clínicos desarrollados en el ámbito de la acondroplasia.
- Cualquier enfermedad o condición psicosocial, que desde el punto de vista del grupo investigador pudiera afectar en el desarrollo del protocolo de alargamiento o del estudio presente.

En aquellos pacientes incluidos en el protocolo quirúrgico, además deben de reunir los siguientes criterios de exclusión:

- Contraindicación local para dicho procedimiento quirúrgico, entre las que se destacan: alteraciones anatómico funcionales en región coxofemoral, rodilla, tobillo, pie o miembro superior.
- Contraindicación sistémica para dicho procedimiento quirúrgico, entre las que se destacan: historia de apnea severa del sueño, alteración cardiaca, digestiva, renal o pulmonar, anemia crónica y alteraciones en el esqueleto axial (estenosis del foramen magno o del canal raquídeo sintomática).

2.2 Diseño del estudio.

Estudio aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga, Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud, con fecha de 23 de Marzo de 2018, con el Título *“Impacto del alargamiento de miembros inferiores (simultáneo y bilateral de fémur y tibia) y miembros superiores (húmeros) en la funcionalidad, calidad de vida, composición corporal y perfil metabólico en pacientes acondroplásicos”* (Anexo 2. Evaluación del Comité de Ética de la Investigación). El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con la declaración de Helsinki (Fortaleza 2013), y siguiendo las *“Pautas éticas internacionales para la investigación en seres humanos”* preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS): Ginebra 2002; las cuales se encuentran disponibles en <http://www.ub.edu/rceue/archivos/>.

Se ha asegurado en todo momento la seguridad y confidencialidad de la información de los pacientes siguiendo los procedimientos adecuados para asegurar el cumplimiento de lo recogido en el Reglamento (UE) N. 2016/679 General de Protección de datos (RGPD). Se ha verificado, por parte del investigador, la adherencia al protocolo y la integridad, consistencia y fiabilidad de los datos introducidos en los cuadernos de recogida de datos.

El diseño del trabajo consta de dos fases:

2.2.1 Primera fase o estudio 1.

La población de estudio engloba pacientes pediátricos y adolescentes con acondroplasia incluidos en el protocolo de alargamiento. En dicha población se propone el protocolo de

alargamiento de la Unidad de Acondroplasia del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España, constituido por un primer tiempo o procedimiento 1 ($s1$), alargamiento de miembros inferiores (simultáneo y bilateral de fémur y tibia), y un segundo tipo o procedimiento 2 ($s2$), alargamiento bilateral de miembros superiores (húmeros) (Leiva-Gea et al., 2020).

Dentro de esta fase se establece un doble abordaje con el objeto de dar respuesta a los objetivos planteados en el estudio:

En primer lugar, se establece un **estudio observacional analítico, longitudinal ambispectivo de cohortes con dos grupos**. Dichas cohortes estarían constituidas por (Figura 2A):

- **Cohorte 1 - Grupo S1.** Población acondroplásica incluida en el protocolo de alargamiento, y en la que se realiza el procedimiento 1, alargamiento simultáneo y bilateral de miembros inferiores ($s1$).
- **Cohorte 2 - Grupo S2.** Población acondroplásica incluida en el protocolo de alargamiento, y en la que se realiza el procedimiento 1, alargamiento simultáneo y bilateral de miembros inferiores ($s1$) y el procedimiento 2, alargamiento bilateral de húmeros ($s2$).

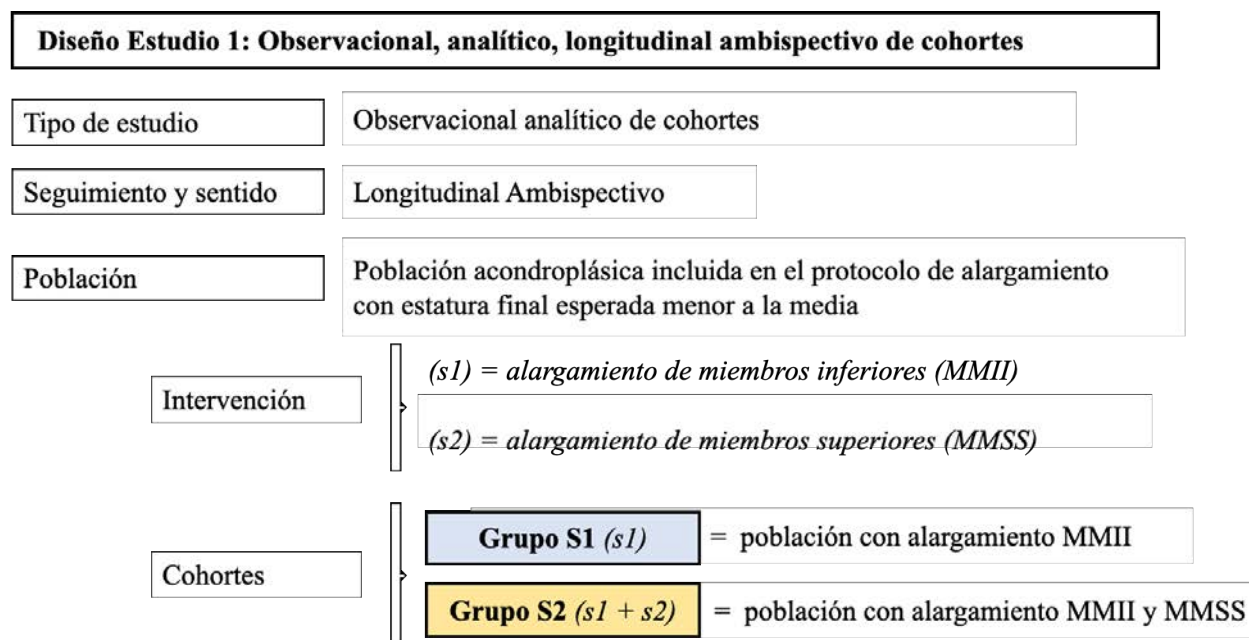


Figura 2A. Primera fase o estudio 1. Diseño observacional analítico longitudinal ambispectivo de cohortes. Se indica tipo de estudio, seguimiento y sentido, población, intervención y cohortes.

Con este estudio se pretende dar respuesta al objetivo primario:

1. Analizar el impacto en variables antropométricas y radiológicas en población acondroplásica intervenida solo de alargamiento simultáneo y bilateral de fémur y tibia (stage -s1-), o intervenida de alargamiento simultáneo y bilateral de fémur y tibia (s1) y alargamiento de miembros superiores (stage -s2-).

En segundo lugar, se consideran ambas cohortes en un solo grupo, estableciendo una serie de casos consecutiva de pacientes incluidos en el protocolo quirúrgico de alargamiento y en los que se realiza *s1* y *s2*. Con el análisis de dicha serie de casos se pretende contar con el mayor número de pacientes que completan *s1* y *s2* para así dar respuesta al objetivo secundario:

1. Evaluar el protocolo de alargamiento mediante la descripción de variables quirúrgicas y análisis de complicaciones.

En relación con la selección de los pacientes, en esta primera fase o estudio 1, la participación en el protocolo de alargamiento no se realiza de manera aleatorizada, si no que, una vez que se reúnen los criterios de inclusión y exclusión para los procedimientos quirúrgicos, depende de la decisión personal de cada paciente y familiar de incluirse en el protocolo quirúrgico.

En relación con las variables, se recogen variables demográficas, antropométricas, rango articular y radiológicas antes, durante y tras finalizar cada una de las etapas.

De la misma manera, durante la intervención se recogen variables propias de los procedimientos quirúrgicos.

Al finalizar los procedimientos (al año de la retirada de los dispositivos), se recogen variables antropométricas, rango articular, radiológicas, HrQoL (funcionalidad y calidad de vida), nutrición (composición corporal y parámetros bioeléctricos) y perfil metabólico .

Se muestra el esquema del diseño en el que se destacan los grupos de intervención (S1 y S2), las variables recogidas antes de la intervención, las relacionadas con el proceso quirúrgico, y las resultantes tras la finalización del proceso de alargamiento. Igualmente se destaca la serie de casos resultante de la unión de las dos cohortes (*figura 2B*).

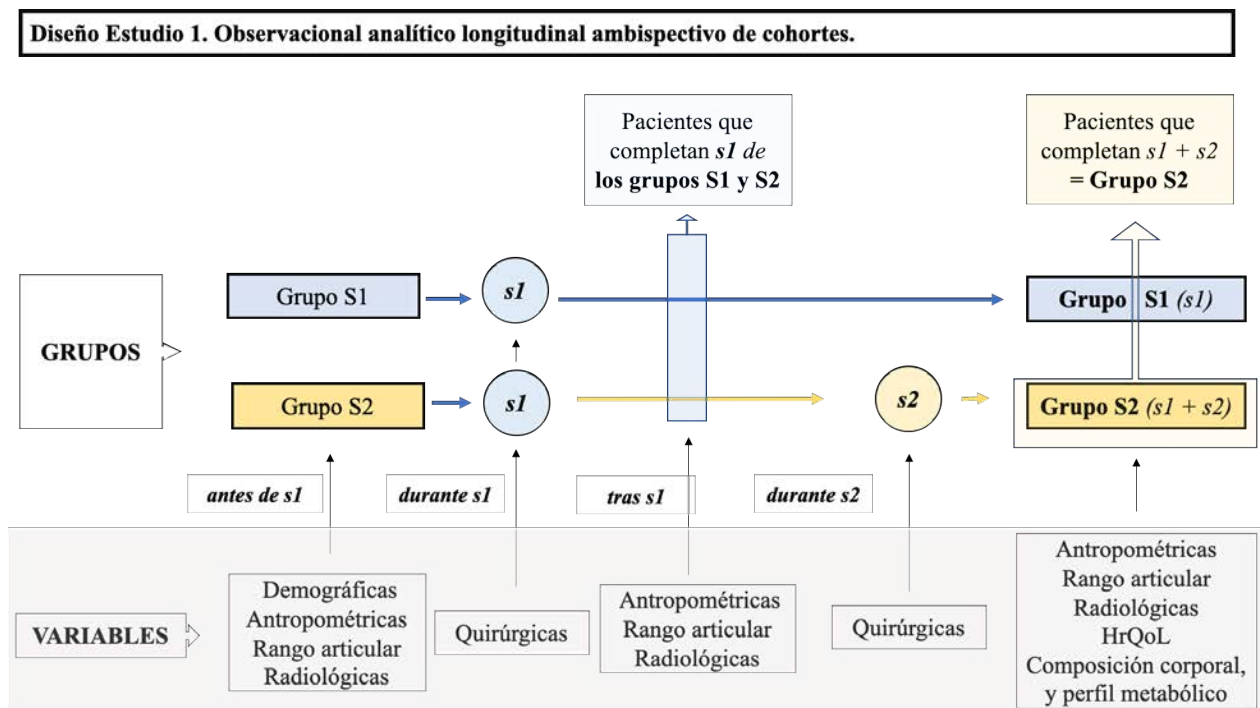


Figura 2B. Primera fase o estudio 1. Diseño observacional analítico longitudinal ambispectivo de cohortes. Al mismo tiempo, se consideran ambas cohortes en un solo grupo, estableciendo una serie de casos consecutiva de pacientes incluidos en el protocolo quirúrgico de alargamiento y en los que se realiza $s1$ y $s2$. Se indican las variables y momento de recogida de las mismas.

2.2.1 Segunda fase o estudio 2.

Se trabaja con población acondroplásica, entre 12 y 16 años, intervenida y no intervenida, estableciendo un único diseño: **Estudio observacional descriptivo, transversal o de corte con tres grupos** (figura 2C):

1. **Grupo S0.** Población acondroplásica no incluida en el protocolo de alargamiento.
2. **Grupo S1.** Población acondroplásica incluida en el protocolo de alargamiento y en la que se ha realizado alargamiento de miembros inferiores ($s1$).
3. **Grupo S2.** Población acondroplásica incluida en el protocolo de alargamiento y en la que se ha realizado alargamiento de miembros inferiores ($s1$) y posteriormente alargamiento bilateral de húmeros ($s2$).

Con este estudio se pretende dar respuesta al resto de objetivos secundarios:

2. Comparar las variables antropométricas, radiológicas, HrQoL (calidad de vida y funcionalidad), composición corporal y perfil metabólico en población acondroplásica no intervenida, población acondroplásica que sólo realiza s1 y población acondroplásica que completa el protocolo de alargamiento (s1 + s2).

3. Describir la asociación entre variables antropométricas, calidad de vida (QoL) y funcionalidad en población acondroplásica no intervenida, población acondroplásica que sólo completa s1 y población acondroplásica que completa el protocolo de alargamiento (s1 + s2).

4. Describir la asociación entre variables antropométricas, composición corporal y perfil metabólico en población acondroplásica no intervenida, población acondroplásica que sólo completa s1 y población acondroplásica que completa el protocolo de alargamiento (s1 + s2).

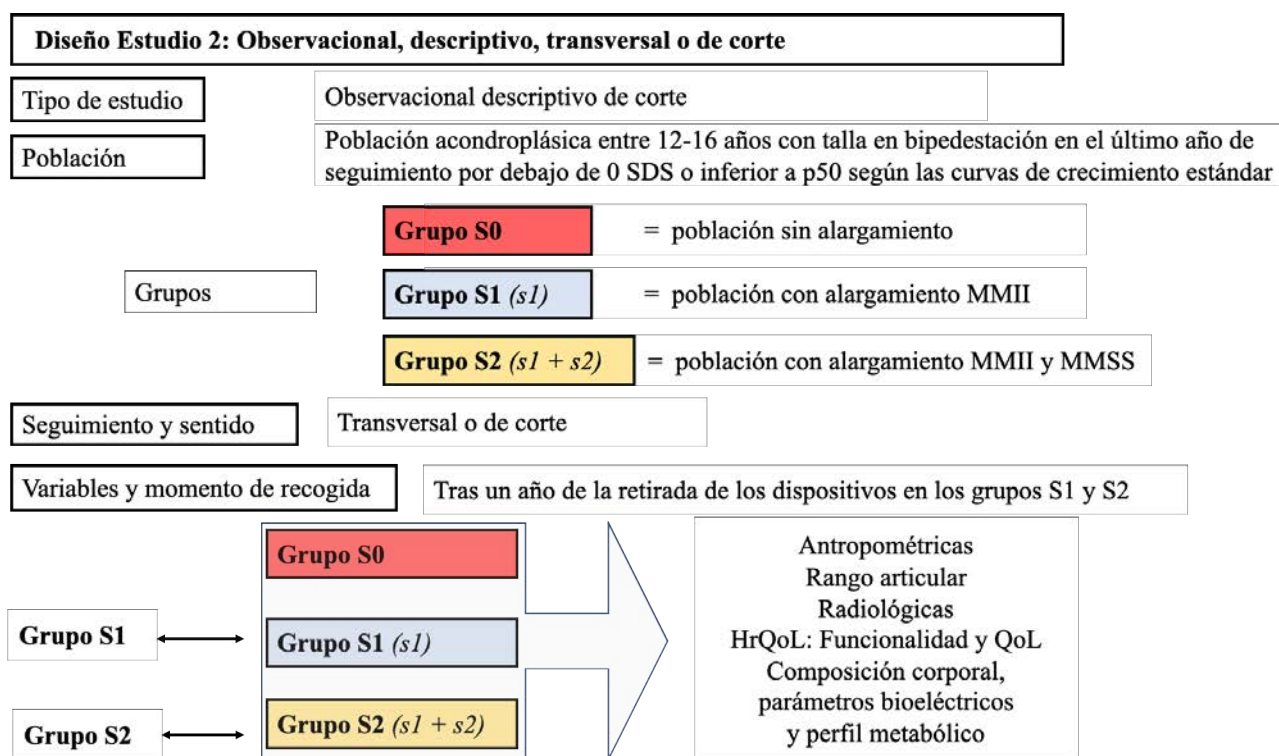


Figura 2C. Segunda fase o estudio 2. Estudio observacional descriptivo, transversal o de corte con tres grupos de población acondroplásica. Se indica tipo estudio, población a la que va dirigido, grupos configurados, seguimiento y sentido del estudio, y variables y momento en el que se recogen.

Los **grupos S1 y S2** están formados por los grupos del estudio de cohortes o primera fase al final del seguimiento (tras un año de la retirada de los dispositivos).

El **grupo S0** lo constituye un grupo control de población acondroplásica no incluida en el protocolo de alargamiento de características antropométricas similares a los grupos S1 y S2 antes de iniciar el alargamiento.

En los tres grupos quedan recogidas variables demográficas, antropométricas, rango articular, radiológicas, HrQoL (funcionalidad y calidad de vida) nutrición (composición corporal y parámetros bioeléctricos) y perfil metabólico.

En la selección de los pacientes en la segunda fase o estudio 2, los pacientes incluidos en el grupo control (S0) no son excluidos de la realización del protocolo quirúrgico en un futuro.

2.3. Intervención quirúrgica.

El protocolo de alargamiento propuesto en población acondroplásica está constituido por:

1. Primer tiempo o procedimiento 1 (*s1*). Alargamiento simultáneo y bilateral de miembros inferiores, fémur y tibia.
2. Segundo tiempo o procedimiento 2 (*s2*). Alargamiento bilateral de miembros superiores, húmeros.

Previa a la inclusión en el procedimiento 1 (*s1*) y 2 (*s2*) se realiza un análisis multidisciplinar (Cirugía Ortopédica, Rehabilitación, Psicología y Pediatría) de profesionales del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, y de la Fundación ALPE, realizando exploración física, radiológica y psicológica para valorar la inclusión de los pacientes en el protocolo quirúrgico, y los objetivos individualizados de cada uno.

Al mismo tiempo se establece soporte psicosocial con familias y pacientes que previamente han realizado el protocolo de alargamiento con el objeto de compartir sus experiencias.

2.3.1 Técnica quirúrgica.

La elongación ósea aplicada en los procedimientos se basa en el concepto de distracción osteogénica (callotaxis) mediante la distracción de dos segmentos óseos tras la realización de una osteotomía (*Ilizarov, 1990*).

2.3.1.1 Primer tiempo o procedimiento 1 (sI).

Alargamiento simultáneo y bilateral de miembros inferiores (fémur y tibia).

Se realiza la planificación preoperatoria con el nivel de la osteotomía en el segmento femoral y tibial considerando la existencia del ápex de la deformidad (Standard et al., 2018) y la región ósea con mejor capacidad de callotaxis, tipo y localización de los tornillos de schanz, y dispositivo y montaje del mismo.

Para la distracción osteogénica del segmento femoral se utilizan fijadores externos monolaterales (Monotube® Triax™ External Fixation System, Stryker o Orthofix LRS. Orthofix Srl., Bussolengo Verona, Italy), tanto por la mayor facilidad de colocación por parte del cirujano, como la mayor comodidad para el paciente para portarlos durante el período de tratamiento.

Para la distracción osteogénica del segmento tibial se utiliza fijador externo hexápodo (hexapod-type -Smart Correction; Gotham Medical LLC, Fort Lee, NJ, USA) permitiendo en el mismo tiempo elongación y corrección de deformidades.

* *Gesto 1.* El paciente es situado en decúbito supino en mesa de quirófano radiotransparente. No se requiere manguito de isquemia. Se pauta intravenosamente profilaxis antibiótica (cefazolina intravenosa) en función del peso del paciente (figura 3A).

En primer lugar, se intervienen ambas tibias.

* *Gesto 2.* Tenotomía percutánea de tendones aquileos (figura 3B). Abordaje lateral sobre región distal del peroné. Osteotomía del peroné en región suprasindesmal con resección ósea de 1 cm (figura 3C). Fijación tibio peronea en región infrasindesmal con aguja de Kirschner de 2.5 mm, situada de región lateral a región media (figura 3D), siendo retirada con la finalización de la distracción tibial.

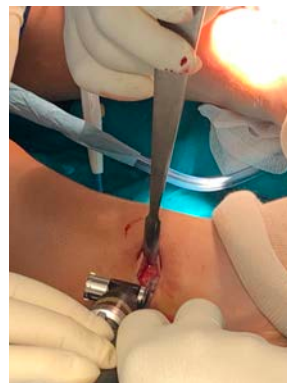
3A



3B



3C



3D



Figura 3. Primer tiempo o procedimiento 1 (sI). Alargamiento simultáneo y bilateral de miembros inferiores (fémur y tibia). Imágenes intraoperatorias. 3A, posición del paciente. 3B, tenotomía bilateral de Aquiles. 3C, osteotomía peroné. 3D, fijación tibioperonea distal con aguja de kirschner.

* *Gesto 3.* Fijación del dispositivo externo hexápodo (hexapod-type -Smart Correction; Gotham Medical LLC, Fort Lee, NJ, USA) en región epifisometafisaria proximal tibial y región diafisometafisaria distal tibial. Dicha fijación se realiza mediante un tornillo de Schanz de 6 mm recubierto de hidroxapatita y dos agujas transfixiantes pretensadas en región proximal y distal respectivamente. Se coloca un aro abierto posterior en región proximal y un aro cerrado en posición distal (figura 4A y 4B).

4A



4B



Figura 4. Primer tiempo o procedimiento 1 (sI). Alargamiento simultáneo y bilateral de miembros inferiores (fémur y tibia). Imágenes intraoperatorias. 4A, Fijación del dispositivo externo hexápodo (hexapod-type -Smart Correction; Gotham Medical LLC, Fort Lee, NJ, USA) a la tibia. 4B, Imagen escópica del montaje.

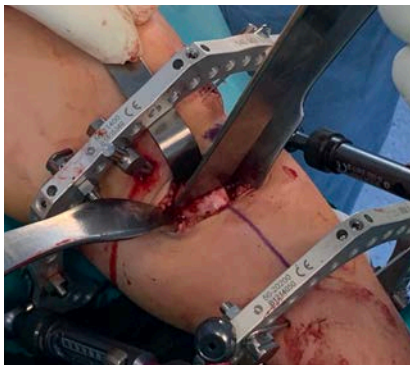
* *Gesto 4.* Osteotomía tibial: teniendo en consideración la planificación preoperatoria, la osteotomía se localiza atendiendo al ápex de la deformidad en región proximal y la región ósea con mayor capacidad de osteogénesis. Se realiza un abordaje anterior en región tibial proximal y se realiza una osteotomía controlada mediante brocado múltiple a lo largo de la circunferencia tibial (figura 5A), finalizando con un escoplo (figura 5B). Se realiza confirmación visual y radiológica de la osteotomía y se finaliza el montaje del dispositivo (figura 5C).

* *Gesto 5.* Tibia contralateral (figura 6A y 6B).

5A



5B



5C

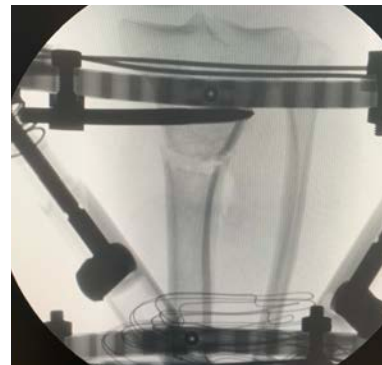


Figura 5. Primer tiempo o procedimiento 1 (sI). Alargamiento simultáneo y bilateral de miembros inferiores (fémur y tibia). Imágenes intraoperatorias de la osteotomía tibial. 5A, Perforaciones mediante brocado. 5B, Osteotomía con escoplo. 5C, Imagen escópica de la osteotomía.

6A



6B

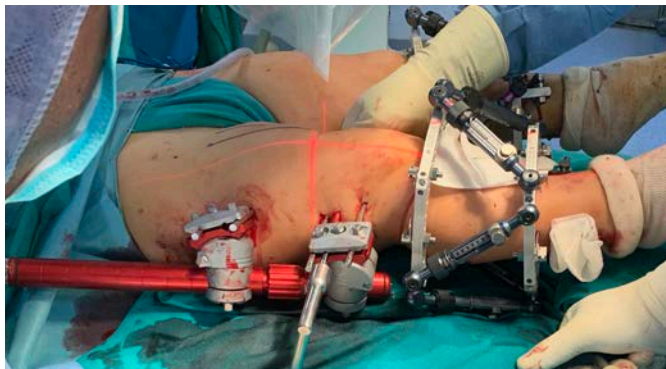


Figura 6. Primer tiempo o procedimiento 1 (sI). Alargamiento simultáneo y bilateral de miembros inferiores (fémur y tibia). Imágenes intraoperatorias. 6A, Montaje en tibia contralateral. 6B, Montaje al finalizar ambas tibias.

En segundo lugar, se intervienen ambos fémures. Salcedo-Cánovas describe en forma de guía práctica el alargamiento óseo mediante fijación externa monolateral (Salcedo-Cánovas, C., 2015), siendo similar a la técnica empleada en el presente trabajo en el segmento femoral.

* *Gesto 6.* Fijación del dispositivo externo monolateral (Monotube® Triax™ External Fixation System, Stryker u Orthofix LRS. Orthofix Srl., Bussolengo Verona, Italy) (figura 7A). En primer lugar se insertan 6 o 8 tornillos de schanz de 6 mm recubiertos de hidroxiapatita, autoperforantes y autoterrajantes; tres o cuatro de ellos en tercio medio proximal y los otros tres o cuatro en tercio medio distal en posición lateromedial (figura 7B).

7A



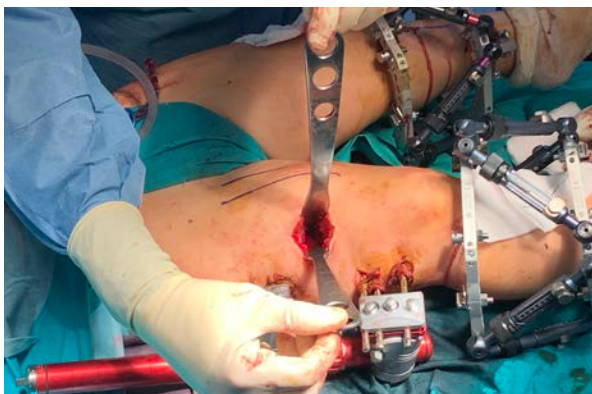
7B



Figura 7. Primer tiempo o procedimiento 1 (sI). Alargamiento simultáneo y bilateral de miembros inferiores (fémur y tibia). Imágenes intraoperatorias. 7A, Fijación del dispositivo externo monolateral (Monotube® Triax™ External Fixation System, Stryker u Orthofix LRS. Orthofix Srl., Bussolengo Verona, Italy) al fémur **7B,** Imagen escópica de la colocación de los tornillos schanz en fémur.

* *Gesto 7.* Osteotomía femoral: teniendo en consideración la planificación preoperatoria, la osteotomía se localiza teniendo en cuenta el ápex de la deformidad y la región ósea con mayor capacidad de osteogénesis. Se realiza un abordaje anterior en tercio medio de fémur con sección transversa de fascia lata y disección de planos profundos (figura 8A). Posteriormente se realiza osteotomía controlada mediante brocado múltiple a lo largo de la circunferencia femoral, finalizando con un escoplo (figura 8B). Se realiza confirmación visual y radiológica de la osteotomía y se finaliza el montaje del dispositivo.

8A



8B



Figura 8. Primer tiempo o procedimiento 1 (sI). Alargamiento simultáneo y bilateral de miembros inferiores (fémur y tibia). Imágenes intraoperatorias de la osteotomía femoral. 8A, Abordaje femoral para la osteotomía **8B,** Osteotomía con escoplo.

* *Gesto 8.* Fémur contralateral (figura 9A y 9B).

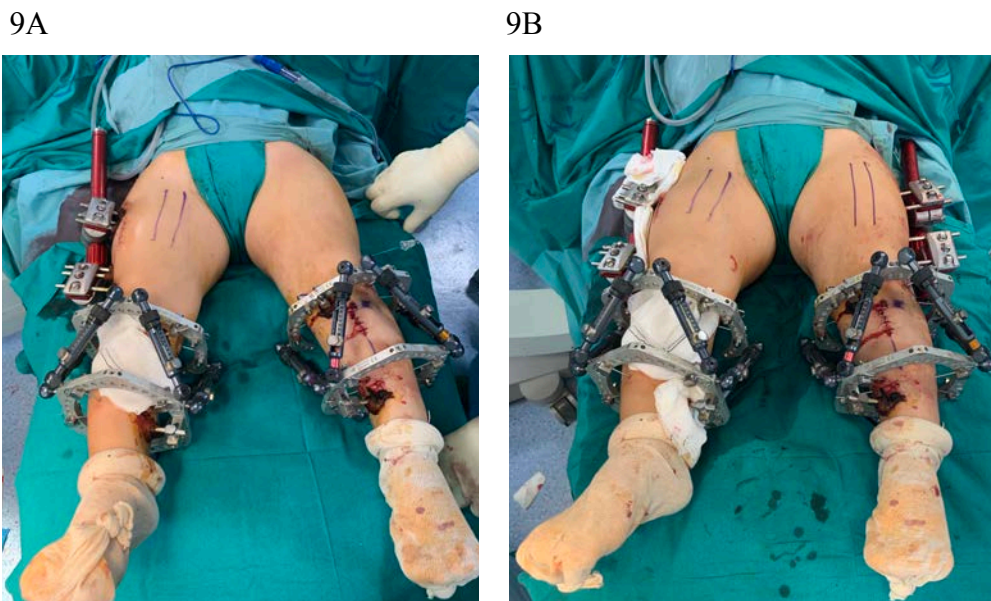


Figura 9. Primer tiempo o procedimiento 1 (s1). Alargamiento simultáneo y bilateral de miembros inferiores (fémur y tibia). Imágenes intraoperatorias. 9A, Montaje final en fémur. 9B, Montaje al finalizar ambos fémures.

2.3.1.2 Segundo tiempo o procedimiento 2 (s2).

Alargamiento bilateral de miembros superiores (húmeros).

Se realiza la planificación preoperatoria con el nivel de la osteotomía en el segmento humeral considerando la región ósea con mejor capacidad de callotaxis, tipo y localización de los tornillos de schanz, y dispositivo y montaje del mismo.

La distracción osteogénica del segmento humeral se realiza mediante un fijador externo monolateral (Monotube® Triax™ External Fixation System, Stryker), tanto por la mayor facilidad de colocación por parte del cirujano, como mayor comodidad para el paciente para portarlos durante el período de tratamiento.

Gestos quirúrgicos en húmeros:

* *Gesto 1.* El paciente es situado en decúbito supino en mesa de quirófano radiotransparente. Se emplea mesa auxiliar de mano. No se requiere manguito de isquemia y se pauta intravenosamente profilaxis antibiótica según el peso del paciente (cefazolina) y se inicia la cirugía por el húmero derecho.

10A



10B



Figura 10. Segundo tiempo o procedimiento 2 (s2). Alargamiento bilateral de miembros superiores (húmeros). Imágenes intraoperatorias. 10A y 10 B, posición del paciente.

- * *Gesto 2.* Fijación del dispositivo externo monolateral (Monotube® Triax™ External Fixation System, Stryker). En primer lugar se insertan 4 tornillos de schanz de 5 ó 6 mm recubiertos de hidroxiapatita, autoperforantes y autoterrajantes; 2 de ellos en tercio proximal y los otros dos en tercio distal de húmero en posición lateromedial (figura 11A). Se mantiene especial cuidado en la inserción de los tornillos distales para evitar la lesión del nervio radial.
- * *Gesto 3:* Osteotomía humeral: teniendo en consideración la planificación preoperatoria, la osteotomía se localiza teniendo en cuenta la región ósea con mayor capacidad de osteogénesis. Se realiza un abordaje anterior en tercio medio de humero con disección de planos profundos. Posteriormente se realiza osteotomía controlada mediante brocado múltiple a lo largo de la circunferencia humeral, finalizando con un escoplo. Se realiza confirmación visual y radiológica de la osteotomía y se finaliza el montaje del dispositivo.

11A



11R



11C

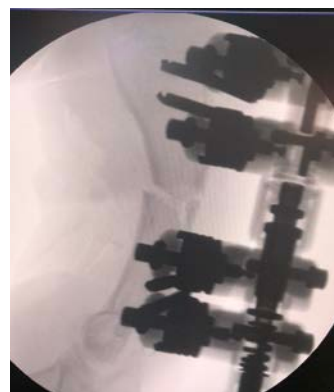


Figura 11. Segundo tiempo o procedimiento 2 (s2). Alargamiento bilateral de miembros superiores (húmeros). Imágenes intraoperatorias. 11A, fijación del dispositivo externo monolateral (Monotube® Triax™ External Fixation System, Stryker) con dos tornillos de schanz en posición proximal y dos en posición distal; 11B y 11C, comprobación de la osteotomía en plano ap y lateral.

* *Gesto 4*. Húmero contralateral (figura 12A y 12B).



Figura 12. Segundo tiempo o procedimiento 2 (s2). Alargamiento bilateral de miembros superiores (húmeros). Imágenes intraoperatorias. 12A. Montaje final en húmero derecho. 12B. Montaje al finalizar ambos húmeros.

2.3.2 Seguimiento postquirúrgico.

Se mantiene hospitalización del paciente hasta control del dolor, y entrenamiento familiar en las curas de la interfaz piel-schanz y en el mecanismo de funcionamiento de los dispositivos. La distracción femoral y tibial o humeral comienza a los 7 días de la cirugía. Se realiza seguimiento clínico (*Figura 13. Imágenes clínicas del seguimiento de paciente incluido en protocolo de alargamiento tras completar el primer y segundo tiempo*) y radiológico (*Figura 14. Imágenes radiológicas del primer tiempo o procedimiento 1, s1; y Figura 15. Imágenes radiológicas del segundo tiempo o procedimiento 2, s2*) con carácter mensual en Consulta Externa del Hospital Universitario Virgen de la Victoria. La cantidad de alargamiento depende de la planificación previa preparatoria (longitud del segmento óseo y objetivos antropométricos), de la calidad del callo óseo de distracción durante el proceso de elongación, de la aparición de rigideces articulares y del control del dolor. Se considera de manera generalizada 8, 7 y 10 cm en fémur, tibia y húmero respectivamente.

Tras la finalización del procedimiento *s1* y *s2* se colocan férulas de termoplástico en fémures y tibias, y húmeros, que se mantienen durante un mes. En algunos pacientes se realiza un enclavado profiláctico de ambos fémures en el momento de la retirada de los fijadores externos con el objetivo de prevenir las fracturas femorales. La realización o no de dicho enclavado depende del año en el que se realiza el procedimiento 1. Aquellos pacientes intervenidos antes de 2016 se le colocaron férulas de termoplástico en fémures, y aquellos pacientes intervenidos en

adelante se colocó de manera protocolaria clavos intramedulares elásticos en ambos fémures tras la retirada de los fijadores externos.

El programa de fisioterapia se inicia a las 48 horas de la cirugía, y continúa durante el período de distracción y tras la retirada de los dispositivos hasta que se consigue un rango articular y una función muscular normal. La deambulación es permitida con ayuda de muletas durante la fase de distracción, y es restringida durante un mes tras la retirada de los dispositivos. El seguimiento clínico se mantiene semestralmente tras la finalización de cada uno de los procedimientos.

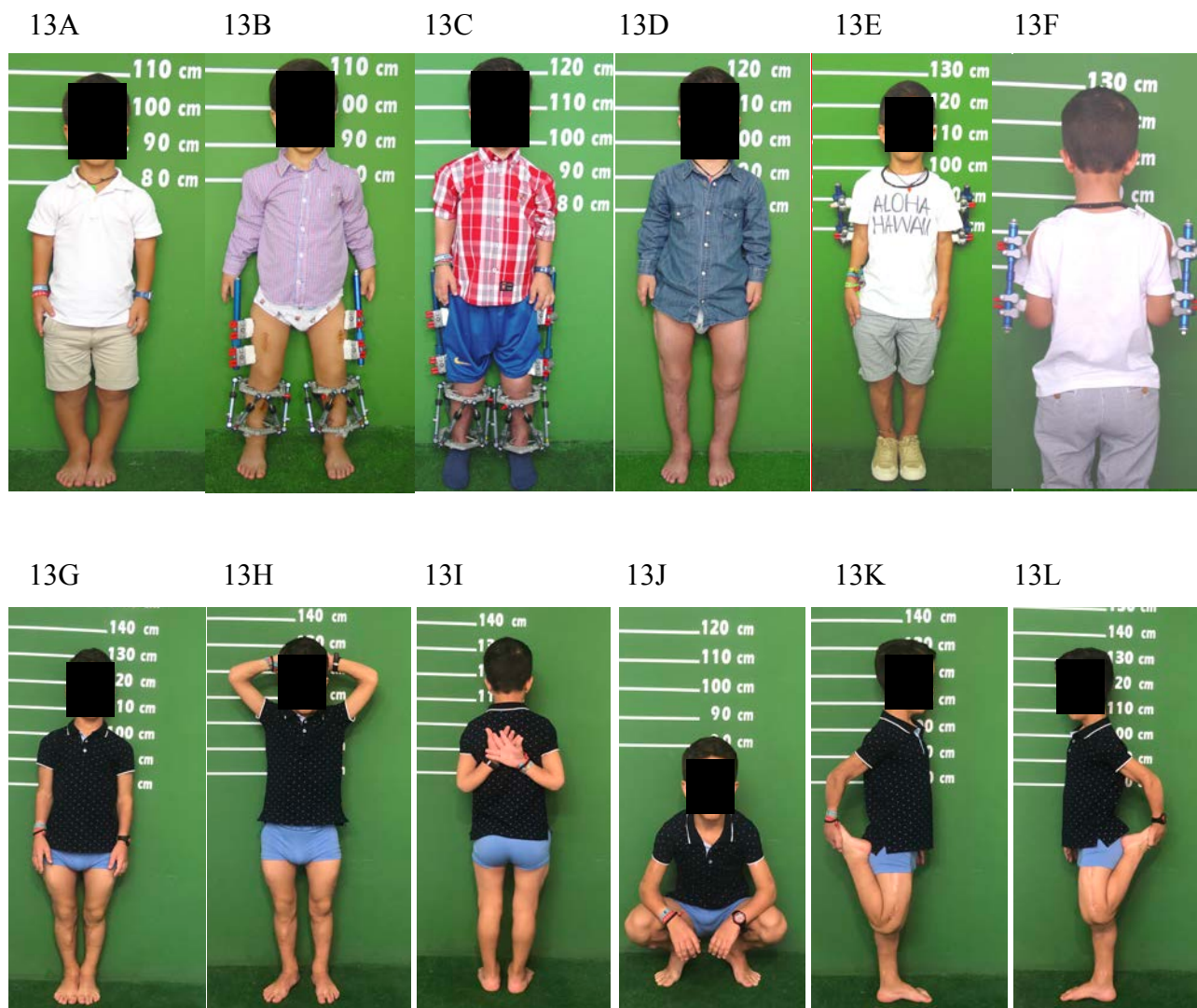


Figura 13. Imágenes clínicas del seguimiento en Consulta Externa ADEE de paciente incluido en protocolo de alargamiento tras completar el primer y segundo procedimiento (grupo 2).

A. Previa a iniciar protocolo de alargamiento. **B y C.** Durante el primer tiempo o procedimiento $s1$: a los dos meses y a las 7 meses respectivamente. **D.** A los 6 meses de finalizar el primer tiempo o procedimiento $s1$, y previo a iniciar el segundo tiempo o procedimiento $s2$. **E y F.** Durante el segundo tiempo o procedimiento $s2$, a los 5 meses. **G, H, I, J, K y L.** Al año de finalizar el protocolo de alargamiento completo.

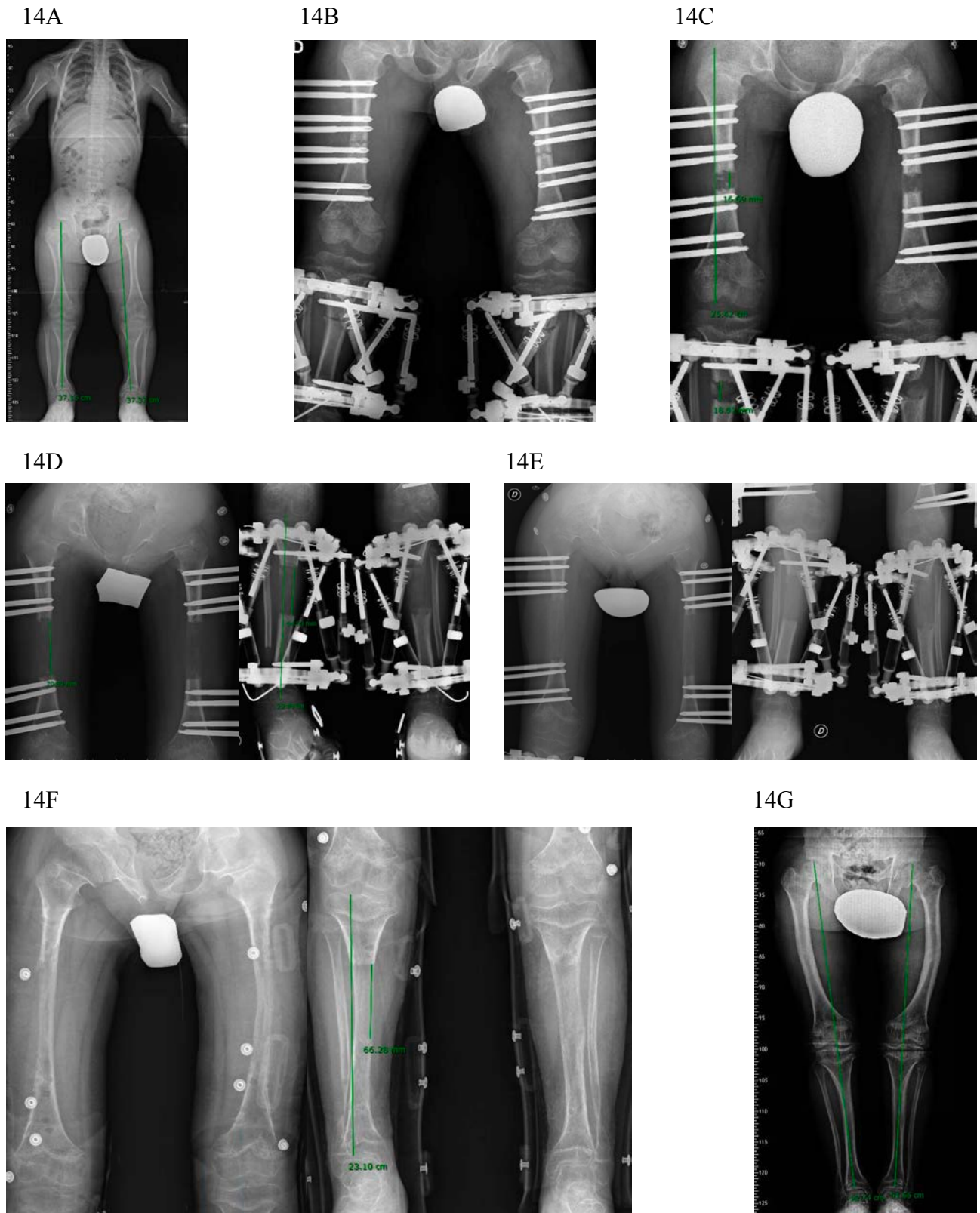


Figura 14. Imágenes radiológicas del seguimiento durante el primer tiempo o procedimiento 1 (sI). Teleradiología anteroposterior (AP) en carga de miembros inferiores (MMII) previa a iniciar protocolo de alargamiento. **B.** Radiología AP de MMII en el postoperatorio inmediato tras cirugía. **C y D.** Fase de distracción: Radiología AP de MMII al mes y a los 2.5 meses de la cirugía respectivamente. **E.** Fase de consolidación: Radiología AP de MMII a los 4 meses de la cirugía. **F.** Radiología AP de MMII en el postoperatorio inmediato tras la retirada de los dispositivos. **G.** Teleradiología AP en carga de MMII al año de finalizar el primer tiempo.

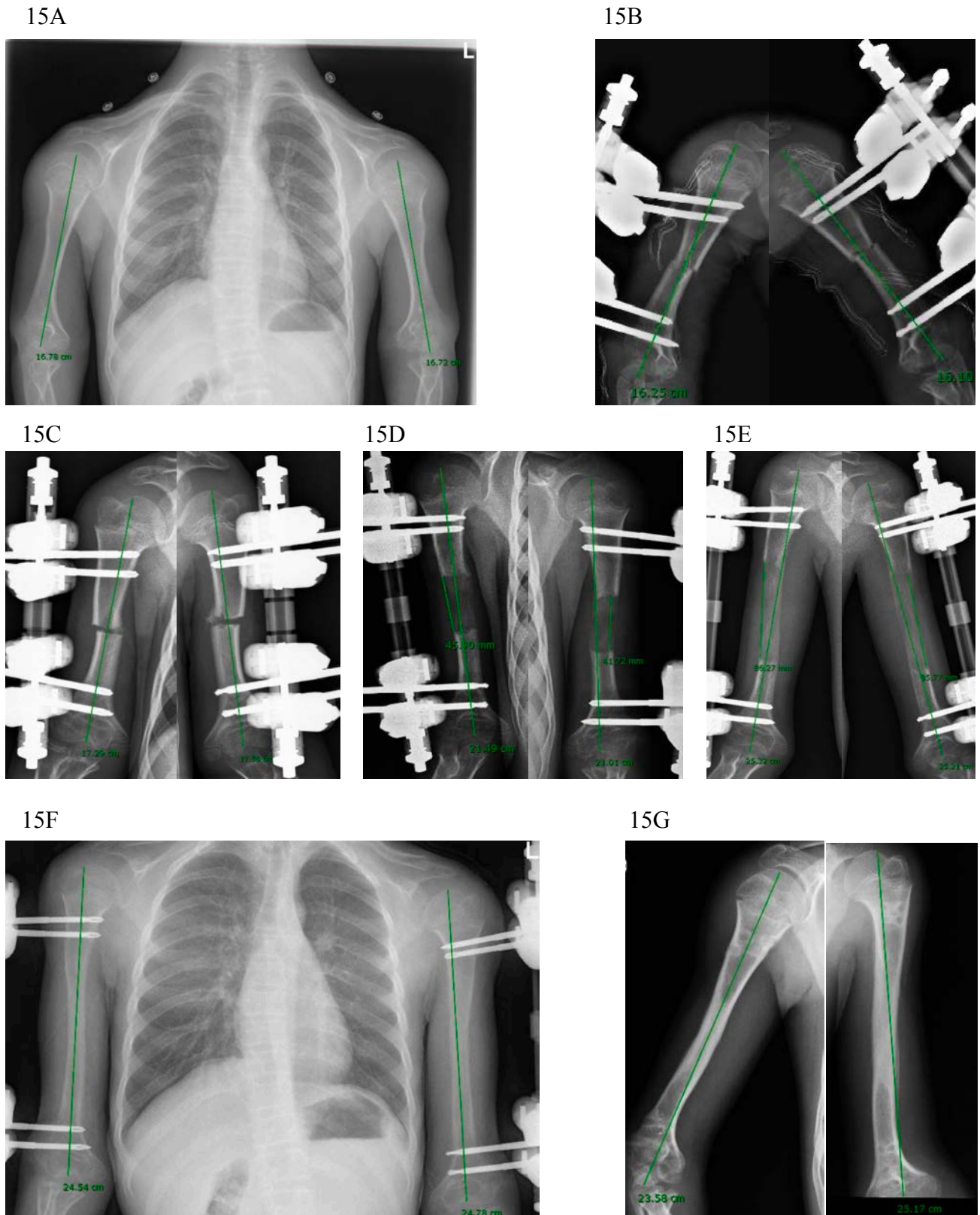


Figura 15. Imágenes radiológicas del seguimiento durante el segundo tiempo o procedimiento 2 (s2).

A. Radiología anteroposterior (AP) de tórax previa a iniciar procedimiento S2. **B.** Radiología AP de húmeros en el postoperatorio inmediato tras cirugía. **C, D y E. Fase de distracción:** Radiología AP de húmeros a las 2 semanas, a los 2 y 4 meses de la cirugía respectivamente, tras 8.5 cm de distracción. **E. Fase de consolidación:** Radiología AP de tórax a los 7 meses de la cirugía. **G.** Radiología de húmeros a los 6 meses de finalizar el segundo procedimiento.

2.4. Variables

Entre ellas se destacan variables demográficas, antropométricas, rango articular, radiológicas, relacionadas con el protocolo quirúrgico, HrQoL (calidad de vida y funcionalidad), nutrición (composición corporal y parámetros bioeléctricos) y perfil metabólico.

Las variables y momento de recogida de cada una de ellas queda esquematizado en la figuras 2C y 2D. Se definen cada uno de los grupos de variables:

2.4.1 Variables demográficas y antecedentes.

Se recogen en la *Tabla 1A. Variables demográficas y antecedentes*. Dichas variables fueron recogidas por el mismo observador (A.L.G) entre los años 2014 y 2020.

DEMOGRÁFICAS	Tipo	Unidades
Sexo	Cualitativa	1: varón // 2: mujer
Edad	Cuantitativa	Años
Antecedentes Quirúrgicos	Cualitativa	1: si // 2: no

Tabla 1A. Variables demográficas y antecedentes.

Se definen dichas variables demográficas:

- **Edad.** Se recoge la edad en la que los pacientes realizan cada uno de los procedimientos (estudio 1), así como la edad en la que se realiza el análisis descriptivo transversal de las diferentes variables en los grupos S0, S1 y S2 (estudio 2).
- **Antecedentes quirúrgicos.** Hace referencia a los antecedentes quirúrgicos en los grupos S0, S1 y S2, previas a la inclusión en el estudio. Se recogen las cirugías relacionadas con la acondroplasia (foramen magno, drenaje tubárico, amigdalectomía y/o adenoidectomía, cirugía lumbar o desaxación previa), como las no relacionados con la condición (apendicitis, traumatismo craneo encefálico ...).

2.4.2 Variables antropométricas.

Se recogen en la *Tabla 1B. Variables antropométricas*. De estas variables se extraen aquellas relacionadas con la proporción corporal (*Tabla 1C. Variables antropométricas. Índices de*

proporcionalidad), de relevancia dado el carácter de talla baja desproporcionada característica de población acondroplásica.

Todas las variables fueron recogidas por el mismo observador (A.L.G) entre los años 2016 y 2020, en horario de mañana y con el paciente en ropa interior y sin zapatos.

ANTROPOMÉTRICAS	Tipo	Unidades
Talla en bipedestación (Tb) o Altura	Cuantitativa	cm
Talla en bipedestación (Tb) o Altura en SDS según las tablas de referencia (Merker et al 2018) categorizada en 7 grupos	Cualitativa (Categórica)	Grupo 1 (< -2 SDS) Grupo 2 (-2 a -1 SDS) Grupo 3 (-1 a 0 SDS) Grupo 4 (0 SDS) Grupo 5 (0 a +1 SDS) Grupo 6 (+1 a +2 SDS) Grupo 7 (> +2 SDS)
Peso en SDS según las tablas de referencia (Merker et al 2018) categorizada en 7 grupos	Cuantitativa Cualitativa	Kg (Kilogramos) Grupo 1 (< -2 SDS) Grupo 2 (-2 a -1 SDS) Grupo 3 (-1 a 0 SDS) Grupo 4 (0 SDS) Grupo 5 (0 a +1 SDS) Grupo 6 (+1 a +2 SDS) Grupo 7 (> +2 SDS)
IMC (Índice de Masa Corporal) en SDS según las tablas de referencia (Merker et al 2018) categorizada en 7 grupos	Cuantitativa Cualitativa	kg/m2 Grupo 1 (< -2 SDS) Grupo 2 (-2 a -1 SDS) Grupo 3 (-1 a 0 SDS) Grupo 4 (0 SDS) Grupo 5 (0 a +1 SDS) Grupo 6 (+1 a +2 SDS) Grupo 7 (> +2 SDS)
Talla en sedestación (Ts) o Segmento superior	Cuantitativa	cm
Longitud de miembros inferiores (Il) o Segmento inferior	Cuantitativa	cm
Brazada en SDS según las tablas de referencia (Merker et al 2018) categorizada en 7 grupos	Cuantitativa Cualitativa	cm Grupo 1 (< -2 SDS) Grupo 2 (-2 a -1 SDS) Grupo 3 (-1 a 0 SDS) Grupo 4 (0 SDS) Grupo 5 (0 a +1 SDS) Grupo 6 (+1 a +2 SDS) Grupo 7 (> +2 SDS)
Lordosis lumbar clínica	Cuantitativa	Grados (°)

ANTROPOMÉTRICAS	Tipo	Unidades
Perímetro cefálico en SDS según las tablas de referencia (Merker et al 2018) categorizada en 7 grupos	Cuantitativa	cm
	Cualitativa	Grupo 1 (< -2 SDS) Grupo 2 (-2 a -1 SDS) Grupo 3 (-1 a 0 SDS) Grupo 4 (0 SDS) Grupo 5 (0 a +1 SDS) Grupo 6 (+1 a +2 SDS) Grupo 7 (> +2 SDS)
Perímetro de Cintura (PC)	Cuantitativa	cm
Perímetro de cadera (Pc)	Cuantitativa	cm
Cociente PC/Pc	Cuantitativa	Razón entre perímetro de cintura y cadera

Tabla 1B. Variables antropométricas.

Para el primer estudio (observacional analítico de cohortes), en el momento de inclusión de los pacientes en el protocolo de alargamiento, tanto en el grupo S1 como S2, se recogieron exclusivamente el peso, la talla en bipedestación, el IMC, la brazada, la lordosis lumbar clínica y el perímetro cefálico. En el grupo S2, entre $s1$ y $s2$, se recogieron todas las variables anteriormente descritas.

Para el segundo estudio (observacional descriptivo de corte), se recogen todas las variables descritas en la Tabla 1B en los tres grupos de comparación (grupo S1 y grupo S2, tras la finalización de los procedimientos correspondientes, y grupo S0).

Se definen las variables antropométricas y forma de medición (Tabla 1B. Variables antropométricas):

- **Talla en bipedestación (Tb) o altura.** Medida mediante estadiómetro (ShorrBoard © Weight & Measure, LLC, Olney, Maryland) con plataforma cefálica móvil, correspondiendo a la distancia obtenida en bipedestación desde la coronilla hasta los talones. Medida realizada con la cabeza en plano horizontal de Frankfort y la espalda, región glútea y talones contactando con el estadiómetro (Hall et al., 2007).
- **Peso.** Medido mediante báscula digital (ADE Model M320600, ADE GmbH & Co. KG, Hamburg, Germany).
- **Índice de Masa Corporal (IMC).** Relación entre el peso y la talla en bipedestación (Kg/m^2).
- **Talla en sedestación (“Ts”) o segmento superior.** Medición realizada mediante estadiómetro (ShorrBoard © Weight & Measure, LLC, Olney, Maryland) con plataforma cefálica móvil y bloque de madera de 30,5 cm sobre el que se sienta el paciente, correspondiendo a la altura

obtenida en sedestación desde la coronilla hasta el cóccix en posición erguida. Medida realizada con la cabeza en plano horizontal de Frankfort y la cabeza, espalda y nalgas contactando con el estadiómetro, mientras los pies se apoyan en bloques de madera adicionales hasta que se consigue mantener un eje de 90° entre muslos y piernas (Hall et al., 2007). Al resultado obtenido en el estadiómetro se restan los 30,5 cm correspondientes al bloque de madera para obtener la talla en sedestación.

- **Longitud miembros inferiores (“II”) o segmento inferior.** Medición obtenida de la diferencia entre la talla en bipedestación y la talla en sedestación (Frederiks et al., 2005).
- **Brazada.** Medición realizada en la pared con el paciente en bipedestación, con la cabeza en plano horizontal de Frankfort y la cabeza, espalda, nalgas y talones contactando con la pared. Corresponde a la mayor distancia, con los brazos extendidos en posición horizontal, medida en la pared entre punta y punta del tercer dedo de cada mano, cuando dos observadores aplican una marca externa (Hall et al., 2007).
- **Lordosis lumbar clínica.** Corresponde a la curvatura de convexidad anterior del segmento lumbar de la columna vertebral. Medida clínicamente mediante goniómetro, colocando el vértice en la región más lordótica, con el brazo distal paralelo a la región glútea y el brazo proximal paralelo a la región dorsal.
- **Perímetro cefálico.** Medición realizada con cinta métrica no extensible, correspondiendo a la circunferencia máxima de la cabeza, tomando como referencia la región superior de la glabella y el occipucio (Hall et al., 2007).
- **Perímetro de cintura (“PC”).** Medición realizada con cinta métrica no extensible, correspondiendo a la circunferencia de la cintura, tomando como referencia el punto medio entre la región lateral del margen inferior de la costa más distal y la cresta íliaca (Nishida et al., 2010).
- **Perímetro de cadera (“Pc”).** Medición realizada con cinta métrica no extensible, correspondiendo a la circunferencia de la cadera, tomando como referencia la zona más prominente de la región trocantérica (Nishida et al., 2010).
- **Cociente PC/Pc.** Razón entre el perímetro de la cintura y la cadera.

Exponemos algunas variables antropométricas (altura, peso, IMC, brazada, perímetro cefálico y perímetro de cadera) de forma estandarizada en SDS atendiendo a las tablas de crecimiento específicas para población con acondroplasia (Horton et al., 1978; *Neumeyer L, Merker A & Hagenäs L; Achondroplasia clinical charts; version 2020*). La altura además se expone según las

tablas de referencia para población no acondroplásica del CDC (Centers for Disease Control and Prevention), *National Center for Health Statistics. Growth charts: United States. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/growthcharts/index.htm>.*

Para facilitar el análisis de los datos se establecen las 7 categorías anteriormente descritas estratificadas según SDS.

Definimos las variables antropométricas relacionadas con la proporción corporal y forma de medición (*Tabla 1C. Variables antropométricas. Índices de proporcionalidad*):

- **Relación entre el segmento superior y el segmento inferior.** Relaciona el tronco (talla en sedestación) y el miembro inferior (longitud de miembros inferiores), correspondiendo a la proporción entre ambos (Ts/Il) (Frederiks et al., 2005; Prader et al., 1989). Cualitativamente tomamos en consideración los valores 1 (<1,57: desproporción ligera), 2 (1,57-1,94: desproporción moderada) y 3 (> 1,94: desproporción severa) (Bloemeke et al., 2019).
- **Relación entre el segmento superior y la altura.** Relaciona el tronco (talla en sedestación) y la altura (talla en bipedestación), correspondiendo a la proporción entre ambos expresada en porcentaje (Talla en sedestación relativa = $(Ts/Tb)\%$ (Del Pino et al., 2017).
- **Relación entre las extremidades superiores y las extremidades o segmento inferior.** Relaciona el miembro superior (brazada) y el miembro inferior (longitud de miembros inferiores), corresponde a la proporción entre ambos (Turan et al., 2005).
- **Relación entre la altura y la extremidad superior.** Relaciona la altura (talla en bipedestación) y el miembro superior (brazada), correspondiendo a la proporción entre ambos.
- **Relación entre las extremidades (superiores e inferiores) y el segmento superior.** Relaciona las extremidades y el tronco, correspondiendo a la división entre la suma de la brazada y la longitud de miembros inferiores, y el tronco (Del Pino et al., 2017).
- **Relación entre la cabeza y la altura.** Relaciona el perímetro cefálico y la talla en bipedestación, correspondiendo a la proporción entre ambas (Del Pino et al., 2017).

Todos los parámetros de proporcionalidad fueron recogidos en el estudio de corte (en los grupos S0, S1 y S2); mientras que en los grupos S1 y S2 antes de iniciar la intervención sólo se recogió la relación entre el perímetro cefálico y la altura.

INDICES DE PROPORCIONALIDAD	Tipo	Unidades
Relación entre Segmento superior e inferior (Talla en sedestación / longitud MMII)	Cuantitativa	Razón entre el segmento superior (Ts) e inferior (II)
	Cualitativa	1 (<1,57: desproporción ligera), 2 (1,57-1,94: desproporción moderada) 3 (> 1,94: desproporción severa)
Relación entre Segmento superior y altura (Talla en sedestación / altura)	Cuantitativa	Razón entre el segmento superior (Ts) y la altura, expresada en porcentaje
Relación entre Extremidad superior y segmento o extremidad inferior (Brazada / longitud MMII)	Cuantitativa	Razón entre la extremidad superior (MMSS) y la extremidad inferior (longitud de MMII o segmento inferior)
Relación entre Altura y extremidad superior (Altura / Brazada)	Cuantitativa	Razón entre la talla en bipedestación (altura) y la extremidad superior (brazada)
Relación entre las extremidades (MMSS+MMII) y segmento superior (MMSS+MMII)/Talla en sedestación	Cuantitativa	Razón entre las extremidades (MMSS+MMII) y el segmento superior (talla en sedestación)
Relación entre el perímetro cefálico y altura (perímetro cefálico / altura)	Cuantitativa	Razón entre el perímetro cefálico y la altura (talla en bipedestación)

Tabla 1C. Variables antropométricas. Índices de proporcionalidad.

2.4.3 Variables relacionadas con el rango de movilidad articular.

Hace referencia al rango de movilidad articular, medida en grados ($^{\circ}$) mediante goniómetro y dispositivo *angle finder plus level* (Dasco Pro Inc. Rockford, IL), de cada una de las articulaciones implicadas en el protocolo de alargamiento.

Todas las variables fueron analizadas tanto para el primer estudio como para el segundo.

Para dicha medición se realizan cuatro posiciones corporales de screening con el objetivo de detectar déficits de movilidad: posición neutra (bipedestación con piernas paralelas y rectas, y brazos, antebrazos y manos extendidas con las palmas dirigidas hacia delante), posición en cuclillas y manos en nuca “squatting position”, posición con caderas y hombros extendidos, y posición con brazos extendidos (Hall et al., 2007). Posteriormente, las articulaciones implicadas en el protocolo de alargamiento y alteradas en las posiciones de screening, fueron medidas mediante goniómetro (hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos) tomando como referencia los rangos de movilidad propios de cada articulación (Hall et al., 2007). Para la detección de la contractura en flexión de caderas, se utilizó específicamente el Test de Thomas (Lee et al., 2011), con el paciente en decúbito supino y con flexión de la cadera contralateral medimos el ángulo

formado por el eje longitudinal del muslo y la horizontal. Entendiendo la contractura en flexión de codos como una situación funcional característica en población acondroplásica, medimos con goniómetro el rango articular de todos los codos en flexión y extensión.

2.4.4 Variables radiológicas.

Se recogen en la *Tabla 1D. Variables radiológicas*.

Todas las variables fueron analizadas tanto para el primer estudio en el momento de inclusión de los pacientes en el protocolo de alargamiento, como para el segundo estudio en los tres grupos de comparación (grupo S1 y grupo S2, tras la finalización de los procedimientos correspondientes, y grupo S0).

RADIOLÓGICAS	Tipo	Unidades
MAD. Desviación axial mecánica	Cuantitativa	mm (milímetros)
mLPFA. Ángulo femoral proximal lateral mecánico	Cuantitativa	° (grados)
mL DFA. Ángulo femoral distal lateral mecánico	Cuantitativa	° (grados)
mLPTA. Ángulo tibial proximal medial mecánico	Cuantitativa	° (grados)
mLDTA. Ángulo tibial distal lateral mecánico	Cuantitativa	° (grados)
JLCA. Ángulo de convergencia de la línea articular	Cuantitativa	° (grados)
Longitud de fémur	Cuantitativa	cm
Longitud de tibia	Cuantitativa	cm
Longitud de miembros inferiores	Cuantitativa	cm
Longitud de húmeros	Cuantitativa	cm
Lordosis lumbar radiológica	Cuantitativa	° (grados)
Cifosis dorsal	Cuantitativa	° (grados)

Tabla 1D. Variables radiológicas.

Describimos las referencias para dichas variables (Paley D et al., 1994; Standard et al., 2018):

- Desviación axial mecánica (**MAD - Mechanical Axis Deviation-**). Medición de la distancia perpendicular entre el centro de la rodilla y el eje mecánico (línea que une el centro de la cabeza femoral y el centro del tobillo). Se considera un MAD normal aquel que se encuentra en un rango entre 3 mm lateral y 3 mm medial (Standard et al., 2018).
- **Eje mecánico**. Corresponde al ángulo formado entre el eje que une el centro de la cabeza femoral y el centro de la rodilla, y el eje que une el centro de la rodilla y el centro del tobillo.

- **Ángulo femoral proximal lateral mecánico (*mLPFA - mechanical Lateral Proximal Femoral Angle*)**. Corresponde al ángulo lateral e inferior formado entre el eje que une el centro de la cabeza femoral y el centro de la rodilla, y el eje que une el centro de la cabeza femoral con la punta del trocánter mayor. Se considera un mLPFA normal de 90° (85-95°) (Standard et al., 2018).
- **Ángulo femoral distal lateral mecánico (*mLDFA - mechanical Lateral Distal Femoral Angle*)**. Corresponde al ángulo lateral y superior formado entre el eje que une el centro de la cabeza femoral y el centro de la rodilla, y el eje que une la convexidad del condilo femoral interno y externo. Se considera un mLPFA normal de 87° (85-90°) (Standard et al., 2018).
- **Ángulo tibial proximal medial mecánico (*mMPTA - mechanical Medial Proximal Tibial Angle*)**. Corresponde al ángulo medial e inferior formado entre el eje que une el centro de la rodilla y el centro del tobillo, y el eje que une la concavidad de la meseta tibial interna y externa. Se considera un mMPTA normal de 87° (85-90°) (Standard et al., 2018).
- **Ángulo tibial distal lateral mecánico (*mLDTA - mechanical Lateral Distal Tibial Angle*)**. Corresponde al ángulo lateral y superior formado entre el eje que une el centro de la rodilla y el centro del tobillo, y el eje que une la región lateral y medial del pilón tibial o de la región proximal del astrágalo. Se considera un mLDTA normal de 89° (86-92°) (Standard et al., 2018).
- **Ángulo de convergencia de la línea articular (*JLCA - Joint line convergence angle*)**. Corresponde al ángulo formado entre el eje que une la convexidad del condilo femoral interno y externo, y el eje que une la concavidad de la meseta tibial interna y externa. Se considera un JLCA normal de 0 +/- 2° (Standard et al., 2018).
- **Longitud de fémur**. Corresponde a la distancia entre una línea paralela al suelo que pase por la parte superior de la cabeza femoral, y una línea paralela al suelo que pase por la región distal femoral articular (Standard et al., 2018).
- **Longitud de tibia**. Corresponde a la distancia entre una línea paralela al suelo que pase por la región distal femoral articular, y una línea paralela al suelo que pase por la región distal tibial articular (Standard et al., 2018).
- **Longitud de miembros inferiores**. Corresponde a la suma de la longitud del fémur y de la tibia.
- **Longitud de húmero**. Corresponde a la distancia entre una línea paralela al suelo que pase por la parte superior de la cabeza humeral, y una línea paralela al suelo que pase por la región distal humeral articular. Referencias deducidas según la medición femoral y tibial previas (Standard et al., 2018).

- **Lordosis lumbar.** Corresponde al ángulo formado entre el eje que une la región anterior y posterior del platillo vertebral de la primera vértebra lumbar, y el eje que une la región anterior y posterior del platillo vertebral de la primera vértebra sacra.
- **Cifosis dorsal.** Corresponde al ángulo formado entre el eje que une la región anterior y posterior del platillo vertebral de la primera vértebra dorsal, y el eje que une la región anterior y posterior del platillo vertebral de la última vértebra dorsal.

2.4.5 Variables relaciones con los procedimientos quirúrgicos (s1 y s2).

Corresponden a variables relacionadas con los procedimientos quirúrgicos del protocolo de alargamiento realizados en los grupos S1 y S2. Todas las variables fueron recogidas por el mismo observador (A.L.G) entre los años 2016 y 2020, analizando aquellas variables relacionadas con el alargamiento simultáneo y bilateral de fémur y tibia (s1) realizado en los grupos S1 y S2, y el alargamiento bilateral de húmeros (s2) realizado en el grupo S2 (Tabla 1E. Variables relacionadas con el protocolo quirúrgico).

PROTOCOLO QUIRÚRGICO	Tipo	Unidades
Alargamiento por segmento (fémur, tibia o húmero)	Cuantitativa	cm
Alargamiento por procedimiento (fémur y tibia, o húmero)	Cuantitativa	cm
Tiempo de fijación externa (SEFWT) por procedimiento (s1 y s2)	Cuantitativa	Días
Índice de consolidación (Bhi) por segmento (fémur, tibia o húmero)	Cuantitativa	días/cm
Índice de consolidación (Shi) por procedimiento (s1 y s2)	Cuantitativa	días/cm
Porcentaje de alargamiento por segmento (fémur, tibia o húmero)	Cuantitativa	%
Osteosíntesis profiláctica del segmento femoral tras retirada de fijación	Cualitativa	1: no / 2: si
Número de cirugías relacionadas con el protocolo quirúrgico	Cuantitativa	
Dificultades del protocolo según el sistema estandarizado por Paley 1990		
- Problemas	Cualitativa	1: no / 2: si
- Obstáculos	Cualitativa	1: no / 2: si
- Complicaciones (menores o mayores)	Cualitativa	1: no / 2: si
- Complicaciones mayores	Cuantitativa	

Tabla 1E. Variables relacionadas con el protocolo quirúrgico.

Se describen las referencias para dichas variables:

- **Alargamiento por segmento (fémur, tibia o húmero).** Hace referencia a la cantidad de elongación realizada en cada segmento. Dicho análisis se realiza desde dos perspectivas. En primer lugar teniendo en cuenta la distracción en cm realizada por el dispositivo; y en segundo

lugar teniendo en cuenta la diferencia de longitud radiológica en cm del segmento antes y después del alargamiento.

- **Alargamiento por procedimiento (fémur y tibia, o húmero).** Hace referencia al total de alargamiento realizado en los segmentos elongados en cada procedimiento. En el procedimiento 1 (fémur y tibia) y en el procedimiento 2 (húmero). Dicho análisis se realiza desde dos perspectivas. En primer lugar teniendo en cuenta la distracción en cm realizada por el dispositivo; y en segundo lugar teniendo en cuenta la diferencia de longitud radiológica en cm de los segmentos intervenidos en cada procedimiento antes y después del alargamiento.
- **Tiempo de fijación externa (SEFWT) por procedimiento (S1 y S2).** Hace referencia al tiempo que el paciente porta los dispositivos (fijadores externos) en cada procedimiento, teniendo en cuenta la fecha de cirugía de colocación y retirada de los dispositivos en cada procedimiento.
- **Índice de consolidación (Bhi) por segmento (fémur, tibia o húmero).** Definido por la relación entre el tiempo de fijación y cantidad de elongación por segmento (**Bhi = días / cm**). La elongación en cm realizada por segmento se recoge teniendo en cuenta la distracción en cm realizada por el dispositivo, y la diferencia de longitud radiológica en cm del segmento antes y después del alargamiento.
- **Índice de consolidación (Shi) por procedimiento (s1 o s2).** Definido por la relación entre el tiempo de fijación y cantidad de elongación en cada procedimiento (**Shi = días / cm**). En el procedimiento 1 (fémur y tibia) y en el procedimiento 2 (húmero) (Leiva-Gea et al., 2020). La elongación en cm realizada por procedimiento se recoge teniendo en cuenta la distracción en cm realizada por los dispositivos, y la diferencia de longitud radiológica en cm de los segmentos intervenidos en cada procedimiento antes y después del alargamiento.
- **Porcentaje de alargamiento realizado en cada segmento (fémur, tibia o húmero).** Definida por la relación entre el alargamiento del segmento según la distracción en cm del dispositivo, y la longitud radiológica en cm del segmento previo a la cirugía. $\text{Distracción del dispositivo en cm} / \text{Longitud del segmento cm previo a la cirugía} \times 100$.
- **Osteosíntesis profiláctica del segmento femoral tras la retirada del fijador externo.** Definida por el uso de clavos intramedulares profilácticos en el segmento femoral tras la retirada de la fijación externa.
- **Número de cirugías relacionadas con el protocolo quirúrgico.** Definida por el número de intervenciones relacionadas tanto con el protocolo quirúrgico como con las complicaciones derivadas del mismo.

• **Dificultades del protocolo quirúrgico.** Variable que recoge las complicaciones derivadas del procedimiento quirúrgico. Se realiza un análisis según el sistema estandarizado por Paley (Paley., 1990). En base a dicha clasificación, *los problemas* son considerados dificultades durante la fase de distracción o el tiempo de fijación externa que requieren tratamiento conservador; *los obstáculos* son considerados dificultades durante la fase de distracción o el tiempo de fijación externa que requieren tratamiento quirúrgico; y *las complicaciones (menores y mayores)* se consideran lesiones intraoperatorias o perioperatorias, y dificultades que se mantienen sin resolver al final del tratamiento. Destacamos la variable relacionada con las complicaciones mayores, la cual es recogida también cuantitativamente. Describimos cada una de las dificultades que se pueden encontrar en el protocolo de alargamiento y que son analizadas en cada uno de los pacientes:

- *Problemas relacionados con los tornillos de schanz* estratificados en *grado 1* (inflamación de partes blandas), *grado 2* (infección de partes blandas) y *grado 3* (osteomielitis).
- *Contractura muscular:* mantiene el sistema de clasificación destacando como complicación menor aquellas contracturas que se mantienen al final del tratamiento pero se resuelven paulatinamente sin cirugía, y las complicaciones mayores aquellas que requieren liberación capsular o tendinosa quirúrgica tras el tratamiento.
- *Consolidación precoz:* mantiene el sistema de clasificación, considerándola una verdadera complicación si se requiere parar el alargamiento a causa de la consolidación.
- *Retardo en consolidación:* si es tratada mediante la adición de tornillos de schanz o agujas para mejorar la estabilidad es considerado un obstáculo; si requiere el aporte de injerto es considerada una verdadera complicación.
- *Lesiones neurológicas:* la disfunción neurológica relacionada con la distracción y que se resuelve espontáneamente es considerada un problema; si requiere una liberación profiláctica es considerado un obstáculo; y si se mantiene una alteración neurológica tras la finalización del tratamiento es considerada una verdadera complicación. Igualmente aquellas lesiones neurológicas intraoperatorias se consideran verdaderas complicaciones tanto si se resuelven como si no.
- *Luxación articular:* la rodilla es la articulación que con mayor probabilidad puede sufrir una luxación o subluxación debido a la inestabilidad ósea inherente. Aquella subluxación de rodilla que es tratada de manera conservadora se considera un problema siempre que no produzca ningún tipo de secuela. Aquella que requiera tratamiento quirúrgico, como

extender el dispositivo cruzando la rodilla, sería considerada un obstáculo siempre que se resuelva antes de finalizar el tratamiento. Si es detectada al finalizar el tratamiento sería considerada un complicación menor si se resuelve conservadoramente, y mayor si es necesario intervención.

- *Desviación axial* tratada con tratamiento conservador es considerada un problema. Si se requiere cirugía es tratada como un obstáculo. Si se permite la consolidación con una desviación residual de $< 5^\circ$ sería una complicación menor y de $> 5^\circ$ una complicación mayor.
- *Refracturas*: son fracturas tras la retirada del dispositivo, siendo consideradas verdaderas complicaciones. Se destacan las desviaciones axiales graduales debido a la consolidación incompleta del callo de distracción, fracturas completas o compresión del callo con pérdida de longitud. Aquellas en las que se produce una pérdida de longitud de menos de 1 cm o una angulación de menos de 5° son consideradas complicaciones menores, el resto son consideradas complicaciones mayores.
- *Rigidez articular*: Se considera una complicación tardía y verdadera a consecuencia de una contractura muscular persistente o a una rigidez articular debido al incremento de la presión en la superficie articular durante el alargamiento. Se considera de mayor gravedad el déficit de extensión en rodilla y dorsiflexión en tobillo.
- Otros: dolor.

2.4.6 Variables relacionadas con HrQoL. Funcionalidad y calidad de vida.

HrQoL describe el impacto de una condición de salud determinada en el bienestar y la funcionalidad, reflejando la propia percepción del paciente en los dominios de la salud físico, emocional, mental y social (Bullinger., 2002). Los mecanismos que actualmente se utilizan para evaluar la HrQoL son los instrumentos PRO (Patient-Reported-Outcomes), los cuales pretenden cuantificar de manera específica o genérica estos dominios sin interpretación externa (Patrick et al., 2007).

Dichos cuestionarios (*Anexo 3. Cuaderno de trabajo PRO para niños y niñas. Y Anexo 4. Cuaderno de trabajo PRO para padres y madres*) son recogidos por el mismo observador (A.L.G), entre los años 2015 y 2020, y analizados para el segundo estudio (observacional, descriptivo de corte) en los tres grupos de comparación (grupo S1 y grupo S2, tras la finalización de los procedimientos correspondientes, y grupo S0).

Se aplican los siguientes cuestionarios (*Tabla 1F. Variables relacionadas con HrQoL. Funcionalidad y calidad de vida*):

HrQoL. FUNCIONALIDAD y CALIDAD DE VIDA. PRO	Tipo	Unidades
Estado de salud general	Cualitativa	1. Excelente 2. Muy buena 3. Buena 4. Regular 5. Mala
Cuestionario APLES. Instrumento PRO específico para población acondroplásica	Cualitativa / Cuantitativa	Escala Likert
Cuestionario QoLISSY. Instrumento PRO específico para población de talla baja	Cualitativa / Cuantitativa	Escala Likert
Cuestionario PedsQL Instrumento PRO general para población pediátrica	Cualitativa / Cuantitativa	Escala Likert
Cuestionario EQ-5D-Y Instrumento PRO general para población pediátrica - Escala Analógica Visual sobre el estado de salud	Cualitativa / Cuantitativa Cuantitativa	Escala Likert Puntuación: 0-100
Cuestionario WeeFIM. Instrumento específico sobre capacidad funcional para población pediátrica con discapacidad crónica	Cualitativa / Cuantitativa	Escala Likert
Cuestionario mGES. Instrumento general sobre deambulaci3n para poblaci3n pediátrica con discapacidad crónica	Cualitativa / Cuantitativa	Escala Likert

Tabla 1F. Variables relacionadas con HrQoL. Funcionalidad y calidad de vida. PRO

- **Estado general de salud.** Se realiza una pregunta con carácter general, tanto a padres como a pacientes, sobre la percepci3n del estado general de salud de los pacientes.
- **Cuestionario APLES (*Achondroplasia Personal Life Experience Scale*)** (Bloemeke et al., 2019). Instrumento específico, desarrollado para poblaci3n acondroplásica, estratificado en 21 ítems en escala Likert, que recoge aspectos relacionados con la autopercepci3n, familia, amigos, ocio, colegio, percepci3n corporal y funci3n. El cuestionario completado en dicho estudio por pacientes (*Anexo 3A*) y padres (*Anexo 4A*) corresponde a la traducci3n en lengua española de la herramienta original de 35 ítems, posteriormente extrapolada por el investigador a la de 21 ítems (la cual se encuentra en lengua inglesa). La licencia de uso de dicho cuestionario fue solicitada y aceptada por el Instituto de Psicología Médica, Centro de Medicina Psicosocial, Universidad Medical Center Hamburg-Eppendorf.
- **Cuestionario QoLISSY (*Quality of Life In Short Stature Youth*)** (Bullinger et al., 2013). Instrumento específico para poblaci3n con talla baja y validado para poblaci3n acondroplásica en Alemania (Rohenkohl et al., 2015). El cuestionario para ni3os y adolescentes consta de 22

ítems centrado en tres dominios referentes a HrQoL (físico, social y emocional), acompañado de 28 ítems adicionales que reflejan tres predictores de la calidad de vida: conducta adaptativa, confianza y tratamiento (*Anexo 3B*). El cuestionario para padres consta de 22 ítems centrado en los mismos tres dominios y acompañado de 44 ítems adicionales que reflejan conducta adaptativa, confianza, tratamiento, futuro e impacto indirecto sobre los padres (The European QoLISSY Group., 2013) (*Anexo 4B*). La puntuación total es calculada teniendo en cuenta los dominios físico, social y emocional (22 ítems). La licencia de uso de dicho cuestionario fue solicitada y aceptada por Pfizer Limited.

- **Cuestionario PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory™) (PedsQL™, Copyright © 1998 JW Varni, Ph.D. All rights reserved)** (Varni et al., 1999). Instrumento de ámbito general en población pediátrica, constituido por 23 ítems, y diseñado para evaluar HrQoL en pacientes con condiciones agudas o crónicas desde la perspectiva tanto de los pacientes (*Anexo 3C*) como de los padres (*Anexo 4C*). Analiza los dominios físico, emocional, social y escolar. La licencia de uso de dicho cuestionario fue solicitada y aceptada por Mapi Research Trust, (*PedsQL™, Copyright © 1998 JW Varni, Ph.D. All rights reserved*).
- **Cuestionario EQ-5D-Y modificado para población pediátrica y adolescente** (Wille et al., 2010). Instrumento de ámbito general, para pacientes (*Anexo 3D*) y padres (*Anexo 4D*), constituido por 5 dominios: movilidad, percepción propia, actividades habituales, dolor o malestar, y preocupación o tristeza. Dicho cuestionario está pendiente de ser validado para población pediátrica, por lo que sólo es analizado el apartado que recoge la Escala Analógica Visual que estratifica el estado de salud desde 0 (el peor) hasta 100 (el mejor).
- **Cuestionario WeeFIM (Guide for the Functional Independence Measure for Children (WeeFIM) of the Uniform Data System for Medical Rehabilitation, Version 4.0 - Community/Outpatient. Buffalo (NY): State University of New York at Buffalo; 1993).** Instrumento específico (*Anexo 3E*) que detecta cambios, en el período de un año, en la capacidad funcional de niños con discapacidad crónica (Ottenbacher et al., 2000); posteriormente valorado en población acondroplásica (Ireland et al., 2011). Recoge dominios como el cuidado personal, la movilidad y la cognición.
- **Cuestionario mGES (modified Gait Efficacy Scale)** (Rosengren et al., 1998). Instrumento genérico (*Anexo 3F*) que evalúa la deambulaci3n mediante 10 ítems en escala Likert. Dicha herramienta se muestra válida para captar la confianza del paciente durante la deambulaci3n en poblaci3n adulta, detectando modificaciones en la seguridad durante la deambulaci3n tras una intervenci3n o el propio paso del tiempo (Newell et al., 2012). Se espera que individuos que

manifiesten baja puntuación en el cuestionario, se correlacionen con menor seguridad en actividades básica de la vida diaria y miedo durante las actividades relacionadas con la deambulacion. Actualmente se encuentra en análisis en población pediátrica.

2.4.7 Variables relacionadas con la composición corporal. Bioimpedancia eléctrica.

La bioimpedancia eléctrica (BIA) es una técnica que permite medir de forma directa la impedancia eléctrica (Z) corporal, determinada por la relación vectorial entre la resistencia (R), que representa el estado de hidratación, y la reactancia (Xc), que se relaciona con la masa celular, integridad, función y composición de las membranas celulares.

A través de la BIA se puede medir de manera indirecta la composición corporal, atendiendo a la capacidad del cuerpo humano para transmitir la corriente eléctrica. Esta se transmite bien a través de los líquidos y electrolitos, mientras que la grasa y el hueso son relativamente no conductores. De esta forma, los modelos más complejos miden el agua corporal total (TBW, total body water), y mediante ecuaciones predictivas basadas en técnicas de referencia a partir del valor estimado del TBW, se obtienen la masa grasa (FM, fat mass) y a la masa magra (FFM, fat free mass) con sus diferentes componentes como el agua corporal total (TBW, total body water), agua intracelular (ICW, intracellular water), agua extracelular (ECW, extracellular water), y masa celular activa (BCM, body cell mass) (Kyle et al., 2014).

Las variables relacionadas con la BIA (parámetros bioeléctricos y composición corporal) son recogidas en horario de mañana por el mismo observador (IM.V.A), en la consulta endocrinológica del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, entre los años 2016 y 2020. Para ello se utiliza el analizador de bioimpedancia AKERN BIA 101 BIVA PRO™. Dichas variables son recogidas y analizadas para el segundo estudio (observacional descriptivo de corte) en los tres grupos de comparación (grupo S1 y grupo S2, tras la finalización de los procedimientos correspondientes, y grupo S0). Al mismo tiempo se recogen dichas variables en un grupo de población no acondroplásica (S*) con el objetivo de tener un grupo control de referencia para interpretar dichos datos. Entre los parámetros bioeléctricos destacamos:

- La **resistencia (R)**, como la oposición al flujo de corriente eléctrica a través de un conductor. Atiende al estado de hidratación corporal, y se considera inversa a la conductividad (facilidad de una solución para permitir el paso de la corriente). La conductividad del organismo depende de su contenido en agua y electrolitos (Molina Vega et al., 2017).
- La **reactancia (Xc)** mide la resistencia de los condensadores al paso de la corriente. En el organismo humano se corresponderían con las membranas celulares, por lo que se relaciona

con la masa celular, integridad, función y composición de las membranas celulares (Molina Vega et al., 2017).

- La **impedancia (Z)**, resistencia total del circuito constituido por conductores y condensadores, compuesta por tanto por R y Xc (Molina Vega et al., 2017).
- El **ángulo de fase (AF)**, calculado a través de parámetros crudos de la Z, como son R y Xc, hace referencia al ángulo formado por ambos vectores y cuyo valor se relaciona de forma directa con la salud celular, informando de cambios tanto a corto como largo plazo de la situación nutricional y de riesgo de morbilidad y mortalidad (Molina Vega et al., 2017).

Las variables relacionadas con la bioimpedancia eléctrica, parámetros bioeléctricos y de composición corporal quedan recogidos en la Tabla 1G.

BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA (BIA)	Tipo	Unidades
A. Composición corporal		
FM (fat mass). Masa grasa.	Cuantitativa	Kg
FFM (fat free mass). Masa magra.	Cuantitativa	Kg
FM pct (% de masa grasa corregida por peso)	Cuantitativa	Porcentaje %
FFM pct (% de masa magra corregida por peso)	Cuantitativa	Porcentaje %
FMI (índice de masa grasa corregida por altura)	Cuantitativa	Númerica
FFMI (índice de masa magra corregida por altura)	Cuantitativa	Numérica
BCM (body cells mass). Masa celular corporal	Cuantitativa	Kg
B. Parámetros bioeléctricos		
Impedancia eléctrica. Z	Cuantitativa	Ohmio
Resistencia. R	Cuantitativa	Ohmio
Reactancia. Xc	Cuantitativa	Ohmio
Ángulo de fase. AF	Cuantitativa	° (grados)
Ángulo de fase estandarizado. CSPA	Cuantitativa	° (grados)

Tabla 1G. Variables relacionadas con la bioimpedancia eléctrica. Parámetros bioeléctricos y composición corporal.

2.4.8 Variables relacionadas con el perfil metabólico.

VARIABLES OBTENIDAS DEL ANÁLISIS DE MUESTRA SANGUÍNEA, LA CUAL ES EXTRAÍDA EN HORARIO DE MAÑANA EN AYUNO POR ENFERMERÍA (A.L.G) ASOCIADA AL SERVICIO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA, MÁLAGA. LAS MUESTRAS HAN SIDO VINCULADAS A

Biobanco, siguiendo protocolos normalizados de trabajo, formando parte del Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía (BSSPA) y de la Plataforma Nacional de Biobancos (exp. PT17/0015/0041).

Se recogen parámetros relacionados con la nutrición, metabolismo glucídico, lipídico y óseo (*Tabla 1H. Variables relacionadas con el perfil metabólico: A. Nutrición. B. Metabolismo glucídico. C. Metabolismo lipídico. D. Metabolismo óseo*).

Dichas variables son recogidas y analizadas para el segundo estudio (observacional descriptivo de corte) en los tres grupos de comparación (grupo S1 y grupo S2, tras la finalización de los procedimientos correspondientes, y grupo S0).

PERFIL METABÓLICO	Tipo	Unidades
A. Nutrición		
Proteínas	Cuantitativa	g/dl
Albumina	Cuantitativa	g/dl
Prealbumina	Cuantitativa	mg/dl
Proteína C Reactiva	Cuantitativa	mg/L
B. Metabolismo glucídico		
Glucosa	Cuantitativa	mg/dl
Hemoglobina glicosidada	Cuantitativa	mmol/mol
Insulina	Cuantitativa	uUI/dl
Péptido C	Cuantitativa	ng/ml
Índice de resistencia a la insulina. HOMA-IR	Cuantitativa	Numérico
C. Metabolismo lipídico		
Colesterol	Cuantitativa	mg/dl
Colesterol LDL	Cuantitativa	mg/dl
Colesterol HDL	Cuantitativa	mg/dl
Triglicéridos	Cuantitativa	mg/dl
D. Metabolismo óseo		
Fosfatasa alcalina (ALP)	Cuantitativa	U/L
Vitamina D	Cuantitativa	ng/ml

Calcio (Ca)	Cuantitativa	mg/dl
Fósforo (P)	Cuantitativa	mg/dl
Formación ósea: - PINP (<i>procollagen tipe 1 N-terminal propeptide</i>)	Cuantitativa	ng/ml
Degradación ósea: - B CTX (<i>cross-link forming site with collagen: C-terminal telopeptide</i>)	Cuantitativa	ng/ml

Tabla 1H. Variables relacionadas con el perfil metabólico. A. Nutrición. B. Metabolismo glucídico. C. Metabolismo lipídico. D. Metabolismo óseo.

Nota: HOMA-IR: Glucemia (mmol) x Insulina (ui/ml) ÷ 22,5. Para la obtención de la glucemia en mmol se realiza glucemia (mg/dL) x 0,0555.

2.5 Estadística.

Inicialmente se realiza un análisis descriptivo de las variables analizadas tanto en la primera fase o estudio 1 (estudio observacional analítico, longitudinal ambispectivo de cohortes con dos grupos de población acondroplásica incluidos en el protocolo quirúrgico de alargamiento) como en la segunda fase o estudio 2 (estudio observacional descriptivo, transversal o de corte con tres grupos de población acondroplásica adolescente de entre 12 y 16 años).

Los valores de las variables continuas o cuantitativas se muestran con las correspondientes medias, desviaciones típicas, o medianas según la distribución de la variables sea o no simétricas, y rango de valores (máximo y mínimo). Las variables categóricas o cualitativas se representan en frecuencias absolutas, relativas y porcentajes.

Para la primera fase o estudio 1 (observacional analítico longitudinal ambispectivo de cohortes), analizamos en primer lugar 2 grupos (S1 y S2, antes y después de la cirugía, con el idea de ver el impacto de la cirugía *s1* en el grupo S1 y el impacto de *s1* y *s2* en el grupo S2). El contraste de hipótesis se realizaría tanto para variables cuantitativas como cualitativas. Con objeto de analizar las diferencias entre variables cuantitativas continuas en dos grupos relacionados se ha aplicado la prueba T de Student para muestras pareadas en el caso de que se pueda aceptar la condición de normalidad, lo cual se ha comprobado mediante el Test de Shapiro-Wilk. En el caso no paramétrico se ha aplicado el test Wilcoxon. Para analizar las diferencias entre variables cualitativas en los dos grupos relacionados se ha aplicado el test de McNemar para muestras pareadas.

Posteriormente analizamos los grupos S1 y S2 tras haber realizado los procedimientos de alargamiento. Para analizar dichas diferencias entre variables cuantitativas continuas en 2 grupos independientes se comprueba, al igual que en el análisis previo, si satisfacen la condición de

normalidad mediante el Test de Shapiro-Wilk. En caso de que no se verifique la condición de normalidad se ha aplicado el test no paramétrico de U Mann Whitney - Wilcoxon, y en el caso en que se cumpla la condición de normalidad se ha aplicado el test de la T-student. Para estudiar la relación entre variables cualitativas en estos dos grupos independientes se aplica la prueba exacta de Fischer.

Para la segunda fase o estudio 2 (observacional descriptivo transversal o de corte con tres grupos de población acondroplásica independientes) empleamos contrastes de hipótesis para variables cuantitativas mediante test paramétricos y no paramétricos. Debido a la asunción de los test paramétricos en normalidad y homocedasticidad, para analizar las diferencias entre variables continuas en k grupos independientes (con $k \geq 3$) se comprueba en primer lugar si se satisfacen las condiciones de homocedasticidad (mediante el Test de Levene) y normalidad (Test de Shapiro-Wilk). En caso de que no se verifique la condición de normalidad se ha aplicado el test no paramétrico de Kruskal Wallis, y si se rechaza la hipótesis de igualdad, para ver los grupos que difieren entre sí se comparan 2 a 2 mediante la prueba U de Mann Whitney con la corrección de Bonferroni. En el caso en el que se pueda aplicar un test paramétrico, se emplea el Test ANOVA (para variables respuesta continua en $>$ de 2 grupos), y si los datos son estadísticamente significativos, se aplica la prueba post hoc, en concreto la prueba de Tukey para ver qué grupo difiere de otro. Del mismo modo que en el primer estudio, para estudiar la relación entre variables cualitativas en los tres grupos independientes se aplica la prueba exacta de Fischer.

Merece mención que en ambos estudios se destaca la presencia de variables categóricas ordinales (altura, peso, IMC, brazada, perímetro de cintura y perímetro cefálico), distribuidas en 7 categorías ordenadas según su distribución al compararla con SDS de población acondroplásica de referencia [(Grupo 1 ($<$ -2 SDS); Grupo 2 (-2 a -1 SDS); Grupo 3 (-1 a 0 SDS); Grupo 4 (0 SDS); Grupo 5 (0 a +1 SDS); Grupo 6 (+1 a +2 SDS) y Grupo 7 ($>$ +2 SDS)]. Debido al elevado número de categorías ordinales y al bajo tamaño muestral (10 pacientes en cada uno de los grupos) se aplicarán test no paramétricos de rangos para dichas variables. Concretamente, en el primer estudio se aplicará el test de rangos con signo de Wilcoxon para 2 grupos con datos pareados (S1 y S2 antes y después de la cirugía). Para el segundo estudio, al tratarse de más de dos grupos independientes (S0, S1 y S2 después de la cirugía) se aplica el test no paramétrico de Kruskal-Wallis. En aquellos contrastes significativos, y con el objetivo de profundizar en las diferencias, se realizarán comparaciones dos a dos de todos los grupos aplicando el Test de Dunn como prueba post hoc.

Se interpreta significación estadística con $p < 0.05$. El análisis estadístico se realiza mediante el sistema *R software, version 3.5.3. (R Core Team, 2019)*.

En cuanto al análisis multivariante, y debido a la gran cantidad de variables analizadas, en primer lugar se utilizan técnicas exploratorias con objeto de simplificar las variables. Entre ellas se destaca el análisis multivariante de componentes principales (PCA). Se pretende reducir el conjunto de variables iniciales (p) a nuevas variables subyacentes (z) que expliquen aproximadamente lo mismo que el conjunto de variables originales, con el objetivo de detectar tendencias entre los grupos. El PCA nos permite encontrar un número de nuevas variables subyacentes que expliquen aproximadamente lo mismo que las variables originales ($z < p$). Así, con las nuevas variables se puede caracterizar a los individuos sin apenas perder información. Cada una de estas nuevas variables recibe el nombre de componente principal (CP), y se pueden definir como combinaciones lineales de las variables originales. Además, dichas CP se ordenan según el porcentaje de varianza que explican de los datos originales.

Por otra parte, se realiza un análisis cluster con representación gráfica, heatmap. La técnica con la que se realiza el clustering jerárquico es mediante agrupamiento por ensalzamiento completo (*complete linkage*).

Posteriormente, se realiza un análisis de correlaciones de Spearman para observar relaciones monótonas, crecientes o decrecientes, entre las diferentes variables incluidas en los objetivos. Al mismo tiempo, se realiza un test de correlación en el que se analizará la significación de dichas correlaciones. Una correlación positiva indica una relación monótona directa entre las dos variables, y una negativa, una inversa. El valor absoluto de la correlación que indica la fortaleza de esta asociación se interpreta como:

- 0 - 0.25: no hay correlación o dicha correlación es muy baja.
- 0.25 - 0.50: la asociación es débil.
- 0.50 - 0.75: la asociación es moderada-fuerte.
- 0.75 - 1: la asociación es fuerte-perfecta.

Por último, se realizará un test de correlación entre variables (cuya hipótesis nula es que la correlación entre las variables es igual a 0). Se considerarán correlaciones significativamente diferentes de 0 a aquellas con p valor < 0.05 .

3. RESULTADOS.

Se recluta un total de 30 pacientes entre los años 2015 y 2020, realizando los procedimientos quirúrgicos ($s1$ y $s2$) entre los años 2014 y 2019.

Se adjunta esquema con el número de pacientes en cada grupo, estudios diseñados, variables y momento de recogida de las mismas (Figura 16).

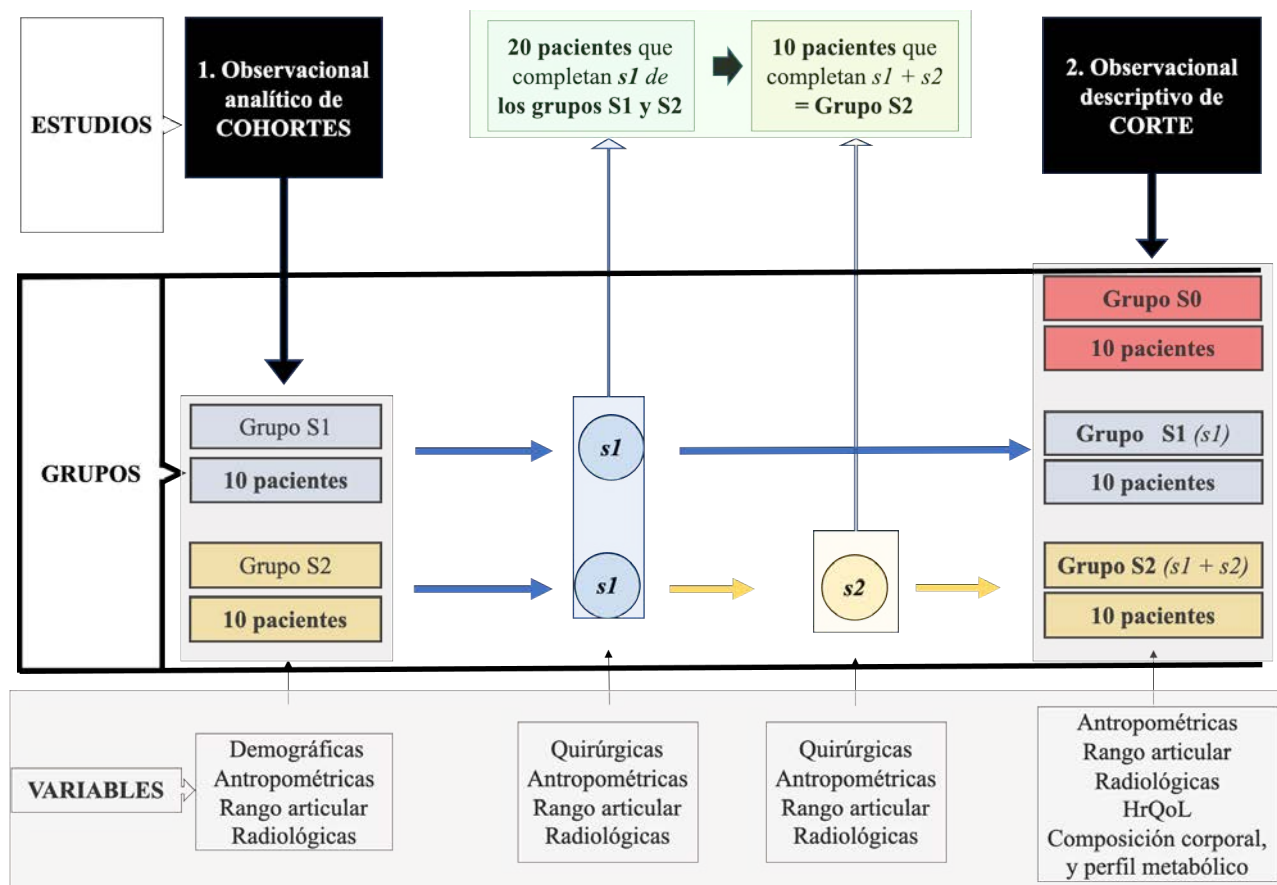


Figura 16. Diseño de los estudios, número de pacientes en cada grupo, variables y momento de recogida.

Atendiendo a los grupos y estudios diseñados, el número de pacientes incluidos quedan distribuidos de la siguiente manera:

- En el estudio (1) **observacional analítico de cohortes** encontramos **20 pacientes seguidos ambispectivamente, constituyendo 10 de ellos el grupo S1 (intervención $s1$) y los otros 10 forman el grupo S2 (intervenciones $s1$ y $s2$)**. Al mismo tiempo, ambas cohortes se unen en un solo grupo estableciendo una serie de casos consecutiva de los mismos pacientes incluidos en el protocolo quirúrgico de alargamiento, y en los que en **20 pacientes se realiza $s1$ y en 10 pacientes $s2$** .
- En el estudio (2) **observacional descriptivo de corte** encontramos **30 pacientes valorados en una única visita, constituyendo el grupo S0 (10 pacientes no intervenidos), el grupo S1**

(intervención de miembros inferiores) y S2 (intervención de miembros inferiores y superiores) del estudio 1.

Se exponen los resultados en dos bloques.

En un primer bloque se analizan los resultados relacionados con la primera fase o estudio 1, observacional analítico de cohortes con dos grupos (S1 y S2). Al mismo tiempo, se exponen como serie de casos incluidos en el protocolo de alargamiento.

En un segundo bloque se exponen los resultados obtenidos de la segunda fase o estudio 2, estudio observacional descriptivo transversal o de corte con tres grupos, grupo S0, S1 y S2, de población acondroplásica entre 12 y 16 años.

3.1 Análisis de resultados de la primera fase o estudio 1. Estudio observacional analítico de cohortes con dos grupos incluidos en el protocolo de alargamiento (S1 y S2).

En este primer bloque se analizan los resultados referentes a los pacientes incluidos en el protocolo de alargamiento.

Se exponen los resultados del estudio observacional analítico de cohortes con dos grupos, grupo S1 y S2, con el objeto de valorar el impacto en variables antropométricas y radiológicas del alargamiento de miembros inferiores (*s1*) aislado por un lado, y de miembros superiores e inferiores (*s1+s2*) conjuntamente por otro.

Al mismo tiempo, se exponen los resultados de estos mismos pacientes como una única serie de casos con 20 pacientes intervenidos de miembros inferiores (*s1*) y 10 de ellos además de miembros superiores (*s2*), con el objeto de describir las variables quirúrgicas y complicaciones relacionadas con el alargamiento de miembros inferiores (*s1*) y superiores (*s2*).

3.1.1 Análisis descriptivo de variables demográficas y antropométrica (altura).

En primer lugar, se realiza un análisis descriptivo de variables demográficas (sexo y edad media de inicio de cada uno de los procedimientos) y antropométricas (altura en cm y altura Z score al inicio del procedimiento) en los pacientes incluidos en el protocolo de alargamiento (*Tabla 2*).

En dicha tabla se muestran los resultados de los grupos S1 y S2 de forma independiente (columnas azul y amarilla), y conjuntamente (columna verde).

Atendiendo a dicho análisis, destacamos una altura de 109.9 (6.3) y 105.4 (5.9) cm, y una altura en SDS según las tablas de referencia para población no acondroplásica del CDC de -5.8 (0.9) y

-5.7 (1) SDS en los grupos S1 y S2 respectivamente, con unos valores de 107.7 (6.4) cm para la altura y -5.7 (0.9) SDS al unir ambos grupos.

Con el objeto de analizar más detalladamente la altura de los pacientes incluidos en el protocolo de alargamiento se referencian por sexo y edad atendiendo a las tablas de crecimiento específicas para población acondroplásica (Horton et al., 1978; Merker et al., 2018; Neumeyer et al., 2020), y se exponen de forma estratificada [(Grupo 1 (< -2 SDS); Grupo 2 (-2 a -1 SDS); Grupo 3 (-1 a 0 SDS); Grupo 4 (0 SDS); Grupo 5 (0 a +1 SDS); Grupo 6 (+1 a +2 SDS); Grupo 7 (> +2 SDS)]. Tras dicho análisis, se observa como la altura de todos los pacientes se encuentra en el grupo 4 o menor, es decir igual o inferior a 0 SDS o p50 según las curvas de crecimiento estándar para población acondroplásica, cumpliéndose así el criterio de inclusión en el protocolo de alargamiento en relación con la talla en bipedestación.

Demográfico Antropométrica (altura)	Grupo S1 (n= 10)	Grupo S2 (n=10)	Grupos S1 +S2 (n=20)	
Sexo	Niñas	8	5	13
	Niños	2	5	7
Edad de inicio s1		11.1 (1.3)	11,9 (1.4)	
Edad de inicio s2	-	13,5 (0.8)	-	
Altura en cm	109.9 (6.3)	105.4 (5.9)	107.7 (6.4)	
• Distribución de la altura en SDS según tablas de referencia para población acondroplásica (Horton et al 1978; Neumeyer et al 2020), estratificada en 7 categorías	<u>Categorías</u> 1: 10%. 2: 20%. 3: 50%. 4: 20%. 5: 0%. 6: 0%. 7: 0%	<u>Categorías</u> 1: 10%. 2: 10%. 3: 50%. 4: 30%. 5: 0%. 6: 0%. 7: 0%	<u>Categorías</u> 1: 10%. 2: 15%. 3: 50%. 4: 25%. 5: 0%. 6: 0%. 7: 0%	
Altura en SDS según las tablas de referencia para población no acondroplásica del CDC	-5.8 (0.9)	-5.7 (1)	-5.7 (0.9)	

Tabla 2. Variables demográficas (sexo y edad de inicio de los procedimientos) **y antropométrica** (altura en SDS), **de los grupos S1 (azul) y S2 (amarillo) por separado y conjuntamente (verde)**. Nota: la altura como variable categórica queda recogida atendiendo a las tablas de referencia (Horton et al., 1978; Neumeyer et al., 2020) con los siguientes valores: Grupo 1 (< -2 SDS); Grupo 2 (-2 a -1 SDS); Grupo 3 (-1 a 0 SDS); Grupo 4 (0 SDS); Grupo 5 (0 a +1 SDS); Grupo 6 (+1 a +2 SDS); Grupo 7 (> +2 SDS).

Una vez incluidos en el protocolo de alargamiento, el procedimiento *s1* se realiza a una edad media de 12.8 (+/- 0.9) y 11.1 (1.3) años en los grupos S1 y S2 respectivamente, y a los 11.9 (1.4) años si tenemos en cuenta ambos grupos conjuntamente. El momento de inicio de *s2* para el grupo S2 se realiza a los 13.5 (0.8) años.

3.1.2 Análisis del impacto de los procedimientos en las variables antropométricas.

Se recoge el efecto de los procedimientos *s1* (alargamiento de miembros inferiores) y *s2* (alargamiento de miembros superiores) en diferentes variables antropométricas (altura, peso, IMC y brazada) y de proporcionalidad corporal (perímetro cefálico/altura). Dichas variables son recogidas antes de iniciar el procedimiento (ambispectivamente), y tras el mismo (prospectivamente) en los grupos S1 y S2 por separado (estudio de cohortes) y conjuntamente (serie de casos).

Inicialmente, se analiza la variable **altura** antes y después de la cirugía de alargamiento de miembros inferiores con el objeto de analizar el impacto de dicho procedimiento en esta variable. Se estudia la altura desde diferentes perspectivas (cuantitativamente en cm y en SDS según las tablas de referencia para población no acondroplásica del CDC, y categóricamente en 7 grupos atendiendo al SDS según las tablas específicas de *Horton et al., 1978; Merker et al., 2018; Neumeyer et al., 2020 (Tabla 3A)*. Dichos datos se muestran en ambos grupos por separado y conjuntamente, siendo más representativos estos últimos ya que corresponderían a una serie de casos de 20 pacientes intervenidos de *s1*.

Tras el análisis de la variable altura en los grupos S1 y S2, antes y después del procedimiento *s1*, encontramos significación estadística en ambos grupos en las variables cuantitativas analizadas (altura en cm y altura en SDS según las tablas de referencia para población no acondroplásica del CDC) y en la variable categórica al estratificar la altura en SDS por grupos. Se destaca, relacionando la altura de los grupos intervenidos con la talla en bipedestación de población no acondroplásica, el paso de una altura en SDS de -5.7 (0.9) a -4.5 (0.7). Dichos hallazgos se corroboran con la categorización del 0% de los pacientes antes de intervenirse en el grupo 5 o mayor (mayor a 0 SDS), mientras que el 100% de los pacientes tras la intervención se encuentran por encima de 0 SDS, destacando el 70 % de ellos en el grupo 7 (> +2 SDS). A pesar de dicho incremento, se observa cómo la talla en bipedestación de población acondroplásica intervenida de *s1*, queda aún muy alejada de la altura de población no acondroplásica.

Antropometría - Altura -	Grupo S1 (n= 10)		Grupo S2 (n=10)		Grupos S1 +S2 (n=20)	
	antes	después	antes	después	antes	después
Altura en cm	109.9 (6.3) * (a)	126 (7.2) * (a)	105.4 (5.9) * (a)	130.3 (5.2) * (a)	107.7 (6.4) * (a)	128.1 (6.5) * (a)
Distribución de la altura en SDS según tablas de referencia para población acondroplásica (Horton et al 1978; Neumeyer et al 2020), estratificada en 7 categorías	2.8 (0.9) * Categoría * 1: 10%. 2: 20%. 3: 50%. 4: 20%. 5: 0%. 6: 0%. 7: 0%	6.6 (0.7)* Categoría * 1: 0%. 2: 0%. 3: 0%. 4: 0%. 5: 10%. 6: 20%. 7: 70%	3 (0.9)* Categoría * 1: 10%. 2: 20%. 3: 50%. 4: 20%. 5: 0%. 6: 0%. 7: 0%	6.3 (0.7)* Categoría * 1: 0%. 2: 0%. 3: 0%. 4: 0%. 5: 10%. 6: 20%. 7: 70%	2.9 (0.9)* Categoría * 1: 10%. 2: 20%. 3: 50%. 4: 20%. 5: 0%. 6: 0%. 7: 0%	6.4 (0.7)* Categoría * 1: 0%. 2: 0%. 3: 0%. 4: 0%. 5: 10%. 6: 20%. 7: 70%
Altura en SDS según las tablas de referencia para población no acondroplásica del CDC	-5.8 (0.9) * (a)	-4.6 (0.6) * (a)	-5.7 (1) * (a)	-4.5 (0.7) * (a)	-5.7 (0.9) * (a)	-4.5 (0.7) * (a)

Tabla 3A. Variable altura en los grupos S1 (azul) y S2 (amarillo) por separado y conjuntamente (verde). Se expone descriptiva y comparativamente la altura desde diferentes perspectivas (en cm, en categorías según la SDS atendiendo a las tablas de referencia Horton et al., 1978; Neumeyer et al., 2020, y según las tablas de referencia para población no acondroplásica del CDC) antes y después de los procedimientos. Los datos cuantitativos se muestran en números absolutos con medias y sd, aplicando el test paramétrico t-student para datos pareados (a) y no paramétrico de Wilcoxon (b). Los datos categorizados se describen en porcentaje por categoría aplicando el test de McNemar para datos pareados, y en números absolutos con medias y sd aplicando el test de rangos con signo de Wilcoxon. Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

El impacto de los procedimientos en cada uno los grupos en el resto de variables antropométricas (peso, IMC y brazada) y variable de proporcionalidad (perímetro cefálico/altura) se muestran en la *Tabla 3B*.

Antropometría y proporcionalidad	Peso		IMC		Brazada		Perímetro Cefálico / Altura	
	antes	después	antes	después	antes	después	antes	después
Grupo S1 (n= 10)	28.8 (6.5) * (a)	38.3 (10.4)* * (a)	23.6 (3.9)	23.9 (5.1)	99 (6.6)	101.4 (6.7)	0.50 (0.02) * * (a)	0.44 (0.02) * * (a)
Grupo S2 (n=10)	24.9 (5.1) * (a)	39.1 (5.6) * * (a)	22.2 (2.8)	23 (3.1)	99.8 (5.5) * * (a)	122.7 (6.1) * * (a)	0.53 (0.03) * * (a)	0.43 (0.02) * * (a)

Tabla 3B. Variables antropométricas, en los grupos S1 (azul) y S2 (amarillo) por separado. Se expone descriptiva y comparativamente, el peso, IMC, brazada y la relación entre el perímetro cefálico y la altura, antes y después de los procedimientos. Los datos se muestran en números absolutos con medias (sd), aplicando el test paramétrico t-student para datos pareados (a) y no paramétrico de Wilcoxon (b). Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Al igual que con la altura, en la variable **peso** (en kg) se aprecia un incremento estadísticamente significativo en ambos grupos tras la intervención. Para interpretar si dicho aumento se debe exclusivamente al crecimiento fisiológico esperado, o depende también de los procedimientos realizados, se realiza un análisis estratificado por grupo, sexo y edad, antes y después de la intervención (Tabla 3C).

PESO estratificado por edad, sexo y grupo	S1 - previo al alargamiento -		S2 - previo al alargamiento -	
	Varón 2 (20%)	Mujer 8 (80%)	Varón 5 (50%)	Mujer 5 (50%)
Sexo				
Edad (años)	13.3 (0.9)	12.6 (0.9)	10.2 (1.1)	11.9 (0.7)
Peso (kg)	29.9 (1.3) * (a)	28.5 (6.9) * (a)	23.4 (5.2) * (a)	26.4 (4) * (a)
Distribución de la altura en SDS según tablas de referencia para población acondroplásica (Horton et al 1978; Neumeyer et al 2020), estratificada en 7 categorías	4 (1)	3.6 (1.5) 3.5 (1.5)	3 (1.3)	3.4 (1.6) 3.4 (1.4)
	<u>Categoría</u> 1: 0%. 2: 0%. 3: 50%. 4: 0%. 5: 50%. 6: 0%. 7: 0%	<u>Categoría</u> 1: 12.5%. 2: 25%. 3: 0%. 4: 25%. 5: 37.5%. 6: 0%. 7: 0%	<u>Categoría</u> 1: 0%. 2: 60%. 3: 0%. 4: 0%. 5: 40%. 6: 0%. 7: 0%	<u>Categoría</u> 1: 20%. 2: 0%. 3: 20%. 4: 20%. 5: 40%. 6: 0%. 7: 0%
	S1 - tras el alargamiento (s1)-		S2 - tras s1 y s2 -	
Edad (años)	14.8 (0.1)	14.2 (0.8)	14.8 (0.6)	15.4 (0.4)
Peso (kg)	38.3 (3.3) * (a)	38.3 (10.9) * (a)	38.3 (5.8) * (a)	39.8 (4.7) * (a)
Distribución del peso en SDS según tablas de referencia para población acondroplásica (Horton et al 1978; Neumeyer et al 2020), estratificada en 7 categorías	3.5 (1.5)	3.3 (2.1) 3.2 (1.2)	3.2 (1.5)	3.6 (1.5) 4 (1.3)
	<u>Categoría</u> 1: 0%. 2: 50%. 3: 0%. 4: 0%. 5: 50%. 6: 0%. 7: 0%	<u>Categoría</u> 1: 25%. 2: 25%. 3: 12.5%. 4: 12.5%. 5: 0%. 6: 12.5%. 7: 12.5%	<u>Categoría</u> 1: 0%. 2: 60%. 3: 0%. 4: 0%. 5: 40%. 6: 0%. 7: 0%	<u>Categoría</u> 1: 0%. 2: 20%. 3: 20%. 4: 0%. 5: 60%. 6: 0%. 7: 0%

Tabla 3C. Variable peso en los grupos S1 (azul) y S2 (amarillo) estratificados por sexo. Se expone descriptiva y comparativamente, el peso desde diferentes perspectivas (en Kg y en categorías según la SDS atendiendo a las tablas de referencia Horton et al., 1978; Neumeyer et al., 2020), antes y después de los procedimientos. Los datos cuantitativos se muestran en números absolutos y medias (sd), y se aplica el test paramétrico t-student para datos pareados (a) y no paramétrico de Wilcoxon (b). Los datos categorizados se describen en porcentaje por categoría aplicando el test de McNemar para datos pareados, y en números absolutos con medias y sd aplicando el test de rangos con signo de Wilcoxon. Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Atendiendo a los grupos establecidos relacionados con el peso en SDS, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los grupos S1 y S2, antes y después de los procedimientos. Por tanto, probablemente, el incremento del peso en ambos grupos y sexos, a diferencia de la altura, se deba al crecimiento fisiológico esperado.

Ya que la variación del peso es menor al incremento observado en la altura, realizamos un análisis estratificado por edad, sexo y grupo de la variable **IMC**, con el objeto de ver el impacto de la intervención en la misma (*Tabla 3D*).

IMC estratificado por edad, sexo y grupo	S1 - previo al alargamiento -		S2 - previo al alargamiento -	
	Varón 2 (20%)	Mujer 8 (80%)	Varón 5 (50%)	Mujer 5 (50%)
Sexo				
Edad (años)	13.3 (0.9)	12.6 (0.9)	10.2 (1.1)	11.9 (0.7)
IMC (kg/m ²)	23.5 (2.3)	23.7 (4)	21 (3)	23.4 (1.6)
Distribución del IMC en SDS según tablas de referencia para población acondroplásica (<i>Horton et al 1978; Neumeyer et al 2020</i>), estratificada en 7 categorías	3.9 (1.7)		3.9 (1.5)*	
	3.5 (1.5)	4 (1.7)	3.4 (1.7)	4.4 (0.8)*
	<u>Categoría</u> 1: 0%. 2: 50%. 3: 0%. 4: 0%. 5: 50%. 6: 0%. 7: 0%	<u>Categoría</u> 1: 12.5%. 2: 12.5%. 3: 12.5%. 4: 0%. 5: 50%. 6: 12.5%. 7: 0%	<u>Categoría *</u> 1: 0%. 2: 60%. 3: 0%. 4: 20%. 5: 0%. 6: 20%. 7: 0%	<u>Categoría *</u> 1: 0%. 2: 0%. 3: 20%. 4: 20%. 5: 60%. 6: 0%. 7: 0%
	S1 - tras s1-		S2 - tras s1 y s2 -	
Edad (años)	14.8 (0.1)	14.2 (0.8)	14.8 (0.6)	15.4 (0.4)
IMC (kg/m ²)	22.3 (3.9)	24.3 (5)	21.9 (3.7)	24.1 (1.1)
Distribución del IMC en SDS según tablas de referencia para población acondroplásica (<i>Horton et al 1978; Neumeyer et al 2020</i>), estratificada en 7 categorías	2.9 (1.7)		2.6 (1.3)*	
	2.5 (1.5)	3 (1.7)	2.6 (1.5)	2.6 (0.8)*
	<u>Categoría</u> 1: 50%. 2: 0%. 3: 0%. 4: 50%. 5: 0%. 6: 0%. 7: 0%	<u>Categoría</u> 1: 25%. 2: 12.5%. 3: 37.5%. 4: 0%. 5: 12.5%. 6: 12.5%. 7: 0%	<u>Categoría *</u> 1: 40%. 2: 0%. 3: 40%. 4: 0%. 5: 20%. 6: 0%. 7: 0%	<u>Categoría *</u> 1: 20%. 2: 0%. 3: 80%. 4: 0%. 5: 0%. 6: 0%. 7: 0%

Tabla 3D. Variable IMC en los grupos S1 (azul) y S2 (amarillo) estratificados por sexo. Se expone descriptiva y comparativamente, el IMC desde diferentes perspectivas (en Kg/m² y en categorías según la SDS atendiendo a las tablas de referencia Horton et al., 1978; Neumeyer et al., 2020), antes y después de los procedimientos. Se realiza el mismo análisis estadístico que en la variable peso. Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

En primer lugar, se destaca la ausencia de significación estadística al analizar el IMC en bruto antes y después de la intervención en los grupos S1 y S2. Sin embargo, al analizar el IMC en SDS, estratificado en categorías, y teniendo en cuenta la edad y el sexo, se destaca un descenso del IMC en ambos grupos y sexos tras los procedimientos quirúrgicos, siendo estadísticamente significativo para el grupo S2, con mayor variación en el grupo femenino.

Respecto a los hallazgos en la variable **brazada**, se realiza un análisis estratificado por sexo y edad en el grupo S2 antes y después de la cirugía, destacando un incremento de 2 SDS en varones y 3 SDS en mujeres tras la cirugía de alargamiento humeral (s2) respecto a las tablas de referencia (Neumeyer et al., 2020) (Tabla 3E).

BRAZADA estratificada por edad y sexo	S2 - previo a s2 -	
	Varón 5 (50%)	Mujer 5 (50%)
Sexo		
Edad (años)	12 (0.8)	13.8 (0.2)
Brazada (cm)	99.7 (3)	100.3 (6.2)
Distribución de la brazada en SDS según tablas de referencia para población acondroplásica (Horton et al 1978; Neumeyer et al 2020), estratificada en 7 categorías	2.6 (0.8)	2.7 (1.1)
	Categoría * 1: 20%. 2: 0%. 3: 80%. 4: 0%. 5: 0%. 6: 0%. 7: 0%	Categoría * 1: 0%. 2: 60%. 3: 20%. 4: 0%. 5: 20%. 6: 0%. 7: 0%
	S2 - tras s2 -	
Edad (años)	14.8 (0.6)	15.4 (0.4)
Brazada (cm)	123 (3.9)*	122.3 (7.1)*
Distribución de la brazada en SDS según tablas de referencia para población acondroplásica (Horton et al 1978; Neumeyer et al 2020), estratificada en 7 categorías	5.4 (0.5)*	5.7 (0.8)*
	Categoría * 1: 0%. 2: 0%. 3: 0%. 4: 0%. 5: 60%. 6: 40%. 7: 0%	Categoría * 1: 0%. 2: 0%. 3: 80%. 4: 0%. 5: 40%. 6: 20%. 7: 40%

Tabla 3E. Variable brazada en el grupo S2 (amarillo). Se expone descriptiva y comparativamente, la brazada en cm y en categorías según la SDS atendiendo a las tablas de referencia Horton et al., 1978; Neumeyer et al., 2020, antes y después de los procedimientos. Se realiza el mismo análisis estadístico que en la variable peso e IMC. Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

En el resto de variables analizadas, tras la aplicación del test paramétrico t-student para datos pareados, atendiendo a proporcionalidad corporal encontramos un descenso estadísticamente significativo en la relación entre el perímetro cefálico y la altura en ambos grupos antes y después de los procedimientos quirúrgicos.

En resumen, y atendiendo a los datos más relevantes tras la realización de los procedimientos quirúrgicos, en el grupo S1 y S2, se resalta significación estadística relacionada con un incremento en la altura atendiendo a su distribución en SDS según las tablas de referencia tanto para población acondroplásica como no acondroplásica, y un descenso en la relación corporal entre el perímetro cefálico y la altura. En el grupo S2, además se destaca significación estadística relacionada con un descenso en el IMC y un incremento en la brazada atendiendo a su distribución en SDS.

Por último, se comparan las variables antropométricas (altura, peso, IMC, brazada y relación perímetro cefálico/altura) entre los grupos S1 y S2 al finalizar los procedimientos quirúrgicos, con objeto de valorar el impacto del procedimiento *s1* de forma aislada (grupo S1) y los procedimientos *s1* y *s2* conjuntamente (grupo S2) en dichas variables. Tras la aplicación del test t-student para variables cuantitativas en dos grupos independientes, y asumiendo homogeneidad de varianzas, y la aplicación del test exacto de Fischer para variables cualitativas en dos grupos independientes, encontramos diferencias estadísticamente significativas exclusivamente para la brazada, a favor del grupo S2, no hallando diferencias en el resto de variables antropométricas.

3.1.3 Análisis del impacto de los procedimientos en las variables radiológicas.

Se muestra el análisis de la deformidad y longitud de miembros inferiores (tanto derecho como izquierdo), así como la cifosis dorsal y lordosis lumbar radiológica, atendiendo al protocolo del *Rubin Institute for Advanced Orthopedics (Sinai Hospital of Baltimore)* (Standard et al., 2018). Dicho análisis se realiza en los grupos S1 y S2 por separado y conjuntamente, y al inicio y al final del seguimiento (*Tabla 4A, 4B y 4C*).

En primer lugar, se realiza un análisis de la deformidad inicial valorando el MAD y el eje mecánico como variables que marcan el patrón de la deformidad en el plano coronal. Tras dicho análisis, se destaca una tendencia al genu varum radiológico al analizar estas variables en los dos grupos conjuntamente y por separado antes del inicio de los procedimientos, observando una discreta tendencia a la deformidad en varo de todos los ángulos sin encontrar un punto de deformidad evidente (*Tabla 4A*).

Dicha tendencia al genu varum, se encuentra también acentuada por el incremento del ángulo de convergencia de la interlínea articular de la rodilla (JLCA) previo a la cirugía.

Tras la cirugía de alargamiento y desaxación de miembros inferiores, se muestra una discreta corrección de la deformidad en el plano coronal con tendencia al genu neutro radiológico, siendo estadísticamente significativo exclusivamente el MAD del miembro inferior izquierdo del grupo S2 pasando de 8.6 (10.6) mm a 1.3 (12) mm, y el eje mecánico del miembro inferior izquierdo en el grupo S2 y en ambos grupos conjuntamente pasando de 7.3 (7.1) ° a 1 (6)°, y de 7.8 (6.8)° a 3.2 (6.4)° respectivamente. También se destaca una disminución estadísticamente significativa tras la cirugía del JLCA en ambos grupos conjuntamente, pasando de 3 (3)° a 1.2 (1.4)° en el miembro derecho, y de 2.8 (2.4)° a 1.9 (5.2)° en el miembro izquierdo.

Radiología. Análisis de deformidad	MAD 0 mm (+/-3)				Eje mecánico (°)			
	<i>pre s1</i>		<i>tras s1</i>		<i>pre s1</i>		<i>tras s1</i>	
	<i>Drch</i>	<i>Izq</i>	<i>Drch</i>	<i>Izq</i>	<i>Drch</i>	<i>Izq</i>	<i>Drch</i>	<i>Izq</i>
Grupo S1 (n= 10)	7.5 (14.7)	10.8 (11)	4.3 (20)	12 (12.8)	4.9 (9.5)	8.3 (6.8)	2.5 (9)	5.4 (6.3)
Grupo S2 (n=10)	5.1 (14.9)	8.6 (10.6) *(a)	1.7 (12.6)	1.3 (12.9) *(a)	2.7 (9.6)	7.3 (7.1) *(a)	0.9 (5.8)	1 (6) *(a)
Grupos S1 y S2 (n=20)	6.3 (14.5)	9.7 (10.6)	3 (16.4)	6.7 (13.6)	3.8 (9.64)	7.8 (6.8) *(a)	1.7 (7.4)	3.2 (6.4) *(a)

Radiología. Análisis de deformidad	JLCA 0° (0+/-2°)			
	<i>pre s1</i>		<i>tras s1</i>	
	<i>Drch</i>	<i>Izq</i>	<i>Drch</i>	<i>Izq</i>
Grupo S1 (n= 10)	4.1 (3.4) *(b)	3.7 (2.8)	1.3 (0.9) *(b)	3.1 (7.4)
Grupo S2 (n=10)	1.8 (2.1)	1.9 (1.7) *(a)	1.2 (0.9)	0.7 (0.5) *(a)
Grupos S1 y S2 (n=20)	3 (3) *(b)	2.8 (2.4) *(b)	1.2 (1.4) *(b)	1.9 (5.2) *(b)

Tabla 4A. Variables radiológicas (análisis de deformidad) en los grupos S1 y S2 por separado y conjuntamente, al inicio y al final del seguimiento. Se expone el análisis de la deformidad mediante MAD, eje mecánico y JLCA, adjuntando sus valores de referencia. Los datos se muestran en números absolutos y medias (sd), y se realiza análisis para variables cuantitativas en dos grupos relacionados. Test paramétrico t-student para datos pareados (a) y no paramétrico de Wilcoxon (b). Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Tras dicho estudio inicial, se realiza un análisis más detallado atendiendo a cada uno de los segmentos, y a su situación antes y después de la cirugía (Tabla 4B).

En el segmento femoral, a nivel proximal se aprecia un aumento estadísticamente significativo tras la cirugía del ángulo mLPFA, de lo cual se interpreta un aumento de la alineación en varo a este nivel tras la misma. A nivel distal, no se encuentra ninguna modificación tras el proceso de alargamiento. En el segmento tibial, a nivel proximal se aprecia un aumento del ángulo mMPTA, y a nivel distal una disminución del ángulo mLDTA, favoreciendo ambas situaciones la normoalineación de este segmento tras la cirugía.

Radiología. Análisis de deformidad	mLPFA 90° (85-95°)				mLDFA 87° (85-90°)			
	pre sl		tras sl		pre sl		tras sl	
	Drch	Izq	Drch	Izq	Drch	Izq	Drch	Izq
Grupo S1 (n= 10)	101.9 (13) *(a)	99 (14.8) *(a)	111.1 (7.6) *(a)	110.1 (10) *(a)	87.1 (4.4)	88.8 (4) *(a)	87.7 (6)	91.4 (4.7) *(a)
Grupo S2 (n=10)	83.6 (15.7) *(a)	83.8 (17.7)	102 (12.2) *(a)	91.5 (29.9)	89.4 (5.3)	92 (4.6)	87.5 (6.8)	89.2 (5.2)
Grupos S1 y S2 (n=20)	92.8 (16.7) *(a)	91.4 (17.7) *(b)	106.6 (11) *(a)	100.8 (23.7) *(b)	88.2 (4.9)	90.4 (4.5)	87.6 (6.2)	90.3 (4.9)

Radiología. Análisis de deformidad	mMPTA 87° (85-90°)				mLDTA 89° (86-92°)			
	pre sl		tras sl		pre sl		tras sl	
	Drch	Izq	Drch	Izq	Drch	Izq	Drch	Izq
Grupo S1 (n= 10)	86.8 (3.5) *(a)	86.8 (3.5) *(a)	89.1 (4.7) *(a)	89 (2.9) *(a)	93.7 (4.9)	95.5 (7.1)	92.9 (8.9)	92.8 (4.3)
Grupo S2 (n=10)	88.1 (3.6)	88.1 (3.5)	88.7 (3.3)	89.8 (2.5)	91.2 (7.3)	91 (9)	88.8 (8.3)	88.4 (6.6)
Grupos S1 y S2 (n=20)	87.1 (3,4) *(a)	87.5 (3.5) *(a)	88.9 (3.9) *(a)	89.4 (2.7) *(a)	92.5 (6.2)	93.3 (8.2) *(a)	87.6 (6.2)	90.6 (5.9) *(a)

Tabla 4B. Variables radiológicas (análisis de deformidad) en los grupos S1 y S2 por separado y conjuntamente, al inicio y al final del seguimiento. Se expone el análisis de la deformidad por segmentos atendiendo a mLPFA, mLDFA, mMPTA y mLDTA, adjuntando sus valores de referencia. Los datos se muestran en números absolutos y medias (sd), y se realiza análisis para variables cuantitativas en dos grupos relacionados. Test paramétrico t-student para datos pareados (a) y no paramétrico de Wilcoxon (b). Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Se representa mediante imágenes radiológicas un paciente intervenido de *sI* antes y después de la cirugía, observando la corrección de la desaxiación en el plano coronal de los miembros inferiores, pasando de un genu varo a un genu neutro (Figura 17). Se destaca como limitación la ausencia de análisis de la deformidad y su corrección en el plano sagital.

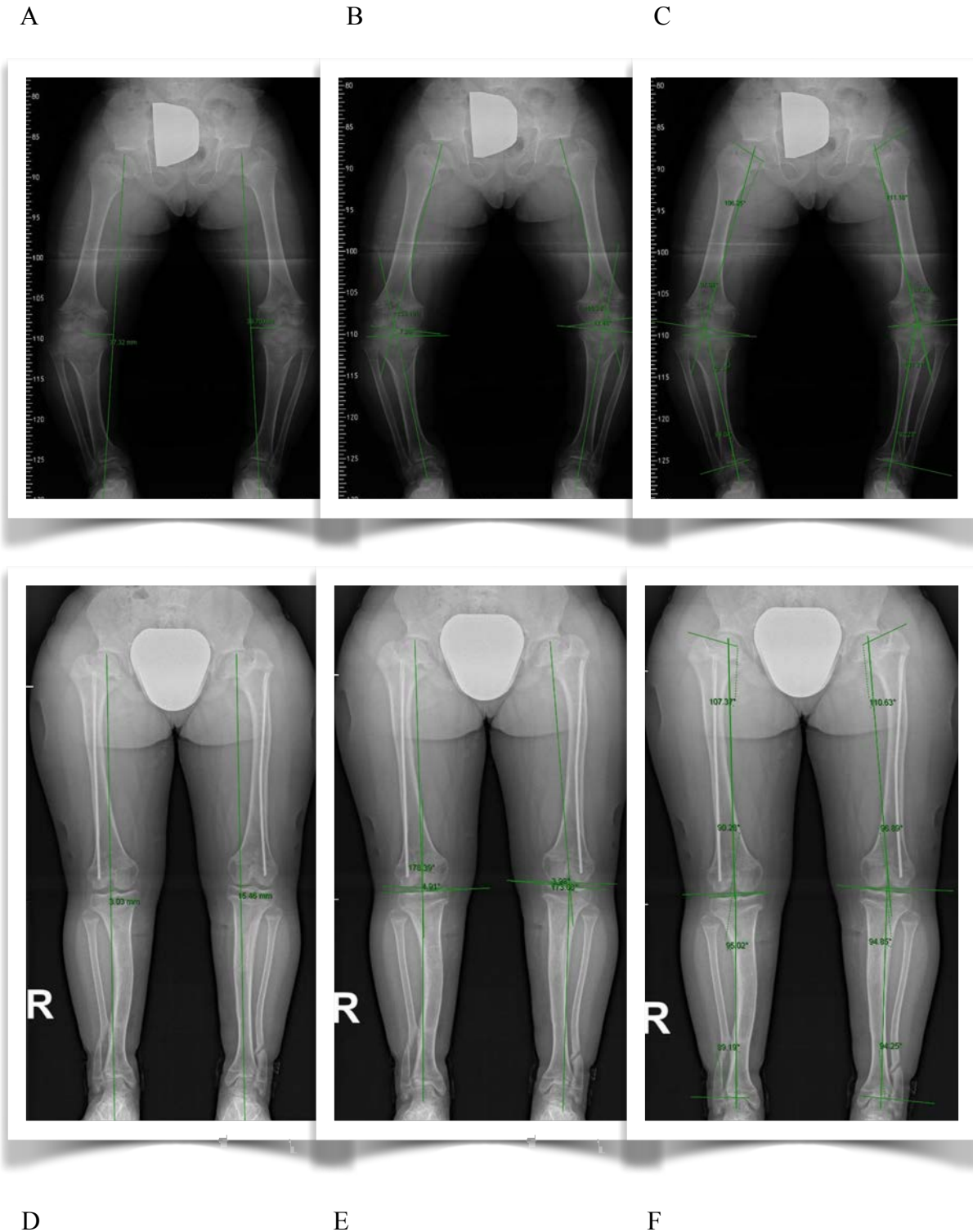


Figura 17. Imágenes radiológicas (telerradiologías anteroposterior -AP- en carga de miembros inferiores) **del análisis de la deformidad en un paciente (S1P12 -IGA-) antes (A,B y C) y después (D, E y F) de sI. A y D. MAD antes (A) y después (D). B y E. Eje mecánico y JLCA antes (B) y después (E). C y F. mLPPFA, mLDFFA, mLMPFA y mLDTA antes (C) y después (F).**

En segundo lugar, se realiza un análisis de longitud de miembros (superiores e inferiores), así como un análisis del raquis en el plano sagital (*Tabla 4C*), atendiendo al protocolo del *Rubin Institute for Advanced Orthopedics (Sinai Hospital of Baltimore)* (Standard et al., 2018). En relación con la columna, al igual que en la valoración clínica, se encuentra una disminución de la cifosis dorsal y de la lordosis lumbar, siendo estadísticamente significativo el descenso de esta última tras la realización del procedimiento *s1* en ambos grupos. En relación con el incremento de longitud de los segmentos óseos tras los procedimientos *s1* y *s2*, se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los tres segmentos intervenidos, femoral y tibial tras *s1*, y humeral tras *s2*.

Radiología. Columna	Cifosis Dorsal		Lordosis lumbar	
	<i>pre s1</i>	<i>tras s1</i>	<i>pre s1</i>	<i>tras s2</i>
Grupo S1 (n= 10)	17.1 (8)	7.5 (2.3)	56.1 (15.8) *(b)	33.9 (11.7) *(b)
Grupo S2 (n=10)	22.6 (8.5)	13.6 (6.6)	43.5 (15.7) *(a)	35.9 (16.4) *(a)
Grupos S1 y S2 (n=20)	19.6 (8.4)	12.4 (6.4)	49.8 (16.5) *(b)	34.8 (13.6) *(b)

Radiología. Análisis de longitud	Longitud Fémur		Longitud Tibia	
	<i>pre s1</i>	<i>tras s1</i>	<i>pre s1</i>	<i>tras s1</i>
Grupo S1 (n= 10)	21.8 (1.9) *(a)	29.1 (2) *(a)	17.5 (1.7) *(a)	23.7 (1.6) *(a)
Grupo S2 n=10)	20.8 (2.4) *(a)	29.7 (1.5) *(a)	16.6 (1.4) *(a)	24.3 (1.3) *(a)
Grupos S1 y S2 (n=20)	21.3 (2.2) *(a)	29.4 (1.7) *(a)	17.1 (1.6) *(a)	24 (1.4) *(a)

Tabla 4C. Variables radiológicas (análisis de longitud de miembros y columna) en los grupos S1 y S2 por separado y conjuntamente, al inicio y al final del seguimiento. Se expone la cifosis dorsal y lordosis lumbar, longitud de fémur, tibia, miembros inferiores. Los datos se muestran en números absolutos y medias (sd), y se realiza análisis para variables cuantitativas en dos grupos relacionados. Test paramétrico t-student para datos pareados (a) y no paramétrico de Wilcoxon (b). Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Se representa la cifosis y lordosis lumbar mediante imágenes radiológicas en un paciente antes y después de *s1* (Figura 18).

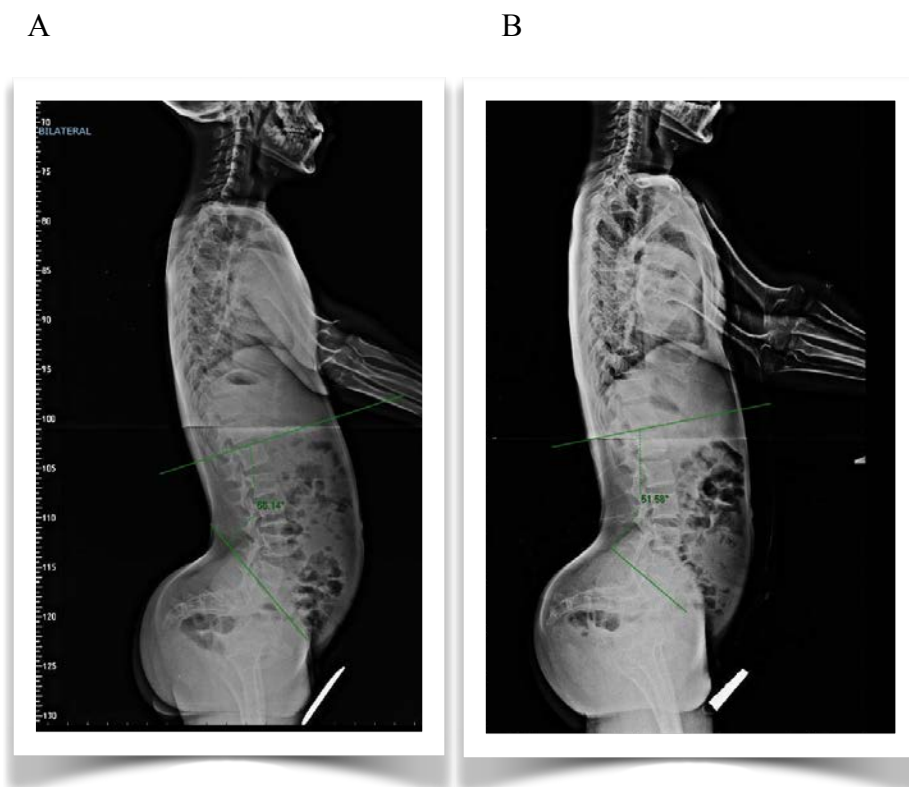


Figura 18. Imágenes radiológicas (teleradiología lateral de columna completa en bipedestación) en un paciente (S2P6 -JSG-) antes (A) y después (B) de *s1*.

3.1.4 Análisis de los procedimientos *s1* y *s2*.

Las variables continuas, intrínsecas al proceso de alargamiento, a excepción de las complicaciones y el rango articular, se exponen en la *Tabla 5*. Se destacan los resultados de los grupo S1 y S2 por separado y conjuntamente.

Al comparar los resultados independientemente en los grupos S1 y S2, se destaca una disminución estadísticamente significativa del tiempo de fijación del procedimiento *s1* en el grupo S2 respecto al grupo S1. Consecuentemente, dicha disminución permite una mejora estadísticamente significativa del shi e índice de consolidación por segmentos al comparar S2 con S1. Sin embargo, el análisis de dichas variables tiene mayor interés al analizar conjuntamente ambos grupos, interpretando una serie de casos de 20 pacientes en los que se realiza el procedimiento *s1*, y además, en 10 de ellos el procedimiento *s2*.

Se destacan dos puntos de interés entre las variables relacionadas con el proceso de alargamiento:

- Índice de consolidación relacionado con el procedimiento s1 o shi de 20.4 (4.4) y 22.9 (5.3) cm/día clínico y radiológico respectivamente; y de 25.8 (2.8) cm/día relacionado con el procedimiento s2.
- Porcentaje de alargamiento por segmento de 39 (3.6), 40.1 (4.2) y 64.9 (6.6) % para fémur, tibia y húmero respectivamente

	Segmento / Procedimiento	Grupo S1 (n= 10)	Grupo S2 (n=10)	Grupos S1 y S2 (n=20)
Alargamiento clínico (cm)	Fémur	8 (0.4)	8.2 (0.6)	8 (0.5)
	s1	15	15	15
	Tibia	7 (0.4)	6.6 (0.4)	6.8 (0.4)
	s2 = Húmeros	-	10 (0.5)	10 (0.5)
Alargamiento Radiológico (cm)	Fémur	6.9 (1.4)	8.6 (4.1)	7.8 (3)
	s1	13.3 (4.3)	16 (3.7)	14 (4.5)
	Tibia	5.9 (1)* (b)	7.2 (1.6)* (b)	6.8 (0.8)
	s2 = Húmeros	-	10 (0.5)	10 (0.5)
Tiempo de fijación (días)	s1	338.6 (57.9)* (a)	270 (66.4)* (a)	304.3 (70.1)
	s2	-	253.6 (26.2)	253.6 (26.2)
Índice de consolidación clínico (días/cm)	bhi en Fémur	40.8 (6,1)* (a)	32.9 (7.5)* (a)	36.8 (7.8)
	Shi	22.6 (3.6)* (a)	18.2 (4.2)* (a)	20.4 (4.4)
	bhi en Tibia	50.8 (9.6)* (b)	40.9 (10.1)* (b)	45.9 (10.9)
	Shi = bhi en Húmero	-	25.8 (2.8)	25.8 (2.8)
Índice de consolidación radiológico (días/cm)	bhi en Fémur	46.8 (8.3)* (b)	32.2 (6.2)* (b)	40.2 (8.1)
	Shi	25.8 (5.7)* (b)	17 (5.4)* (b)	22.9 (5.3)
	bhi en Tibia	53.8 (12)* (b)	33.4 (8.3)* (b)	47.5 (25)
	Shi = bhi en Húmero	-	25.8 (2.8)	25.8 (2.8)
% de alargamiento	Fémur	38.1 (3.7)	39.8 (3.6)	39 (3.6)
	Tibia	38.6 (4.3)	41.5 (3.6)	40.1 (4.2)
	Húmero	-	64.9 (6.6)	64.9 (6.6)

Tabla 5. Variables relacionadas con el alargamiento en los grupos S1 y S2 por separado y conjuntamente, alargamiento (cm), tiempo de fijación (días), índice de consolidación (días/cm) por segmento (bhi) y por procedimiento (shi), y porcentaje de alargamiento por segmento. Los datos se muestran en números absolutos, medias (x) y desviación estándar (sd), y se realiza análisis para variables cuantitativas en dos grupos independientes. Test t-student asumiendo homogeneidad de varianzas (a) y test U Mann Whitney - Wilcoxon (b) si no. Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

3.1.4 Análisis descriptivo de las dificultades en los procedimientos s1 y s2.

Se describen las dificultades según el sistema de clasificación elaborado por Paley (Paley., 1990), estratificando en problemas, obstáculos y complicaciones menores y mayores (Tabla 6).

	s1 = MMII Fémur y Tibia			S2 = MMSS Húmeros
DIFICULTADES	Grupo S1	GRUPO S2	GRUPO S1 y S2	GRUPO S2
Nº pacientes	10	10	20	10
Nº segmentos	40	40	80	20
Problemas				
Infecciones grado 2	10/40 25%	4/40 10%	14/80 17.5%	1/20 5%
Subluxación glenohumeral				6/20 30%
Obstáculos				1/20 5%
Contractura en equino	4/20 20%	3/20 15%	7/40 17.5%	
Subluxación rodilla	1/20 5%	0/20	1/40 2.5%	
Desviación axial 2ª a del callo de elongación	0/40	2/40 5%	2/80 2.5%	
Lesión neurológica. Neuroapraxia	0/20	0/20	0/40	1/20 5%
Complicaciones Menores				3/20 15%
Rigidez rodilla	4/20 20%	1/20 5%	5/40 12.5%	
Fractura femoral	0/20	4/20 20%	1/40 2.5%	
Desviación axial sin deformidad residual	0/40	1/40 2.5%	1/80 1.25%	
Complicaciones verdaderas. Neurapraxia (CPE y radial)	0/20	1/20 5%	1/40 2.5%	3/20 15%
Complicaciones Mayores				
Rigidez rodilla	3/20 15%	1/20 5%	4/40 10%	
Fractura femoral	5/20 25%	3/20 15%	8/40 20%	
Desviación axial con deformidad residual	5/40 12.5%	2/40 5%	7/80 8.75%	

Tabla 6. Dificultades (obstáculos, complicaciones menores y mayores) recogidas en números absolutos y frecuencias relativas. Se incluyen las dificultades tras s1, en el grupo S1 y S2 por separado y en ambos juntos; y las dificultades tras s2 en el grupo S2, según el sistema de clasificación elaborado por Paley (Paley., 1990). Se recoge el número de pacientes y segmentos óseos implicados, destacando las dificultades más relevantes en número absoluto de veces y frecuencia relativa con la que se producen.

Se reflejan las dificultades del grupo S1 y grupo S2 por separado en las Figuras 19 y 20 respectivamente, quedando recogido el número de veces en términos absolutos que aparece la dificultad, paciente que la desarrolla y segmento afecto, con el objetivo de detectar causas de las dificultades y posibles soluciones. Se indica el tratamiento realizado y la existencia o no de secuela.

DIFICULTADES GRUPO S1	Problemas	Obstáculos	Complicación Menor	Complicación Mayor
Problemas relacionados con los tornillos Schanz	Infecciones grado 1 No evaluables Infecciones grado 2 <i>Tratamiento: lavado con rifampicina y tratamiento antibiótico oral durante una semana.</i> s1p4 - Pines femorales (2) s1p5 - Pines tibiales (2) s1p6 - Herida superficial de osteotomía tibial s1p8 - Pines femorales (3). Pin tibial (1). Queloides en herida. Eczema generalizado s1p9 - Pin tibial (1)	-	-	-
Contractura muscular	<i>No evaluable</i>	Contracturas equino (4) <i>Tratamiento: Alargamiento de Aquiles, 3 semanas de inmovilización y Programa de rehabilitación intensivo</i> s1p6 - Equino bilateral s1p7 - Equino izquierdo s1p8 - Equino derecho		
Luxación articular	-	Subluxación rodilla (1). s1p8. - <i>Tratamiento: Reducción cerrada, estabilización temporal con aguja K y conexión del fijador 3 semanas</i>		
Retardo de consolidación	-	-	-	-
Rigidez articular	-	-	Rigidez de rodilla (4) resueltas Consecuencia del uso de tens tras finalización S1 para evitar fracturas femorales. Tratadas mediante retirada de los mismos s1p5 - s1p6 - s1p7 - s1p11	Rigidez de rodilla (3) no resuelta s1p1 - Rodilla D Balance 0-110° s1p5 - RD y RI BA 0-95° s1p12 - RD (0-110°), RI (0-107°)
Refractura	-	-	-	Fracturas femorales (5) con deformidad residual s1p1 - 2 Fracturas femorales con angulación de > 5°. Tratadas con FFEE s1p2 - 1 Fractura femoral con acortamiento de 3 cm. Tratada con FFEE con corrección sin deformidad residual s1p3 - 2 fracturas femorales con angulación de >5°. Tratamiento con clavos elásticos que se retiran y posterior osteotomía con placa sin deformidad residual s1p8 - 2 Fracturas femorales al cambiar FFEE por tens con deformidad residual
Desviación secundaria	Desviación axial (1) secundaria a fallo de implante. Tratada aumentando la cantidad de elongación		- s1p1 - Ambos fémures con ápex diafisario de 22° y 26° s1p8 - Angulación residual mL DFA (75° y 105°) derecho e izquierdo s1p9 - Angulación residual femoral >5° s1p11 - Malrotación tibial	Desviaciones axiales (5) con deformidad residual
Lesión Neurológica	-	-	-	

Figura 19. Dificultades en el grupo S1 tras el alargamiento simultáneo y bilateral de fémur y tibia (S1), según el sistema de clasificación elaborado por Paley (Paley., 1990). Se muestra cada dificultad o grupo de dificultades en número absoluto de veces que se producen referenciando el segmento afecto, tratamiento aplicado y la existencia o no de secuela. Se hace referencia al paciente en el que se produce la dificultad (“S_{px}”: donde la “S” hace referencia al número de grupo y la “p” al número de paciente).

DIFICULTADES GRUPO S2	Problemas	Obstáculos	Complicación Menor	Complicación Mayor
Problemas relacionados con los tornillos Schanz	Infecciones grado 1 No evaluables. Infecciones grado 2 <i>Tratamiento: lavado con rifampicina y tratamiento antibiótico oral durante una semana.</i> s2p5 - Pines tibiales (2) s2p12 - Pines femorales (2) y Pin humeral (1)	-	-	-
Contractura muscular	No evaluable	Contracturas equino (3) <i>Tratamiento: Alargamiento de Aquiles, 3 semanas de inmovilización y programa de rehabilitación</i> s2p5 - Equino bilateral s2p12 - Equino izquierdo		
Luxación articular	Subluxación humeral (6) s2p2 – Bilateral s2p5 – Derecha s2p9 – Bilateral s2p12 – Derecha	-	-	-
Retardo de consolidación	-	-	-	-
Rigidez articular	-	-	Rigidez de rodilla 2ª a tens femorales profilácticos (1) s2p13 – Consecuencia del uso de tens tras finalización S1 para evitar fracturas femorales. Tratadas recortando los mismos	Rigidez de rodilla (1) no resuelta s2p9 – Rodilla D Balance 0-110°
Refractura		Fracturas femorales (4) s2p4 - 2 Fracturas femorales con pérdida de longitud <1cm s2p5- 1 Fractura femoral incompleta tras EMO. Tens profilácticos s2p7 - 1 fracturas femoral tras EMO y traumatismo. Tratamiento con clavo elástico y posteriormente corrección deformidad con FFEE.		Fracturas femorales (3) s2p9 - 2 Fracturas femorales angulación de > 5°. Tratadas con FFEE con deformidad residual s2p10 - 1 Fractura femoral acortamiento de 3cm Tratada con FFEE con corrección sin deformidad residual
Desviación Secundaria		Desviaciones axiales (2) 2ª al callo de distracción s2p1 – Fémur (1) s2p5 – Tibia (1)	Desviaciones axiales (1) sin deformidad residual s2p1 – Corrección con FFEE a la vez de S2.	Desviaciones axiales (2) con deformidad residual s2p9 - Ambos fémures apex diafisario de 22° y 26°.
Lesión Neurológica	-	Neuroapraxia radial (1) s2p1 - Corrección de la desaxación en quirófano	Complicaciones verdaderas (intraoperatoria resueltas, relacionadas con Schanz) Tratadas con rehabilitación y ortesis Neuropapraxia radial (3) s2p2; s2p9; s2p12 Axonotmesis Nervio CPE (1) s2p3	

Figura 20. Dificultades en el grupo S2 tras el alargamiento simultáneo y bilateral de fémur y tibia (s1) y alargamiento bilateral de húmeros (s2), según el sistema de clasificación elaborado por Paley (Paley., 1990). Se muestra cada dificultad o grupo de dificultades en número absoluto de veces que se producen referenciando el segmento afecto, tratamiento aplicado y la existencia o no de secuela. Se hace referencia al paciente en el que se produce la dificultad (“S_{px}”: donde la “S” hace referencia al número de grupo y la “p” al número de paciente).

Merecen especial mención los problemas y las complicaciones mayores debido a la frecuencia de los primeros y a la gravedad de los segundos.

En el grupo de problemas cabe destacar que se referencian como no evaluables las infecciones grado 1 y las contracturas musculares y rigideces articulares. Ambos problemas son considerados inherentes al proceso de alargamiento mediante fijación externa, siendo insuficiente la documentación de los mismos y entendiendo que el 100% de los pacientes sufren dichos problemas en numerosas ocasiones a lo largo del procedimiento. Todos los pacientes mostraron en varias ocasiones infecciones grado 1 tanto en el segmento femoral, tibial y humeral, al igual que una reducción en el rango articular del codo, cadera, rodilla y tobillo en el postoperatorio inmediato debido a la interferencia de los tornillos de schanz con la musculatura epicondilea, mecanismo extensor de la rodilla, la cintilla ileotibial y la musculatura pretibial. Dicha situación se mantuvo durante la fase de distracción mejorando progresivamente durante la fase de consolidación, pero sin conseguir el rango completo de movilidad hasta la retirada de los dispositivos de fijación externa.

Entre las complicaciones mayores, se destacan la rigidez articular de rodilla, la fractura femoral y la desviación axial con deformidad residual femoral y tibial, afectando todas ellas al objetivo final y siendo consideradas como secuelas si no son resueltas quirúrgicamente. En relación con las complicaciones mayores, y a pesar de realizar menor elongación por segmento en miembros inferiores, no se consigue reducir la tasa de fracturas femorales ni de rigidez de rodilla, encontrando un 20% de fracturas en el segmento femoral y un 10% de rigideces de rodilla. Por dicho motivo, durante el desarrollo del estudio se optó por realizar de forma sistemática una osteosíntesis profiláctica del segmento femoral mediante clavos endomedulares flexibles tras la retirada de los fijadores. Sin embargo, se destaca la ausencia de rigidez articular en cadera y tobillo, así como ausencia de fracturas tibiales, todo ello en probable relación con el abordaje simultáneo y bilateral de miembros inferiores. Por otro lado, el uso de fijadores circulares en el segmento tibial permite un mejor control de la desaxación en este segmento, encontrando la mayor parte de desviaciones residuales en el segmento femoral con un porcentaje del 17,5 de los segmentos femorales elongados.

A nivel del segmento humeral, se destaca positivamente la ausencia de fracturas, y negativamente la tasa del 15% de neuroapraxia radial.

Por último, destacar como un punto fundamental en la seguridad del protocolo de alargamiento el número de intervenciones necesarias para completar los procedimientos, al entender el paso

por quirófano como un momento crítico en la seguridad del proceso. Dichas cirugías son derivadas tanto de la colocación como de la retirada de los dispositivos, así como de las dificultades (obstáculos y complicaciones) que requieren cirugía para su resolución. De esta manera encontramos un total de 34 cirugías para los pacientes del grupo S1, correspondiendo a 3.4 (1) cirugías por paciente, mientras que en los 10 pacientes que completan el protocolo de alargamiento (grupo S2) se realizan 54 cirugías, correspondiendo a 5.4 (1.2) cirugías por paciente. Analizando los procedimientos quirúrgicos de manera aislada, se observa que los 20 pacientes que completan *s1* se realizan 66 cirugías, correspondiendo a 3.3 (1.1) cirugías por paciente, mientras que para realizar *s2* se requiere 2.2 (0.4) cirugías por paciente.

3.2 Análisis de resultados de la segunda fase o estudio 2: Estudio observacional descriptivo transversal con tres grupos de población acondroplásica (S0, S1 y S2).

En este segundo bloque analizamos los resultados del **estudio observacional descriptivo transversal o de corte con tres grupos de población acondroplásica entre 12 y 16 años.**

1. **Grupo S0.** Población acondroplásica no incluida en el protocolo de alargamiento.
2. **Grupo S1.** Población acondroplásica incluida en el protocolo de alargamiento, la cual ha finalizado *s1*, y ha pasado un año tras la retirada de los dispositivos.
3. **Grupo S2.** Población acondroplásica incluida en el protocolo de alargamiento la cual ha finalizado *s1* y *s2*, y ha pasado un año tras la retirada de los dispositivos.

Inicialmente se realiza un análisis de homogeneidad entre los grupos (S0, S1 y S2) con objeto de valorar si son grupos similares respecto a variables demográficas, antecedentes quirúrgicos, variables antropométricas y radiológicas. Se pretende analizar si los tres grupos antes de iniciar la cirugía eran similares desde el punto de vista antropométrico y radiológico, así como detectar diferencias demográficas y quirúrgicas que puedan influir en el impacto del protocolo de alargamiento.

En primer lugar, se tienen en cuenta variables demográficas (sexo) y antecedentes quirúrgicos (cirugía de foramen magno, derivación ventriculoperitoneal, drenaje tubárico, amigdalectomía o adenoidectomía, cirugía de raquis lumbar, desaxaciones previas o cirugía independientes de la condición) del momento en el que los pacientes son incluidos en el estudio. Tras la aplicación del test de asociación de Fisher no se encuentran diferencias estadísticamente significativas para dichas variables.

En segundo lugar, se analizan las variables antropométricas (altura, peso, IMC, brazada, perímetro cefálico y relación entre el perímetro cefálico y altura) y variables radiológicas (MAD, eje mecánico, mLPGA, mLPGA, mLPGA, mLPGA, JSA, lordosis lumbar y cifosis dorsal) del grupo S0 en el momento de recogida de datos, y de los grupos S1 y S2 antes de la inclusión en el protocolo de alargamiento (Tabla 7 y 8).

En cuanto a las variables antropométricas, se obtienen diferencias estadísticamente significativas en la altura en cm y en el peso en kg entre los grupos. Sin embargo, debido a que los grupos S1 y S2 antes del inicio del protocolo de alargamiento tienen una edad menor a la del grupo S0, se analizan dichas variables mediante el test de Fisher y el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, atendiendo a las categorías establecidas según la SDS en tablas de referencia para población con acondroplasia. Tras dicho análisis, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables antropométricas.

Antropometría Homogeneidad	S0		S1 - previo al alargamiento -		S2 - previo al alargamiento -	
	Varón 6 (60%)	Mujer 4 (40%)	Varón 2 (20%)	Mujer 8 (80%)	Varón 5 (50%)	Mujer 5 (50%)
Sexo						
Edad (años)	13.9 (0.9)	14.1 (1.5)	13.3 (0.9)	12.6 (0.9)	10.2 (1.1)	11.9 (0.7)
ALTURA (cm) *	118.4 (5.3)*	116.4 (2.8)*	113 (3)*	109.2 (6.3)*	105 (5.1)*	105.8 (6)*
Distribución de la altura en SDS según tablas de referencia para población acondroplásica (Horton et al 1978; Neumeyer et al 2020), estratificada en 7 categorías	3.5 (1)		2.8 (0.9)		3 (0.9)	
	3.5 (0.8)	3.5 (1.1)	3 (1)	2.7 (1.1)	3.2 (0.4)	2.8 (1.2)
	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>
	1: 0%.	1: 0%.	1: 0%.	1: 12.5%.	1: 0%.	1: 20%.
	2: 16.6%.	2: 25%.	2: 0%.	2: 25%.	2: 0%.	2: 20%.
	3: 66.6%.	3: 25%.	3: 100%.	3: 37.5%.	3: 80%.	3: 20%.
	4: 16.6%.	4: 25%.	4: 0%.	4: 25%.	4: 20%.	4: 40%.
	5: 0%.	5: 25%.	5: 0%.	5: 0%.	5: 0%.	5: 0%.
6: 0%.	6: 0%.	6: 0%.	6: 0%.	6: 0%.	6: 0%.	
7: 0%.	7: 0%.	7: 0%.	7: 0%.	7: 0%.	7: 0%.	
Altura en SDS según las tablas de referencia para población no acondroplásica del CDC	- 5,3 (0.5)		-5.8 (0.9)		-5.7 (1)	
PESO (kg) *	34.3 (7.9)*	37.8 (1.6)*	29.9 (1.3)*	28.5 (6.9)*	23.4 (5.2)*	26.4 (4)*
Distribución del peso en SDS según tablas de referencia para población acondroplásica (Horton et al 1978; Neumeyer et al 2020), estratificada en 7 categorías	3.4 (1.6)		3.6 (1.5)		3.4 (1.6)	
	2.8 (1.5)	4.2 (1.3)	4 (1)	3.5 (1.5)	3 (1.3)	3.4 (1.4)
	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>
	1: 33.3%.	1: 0%.	1: 0%.	1: 12.5%.	1: 0%.	1: 0%.
	2: 0%.	2: 0%.	2: 0%.	2: 25%.	2: 60%.	2: 0%.
	3: 33.3%.	3: 50%.	3: 50%.	3: 0%.	3: 0%.	3: 20%.
	4: 16.7%.	4: 0%.	4: 0%.	4: 25%.	4: 0%.	4: 20%.
	5: 16.7%.	5: 25%.	5: 50%.	5: 37.5%.	5: 40%.	5: 60%.
6: 0%.	6: 25%.	6: 0%.	6: 0%.	6: 0%.	6: 0%.	
7: 0%.	7: 0%.	7: 0%.	7: 0%.	7: 0%.	7: 0%.	

Antropometría Homogeneidad	S0		S1 - previo al alargamiento -		S2 - previo al alargamiento -	
IMC (kg/m²)	24.4 (5.6)	27.9 (1.5)	23.5 (2.3)	23.7 (4)	21 (3)	23.4 (1.6)
Distribución del IMC en SDS según tablas de referencia para población acondroplásica (<i>Horton et al., 1978; Neumeyer et al., 2020</i>), estratificada en 7 categorías	3.8 (2.1) 3 (1.9)	5 (1.4)	3.9 (1.7) 3.5 (1.5)	4 (1.7)	3.9 (1.5) 3.4 (1.7)	4.4 (0.8)
	<u>Categoría</u> 1: 33.3%. 2: 16.7%. 3: 16.7%. 4: 0%. 5: 16.7%. 6: 16.7%. 7: 0%	<u>Categoría</u> 1: 0%. 2: 0%. 3: 25%. 4: 0%. 5: 50%. 6: 0%. 7: 25%	<u>Categoría</u> 1: 0%. 2: 50%. 3: 0%. 4: 0%. 5: 50%. 6: 0%. 7: 0%	<u>Categoría</u> 1: 12.5%. 2: 12.5%. 3: 12.5%. 4: 0%. 5: 50%. 6: 12.5%. 7: 0%	<u>Categoría</u> 1: 0%. 2: 60%. 3: 0%. 4: 20%. 5: 0%. 6: 20%. 7: 0%	<u>Categoría</u> 1: 0%. 2: 0%. 3: 20%. 4: 20%. 5: 60%. 6: 0%. 7: 0%
Edad (años)	13.9 (0.9)	14.1 (1.5)	13.3 (0.9)	12.6 (0.9)	12 (0.8)	13.8 (0.2)
BRAZADA (cm)	99.9 (8.3)	99.4 (4.9)	103.6 (3.4)	97.9 (6.3)	99.7 (3)	100.3 (6.2)
Distribución de la brazada en SDS según tablas de referencia para población acondroplásica (<i>Horton et al., 1978; Neumeyer et al., 2020</i>), estratificada en 7 categorías	2.1 (1) 1.8 (1.1)	2.5 (1.5)	2.7 (0.9) 2.5 (0.5)	2.7 (1)	2.7 (1) 2.6 (0.8)	2.8 (1.2)
	<u>Categoría</u> 1: 50%. 2: 33.3%. 3: 16.7%. 4: 0%. 5: 0%. 6: 0%. 7: 0%	<u>Categoría</u> 1: 0%. 2: 50%. 3: 50%. 4: 0%. 5: 0%. 6: 0%. 7: 0%	<u>Categoría</u> 1: 0%. 2: 50%. 3: 50%. 4: 0%. 5: 0%. 6: 0%. 7: 0%	<u>Categoría</u> 1: 0%. 2: 50%. 3: 37.5%. 4: 0%. 5: 12.5%. 6: 0%. 7: 0%	<u>Categoría</u> 1: 20%. 2: 0%. 3: 80%. 4: 0%. 5: 0%. 6: 0%. 7: 0%	<u>Categoría</u> 1: 0%. 2: 60%. 3: 20%. 4: 0%. 5: 20%. 6: 0%. 7: 0%
Perímetro Cefálico (cm)	57.6 (2)	56.1 (2)	56.1 (1.3)	55.3 (2.4)	55.1 (1.5)	54.6 (1.6)
Perímetro Cefálico / Altura	0.48 (0.03)		0.5 (0.02)		0.53 (0.03)	

Tabla 7. Variables antropométricas (altura, peso, IMC, brazada, perímetro cefálico y relación perímetro cefálico y altura) en el grupo S0, y en los grupos S1 y S2 antes de iniciar el protocolo de alargamiento. Se expone descriptiva y comparativamente la altura, peso, IMC, brazada, perímetro cefálico y relación entre el perímetro cefálico y la altura (de forma cuantitativa y categorizada según la SDS atendiendo a las tablas de referencia Horton et al., 1978; Neumeyer et al., 2020, y según las tablas de referencia para población no acondroplásica del CDC en relación con la altura) antes de los procedimientos. Los datos cuantitativos se muestran en números absolutos con medias y sd, aplicando para grupos independientes mediante test paramétrico de Anova (a) y no paramétrico de Kruskal Wallis (b), y las variables categorizadas mediante el test exacto de Fischer y no paramétrico de Kruskal Wallis para variables categóricas ordinales con más de dos grupos independientes. Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

En cuanto a las variables radiológicas, se destaca significación estadística (0.005) únicamente en la cifosis dorsal, encontrando unos valores de 8.1° (11.6), 17.1° (8) y 22.6° (8.6) para S0, S1 y S2 respectivamente. El resto de variables radiológicas no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (Tabla 8).

Radiología Homogeneidad	S0		S1 - previo al alargamiento -		S2 - previo al alargamiento -		
Edad (años)	14 (1.2)*		12.2 (0.7)*		10.5 (1.4)*		<0.001 * (b)
Lateralizad	<i>Derecho</i>	<i>Izquierdo</i>	<i>Derecho</i>	<i>Izquierdo</i>	<i>Derecho</i>	<i>Izquierdo</i>	
MAD (mm)	9.1 (14.2)	6.7 (11)	7.5 (14.7)	10.8 (11)	5.1 (14.9)	8.6 (10.6)	(a)
Eje mecánico (°)	5.9 (8.6)	4.1 (7.4)	4.9 (9.5)	8.3 (6.8)	2.7 (9.6)	7.3 (7.1)	(a)
mLPFA (°)	98.5 (10.2)	99.8 (11.7)	101.9 (13)	99 (14.8)	83.6 (15.7)	83.8 (17.7)	(b)
mLDFA (°)	87.4 (4.5)	85.8 (4.2)	87.1 (4.4)	88.8 (4)	89.4 (5.3)	92 (4.6)	(b)
mMPTA (°)				86.8 (3.5)		88.1 (3.5)	(b)
mLDTA (°)	91 (7.3)	90 (5.4)	93.7 (4.9)	95.5 (7.1)	91.2 (7.3)	91 (9)	(b)
JSA (°)	3.1 (2.2)	4 (3.8)	4.1 (3.4)	3.7 (2.8)	1.8 (2)	1.9 (1.7)	(b)
Lordosis lumbar (°)	43.4 (17.7)		56.1 (15.8)		43.5		0.222 (a)
Cifosis dorsal (°)	8.1 (11.6)		17.1 (8)		22.6 (8.5)		0.005 * (b)

Tabla 8. Análisis descriptivo de variables radiológicas (MAD, eje mecánico, mLPFA, mLDFA, mMPA, mLDTA, JSA, lordosis lumbar y cifosis dorsal) **en el grupo S0, y en los grupos S1 y S2 antes de iniciar el protocolo de alargamiento. Análisis de contraste de hipótesis** para variables cuantitativas para grupos independientes mediante test paramétrico de Anova (a) y no paramétrico de Kruskal Wallis (b). Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

De esta manera, se interpreta en base a los resultados analizados, ausencia de diferencias clínica y estadísticamente significativas en las variables antropométricas, radiológicas y de antecedentes quirúrgicos en relación con los tres grupos de población con acondroplasia incluidos en el estudio antes de iniciar el protocolo de alargamiento.

Tras dicho análisis, y una vez completado los procedimientos quirúrgicos con los grupos S1 (*s1*) y S2 (*s1+s2*), comparamos entre los tres grupos (S0, S1 y S2) variables demográficas, antropométricas e índices de proporcionalidad, rango articular, radiológicas, HrQoL (calidad de vida y funcionalidad), nutrición (composición corporal y parámetros bioeléctricos) y perfil metabólico.

3.2.1 Análisis de variables demográficas, antropométricas y de proporcionalidad.

Se realiza un análisis descriptivo de las variables demográficas, antropométricas y de proporcionalidad en cada uno de los grupos (S0, S1 y S2), y un análisis comparativo de las mismas, mostrando los resultados referentes a las variables demográficas y antropométricas (Tabla 9) e índices de proporcionalidad (Tabla 12).

ANÁLISIS ANTROPOMÉTRICO	S0 (n=10)	S1 (n=10)	S2 (n=10)	
Sexo <i>Mujer (56,7%)</i> <i>Varón (43,3%)</i>	4 (40%)	8 (80%)	5 (50%)	(b)
	6 (60%)	2 (20%)	5 (50%)	
Edad	14.00 (1.24)	14.36 (0.92)	15.13 (0.63)	(b) <i>p 0.054</i>
IMC	25.84 (5.00)	23.90 (5.12)	23.03 (3.12)	(a)
Peso	35.73 (6.76)	38.28 (10.44)	39.08 (5.64)	(a)
Talla bipedestación	117.62 (4.81)*	125.96 (7.28)*	130.3 (5.16)*	(a) <i>p <0.001*</i>
Altura en SDS según las tablas de referencia para población no acondroplásica del CDC	-5.32 (0.51)	-4.57 (0.62)	-4.46 (0.74)	(a) <i>p <0.05*</i>
Talla sedestación	77.77 (2.76)	75.73 (5.54)	78.18 (3.56)	(a)
Longitud MMII	39.85 (3.04)*	50.51 (2.87)*	52.12 (3.01)*	(a) <i>p <0.001*</i>
Perímetro cefálico	57.01 (2.25)	55.49 (2.35)	55.86 (1.65)	(a)
Brazada	99.71 (7.50)*	101.43 (6.74)*	122.7 (6)*	(a) <i>p <0.001*</i>
Lordosis lumbar clínica	39.6 (9.61)*	28.5 (6.67)*	29.4 (9.06)*	(a) <i>p <0.001*</i>
Flexo codos	10.6 (7.71)	9.3 (7.85)	8.2 (9.57)	(b)
Perímetro cintura	67.4 (9.97)	65.62 (14.14)	64.8 (9.16)	(b)
Perímetro Cadera	84.9 (8.76)	84.76 (10.80)	84.66 (8.75)	(a)
Cociente Perímetro Cintura / Cadera	0.79 (0.05)	0.77 (0.07)	0.77 (0.05)	(b)

Tabla 9. Análisis descriptivo y comparativo de variables demográficas y antropométricas en los tres grupos (S0, S1 y S2). Los datos se muestran en números absolutos y medias (sd). Aplicación del test paramétrico de Anova (a) y no paramétrico de Kruskal Wallis (b). Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Se destacan hallazgos estadísticamente significativos entre los grupos en los valores crudos de la talla en bipedestación, altura en SDS según las tablas de referencia para población no acondroplásica del CDC, la longitud de miembros inferiores, la lordosis lumbar clínica y la brazada. Se analizan estas cinco variables estratificando por edad, sexo y grupo, manteniendo la significación estadística en todas las variables. (Tabla 10).

Altura, longitud de MMII, brazada y lordosis estratificada por grupo y sexo	S0		S1		S2	
	Varón 6 (60%)	Mujer 4 (40%)	Varón 2 (20%)	Mujer 8 (80%)	Varón 5 (50%)	Mujer 5 (50%)
Sexo						
Edad (años)	13.9 (0.9)	14.1 (1.5)	14.8 (1)	14.2 (0.8)	14.8 (0.6)	15.4 (0.4)
ALTURA (cm)	118.4 (5.3)*	116.4 (2.8)*	132.1 (5.9)*	124.4 (6.2)*	132.3 (1.7)*	128.3 (6.1)*
Distribución de la altura en SDS según tablas para población acondroplásica (Horton et al., 1978; Neumeyer et al., 2020), estratificada en 7 categorías	3.5 (0.9)*		6.6 (0.7)*		6.3 (0.7)*	
	<u>Categoría*</u>	<u>Categoría*</u>	<u>Categoría*</u>	<u>Categoría*</u>	<u>Categoría*</u>	<u>Categoría*</u>
	1: 0%.	1: 0%.	1: 0%.	1: 0%.	1: 0%.	1: 0%.
	2: 16.6%.	2: 25%.	2: 0%.	2: 0%.	2: 0%.	2: 0%.
	3: 66.6%.	3: 25%.	3: 0%.	3: 0%.	3: 0%.	3: 0%.
	4: 16.6%.	4: 25%.	4: 0%.	4: 0%.	4: 0%.	4: 0%.
	5: 0%.	5: 25%.	5: 0%.	5: 12.5%.	5: 0%.	5: 20%.
	6: 0%.	6: 0%.	6: 0%.	6: 25%.	6: 80%.	6: 20%.
7: 0%.	7: 0%.	7: 100%.	7: 62.5%.	7: 20%.	7: 60%.	
LONGITUD MMII (cm)	40.6 (3.3)*	38.7 (1.6)*	52.8 (1.5)*	49.9 (2.6)*	53.7 (2.4)*	50.5 (2.3)*
Distribución de la longitud de MMII en SDS según tablas de para población acondroplásica (Horton et al., 1978; Neumeyer et al., 2020), 7 categorías	Categoría*		Categoría*		Categoría*	
	1: 0%.	1: 0%.	1: 0%.	1: 0%.	1: 0%.	1: 0%.
	2: 33.3%.	2: 50%.	2: 0%.	2: 0%.	2: 0%.	2: 0%.
	3: 66.6%.	3: 25%.	3: 0%.	3: 0%.	3: 0%.	3: 0%.
	4: 0%.	4: 25%.	4: 0%.	4: 0%.	4: 0%.	4: 0%.
	5: 0%.	5: 0%.	5: 0%.	5: 12.5%.	5: 0%.	5: 0%.
	6: 0%.	6: 0%.	6: 0%.	6: 37.5%.	6: 0%.	6: 40%.
	7: 0%.	7: 0%.	7: 100%.	7: 50%.	7: 100%.	7: 60%.
BRAZADA (cm)	99.9 (8.3)*	99.4(4.9)*	101.5 (1.5)*	100.1 (6.3)*	123 (3.9)*	122.3 (7.1)*
Distribución de la brazada en SDS según tablas de para población acondroplásica (Horton et al., 1978; Neumeyer et al., 2020), estratificada en 7 categorías	2.1 (1)*		2.7 (0.9)*		5.7 (0.8)*	
	<u>Categoría*</u>	<u>Categoría*</u>	<u>Categoría*</u>	<u>Categoría*</u>	<u>Categoría*</u>	<u>Categoría*</u>
	1: 50%.	1: 0%.	1: 0%.	1: 0%.	1: 0%.	1: 0%.
	2: 33.3%.	2: 50%.	2: 50%.	2: 50%.	2: 0%.	2: 0%.
	3: 16.7%.	3: 50%.	3: 50%.	3: 37.5%.	3: 0%.	3: 0%.
	4: 0%.	4: 0%.	4: 0%.	4: 0%.	4: 0%.	4: 0%.
	5: 0%.	5: 0%.	5: 0%.	5: 12.5%.	5: 60%.	5: 40%.
	6: 0%.	6: 0%.	6: 0%.	6: 0%.	6: 40%.	6: 20%.
7: 0%.	7: 0%.	7: 0%.	7: 0%.	7: 0%.	7: 40%.	
• Lordosis lumbar (°)	40.5 (9.8)	38.2 (7.8)	27 (9)	28.9 (5.4)	25.6 (10.8)	33.2 (1.6)

Tabla 10. Variables antropométricas (altura, longitud de MMII, brazada y lordosis lumbar) en el grupo S0, y en los grupos S1 y S2 tras finalizar el protocolo. Se expone descriptiva y comparativamente dichas variables (de forma cuantitativa y categorizada según la SDS atendiendo a las tablas de referencia Horton et al., 1978; Neumeyer et al., 2020). Los datos cuantitativos se muestran en números absolutos con medias y sd, aplicando para grupos independientes mediante test paramétrico de Anova (a) y no paramétrico de Kruskall Wallis (b), y las variables categorizadas mediante el test exacto de Fischer y no paramétrico de Kruskall Wallis. Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

En relación con los valores crudos y estratificados de variables antropométricas relacionadas con el perfil metabólico (peso, IMC, perímetro de cintura y cadera, y la relación entre ambos) no se encuentran diferencias estadísticamente significativas al comparar los tres grupos. Sin embargo, si se puede interpretar una tendencia clara en el descenso tanto del IMC como del perímetro de la cintura conforme se va avanzando en el protocolo de alargamiento, apreciando una distribución en categorías más bajas para los grupos S1 y S2 respecto al grupo S0 (Tabla 11).

Para mayor comprensión, se representan gráficamente en el grupo S0, S1 y S2, las variables altura, peso, IMC y perímetro de cintura, en forma categórica ordinal atendiendo a la estratificación en SDS según las tablas de referencia para población acondroplásica (Figura 21).

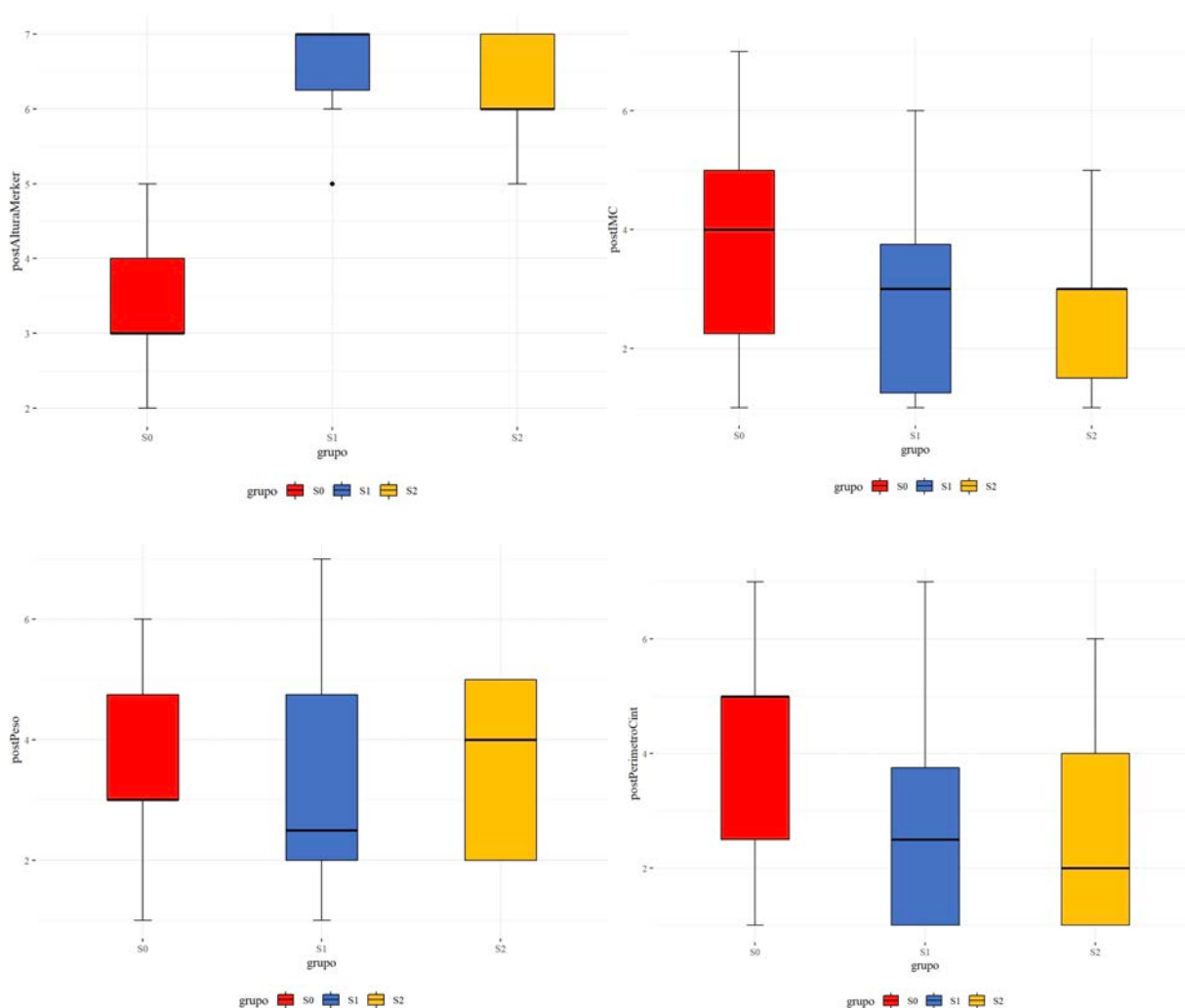


Figura 21. Diagrama de cajas representando la altura, IMC, peso y perímetro de cintura en el grupo S0, y en los grupos S1 y S2 tras finalizar el protocolo. Los datos son mostrados atendiendo a la representación en SDS categórica ordinal de dichas variables 1: < -2 SDS; 2: -2 a -1 SDS; 3: -1 a 0 SDS; 4: 0 SDS; 5: 0 a $+1$ SDS; 6: $+1$ a $+2$ SDS; 7: $> +2$ SDS. La caja roja representa el grupo S0, la caja azul representa el grupo S1 y la caja amarilla el grupo S2.

Peso, IMC, perímetros cintura y cadera	S0		S1		S2	
	Varón 6 (60%)	Mujer 4 (40%)	Varón 2 (20%)	Mujer 8 (80%)	Varón 5 (50%)	Mujer 5 (50%)
Sexo						
Edad (años)	13.9 (0.9)	14.1 (1.5)	14.8 (1)	14.2 (0.8)	14.8 (0.6)	15.4 (0.4)
PESO (cm)	34.3 (7.9)	37.8 (1.6)	38.3 (3.3)	38.3 (10.9)	38.3 (5.8)	39.8 (4.7)
Distribución del peso en SDS según tablas de referencia para población acondroplásica (Horton et al., 1978; Neumeyer et al., 2020), estratificada en 7 categorías	3.4 (1.6)		3.3 (2.1)		3.6 (1.5)	
	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>
	1: 33.3%.	1: 0%.	1: 0%.	1: 25%.	1: 0%.	1: 0%.
	2: 0%.	2: 0%.	2: 50%.	2: 25%.	2: 60%.	2: 20%.
	3: 33.3%.	3: 50%.	3: 0%.	3: 12.5%.	3: 0%.	3: 20%.
	4: 16.7%.	4: 0%.	4: 0%.	4: 12.5%.	4: 0%.	4: 0%.
	5: 16.7%.	5: 25%.	5: 50%.	5: 0%.	5: 40%.	5: 60%.
	6: 0%.	6: 25%.	6: 0%.	6: 12.5%.	6: 0%.	6: 0%.
7: 0%.	7: 0%.	7: 0%.	7: 12.5%.	7: 0%.	7: 0%.	
IMC (kg/m ²)	24.4 (5.6)	27.9 (1.5)	22.3 (3.9)	24.3 (5)	21.9 (3.7)	24.1 (1.1)
Distribución del IMC en SDS según tablas de referencia para población acondroplásica (Horton et al., 1978; Neumeyer et al., 2020), estratificada en 7 categorías	3.8 (2.1)		2.9 (1.7)		2.6 (1.3)	
	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>
	1: 33.3%.	1: 0%.	1: 50%.	1: 25%.	1: 40%.	1: 20%.
	2: 16.7%.	2: 0%.	2: 0%.	2: 12.5%.	2: 0%.	2: 0%.
	3: 16.7%.	3: 25%.	3: 0%.	3: 37.5%.	3: 40%.	3: 80%.
	4: 0%.	4: 0%.	4: 50%.	4: 0%.	4: 0%.	4: 0%.
	5: 16.7%.	5: 50%.	5: 0%.	5: 12.5%.	5: 20%.	5: 0%.
	6: 16.7%.	6: 0%.	6: 0%.	6: 12.5%.	6: 0%.	6: 0%.
7: 0%.	7: 25%.	7: 0%.	7: 0%.	7: 0%.	7: 0%.	
Perímetro cintura (cm)	67.5 (11.7)	67.2 (4.3)	59.5 (0.5)	67.1 (14.6)	67.4 (10.5)	62.2 (5.2)
Distribución del perímetro de cintura en SDS según tablas de referencia para población acondroplásica (Horton et al., 1978; Neumeyer et al., 2020), 7 categorías	4 (2)		2.9 (2.2)		2.7 (1.9)	
	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>	<u>Categoría</u>
	1: 33.3%.	1: 0%.	1: 50%.	1: 37.5%.	1: 40%.	1: 40%.
	2: 16.7%.	2: 0%.	2: 50%.	2: 0%.	2: 20%.	2: 20%.
	3: 0%.	3: 0%.	3: 0%.	3: 25%.	3: 0%.	3: 0%.
	4: 0%.	4: 25%.	4: 0%.	4: 12.5%.	4: 0%.	4: 40%.
	5: 33.3%.	5: 75%.	5: 0%.	5: 0%.	5: 20%.	5: 0%.
	6: 0%.	6: 0%.	6: 0%.	6: 12.5%.	6: 20%.	6: 0%.
7: 16.7%.	7: 0%.	7: 0%.	7: 12.5%.	7: %.	7: 0%.	
Perímetro cadera (cm)	82.7 (9.9)	88.2 (2.8)	77.9 (3)	86.5 (10.7)	83.4 (9.4)	85.9 (6.9)
Relación (cm)	0.81 (0.05)	0.76 (0.03)	0.76 (0.02)	0.77 (0.08)	0.80 (0.04)	0.73 (0.03)

Tabla 11. Variables antropométricas relacionadas con el perfil metabólico (peso, IMC, perímetro de cintura y cadera, y su relación) en el grupo S0, y en los grupos S1 y S2 tras finalizar el protocolo. Se expone descriptiva y comparativamente dichas variables (de forma cuantitativa y categorizada según SDS). Los datos cuantitativos se muestran en números absolutos con medias y sd, aplicando para grupos independientes mediante test paramétrico de Anova (a) y no paramétrico de Kruskal Wallis (b), y las variables categorizadas mediante el test exacto de Fischer y no paramétrico de Kruskal Wallis. Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

En cuanto a la proporcionalidad corporal, se aprecia una mejora en todos los parámetros debido al incremento de longitud de miembros inferiores en el grupo S1, y de miembros inferiores y superiores en el grupo S2, sin variar la longitud del tronco y del perímetro cefálico, encontrando significación estadística en todos los parámetros relacionados con los Índices de proporcionalidad corporal, así como en la talla en bipedestación en cm, altura en SDS según tablas de referencia para población acondroplásica (Horton et al., 1978; Neumeyer et al., 2020) estratificada en 7 categorías, altura en SDS según las tablas de referencia para población no acondroplásica del CDC, longitud de MMII, lordosis lumbar clínica y brazada (*Tabla 12*).

Con el objeto de interpretar el efecto del alargamiento de miembros inferiores aislado, con el efecto del alargamiento de miembros superiores e inferiores conjunto, se comparan dichas variables estratificando por grupos (S0-S1, S0-S2 y S1-S2) y se realiza un análisis no paramétrico de contrastes post hoc (corrección de Bonferroni destacando aquellas variables estadísticamente significativas con $p < 0.016$). Tras dicho análisis, se objetiva significación estadística de todas las variables mencionadas anteriormente al comparar S0 con S2 (a excepción de la lordosis lumbar clínica), mientras que al comparar S0 con S1 solo encontramos significación en aquellas variables dependientes de miembros inferiores junto con la lordosis lumbar clínica. De la misma manera que al comparar S1 con S2, encontramos significación estadística solo en aquellas variables dependientes de los miembros superiores.

ANÁLISIS ÍNDICES DE PROPORCIONALIDAD	S0 (n=10)	S1 (n=10)	S2 (n=10)	
Segmento superior e inferior (Talla en sedestación / longitud MMII)	1.96 (0.27)*	1.50 (0.10)*	1.50 (0.09)*	(b) $p < 0.001^*$
Segmento superior y altura (Talla en sedestación / altura)	0.66 (0.01)*	0.60 (0.02)*	0.60 (0.01)*	(b) $p < 0.001^*$
Extremidad superior y segmento o extremidad inferior (Brazada / longitud MMII)	2.50 (0.14)*	2.01 (0.07)*	2.24 (0.07)*	(b) $p < 0.001^*$
Altura y extremidad superior (Altura / Brazada)	1.18 (0.06)*	1.24 (0.05)*	1.06 (0.04)*	(a) $p < 0.001^*$
Extremidades (MMSS+MMII) y segmento superior (MMSS+MMII)/Talla en sedestación	1.79 (0.12)*	2.01 (0.12)*	2.24 (0.07)*	(b) $p < 0.001^*$
Perímetro cefálico y altura (perímetro cefálico / altura)	0.48 (0.03)*	0.44 (0.02)*	0.43 (0.02)*	(a) $p < 0.001^*$

Tabla 12. Análisis descriptivo y comparativo de variables cuantitativas relacionadas con los Índices de proporcionalidad) en los tres grupos independientes (S0, S1 y S2). Aplicación del test paramétrico de Anova (a) y no paramétrico de Kruskal Wallis (b). Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas.

Por último, se analiza descriptivamente la categorización cualitativa del segmento superior e inferior (talla en sedestación / longitud MMII) en cada grupo (*Tabla 13*), apreciando una

disminución en el número de pacientes que se encuentran en situación de desproporción moderada y severa tanto en el grupo S1 como en el grupo S2.

Segmento superior e inferior (Talla en sedestación / longitud MMII)	S0 (n=10)	S1 (n=10)	S2 (n=10)
1 (<1,57: desproporción ligera)	0	8 (80%)	9 (90%)
2 (1,57-1,94: desproporción moderada)	4 (40%)	2 (20%)	1 (10%)
3 (> 1,94: desproporción severa)	6 (60%)	0	0

Tabla 13. Análisis descriptivo del segmento superior e inferior (talla en sedestación / longitud MMII) en los tres grupos (S0, S1 y S2).

3.2.2 Análisis de variables radiológicas.

Se realiza un análisis descriptivo de las variables radiológicas en miembros inferiores (análisis de deformidad y longitud), superiores (análisis de longitud) y raquis (estudio radiológico del raquis) en cada uno de los grupos, y comparativo entre los tres (Tabla 14).

Atendiendo al análisis de la deformidad, se destaca menor desaxación radiológica de miembros inferiores en los grupos S1 y S2, atendiendo a las variables MAD y eje mecánico, aunque no se encuentran diferencias estadísticamente significativas. En el segmento femoral, y en contradicción con la mejora de la desaxación, se encuentra un aumento en los ángulos mLPFA y mL DFA en los grupos S1 y S2 respecto al grupo 0. En el segmento tibial se aprecia un mMPTA más próximo a la normalidad en los grupos intervenidos (S1 y S2), y teniendo en cuenta la articulación de la rodilla (JLCA) se aprecia una mejora en la interlínea articular en los grupos intervenidos respecto al no intervenido.

Radiología. Análisis de deformidad	S0 (n=10)	S1 (n=10)	S2 (n=10)	
MAD D	9.07 (14.20)	4.30 (20.03)	1.66 (12.62)	(a)
MAD I	6.70 (10.96)	11.98 (12.81)	1.32 (12.86)	(a)
Eje mecánico	5.94 (8.65)	2.47 (9.05)	0.92 (5.80)	(a)
mLPFA D	98.51 (10.21)	111.11 (7.63)	102.03 (12.23)	(b) p 0.046*
mLPTA I	99.84 (11.75)	110.13 (9.99)	91.47 (29.93)	(b)
mL DFA D	87.44 (4.51)	87.67 (6.03)	87.49 (6.76)	(a)
mL DFA I	85.81 (4.21)	91.43 (4.72)	89.24 (5.16)	(a) p 0.041*
mMPTA D	85.60 (5.25)	89.08 (4.65)	88.72 (3.27)	(b)

mMPTAI	168.18 (256.67)	89.00 (2.9)	89.78 (2.48)	(b)
mLDTAD	90.97 (7.31)	92.92 (8.93)	88.81 (8.29)	(a)
mLDTAI	90.03 (5.41)	92.82 (4.32)	88.38 (6.56)	(a)
JLCA D	3.14 (2.24)	1.25 (0.86)	1.18 (0.92)	(b) <i>p</i> 0.045*
JLCA I	4.00 (3.8)	3.05 (7.35)	0.66 (0.49)	(b) <i>p</i> <0.001*
Radiología. Análisis de longitud	S0 (n=10)	S1 (n=10)	S2 (n=10)	
Longitud de fémur	22.25 (1.54)	29.12 (1.97)	29.65 (1.54)	(a) <i>p</i> <0.001*
Longitud de tibia	17.06 (1.84)	23.66 (1.55)	24.34 (1.26)	(a) <i>p</i> <0.001*
Longitud MMII	39.32 (3.24)	50.15 (2.91)	54.71 (1.41)	(a) <i>p</i> <0.001*
Longitud húmeros	14.37 (1.61)	15.27 (1.11)	25,94 (1.5)	(a) <i>p</i> <0.001*
Radiología. Raquis.	S0 (n=10)	S1 (n=10)	S2 (n=10)	
Lordosis lumbar	43.44 (17.71)	33.88 (11.70)	35.92 (16.42)	(b) <i>p</i> 0.045*
Cifosis dorsal	8.13 (10.99)	7.47 (1.66)	13.62 (6.20)	(a)

Tabla 14 . Análisis descriptivo y comparativo de variables radiológicas (análisis de deformidad, longitud y raquis) en los tres grupos (S0, S1 y S2). Aplicación del test paramétrico de Anova (a) y no paramétrico de Kruskall Wallis (b). Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Atendiendo al análisis de longitud, al realizar un análisis comparativo estratificado por grupos (test no paramétrico de contrastes post hoc realizando corrección de Bonferroni), se observan diferencias estadísticamente significativas en la longitud de miembros inferiores (MMII, fémur y tibia) al comparar los grupos S1 o S2 con S0, y en la longitud de húmero al comprar S2 con S1 y S0.

Respecto al análisis del raquis, se encuentran diferencias estadísticamente significativas al comparar la lordosis lumbar radiológica de los grupos S1 o S2 con S0. Dichas diferencias no se encuentran en la cifosis dorsal, donde además encontramos una pérdida de datos (n=8 en S0, n=2 en S1 y n=8 en S2) debido a la falta de teleradiología lateral de raquis que englobe toda la columna en muchos pacientes.

3.2.3 Análisis de variables de HrQoL, calidad de vida y funcionalidad.

En primer lugar se analiza la situación respecto al estado de salud en general teniendo en cuenta dos variables, la pregunta de carácter general sobre el estado de salud y la Escala Analógica Visual del estado de salud extraída del cuestionario EQ-5D-Y (*Figura 22*). En ambos diagramas se aprecia una mejor percepción en el estado de salud, tanto en los pacientes como en los padres de los grupos incluidos en el protocolo de alargamiento, siendo mayor en el grupo S2 que en el grupo S1, y en el grupo S1 que en el grupo S0, aunque las diferencias son solo estadísticamente significativas al comparar indistintamente S1 o S2 con S0, tanto en la pregunta general sobre el estado de salud, como en la Escala Analógica Visual del estado de salud extraída del cuestionario EQ-5D-Y. Por otro lado, destacar que la percepción sobre el estado de salud obtiene mayores valores en los niños que en los padres.

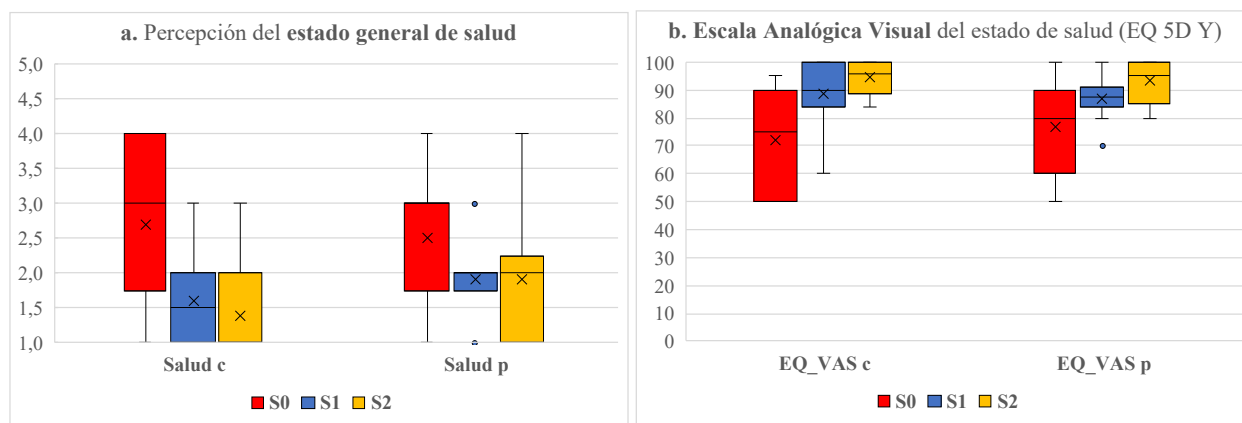
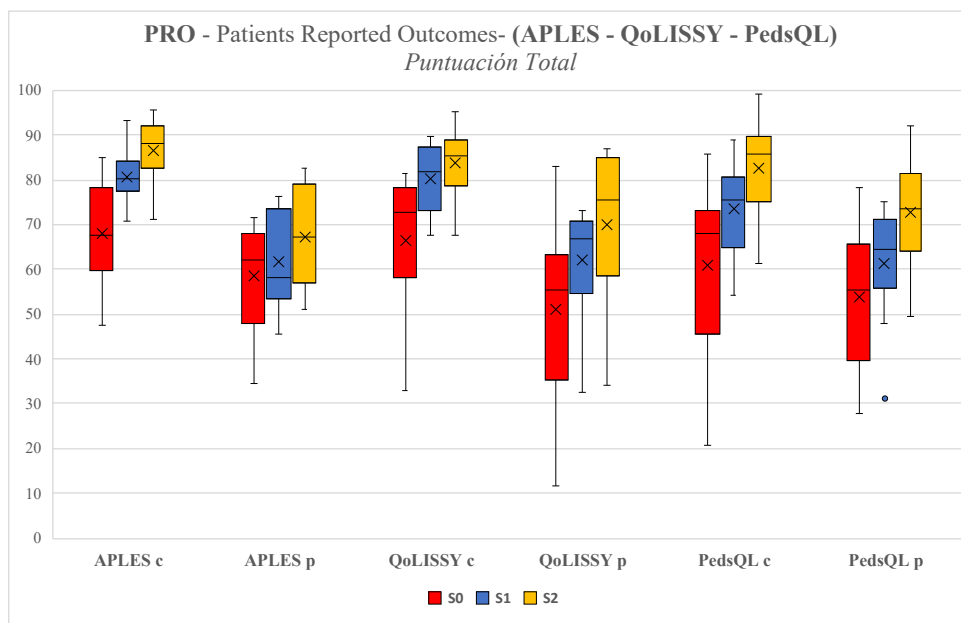


Figura 22. a. Diagrama de cajas sobre la percepción del estado de salud general de los niños (Salud c) y de los padres en relación con sus niños (Salud p), quedando representado como 1. Excelente. 2. Muy bueno. 3. Bueno. 4. Regular. 5. Malo.

b. Diagrama de cajas sobre la percepción del estado de salud general de los niños (EQ_VAS c) y de los padres en relación con sus niños (EQ_VAS p), quedando representado mediante una Escala Analógica Visual en la que 0 es el peor estado de salud posible y el 100 el mejor. En ambos diagramas, la caja roja representa el grupo S0, la caja azul representa el grupo S1 y la caja amarilla el grupo S2.

Atendiendo a la situación general de salud (HrQoL), y considerando las herramientas PRO como un intento de aproximación a la misma, se expone la puntuación total de los cuestionarios que recogen dicha información para niños y padres (APLES, QoLISSY y PedsQL) en forma de diagrama de cajas (*Figura 23*).

Tras analizar dichos datos, se aprecia una mayor puntuación total tanto en padres como en niños, en todas las herramientas PRO al comparar el grupo S1 con el grupo S0, y el grupo S2 con el grupo S1, destacando significación estadística en todas ellas a excepción del cuestionario APLES p.



	S0	S1	S2	
	PUNTUACIÓN TOTAL			
APLES c	68.2 (11.5)	80.5 (6.47)*	86.6 (7.4)*	<i>(a) <0.001</i>
APLES p	58.6 (11.2)	61.7 (10.2)	67.3 (11.4)	<i>(b) 0.167</i>
QoLISSY c	66.3 (16.6)	80.4 (7.6)*	83.7 (8.6)*	<i>(a) 0.011</i>
QoLISSY p	50.9 (20.4)	62.2 (12.5)*	70.14 (17.8)*	<i>(b) 0.031</i>
PedsQL c	61 (19.7)	73.4 (11)*	82.8 (11)*	<i>(a) 0.009</i>
PedsQL p	53.9 (15.7)	61.3 (13.3)*	72.7 (12)*	<i>(a) 0.018</i>

Figura 23. Diagrama de cajas y tabla referente a la puntuación total en niños (c) y padres (p), en las herramientas PRO (APLES, QoLISSY y PedsQL), quedando representado desde el 0 como la peor situación en salud posible y el 100 como la mejor. La caja roja representa el grupo S0, la caja azul representa el grupo S1 y la caja amarilla el grupo S2. Los datos son mostrados en porcentajes y medias (sd) en forma de tabla. Aplicación del test paramétrico de Anova (a) y no paramétrico de Kruskal Wallis (b). Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas.

Al realizar una estratificación por grupos (S0-S1, S0-S2 y S1-S2), en relación con la puntuación total de las herramientas PRO, se detectan diferencias entre S0-S2 en todos los cuestionarios relacionados con los niños (APLES c, QoLISSY c, y PedsQL c), y en el cuestionario PedsQL de padres. Por otra parte, no se aprecian diferencias entre S0-S1 y S1-S2 (Tabla 16).

Con objeto de obtener una visión más práctica de dichas herramientas, exponemos los resultados de los cuestionarios PRO (APLES, QoLISSY, y PedsQL), y de los cuestionarios independientes (WeeFIM y mGES) atendiendo a los dominios físico/funcional, emocional/autoestima, social/amistad, escolar y otros (ocio, adaptación, confianza, futuro, impacto y psicosocial).

El **dominio funcional/físico** es recogido en secciones de las herramientas PRO (APLES, QoLISSY y PedsQL) (Figura 24), en el cuestionario WeeFIM para el cuidado personal y la movilidad (Figura 25, 26 y 27), y en la escala mGES para la deambulaci3n (Figura 28).

En las herramientas PRO se observa una mejora exponencial en el dominio funcional/físico, tanto en padres como en ni1os conforme se avanza en el protocolo de alargamiento, mejor S2 que S1, y S1 que S0, encontrando diferencias estadísticamente significativas en todos los cuestionarios al comparar los grupos S2 y S1 con S0 (Figura 24).

	S0	S1	S2	
DOMINIO FUNCIONAL / FÍSICO				
APLES c	58.5 (20.5)	80.5 (9)*	89 (9.7)*	(a) <0.001
APLES p	50.5 (28.9)	75 (12.7)*	84 (9.4)*	(b) 0.008
QoLISSY c	59.6 (18.5)	78.7 (9.3)*	78.7 (8.4)*	(b) 0.006
QoLISSY p	37.5 (21.4)	51.7 (16.8)*	64.2 (17.8)*	(b) 0.032
PedsQL c	52.9 (29)	68.2 (12)*	82.2 (15.1)*	(a) 0.011
PedsQL p	44.7 (20.1)	53.1 (19.9)*	71.6 (14.8)*	(a) 0.009

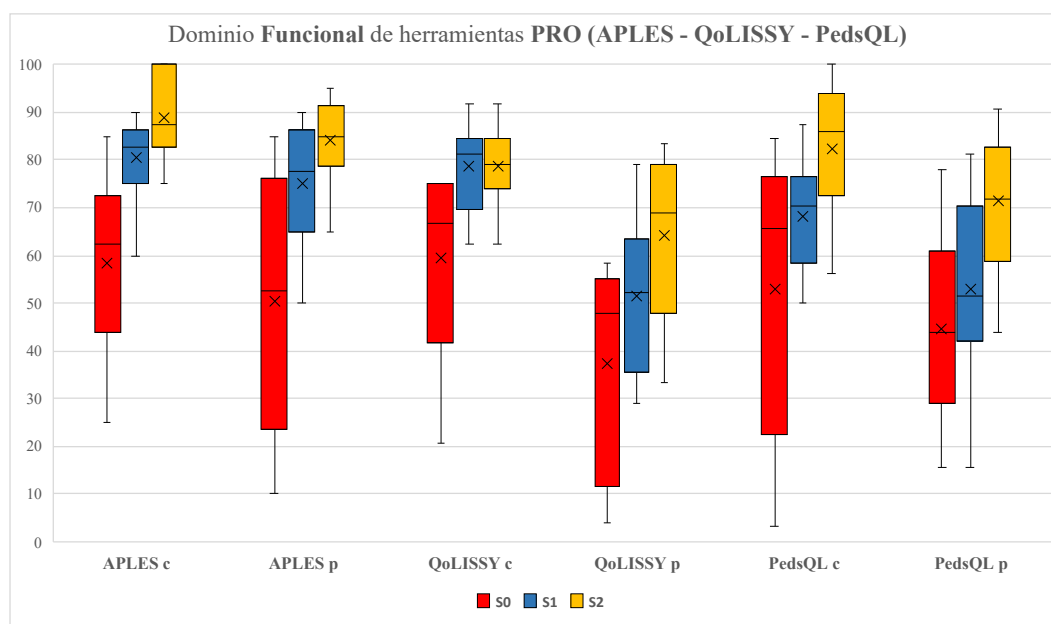


Figura 24. Diagrama de cajas y tabla referente al dominio funcional en ni1os (c) y padres (p), en los cuestionarios PRO (APLES, QoLISSY y PedsQL), quedando representado desde el 0 como la peor situaci3n funcional posible y el 100 como la mejor. La caja roja representa el grupo S0, la caja azul representa el grupo S1 y la caja amarilla el grupo S2. Los datos son mostrados en porcentajes y medias (sd). Aplicaci3n del test paramétrico de Anova (a) y no paramétrico de Kruskal Wallis (b). Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas.

Al realizar una estratificación por grupos (S0-S1, S0-S2 y S1-S2), en relación con la puntuación del dominio físico de las herramientas PRO, se detectan diferencias entre S0-S2 en todas las herramientas PRO, de padres y niños, mientras que solo APLES c y QoLISSY c las detectan entre S0-S1. No se aprecian diferencias entre S1-S2 (Tabla 15).

Al igual que en la puntuación total, a pesar del incremento en la puntuación en los cuestionarios de padres de niños que han realizado el primer procedimiento (s1) o ambos (s1 y s2), sistemáticamente se aprecian puntuaciones más bajas en los cuestionarios de los padres al compararlos con puntuaciones de los niños.

Atendiendo al cuestionario WeeFIM se aprecia una mejora en el dominio funcional de los pacientes incluidos en el protocolo de alargamiento, obteniendo diferencias estadísticamente significativas, tras la aplicación del test no paramétrico de Kruskal Wallis, tanto en la puntuación total del cuestionario ($p < 0.001$), como en los subgrupos de cuidado personal ($p < 0.001$) y movilidad ($p < 0.003$), no observando diferencias en el apartado de cognición (Figura 25).

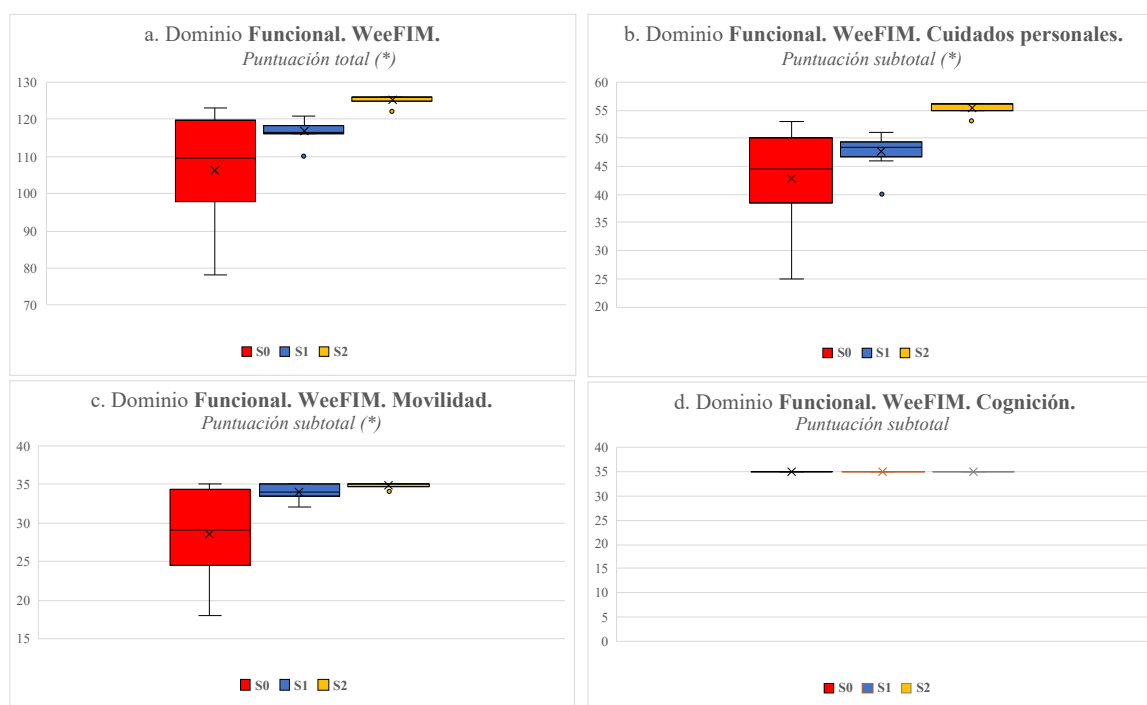


Figura 25. Diagrama de cajas referente al dominio funcional según el cuestionario WeeFIM.

a. WeeFIM total. Recoge la puntuación de los tres apartados de los que se compone el cuestionario: cuidado personal, movilidad y cognición. Queda representado desde el 0 como la menor puntuación posible y 126 como la mayor. **b. WeeFIM. Cuidados personales.** Analiza los cuidados personales, quedando representado desde el 0 como la menor puntuación posible y 56 como la mayor. **c. WeeFIM Movilidad.** Analiza la movilidad y **d. WeeFIM Cognición.** Analiza la cognición, quedando ambos representados desde el 0 como la menor puntuación posible y el 35 como la mayor. En los cuatro diagramas, la caja roja representa el grupo S0, la caja azul representa el grupo S1 y la caja amarilla el grupo S2. Aplicación del test paramétrico de Anova (a) y no paramétrico de Kruskal Wallis (b). Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas.

Al analizar cada uno de los bloques del cuestionario, se encuentran mejoras en la puntuación de los grupos S1 y S2 respecto al S0, siendo estadísticamente significativas para los apartados asearse ($p<0.001$), bañarse/ ducharse ($p<0.001$) y vestirse la parte superior ($p<0.02$) y la parte inferior ($p<0.003$) del bloque cuidado personal (figura 26), y el desplazamiento en las escaleras ($p<0.027$) del bloque movilidad (figura 27).

Se realiza una estratificación por grupos (S0-S1, S0-S2 y S1-S2), detectando diferencias entre S0-S2 en relación con la puntuación total del cuestionario WeeFIM, cuidado personal en general, asearse, bañarse, vestirse la parte superior e inferior, movilidad en general y en el uso de las escaleras. Al comparar S0 con S1 solo se encuentra significación estadística en el cuidado personal en el baño. De la misma manera que al comparar S1 con S2 encontramos significación estadística en la puntuación total del cuestionario WeeFIM, cuidado personal en general, asearse, bañarse y vestirse la parte de abajo.

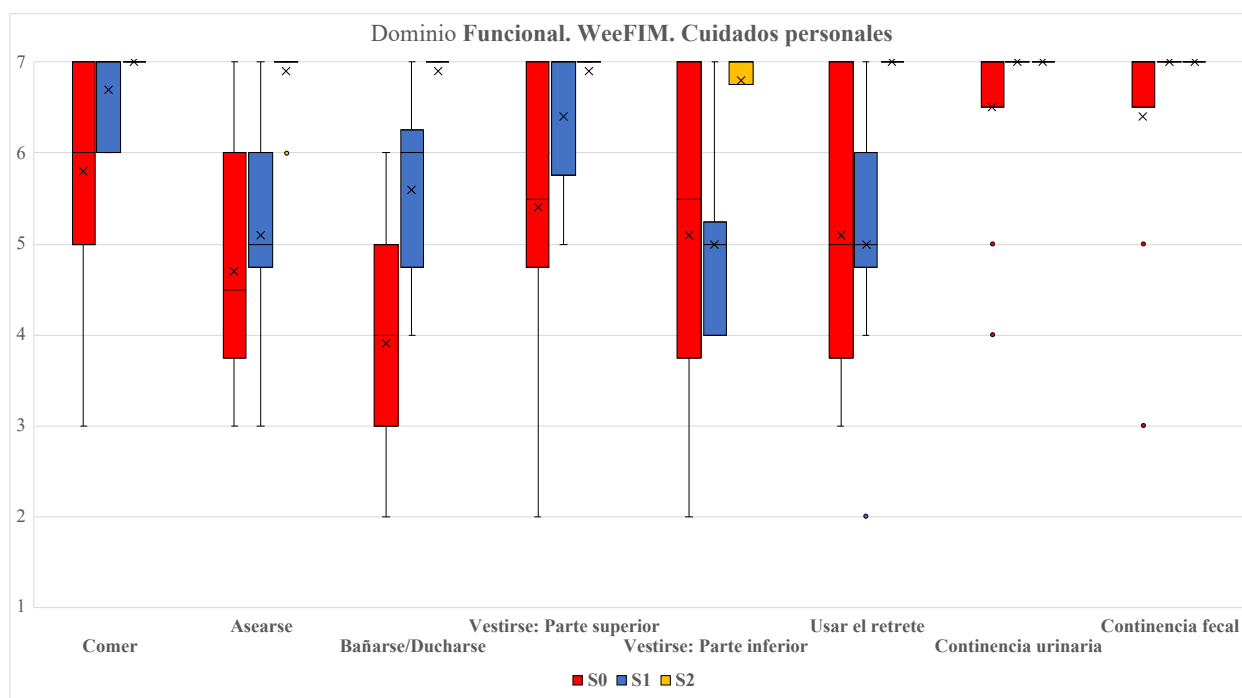


Figura 26. Diagrama de cajas referente al cuidado personal del dominio funcional del cuestionario WeeFIM.

Las puntuación queda representada desde el 0 como la menor puntuación posible al 7 como la mayor. La caja roja representa el grupo S0, la caja azul representa el grupo S1 y la caja amarilla el grupo S2. Aplicación del test paramétrico de Anova (a) y no paramétrico de Kruskal Wallis (b).

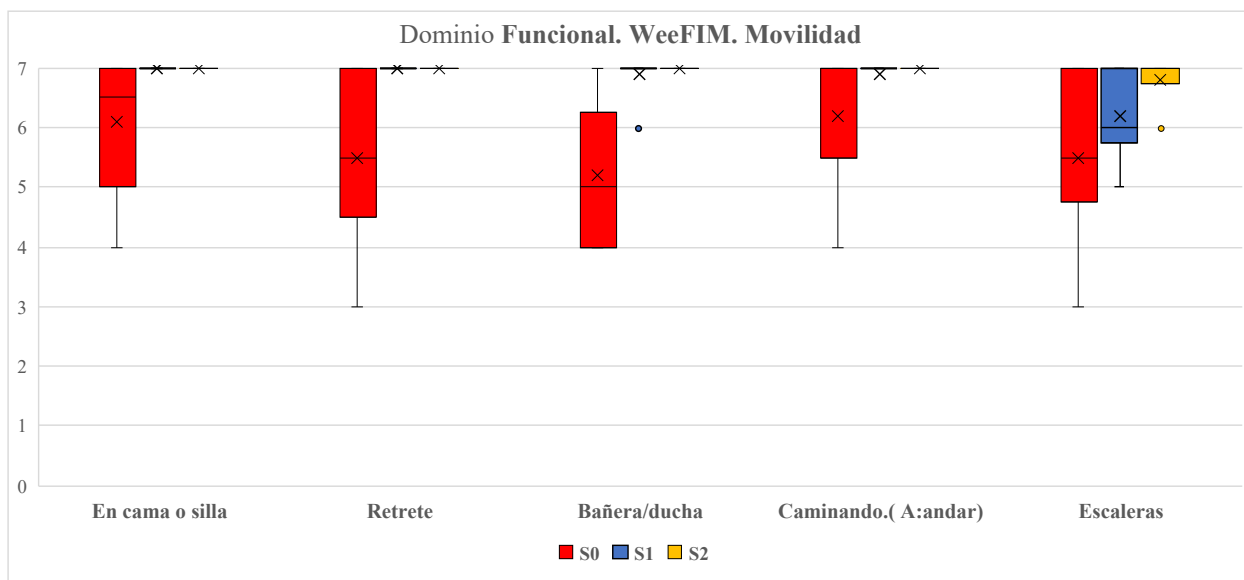


Figura 27. Diagrama de cajas referente a la movilidad del dominio funcional del cuestionario WeeFIM.

Las puntuación queda representada desde el 0 como la menor puntuación posible al 7 como la mayor. La caja roja representa el grupo S0, la caja azul representa el grupo S1 y la caja amarilla el grupo S2. Aplicación del test paramétrico de Anova (a) y no paramétrico de Kruskal Wallis (b).

Atendiendo a la *escala mGES para la deambulación*, igualmente se aprecia una mejora en la movilidad de los pacientes incluidos en el protocolo de alargamiento. Al aplicar el test de Kruskal Wallis para variables cuantitativas en tres grupos independientes se obtienen diferencias estadísticamente significativas para todos los apartados de la deambulación (*figura 28*).

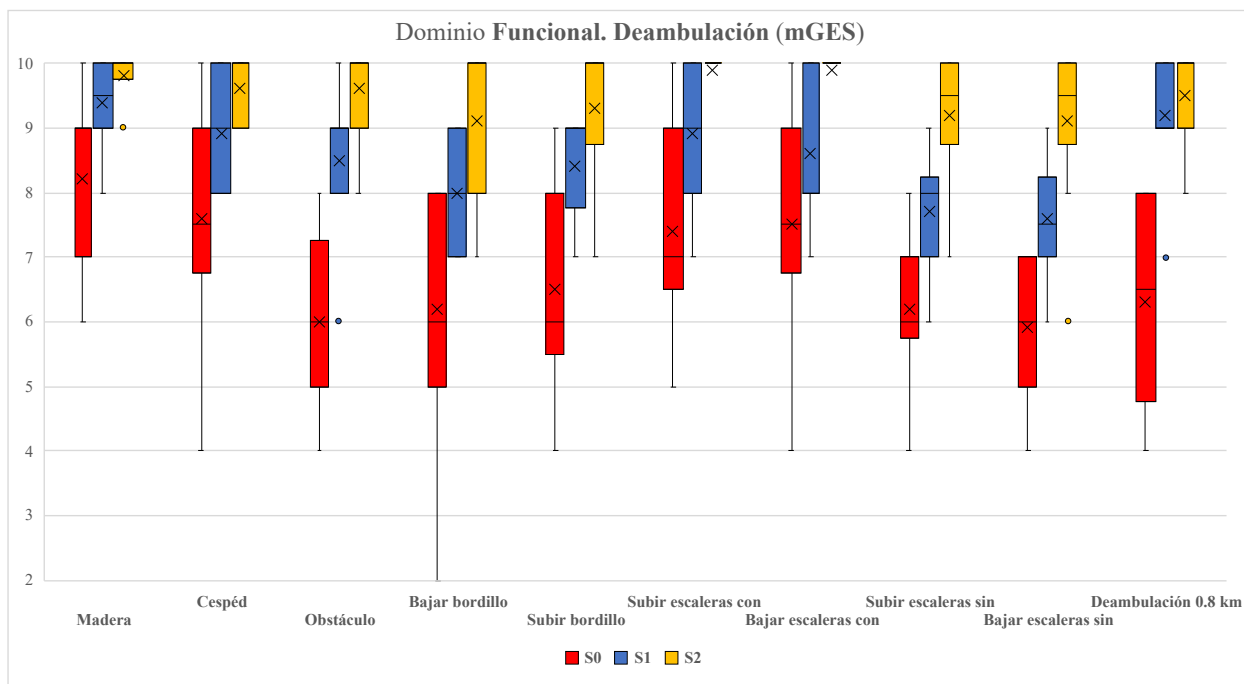
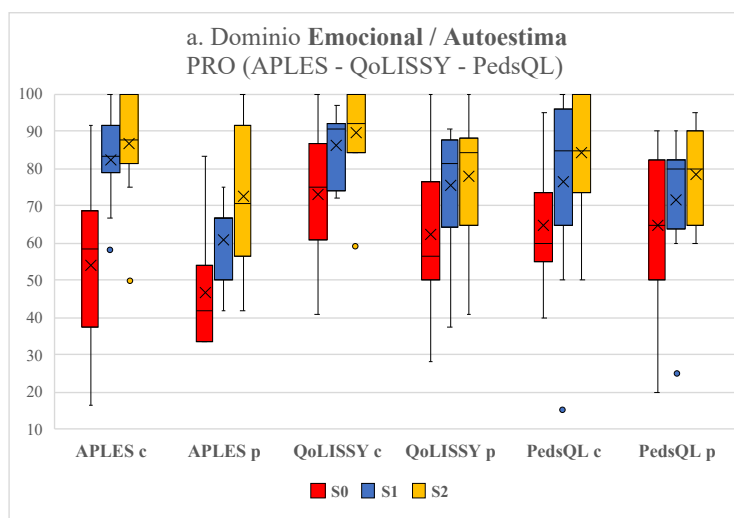


Figura 28. Diagrama de cajas referente al dominio funcional de la deambulación (según la Escala mGES) de los pacientes.

Atiende a la seguridad del paciente en la deambulación sobre diferentes superficies y situaciones (madera, césped, encontrarse un obstáculo, bajar o subir un bordillo, bajar o subir escaleras con o sin el uso de la barandilla, y deambular casi 1 km). Quedando representado desde el 0 como la menor seguridad/confianza posible y el 10 como la mayor.

Se realiza una estratificación por grupos (S0-S1, S0-S2 y S1-S2), detectando significación estadística entre S2 y S0 en todas las formas de deambulacion analizadas en el cuestionario mGES, interpretando una mejora en la capacidad de la deambulacion tras el alargamiento de miembros inferiores y superiores. Al comparar S0 con S1 se encuentra significación estadística al encontrar un obstáculo, subir un bordillo, subir o bajar escaleras sin ayuda de la barandilla, y andar 0,8 km. De la misma manera que al comparar S1 con S2 encontramos significación estadística al encontrar un obstáculo, subir un bordillo y subir o bajar escaleras con o sin ayuda de la barandilla (Tabla 14). Esto nos permite interpretar que las puntuaciones más altas en la capacidad de deambulacion las encontramos en los pacientes que completan los procedimientos s1 y s2.

El resto de dominios, emocional y autoestima (figura 29a), social, amistad y escolar (figura 29b y 29c), y otros (figura 29d) quedan recogidos en diferentes secciones de las herramientas APLES, QoLISSY y PedsQL.

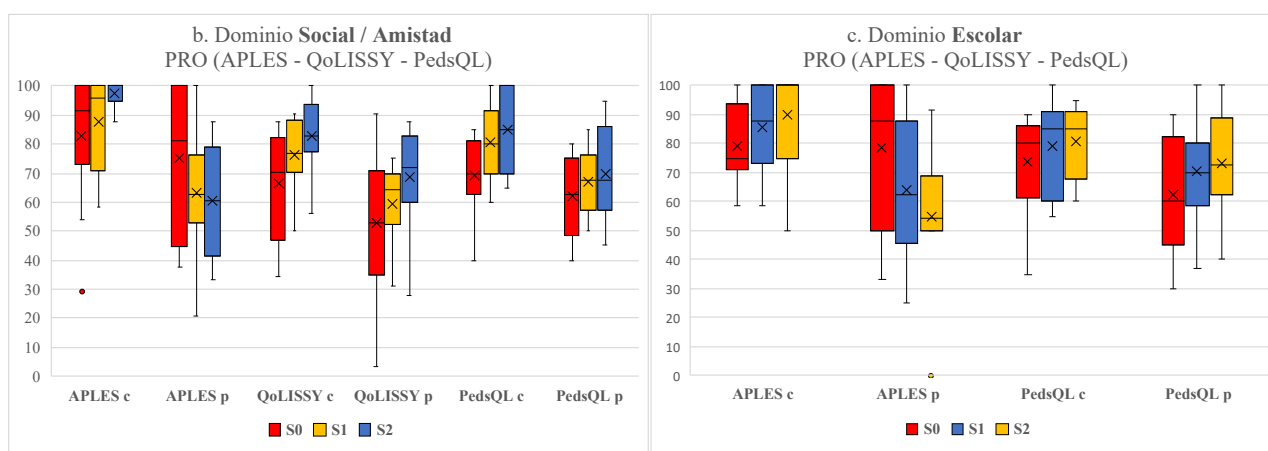


	S0	S1	S2	
a. DOMINIO EMOCIONAL / AUTOESTIMA				
APLES c	54.2 (22.3)	82.5 (12.1)*	86.7 (15.8)*	(b) 0.003
APLES p	46.7 (16.3)	60.8 (10.4)*	72.5 (19.2)*	(b) 0.007
QoLISSY c	73.1 (18.8)	86.2 (9.7)	89.7 (12.3)	(b) 0.061
QoLISSY p	62.5 (20)	75.3 (16.8)	77.8 (18.3)	(b) 0.117
PedsQL c	65 (15.8)	76.5 (27)*	84.5 (16.7)*	(b) 0.05
PedsQL p	65 (21.6)	71.5 (19.3)	78.5 (12)	(b) 0.312

Figura 29a. Diagrama de cajas referente al dominio emocional/ autoestima de los cuestionarios PRO (APLES, QoLISSY y PedsQL), quedando representado desde el 0 como la peor situación funcional posible y el 100 como la mejor. Los datos son mostrados en porcentajes y medias (sd). Aplicación del test paramétrico de Anova (a) y no paramétrico de Kruskal Wallis (b). Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas.

Respecto al **dominio emocional y autoestima** (figura 29a), se encuentra mayor puntuación en todas las herramientas al comparar el grupo S1 con el grupo S0, y el grupo S2 con el grupo S1, apreciando significación estadística en los cuestionarios APLES p y c, y PedsQL c. Al realizar una estratificación por grupos (S0-S1, S0-S2 y S1-S2) se detectan diferencias entre S0-S2 en los cuestionarios APLES c y APLES p, y entre S0-S1 en el cuestionario APLES c. No se aprecian diferencias entre S1-S2 (Tabla 15).

En relación con el **dominio social** (figura 29b y c), también se encuentra mayor puntuación conforme se va avanzando en el protocolo de alargamiento, encontrando diferencias estadísticamente significativas en el cuestionario PedsQL c.

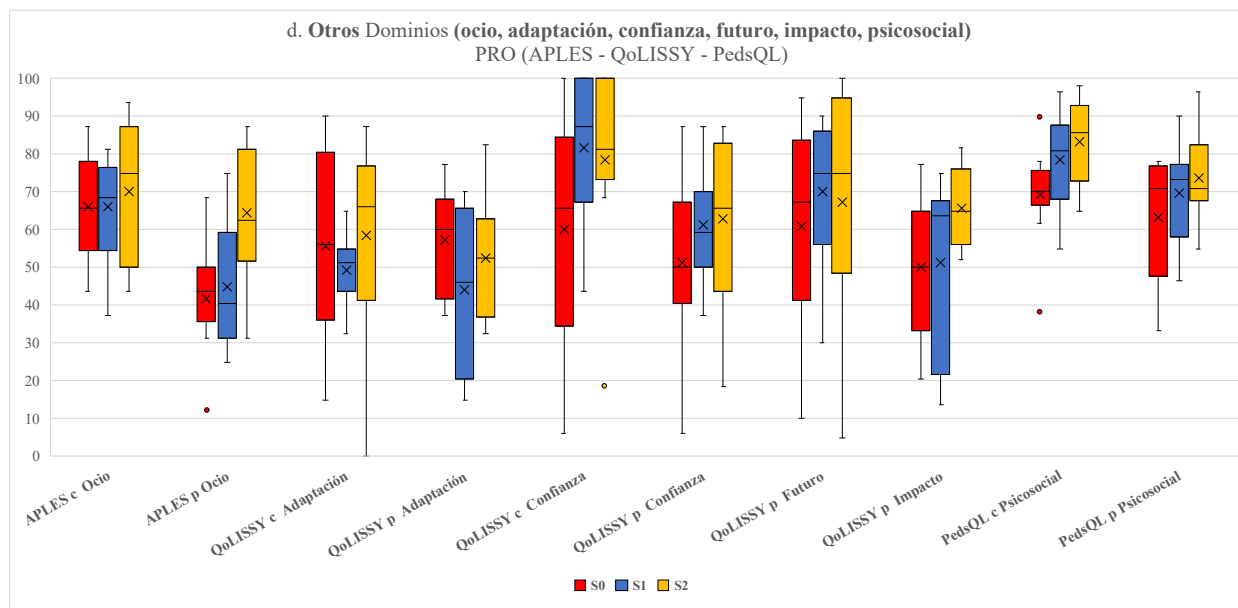


	S0	S1	S2	
b y c. DOMINIO ESCOLAR/SOCIAL				
APLES c	79.2 (14.8)	85.8 (15.2)	90 (17.4)	(b) 0.205
APLES p	78.3 (25.2)	64.2 (25.8)	55 (23.6)	(b) 0.167
QoLISSY c	66.2 (19.1)	76.2 (12.5)	82.8 (12.2)	(b) 0.061
QoLISSY p	52.8 (25.4)	59.7 (13.8)	68.4 (19.3)	(a) 0.237
PedsQL c	69 (14.1)	80.5 (13.2)*	85 (13.1)*	(a) 0.037
PedsQL p	62 (13.6)	67 (11.6)	70 (17)	(a) 0.457

Figura 29b y 29c. Diagrama de cajas referente al dominio escolar y social de los cuestionarios PRO (APLES, QoLISSY y PedsQL), quedando representado desde el 0 como la peor situación funcional posible y el 100 como la mejor. La caja roja representa el grupo S0, la caja amarilla representa el grupo S1 y la caja azul el grupo S2. Los datos son mostrados en porcentajes y medias (sd). Aplicación del test paramétrico de Anova (a) y no paramétrico de Kruskal Wallis (b). Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas.

Del resto de dominios (**confianza, impacto sobre los padres y psicosocial**) (figura 29d), se destaca, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, un incremento en las

puntuaciones de los pacientes incluidos en el protocolo de alargamiento, incluyendo el impacto que dicha actuación tiene sobre la percepción de los padres.



	S0	S1	S2	
d. Otros: Confianza, Futuro, Impacto, Psicosocial				
QoLISSY c CONFIANZA	60 (30.2)	81.9 (19.2)	78.7 (24)	(a) 0.154
QoLISSY p CONFIANZA	51.2 (23.3)	61.2 (4.4)	63.1 (22.1)	(a) 0.387
QoLISSY p FUTURO	61 (29.7)	70 (19.7)	67.5 (29.3)	(a) 0.74
QoLISSY p IMPACTO	50 (18.7)	51.4 (23.6)	65.9 (10.8)	b) 0.177
PedsQL c PSICOSOCIAL	69.2 (13.2)	78.7 (13.9)	83.3 (11.5)	(a) 0.06
PedsQL p PSICOSOCIAL	63.2 (15.8)	69.6 (13.3)	73.8 (11.4)	(a) 0.231

Figura 29d. Diagrama de cajas referente a otros dominios (ocio, adaptación, confianza, futuro, impacto sobre los padres y psicosocial) de los cuestionarios PRO (APLES, QoLISSY y PedsQL), quedando representado desde el 0 como la peor situación funcional posible y el 100 como la mejor. La caja roja representa el grupo S0, la caja amarilla representa el grupo S1 y la caja azul el grupo S2. Los datos son mostrados en porcentajes y medias (sd). Aplicación del test paramétrico de Anova (a) y no paramédico de Kruskall Wallis (b). Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas.

En resumen, tras valorar los resultados relacionados con HrQoL y funcionalidad, se aprecia de manera constante mayores puntuaciones en todas las variables analizadas de las herramientas PRO (puntuación total, física, emocional, social y otras) y los cuestionarios independientes

relacionados con la funcionalidad (WeeFIM y mGES), al avanzar en el protocolo de alargamiento. Se destacan aquellos cuestionarios que muestran unas puntuaciones estadísticamente significativas al realizar una estratificación por grupos (S0-S1, S0-S2 y S1-S2), teniendo en consideración la puntuación total de las herramientas y cada uno de los dominios (Tabla 15).

	Estratificación por grupos		
	S0-S1	S0-S2	S1-S2
Puntuación Total	-	APLES c (0.000) QoLISSY c (0.006) PedsQL c (0.004) PedsQL p (0.010)	-
Dominio FUNCIONAL/ FÍSICO	APLES c (0.007) QoLISSY c (0.009) * WeeFIM * mGES	APLES c (0.001) APLES p (0.004) QoLISSY c (0.005) QoLISSY p (0.015) PedsQL c (0.004) PedsQL p (0.007) WeeFIM mGES	* WeeFIM * mGES
Dominio EMOCIONAL AUTOESTIMA	APLES c (0.005)	APLES c (0.004) APLES p (0.007)	-
Otros dominios	-	-	-

Tabla 15. Estratificación por grupos (S0-S1, S0-S2 y S1-S2) atendiendo a las herramientas PRO (APLES, QoLISSY y PedsQL), y cuestionarios de funcionalidad (WeeFIM y mGES), su puntuación total y cada uno de los dominios. Se realiza un análisis no paramétrico de contrastes post hoc (corrección de Bonferroni destacando aquellas variables estadísticamente significativas con $p < 0.016$). * Atendiendo a los cuestionarios WeeFIM y mGES, en relación con la estratificación de los grupos S0-S1 y S1-S2, solo se encuentran diferencias en algunas de las variables estudiadas.

De esta manera, encuentran las mayores diferencias entre el grupo S0 y S2, detectando significación tanto en la puntuación total (APLES c, QoLISSY c, PedsQL c y PedsQL p) como en los dominios emocional/autoestima (APLES c y APLES p) y funcional/físico. En este último, todas las herramientas y cuestionarios, tanto de padres como de niños, muestran diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo S2. Se destacan también las diferencias detectadas en los dominios funcional y autoestima al estratificar entre S0-S1, no siendo tan homogéneas como las apreciadas entre S0-S2, y observando ausencia de diferencias entre los grupos S1 y S2.

Por último, mencionar el cuestionario APLES como la herramienta PRO que detecta más diferencias entre los grupos analizados.

3.2.4 Análisis de la composición corporal. Bioimpedancia eléctrica.

Mediante BIA se analiza la composición corporal y los parámetros bioeléctricos de los tres grupos de estudio, y posteriormente, debido a la ausencia de valores estandarizados para población acondroplásica, se compara con un cuarto grupo control (S*) de población no acondroplásica homogéneo en edad y sexo respecto a los otros tres grupos.

La composición corporal queda representada descriptivamente en las variables masa grasa (FM), masa magra (FFM), masa celular (BCM), masa grasa y magra en % corregida por peso (FM pct y FFM pct) e índice de masa grasa y magra corregida por altura (FMI y FFMI) (figura 30 y tabla 16).

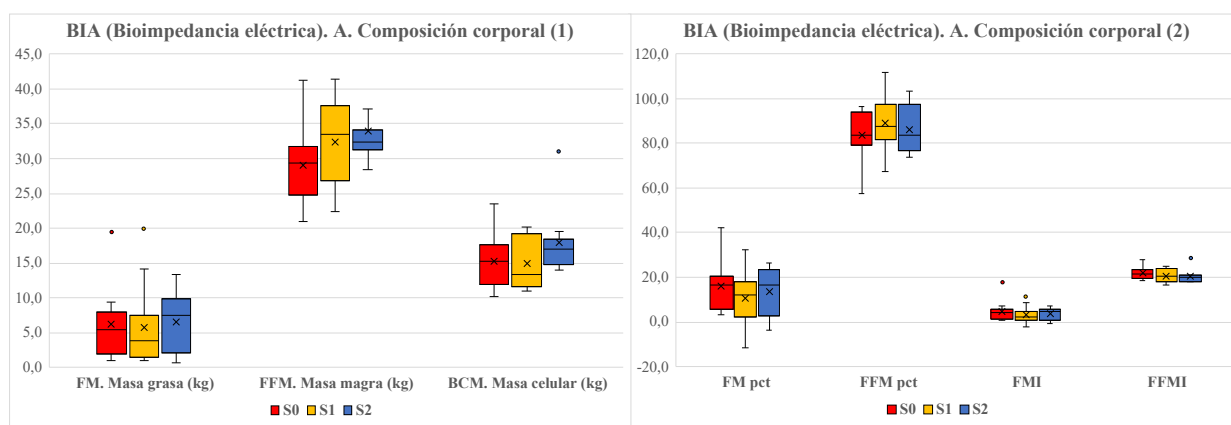


Figura 30. Diagrama de cajas referente a la composición corporal. (1) Se representa la masa grasa (FM), la masa magra (FFM) y la masa celular corporal (BCM) en kg. (2) Se representa la masa grasa y magra en % corregido por peso (FM pct y FFM pct) y en forma de índice corregida por altura (FMI y FFMI). La caja roja representa el grupo S0, la caja amarilla el grupo S1 y la caja azul el grupo S2.

Al realizar un análisis comparativo de las variables de composición corporal en los tres grupos de estudio, no se observan diferencias estadísticamente significativas tras la aplicación del test de Anova y Kruskal Wallis en ninguno de los parámetros analizados. Se destaca, aunque sin significación estadística ni clínica, un incremento de la masa magra (FFM) y masa celular (BCM) de los grupos intervenidos S1 y S2 respecto a S0, igualándose la masa magra al corregir por altura.

Los parámetros bioeléctricos quedan representados descriptiva y comparativamente mediante las variables resistencia (R), reactancia (Xc), ángulo de fase (AF) y ángulo de fase estandarizado (CSPA) (Tabla 16).

A. Composición Corporal	S0	S1	S2
Masa magra (FFM)	29 (5.9)	32.4 (6.3)	34 (5.8)
Masa magra % corregida peso (FFMptc)	83.8 (11.4)	89.2 (13.7)	86.3 (10.4)
Masa magra % corregida altura (FFMI)	21.7	20.7 (3)	20.3 (3)
Masa celular corporal (BCM)	15.3 (3.9)	17.3 (7.4)	17.9 (4.9)

B. Parámetros bioeléctricos	S0	S1	S2
Resistencia. R	437.9 (56.95)	444.2 (75.49)	484.3 (66.97)
Reactancia. Xc	43.7 (5.08)	82.6 (144.87)	48.8 (9.43)
Ángulo de fase. AF	5.76 (0.72)	5.45 (2.43)	5.82 (1.15)
Ángulo de fase estandarizado. CSPA	-0.6 (0.54)	-1.38 (2.61)	0.05 (1.44)

Tabla 16. Composición corporal y parámetros bioeléctricos. Se recogen la FFM, FFMptc, FFMI, BCM, R, Xc, AF y CSPA para los grupos S0, S1 y S2. Se realiza un análisis de variables cuantitativas en tres grupos independientes mediante test de ANOVA y Kruskal Wallis, no obteniendo significación estadística en ninguna de las variables.

Al realizar un análisis comparativo de los parámetros bioeléctricos en los tres grupos de estudio no se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros analizados, detectando exclusivamente un aumento de la resistencia conforme se avanza en el protocolo de alargamiento.

De esta manera, con el presente estudio y los datos analizados respecto a composición corporal y bioelectricidad, no se puede corroborar la hipótesis inicial basada en el esperado impacto del proceso de alargamiento en la composición corporal de los pacientes intervenidos.

Tras dicho análisis, se comparan los resultados en composición corporal (FM, FFM y BCM) y parámetros bioeléctricos (PA - CSPA) de los tres grupos incluidos en el estudio, con un cuarto grupo de población no acondroplásica (S*) (constituido por 9 pacientes). En este caso, tras un análisis comparativo de las variables, se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la FFM ($p < 0.001$), BCM ($p < 0.001$), PA ($p < 0.034$) y CSPA ($p < 0.008$) entre dicho grupo (S*) y los tres grupos de pacientes incluidos en el estudio (S0, S1 y S2). Se representa gráficamente en forma de diagrama de cajas los valores de los 4 grupos, apreciando diferencias entre el grupo de población no acondroplásica y el resto de grupos (*figura 31*).

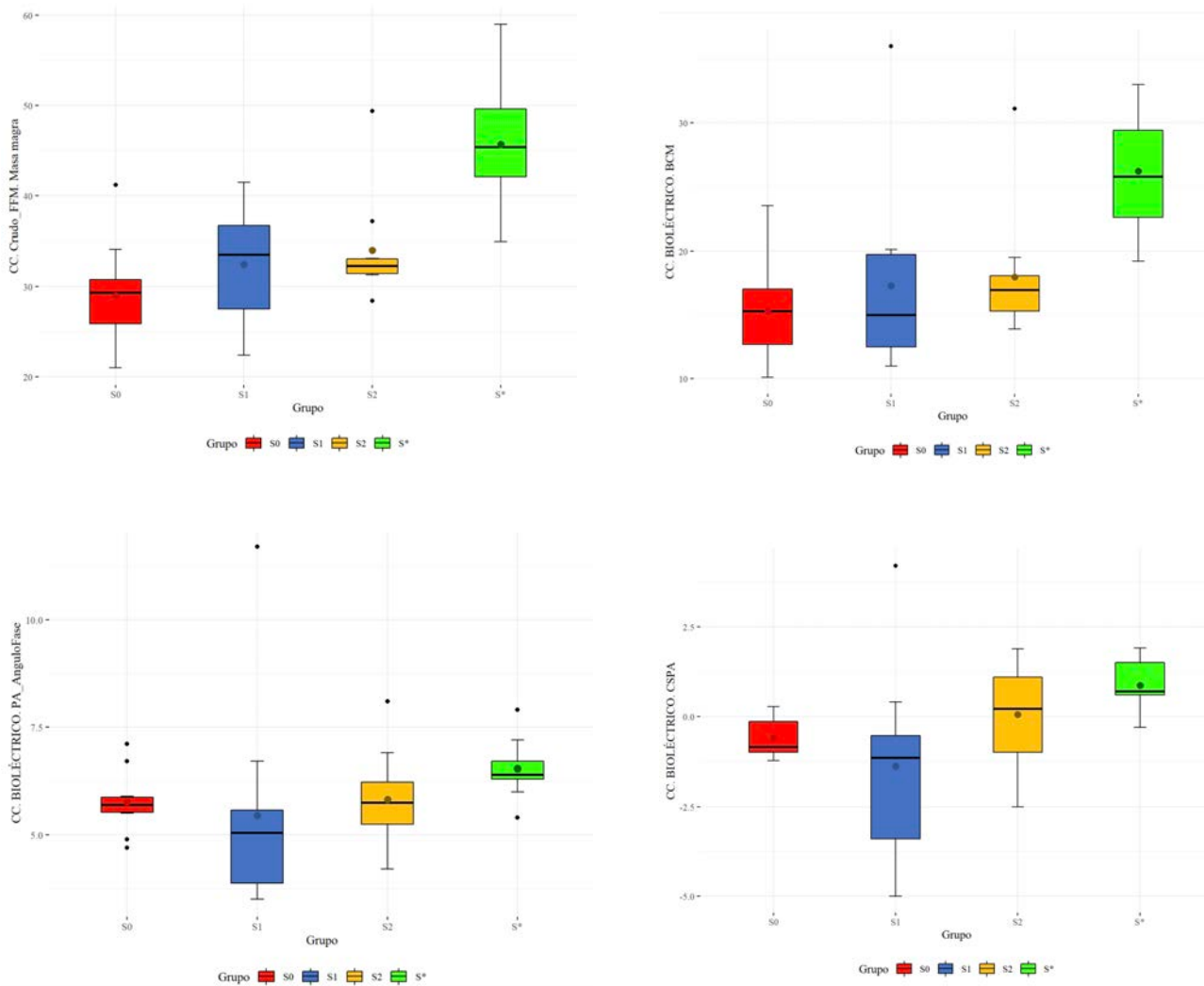


Figura 31. Diagrama de cajas referente a la composición corporal (FFM y BCM) y parámetros bioeléctricos (PA y CSPA) en los grupos S0, S1 y S2, y el grupo control de población no acondroplásica (S*). (1). La caja roja representa el grupo S0, la caja azul el grupo S1, la caja amarilla el grupo S2 y la caja verde el grupo control de población no acondroplásica (S*).

Con objeto de localizar las diferencias entre grupos, se realiza un contraste post-hoc, apreciando en todas las variables analizadas diferencias entre el grupo S* y cada uno de los grupos (S0, S1 y S2) de manera independiente (*figura 32*).

Con estos resultados se destacan diferencias existentes en los valores relacionados con la composición corporal y la bioelectricidad entre población acondroplásica y no acondroplásica, a excepción de los valores del ángulo de fase crudo y estandarizado (AF y CSPA) entre el grupo control S* y el grupo S2, pudiendo interpretar una modificación sutil del AF y CSPA al finalizar el protocolo de alargamiento. De esta manera, se describe un AF de 6.5 (0.7), 5.8 (0.7), 5.4 (2.4) y 5.8 (1.1) y un CSPA de 0.9 (0.7), -0.6 (0.5), -1.4 (2.6) y 0.05 (1.4) para S*, S0, S1 y S2 respectivamente. Dichos datos potencian la necesidad de establecer valores de referencia en

ambas poblaciones con objeto de poder analizar el impacto real de las diferentes intervenciones en la composición corporal.

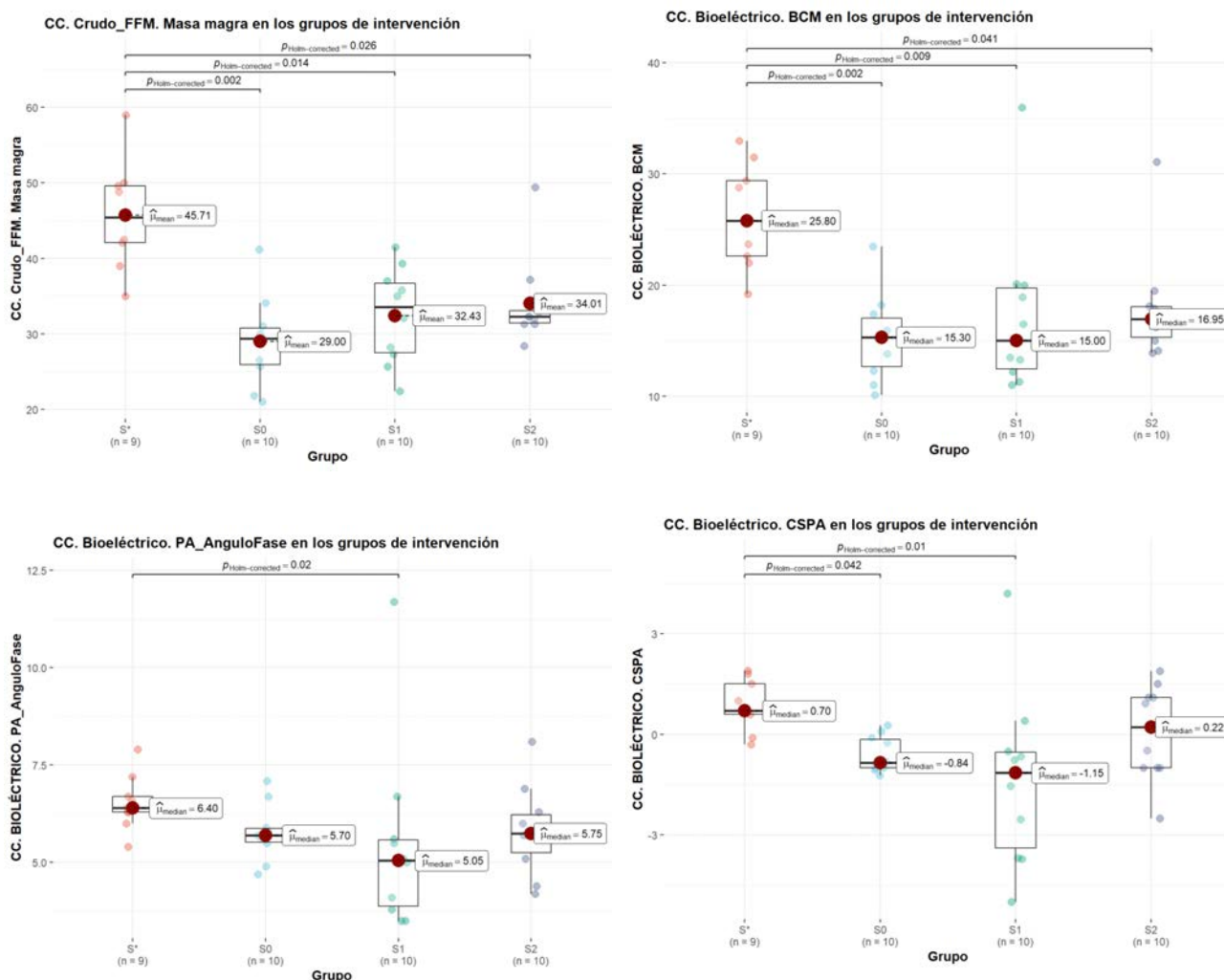


Figura 32. Diagrama de cajas con los resultados de los contrastes *post-hoc* referente a la composición corporal (FFM y BCM) y parámetros bioeléctricos (PA y CSPA), medida mediante BIA, entre el grupo S* (grupo control de población no acondroplásica) y los grupos S0, S1 y S2.

3.2.5 Análisis del perfil metabólico.

El perfil metabólico, recogido mediante analítica de sangre en cada uno de los grupos, es estratificado en 4 bloques divididos en nutrición (proteínas, albúmina, prealbúmina y PCR) metabolismo de la glucosa (glucosa, insulina, hemoglobina glicosidada, péptido C, HOMA-IR y somatomedina), metabolismo lipídico (colesterol, triglicéridos, colesterol LDL y HDL) y metabolismo óseo (fosfatasa alcalina, vitamina D, calcio, fósforo, P1NP Y B-CTX). Se muestran los valores de cada uno de los bloqueos y sus variables estratificados por grupos (Tabla 17).

a. Nutrición	Proteínas (b) (5.70 - 8.20 g/dl)	Albúmina (b) (3.80 - 5.40 g/dl)	Prealbúmina (a) (20 - 40 mg/dl)	PCR (<5 mg/L)		
Grupo S0	7,2 (0,3)	4,2 (0,3)	21,7 (3,5)	-		
Grupo S1	7,5 (0,4)	4 (0,3)	21,5 (6,1)	-		
Grupos S2	7,5 (0,7)	4,4 (0,4)	22,9 (4)	-		
b. Metabolismo de la glucosa	Glucosa (60-100 mg/dl)	Insulina (3-25 uUI/dl)	Hb glicosidada (mmol/mol)	Péptido C (0.81-3.85 ng/ml)	HOMA-IR	Somatomedina (ng/dl)
Grupo S0	84,2 (19,7)	10,8 (4,9)	-	1,6 (0,7)	2,3 (1,1)	350,8 (159,6)
Grupo S1	93,1 (16,7)	21,9 (30,1)	-	2,7 (2,3)	5,4 (7,7)	476,8 (159,1)
Grupos S2	87,9 (7,2)	8,7 (3,5)	-	1,5 (0,4)	1,8 (0,8)	392,7 (80,9)
c. Metabolismo lipídico	Colesterol (a) (114-200 mg/dl)	Triglicéridos (a) (20-150 mg/dl)	Colesterol LDL (b) (60-130 mg/dl)	Colesterol HDL (a) (32-72 mg/dl)		
Grupo S0	144,4 (19,2)	67,3 (20,6)	102,4 (77,2)	53,2 (13,1)		
Grupo S1	159,6 (47,3)	99,9 (44,3)	88,2 (45)	51,3 (9,9)		
Grupos S2	144,3 (24,3)	76,8 (16,5)	77,1 (23,7)	53,2 (11,2)		
d. Metabolismo óseo	ALP (a) (128-420 U/L)	Vit D (a) (20-60 ng/ml)	Calcio (a) (8.8-10.8 mg/dl)	Fósforo (b) (4.5-5.5 mg/dl)	P1NP (ng/ml)	B CTX (ng/ml)
Grupo S0	196,8 (53,7)	22,9 (7,6)	9,4 (0,2)	4,5 (0,9)	497 (248.8)	1.1 (0.3)
Grupo S1	291 (76,5)*	19,1 (9,5)	9,1 (0,4)*	4,9 (0,6)	627.1 (337.1)	1.1 (0.3)
Grupos S2	187,7 (79,4)	19,9 (5,7)	9,7 (0,5)	5 (0,9)	388 (2.3)	0.9 (0.7)

Tabla 17. Parámetros de perfil metabólico. A. Nutrición. B. Metabolismo glucídico. C. Metabolismo lipídico. D. Metabolismo óseo; para los grupos S0, S1 y S2. Se realiza un análisis de variables cuantitativas en tres grupos independientes mediante la aplicación de test paramétrico de Anova (a) y no paramétrico de Kruskal Wallis (b). Se destacan (*) aquellas variables estadísticamente significativas ($p > 0.05$).

En relación con las variables relacionadas con la nutrición, el metabolismo glucídico y lipídico, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio, no pudiendo contrastar la hipótesis inicial en la que se esperaba un modificación del perfil metabólico tras la cirugía de alargamiento. Por otro lado, si se encuentra significación en dos variables relacionadas con el metabolismo óseo como son la fosfatasa alcalina (ALP) y el Ca. (figura 33). Dicha significación aparentemente se encuentra en el grupo S1, probablemente a consecuencia de la cirugía de alargamiento de miembros inferiores en la que se ven afectados los

4 segmentos, por lo que es lógico pensar que el metabolismo óseo se pueda ver más alterado. Sin embargo, al realizar un test post-hoc no se muestran diferencias significativas entre los grupos.

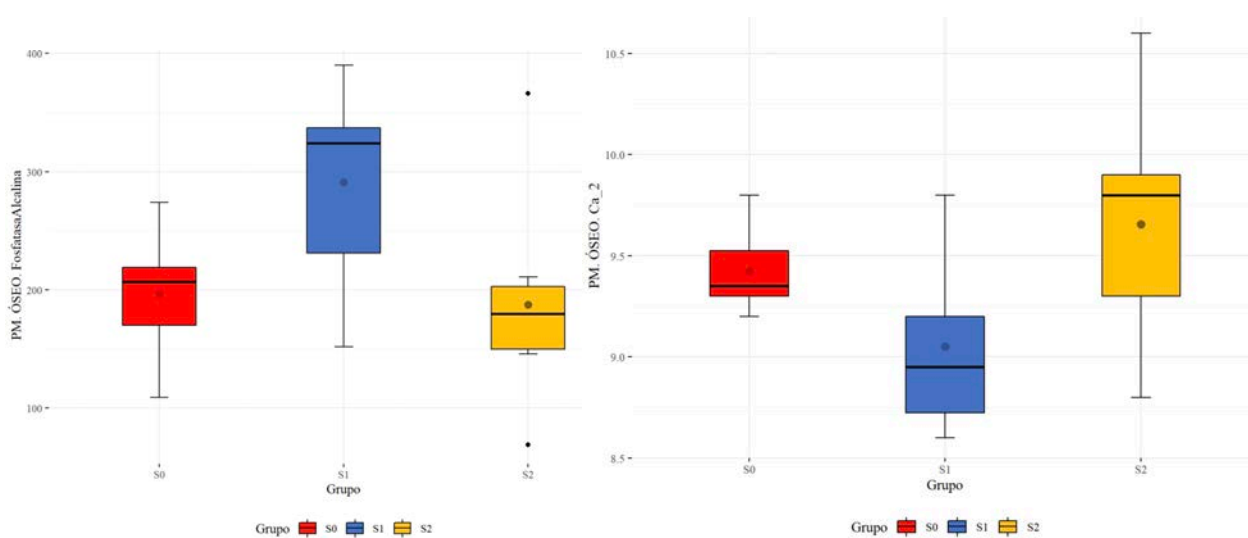


Figura 33. Diagrama de cajas referente a variables del metabolismo óseo (ALP y Ca) en los grupos S0, S1 y S2. (1). La caja roja representa el grupo S0, la caja azul el grupo S1 y la caja amarilla el grupo S2.

3.2.6 Análisis multivariante.

Con objeto de simplificar la complejidad del conjunto de datos originales debido al gran número de variables utilizadas (calidad de vida, funcionalidad, antropometría, composición y proporción corporal), en primer lugar se emplean como técnicas multivariantes exploratorias el Análisis de Componentes Principales -PCA-, análisis clustering y heatmap, para detectar tendencias entre las variables y los grupos. Posteriormente se elabora un análisis de correlaciones (Spearman) para comprobar variable a variable el grado de relación que tienen con las demás.

3.2.6.1 Análisis multivariante exploratorio.

Análisis de Componentes Principales (PCA), clustering y heatmap.

Se realiza el PCA sobre la matriz de correlaciones dado que las variables no son dimensionalmente homogéneas. Utilizando el conjunto de datos con las variables de calidad de vida, funcionalidad, antropometría, composición y proporción corporal, se obtiene un PCA destacando la variación explicada por cada Componente Principal (CP) (*figura 34*).

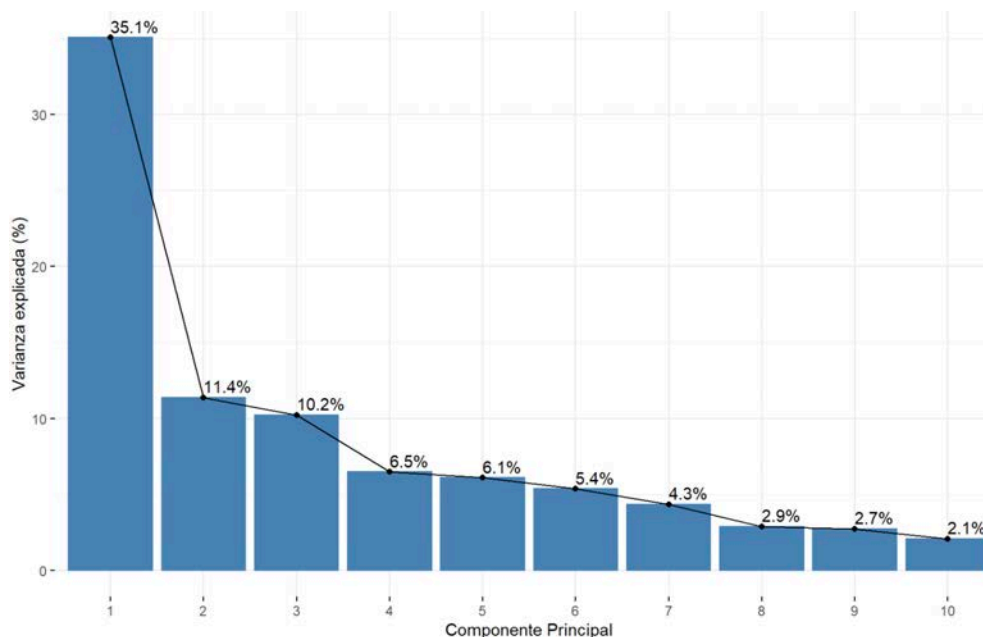


Figura 34. Análisis de componentes principales (PCA). Proporción de variación explicada por cada Componente Principal.

De dicho gráfico se interpreta que las dos primeras CP explican más del 46% de la variabilidad del conjunto de datos, permitiendo observar la separación que existe entre grupos según los valores de sus componentes, generalmente representando solo las dos primeras (*gráfico de puntuaciones, figura 35*), y las variables que más contribuyen a dichas separaciones (*gráfico de cargas, figura 36*).

Atendiendo a los grupos establecidos (S0, S1 y S2) y las variables según las dos primeras componentes, se produce una separación por la componente 1, interpretando que las variables incluidas en el conjunto de datos separan bien según los grupos de intervención (S0 con, S1 y S2). La separación es menos evidente para los grupos S1 y S2, pero también se produce (*figura 35*).

Al analizar la contribución de todas las variables originales para la formación del PCA, se destaca una relación directa (positiva) o inversa (negativa) de cada una de las variables originales con la CP. De esta manera, mayores contribuciones en la formación de la componente irán asociados a más importancia para la separación en dichos grupos. Se expone mediante un gráfico de cargas la contribución directa de las 10 variables originales más importantes en la elaboración del PCA, entre las que se destacan la altura en SDS según tablas para población acondroplásica (Horton et al., 1978; Neumeyer et al., 2020), la longitud de miembros inferiores (segmento

inferior), el cuestionario de funcionalidad Weefim (puntuación total, cuidado total, movilidad total, movilidad en cama y en retrete, y cuidado personal en el baño), y la variable obstáculo del cuestionario para la deambulaci3n (mGES) (figura 36).

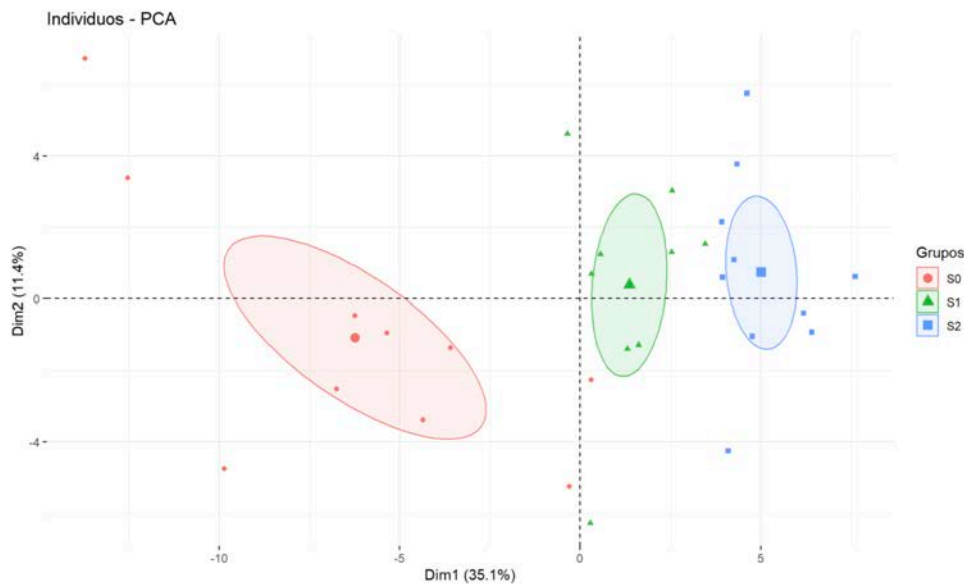


Figura 35. Gráfico de puntuaciones para el PCA. Representaci3n de los individuos en las dos primeras componentes, coloreados seg3n el grupo de intervenci3n. La elipse sombreada representa un Intervalo de Confianza al 95% alrededor del punto medio de cada uno de los grupos.

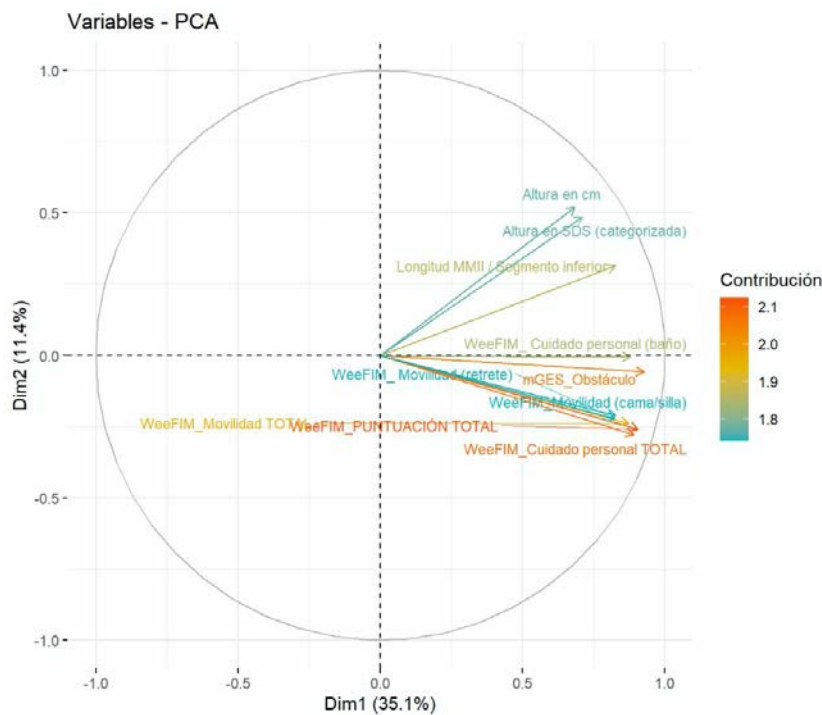


Figura 36. Gráfico de cargas del PCA. Contribuci3n de las variables a la separaci3n de los individuos. Se representan las 10 variables con mayor contribuci3n.

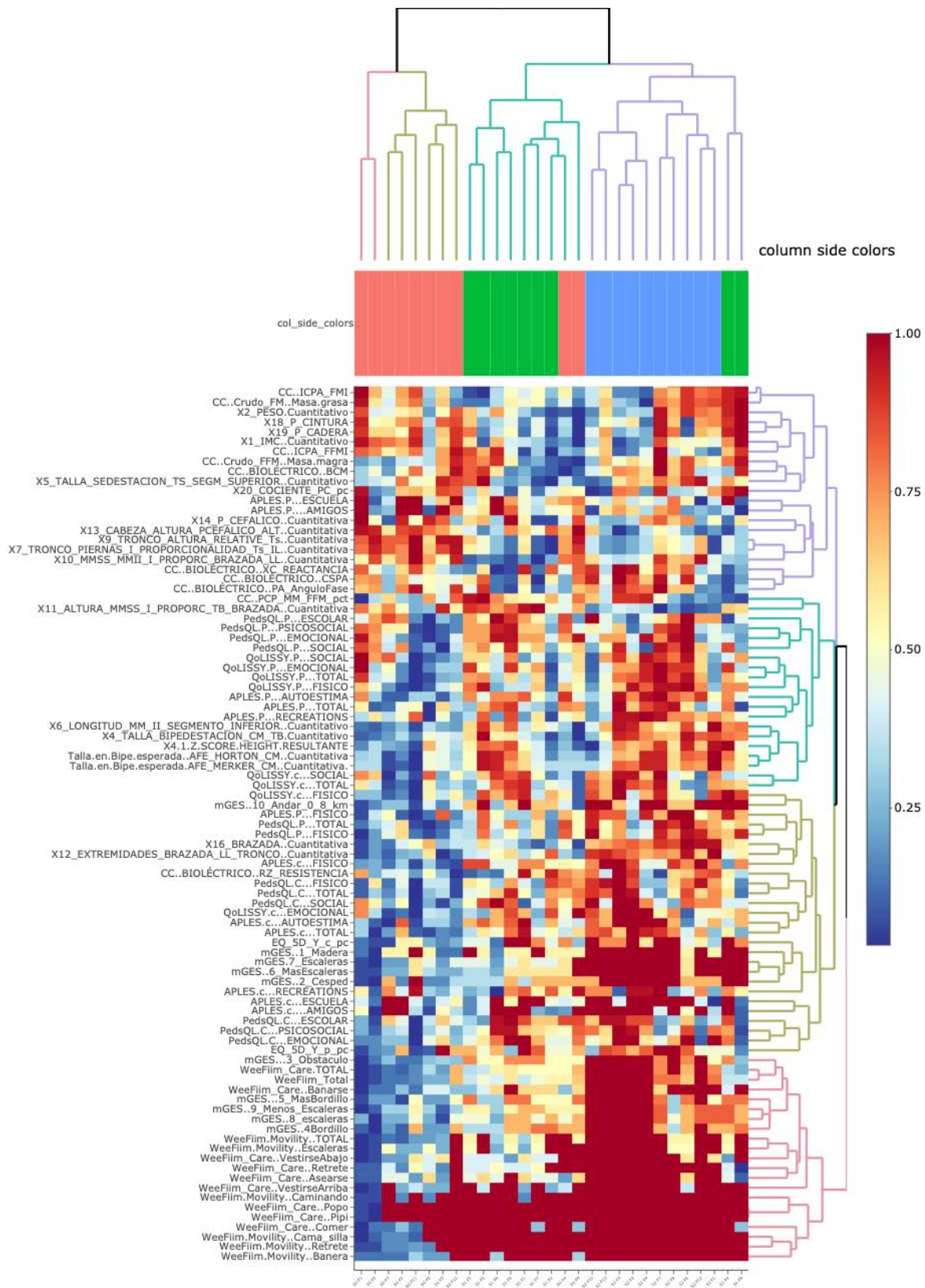


Figura 37. Gráfico de análisis cluster y heatmap. Se presentan en color rosa el grupo S0, color verde el S1 y azul el S2. Las variables son transformadas a percentiles, estableciendo una ordenación por rangos: el valor de 0 (azul=frió) a 1 (rojo=cálido). Un color rojo más “cálido” del *heatmap* indica un valor de la variable mayor (1) en la que el individuo tiene el valor más alto para esa variable, mientras que los colores más fríos (azul) indican un valor menor de la variable en cuestión.

El resto de variables mantienen una relación directa con la componente principal, destacando una relación inversa con todas las variables de proporción corporal (a excepción de la relación entre miembros y tronco), IMC, peso, perímetro cefálico, de cintura y cadera y su cociente y variables de composición corporal (FM, FM_ptc, ángulo de fase). Entre ellas, las variables indirectas con mayor carga son las relacionadas con la proporción corporal y el IMC, interpretando valores más bajos de dichas variables para los grupos de intervención S1 y S2.

Tras dicho análisis multivariante mediante PCA se interpretan puntuaciones mayores en todas las variables analizadas (calidad de vida, funcionalidad y antropometría) al comparar S2 con S1, y S1 con S0. Del mismo modo, se encuentra una relación indirecta para la proporción corporal, IMC, y peso y variables de composición corporal (FM, FM_ptc, ángulo de fase).

Este análisis exploratorio se mantiene con un análisis de cluster jerárquico para las variables y su representación gráfica (*heatmap*). Al igual que el PCA, se observa cierto grado de separación entre los diferentes grupos de intervención (*figura 37*), por lo que dichos análisis permiten observar tendencias en las variables según el grupo de intervención, diferenciándolos entre sí. Se destacan las mayores diferencias entre el grupo S0 y los grupos S1 y S2, más parecidos entre sí.

Con objeto de detectar dónde se localizan estas diferencias, se realiza un análisis de correlaciones para comprobar variable a variable el grado de relación que tiene con las demás.

Para ello se establecen correlaciones entre variables antropométricas y proporción corporal, y variables relacionadas con la HrQoL (calidad de vida en general, autoestima y autopercepción, vida social y funcionalidad, y actividad física) y composición corporal.

Entre las variables **antropométricas** se destaca la talla en bipedestación en cm, altura categorizada en SDS según tablas para población acondroplásica (Horton et al., 1978; Neumeyer et al., 2020), altura en SDS según las tablas de referencia para población no acondroplásica del CDC, IMC cuantitativo y categorizado, peso cuantitativo y categorizado, talla en sedestación (segmento superior), longitud de miembros inferiores (segmento inferior), brazada cuantitativa y categorizada, perímetro cefálico, de cintura y cadera.

Entre las variables de **proporcionalidad corporal** se destaca la relación entre segmento superior e inferior (cuantitativa y cualitativa), segmento superior y altura, extremidad superior e inferior, altura y extremidad superior, extremidades y segmento superior, y perímetro cefálico y altura.

Entre las variables relacionadas con **calidad de vida** se tiene en cuenta el estado de salud general y la puntuación total de los cuestionarios PRO (APLES c/p, QoLISSY c/p, PedsQL c/p, y EQ_5D_Y).

Entre las variables relacionadas con el **autoestima y autopercepción** se refiere el dominio de autoestima del cuestionario APLES c/p, y el dominio emocional de los cuestionarios QoLISSY c/p, PedsQL c/p, y EQ_5D_Y).

Entre las variables relacionadas con el **dominio social** se valora el dominio de amigos, recreo y colegio del cuestionario APLES c/p, el dominio social del cuestionario QoLISSY c/p, y el dominio social, escolar y psicosocial del cuestionario PedsQL.

Entre las variables relacionadas con el **dominio físico (funcionalidad y actividad física)** se destaca el dominio físico de los cuestionario APLES c/p, QoLISSY c/p, y PedsQL c/p, el cuestionario Weefim y cada uno de sus apartados (cuidados personales y movilidad) y la escala mGES para la deambulaci3n.

Entre las variables de **composici3n corporal** se analiza el BCM, AF, FM y FFM.

3.2.6.2 Correlaci3n de la antropometr3a con la funcionalidad y calidad de vida.

- **Antropometr3a y calidad de vida (HrQoL) (figura 38).**

En primer lugar, se detecta una asociaci3n positiva entre la talla en bipedestaci3n en cm, altura categorizada en SDS seg3n tablas para poblaci3n acondropl3sica y no acondropl3sica, longitud de miembros inferiores (segmento inferior) y la brazada, y todas las variables de HrQoL. Aunque dicha correlaci3n se mantiene positiva continuamente entre todas estas variables antropom3tricas y todas las herramientas PRO relacionadas con HrQoL, se destaca una correlaci3n moderada fuerte entre la altura categorizada en SDS seg3n tablas para poblaci3n acondropl3sica y los cuestionarios QoLISSY c/p (0.6 y 0.53), la talla en bipedestaci3n actual y QoLISSY p (0.53), la longitud de miembros inferiores y los cuestionarios QoLISSY c (0.58) y PedsQL c (0.55), y la brazada y el cuestionario PedsQL p (0.53). Entre todas las variables antropom3tricas, la altura categorizada en SDS y la longitud de miembros inferiores son las variables con mayor correlaci3n con los cuestionarios de HrQoL. Por otra parte, se observa una asociaci3n negativa entre el IMC, peso, per3metro de cintura, cadera y su cociente, y los cuestionarios PRO, interpretando mayores puntuaciones de HrQoL cuando los valores de estas variables son menores. El IMC mantiene una relaci3n negativa con todos ellos mostrando una asociaci3n moderada fuerte con PedsQL c (-0.61). El resto de variables con relaci3n negativa (peso, per3metro de cintura y cadera) mantienen una correlaci3n d3bil.

Se destaca la ausencia de correlaci3n entre la talla en sedestaci3n (segmento superior) y el per3metro cef3lico. Dicho hallazgo mantiene cierta l3gica ya que estas dos variables no se ven

influenciadas durante el protocolo de alargamiento, siendo similares entre todos los grupos del estudio.

De dicho análisis de correlación merece mención tanto la asociación entre las variables antropométricas entre sí, como entre los cuestionarios PRO entre sí. De las herramientas PRO se destaca una asociación positiva entre todas ellas, observando una correlación moderada fuerte entre todos los cuestionarios de niños entre sí, y de padres entre sí.

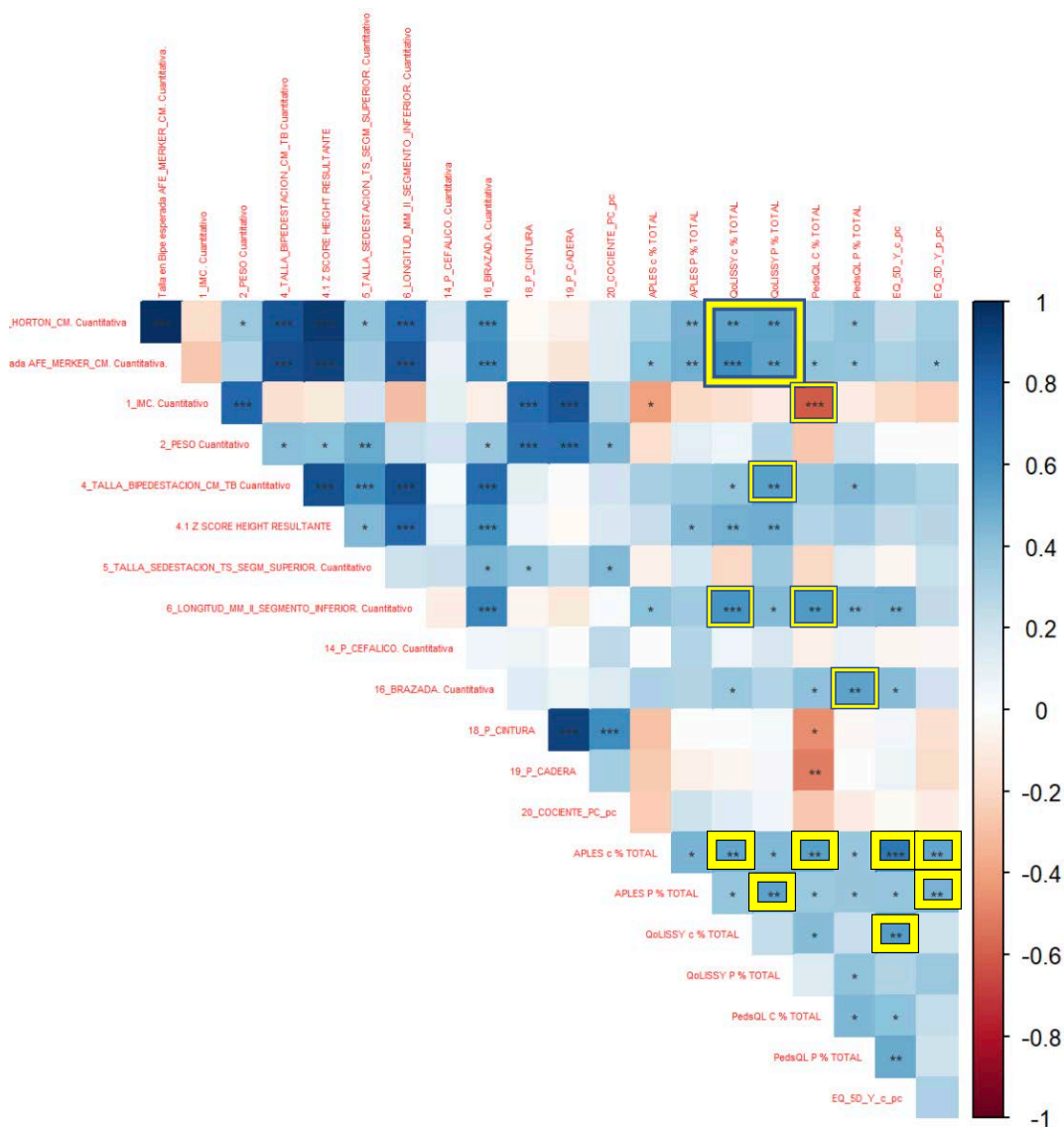


Figura 38. Correlatograma (correlaciones de Spearman) entre variables antropométricas y de calidad de vida (HrQoL). P-valores de correlación: *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$. Se encuentran destacados (rectángulo amarillo) aquellas asociaciones estratificadas en moderada-fuerte (0.5-0.75).

• **Antropometría y dominio físico (funcionalidad/actividad física) (figura 39).**

La correlación entre antropometría y dominio físico mantiene una asociación similar a la establecida previamente con la calidad de vida, manteniendo una relación positiva con casi la

totalidad de las variables antropométricas, y negativa con el IMC, peso, perímetro cintura y cadera. Aunque el sentido de la asociación es el mismo al analizado previamente, la intensidad de la correlación, y el número de variables que se relacionan entre sí con una intensidad moderada fuerte es mayor entre la antropometría y el dominio físico. Se destacan aquellas variables antropométricas que se ven implicadas en el protocolo de alargamiento (longitud de miembros inferiores y talla en bipedestación en $s1$, y brazada en $s2$) y que se correlacionan de manera moderada fuerte (0.5-0.75) con las diferentes variables relacionadas con la funcionalidad y actividad física.

En primer lugar, se desarrolla la correlación entre la longitud de miembros inferiores y los dominios físicos de los cuestionarios APLES c (0.62), QoLISSY c (0.66) y p (0.5), la puntuación total del cuestionario WeeFIM (0.56), puntuación total del apartado cuidado personal (0.53), apartado ducha/bañera del cuidado personal (0.72), puntuación total del apartado movilidad (0.53), y en numerosos apartados de la escala mGES entre los que se destacan el paso por un obstáculo (0.55), el uso de las escaleras sin barandilla (0.59) y la deambulación en largas distancias (0.66). En cuanto a la talla en bipedestación en el momento del estudio, se mantienen correlaciones similares a la longitud de miembros inferiores, objetivando una asociación moderada-fuerte con los dominios físicos de los cuestionarios QoLISSY c (0.5) y p (0.6), la puntuación total del cuestionario WeeFIM (0.5), el apartado asearse (0.5), bañarse (0.59), movilidad en silla (0.52) y en bañera (0.55), y en numerosos apartados de la escala mGES entre los que se destacan el paso por un obstáculo (0.51), el uso de las escaleras sin barandilla (0.51) y la deambulación en largas distancias (0.6). Por último, en relación con la brazada, la cual se ve modificada tras el alargamiento de miembros superiores, se ve correlacionada con el dominio físico del cuestionario PedsQL p (0.59), la puntuación total del cuestionario WeeFIM (0.66), puntuación total del apartado cuidado personal (0.66), el apartado comer (0.6), asearse (0.62), bañarse (0.64), vestirse miembros inferiores (0.55) e higiene perianal (0.55), y en numerosos apartados de la escala mGES entre los que se destacan subir y bajar escaleras con ayuda (0.54 y 0.58), y sin ayuda (0.52 y 0.53), y la deambulación en largas distancias (0.53).

Del resto de variables antropométricas, se destacan dos, la talla en sedestación (segmento superior) con una asociación positiva, y el perímetro cefálico con una asociación negativa, ambas con una correlación débil con todas las variables relacionadas con la funcionalidad. Referir que ambas variables no se ven influenciadas en el proceso de alargamiento, siendo similares entre los tres grupos de estudio.

Por último, mencionar la asociación negativa entre el IMC, perímetros de cadera, cintura y su cociente, y todas las variables de funcionalidad, existiendo una correlación moderada-fuerte del IMC con los dominios físicos de los cuestionarios APLES c (-0.5) y PesdQL c (-0.55) y p (-0.5), movilidad en cama y silla (-0.53) y escaleras (-0.5) del cuestionario WeeFIM, y en deambulación al encontrar un obstáculo (-0.55) de la escala mGES.

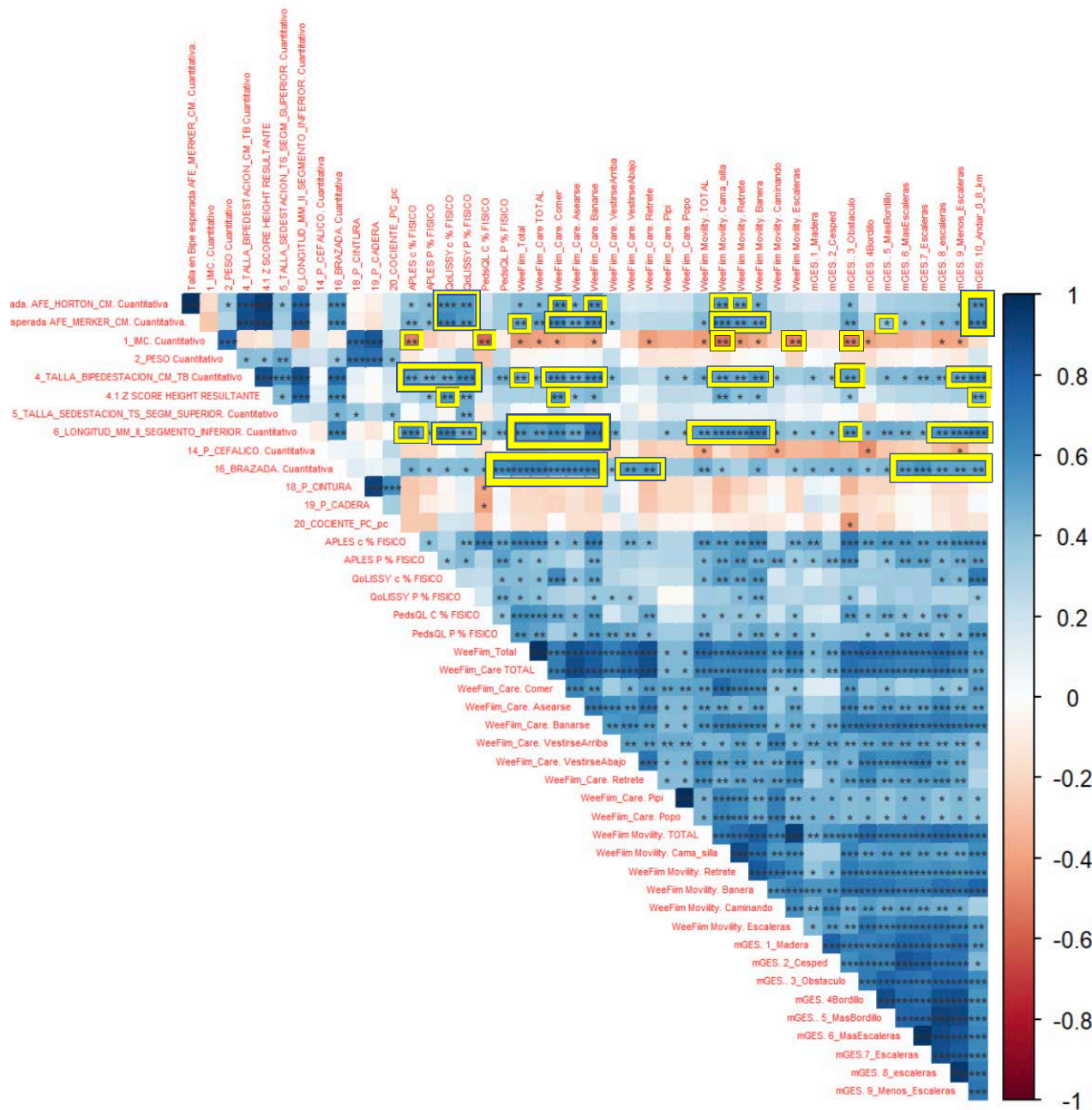


Figura 39. Correlograma (correlaciones de Spearman) entre variables antropométricas y dominio físico (funcionalidad). P-valores de correlación: *: p<0.05; **:p<0.01; ***p<0.001. Se encuentran destacados (rectángulo amarillo) aquellas asociaciones estratificadas moderada-fuerte (0.5-0.75).

3.2.6.3 Correlación de la proporción corporal con la calidad de vida (HrQoL), autoestima y psicosocial.

Se expone la correlación entre la proporción corporal, la calidad de vida, y los dominios de autoestima y psicosocial de las cuestionarios PRO. Se pretende analizar si el impacto de la cirugía de alargamiento en la proporción corporal mantiene algún tipo de relación con la calidad de vida, la percepción del paciente de sí mismo y su interacción social, asumiendo las limitaciones propias de las herramientas PRO. Previo a analizar dicha correlación se destaca el impacto de la cirugía de alargamiento en las variables de proporción corporal, ya que varía según los segmentos intervenidos.

De esta manera, aquellas variables que dependen de los miembros inferiores (segmento superior/inferior, segmento superior/altura y perímetro cefálico/altura), y que sufren un descenso en los grupos intervenidos de *sI* (grupo S1 y S2), mantiene una relación negativa con las variables de HrQoL. La variable que relaciona las extremidades (MMSS y MMII) y el segmento superior (tronco) mantiene un incremento progresivo conforme se avanza en el protocolo de alargamiento, siendo el índice mayor en S2 que en S1, y en S1 que en S0. Las últimas dos variables, en las que interviene la brazada y la longitud de miembros inferiores, se comportan de manera diferente, la primera (brazada/longitud de MMII) experimenta un descenso en el grupo S1 al incrementar la longitud del MMII, y de nuevo se incrementa en el grupo S2 al aumentar la longitud de la brazada. La segunda (altura/brazada) actúa de manera inversa, incrementándose en S1 y descendiendo en S2.

- **Proporción corporal y calidad de vida (HrQoL) (figura 40).**

Tras el análisis de correlación, se interpreta una mayor asociación entre las herramientas PRO y las variables que relacionan el tronco con el miembro inferior, la altura, y las extremidades (superior más inferior). Así, las variables que relacionan el segmento superior (tronco) con el segmento inferior (longitud de miembros inferiores), y con la altura, mantienen una asociación negativa con todas las variables de calidad de vida, percibiendo mejores puntuaciones conforme menor es este índice, es decir en los grupos S1 y S2 respecto a S0. La correlación negativa de estas dos variables se establece moderada fuerte con los cuestionarios QoLISSY c (-0.61 y -0.63) y PedsQL c (-0.59 y -0.58) respectivamente. En cuanto a la correlación del índice extremidades/tronco se observa una relación positiva con todos los cuestionarios de calidad de vida, existiendo una correlación moderada fuerte con las herramientas QoLISSY c (0.55), PedsQL c (0.64) y p (0.5) y EQ_5D_Y c (0.52).

De dichos datos se interpreta mayores puntuaciones en los cuestionarios de calidad en la medida que se reducen los índices de proporcionalidad corporal segmento superior/segmento inferior y segmento superior/altura, y aumenta el índice extremidades/tronco, es decir conforme se va reduciendo la desproporción tronco/extremidades propia de la condición. También se observa una tendencia similar conforme se reduce la desproporción entre la región cefálica y la altura, aunque la correlación observada es débil.

Probablemente estos hallazgos en la HrQoL se deban a la influencia de la proporcionalidad corporal en los dominios específicos de autoestima y psicosocial de las herramientas PRO.

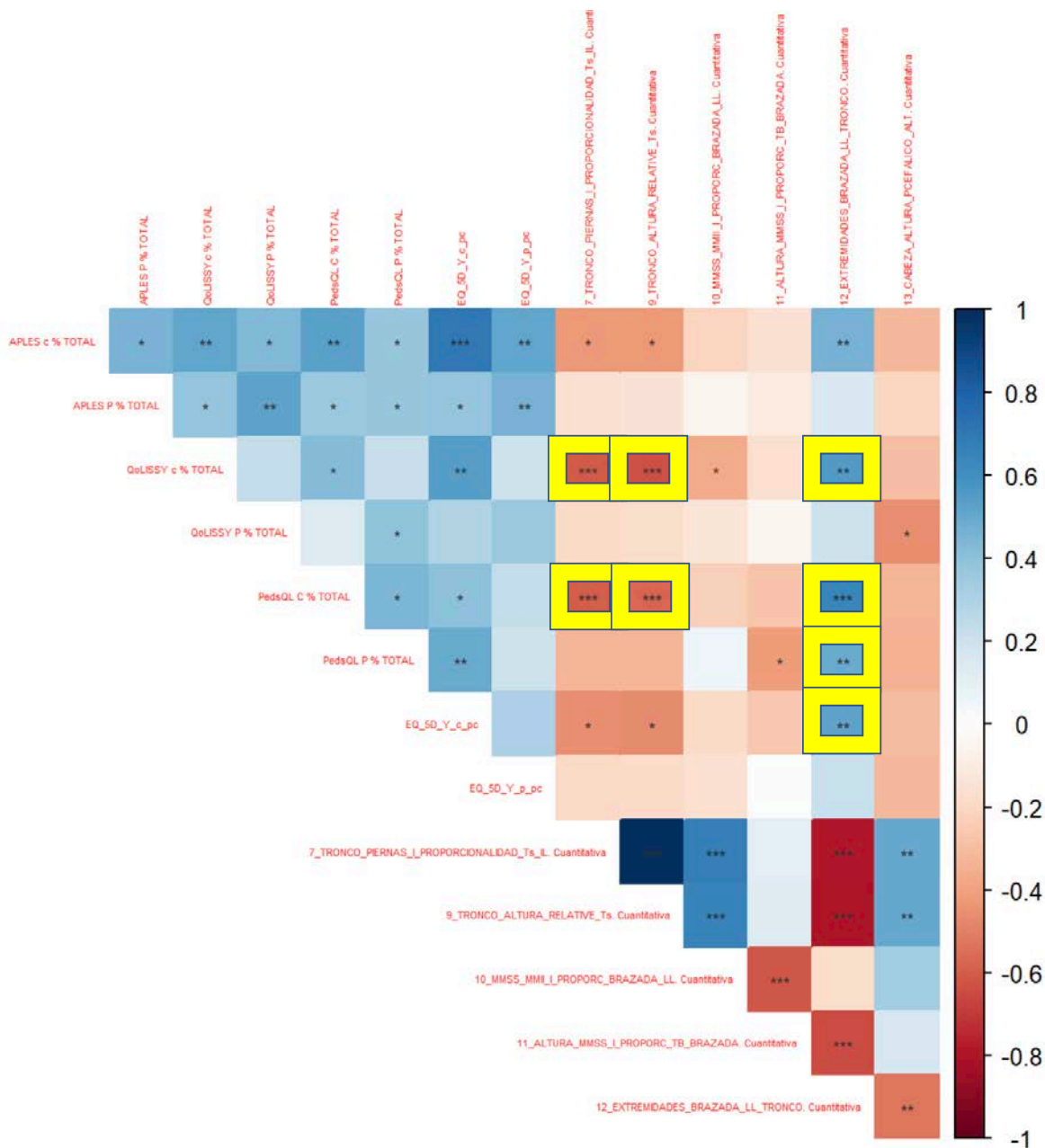


Figura 40. Correlograma (correlaciones de Spearman) entre proporción corporal y de calidad de vida (HrQoL). P-valores de correlación: *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$. Se encuentran destacados (rectángulo amarillo) aquellas asociaciones estratificadas en moderada-fuerte (0.5-0.75)

• **Proporción corporal y dominio autoestima/emocional (figura 41).**

La correlación que se establece entre los índices de proporción corporal y el dominio de autoestima/emocional es muy similar a la establecida con la calidad de vida, apreciando una asociación negativa entre los índices segmento superior/inferior y segmento superior/altura, y todos los dominios de autoestima de los diferentes cuestionarios, generando una relación moderada fuerte con los dominios de autoestima de las herramientas APLES c (-0.54 y -0.53 respectivamente) y emocional de PedsQL c (-0.57 y -0.57 respectivamente).

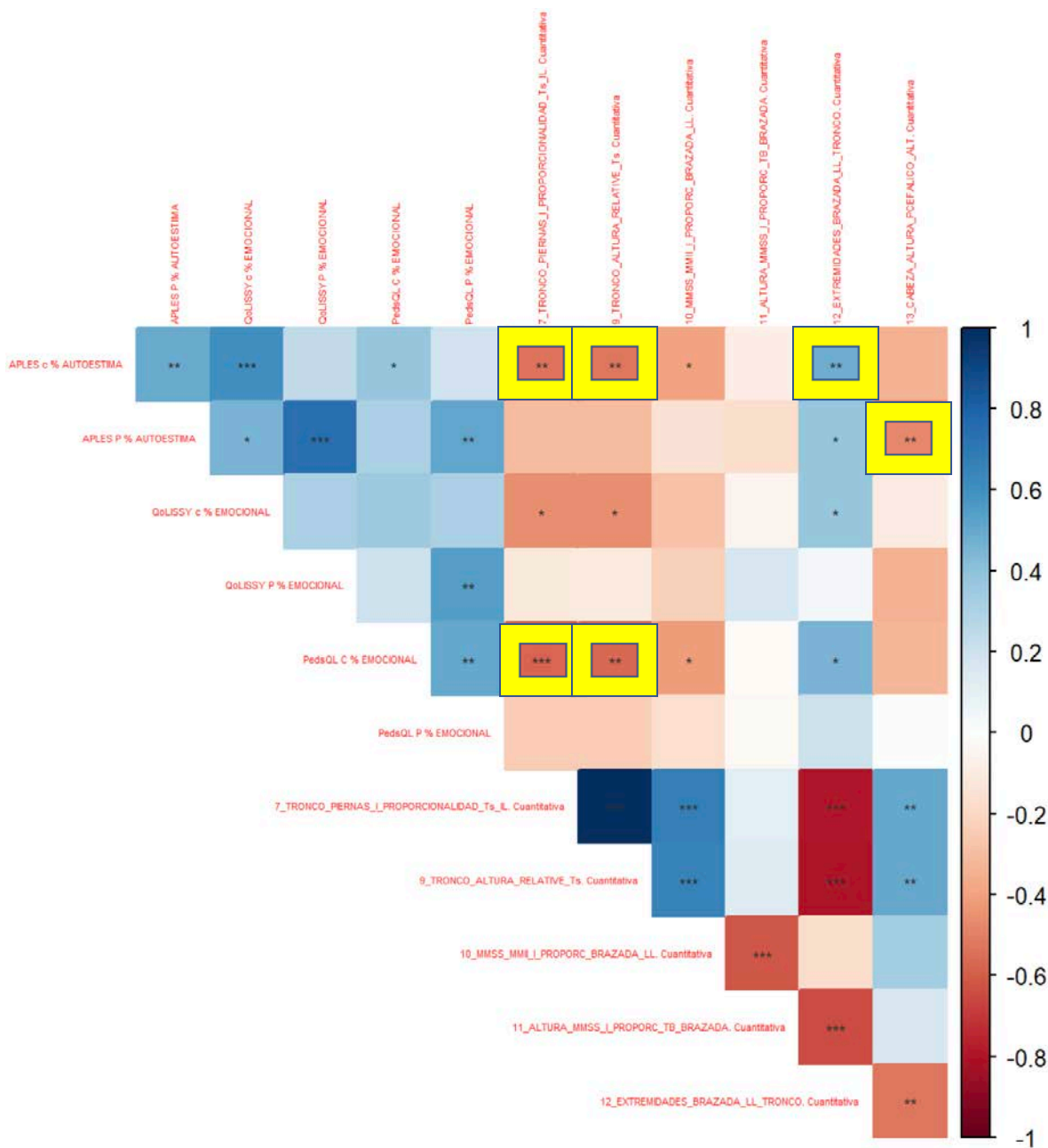


Figura 41. Correlograma (correlaciones de Spearman) entre proporción corporal y autoestima. *P*-valores de correlación: *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$. Se encuentran destacados (rectángulo amarillo) aquellas asociaciones estratificadas en moderada-fuerte (0.5-0.75)

Por otra parte, el índice extremidades/tronco mantiene una relación positiva con todos los dominios autoestima/emocional de los cuestionarios, estableciéndose una correlación moderada fuerte con la herramienta APLES c (0.5), mientras que el índice perímetro cefálico/altura mantiene una correlación negativa con todas la variables siendo moderada fuerte con el dominio autoestima del cuestionario APLES p (-0.5).

• **Proporción corporal y dominio psicosocial (amigos, recreo, escuela, social) (figura 42).**

Respecto al dominio psicosocial se mantiene una correlación similar a las asociaciones previas en relación con los índices de proporcionalidad, destacando la asociación moderada fuerte y negativa del dominio psicosocial del cuestionario PedsQL c con los índices segmento superior/inferior (-0.63), segmento superior/altura (-0.62) y positiva con el índice extremidades/tronco (0.5).

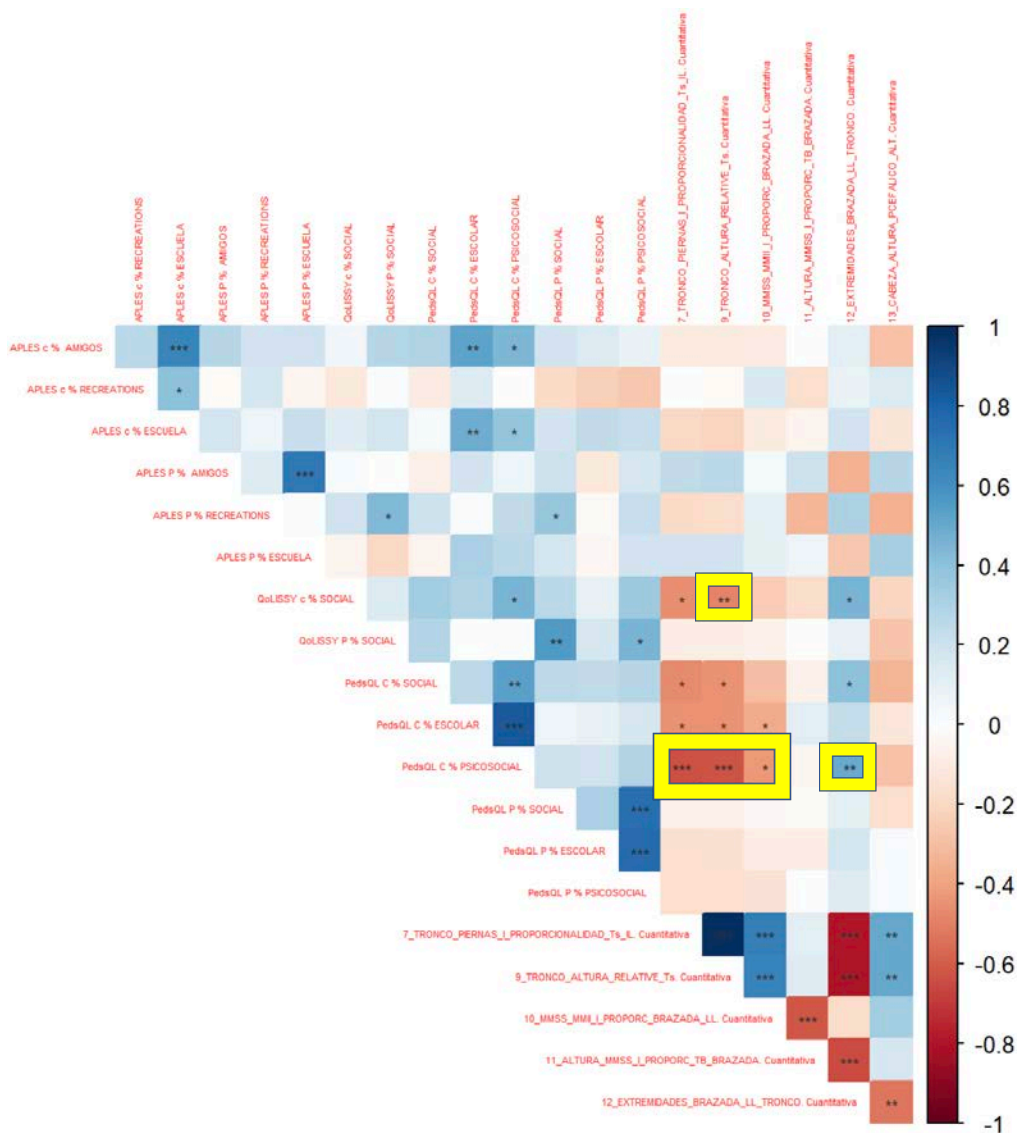


Figura 42. Correlalograma (correlaciones de Spearman) entre proporción corporal y dominio psicosocial. P-valores de correlación: *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; * $p < 0.001$. Se encuentran destacados (rectángulo amarillo) aquellas asociaciones estratificadas en moderada-fuerte (0.5-0.75)**

Del mismo modo, el cuestionario QoLISSY c se relaciona de manera similar con los índices de proporcionalidad aunque con una correlación más débil destacando únicamente la correlación con la variable segmento superior/altura (-0.5).

3.2.6.4 Correlación de la antropometría con la composición corporal y perfil

metabólico.

Se interpreta que el incremento en la longitud de miembros inferiores y superiores, la talla en bipedestación, y el descenso del IMC secundario a las cirugías de alargamiento produce una modificación de la composición corporal. Se analiza la correlación entre estas variables antropométricas y las variables de composición corporal.

- **Antropometría y composición corporal y parámetros bioeléctricos (figura 43).**

Tras dicho análisis, se detecta como única correlación moderada fuerte, entre las variables antropométricas directamente modificadas por la cirugía (longitud de miembros inferiores, superiores y talla en bipedestación) y la composición corporal, la masa magra cruda (FFM), con una asociación de 0.5, 0.5 y 0.68 respectivamente. Se destaca también la asociación positiva de la masa celular corporal (BCM) con el peso (0.52), la talla en bipedestación (0.53) y en sedestación (0.67).

Sin embargo, otras variables como el IMC, peso, perímetro de cintura y cadera, relacionadas con la cantidad de tejido graso y su distribución, mantienen asociación con mayor número de variables. Todas ellas, entre la que se destaca el IMC, se correlacionan de manera moderada fuerte y de forma positiva con la masa grasa (FM) (0.61) y magra (FFM) (0.5) cruda, estandarizada por altura (FMI y FFMI) (-0.66 0.78) y con la masa grasa estandarizada por peso (FM_ptc) (0.58), y negativamente con la masa magra estandarizada por el peso (FFM_ptc) (-0.58) y con la resistencia (Rz) (-0.55).

Finalmente, se refiere, dada la importancia de este parámetro bioeléctrico, la ausencia de correlación entre las variables antropométricas y el ángulo de fase crudo (AF) y estandarizado (CSPA).

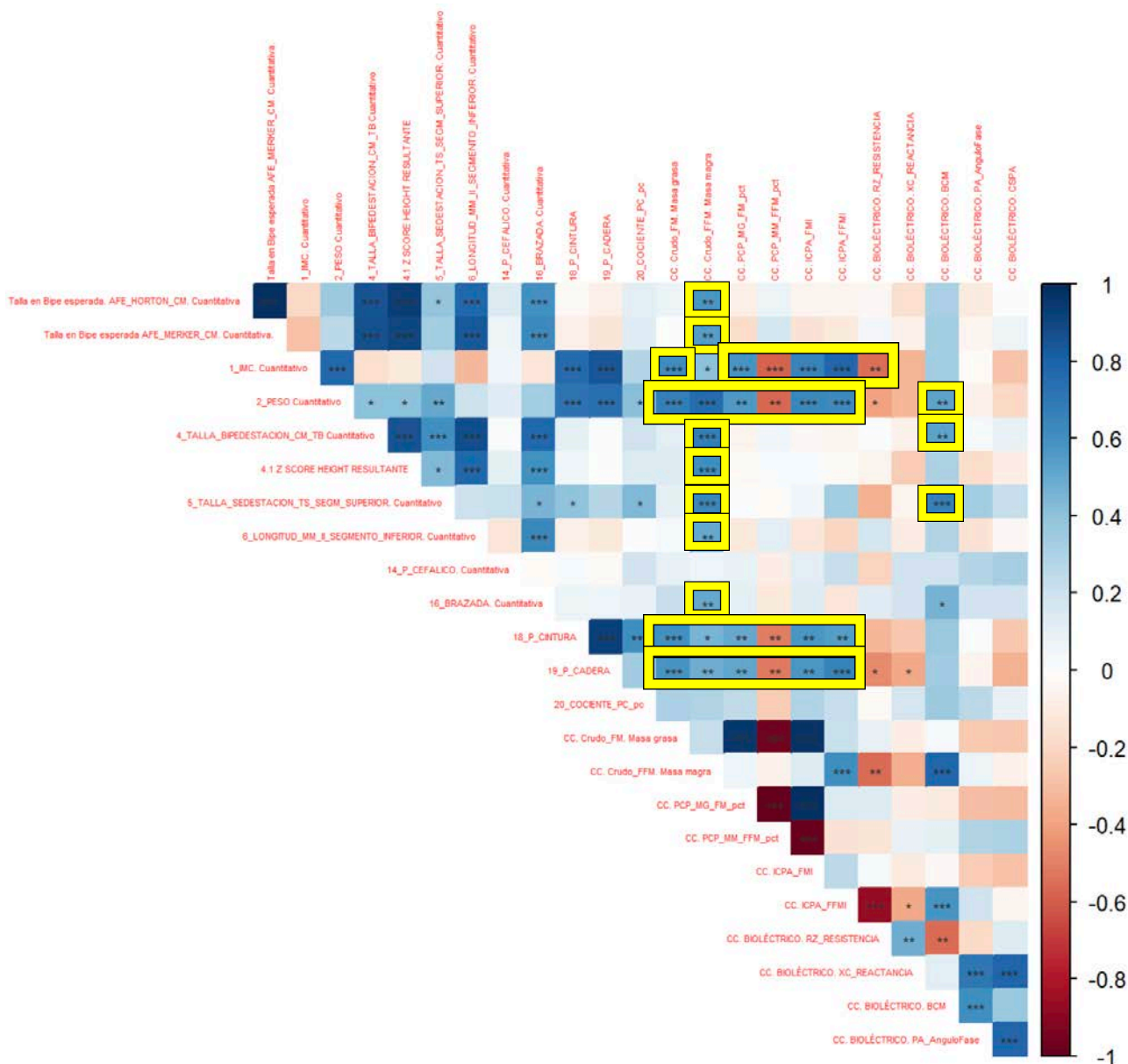


Figura 43. Correlatograma (correlaciones de Spearman) entre antropometría y composición corporal. P-valores de correlación: *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; *** $p < 0.001$. Se encuentran destacados (rectángulo amarillo) aquellas asociaciones estratificadas en moderada-fuerte (0.5-0.75)

• **Antropometría y perfil metabólico (figura 44).**

Teniendo en cuenta el número de variables que se analizan entre ambos grupos, la cantidad de asociaciones que se establecen es pequeña. Entre las correlaciones que se recogen al conectar las variables antropométricas y las relacionadas con el perfil metabólico (metabolismo de la glucosa, lípidico, nutrición y óseo), destacan nuevamente la asociación entre variables antropométricas relacionadas con el tejido graso como IMC, el peso y el perímetro de cintura, y la variable colesterol HDL del metabolismo lípidico, estableciéndose una correlación moderada fuerte y negativa de -0.57, -0.6 y -0.51 respectivamente.

Por último, se valora la correlación generada entre la hemoglobina glicosidada (HbA1c) y diferentes variables antropométricas, entre las que merece mención una asociación negativa con la longitud de miembros inferiores (-0.95) y la brazada (-0.63), y positiva con el peso (0.63) perímetro cintura (0.63), y el cociente entre la cintura y cadera (0.63).

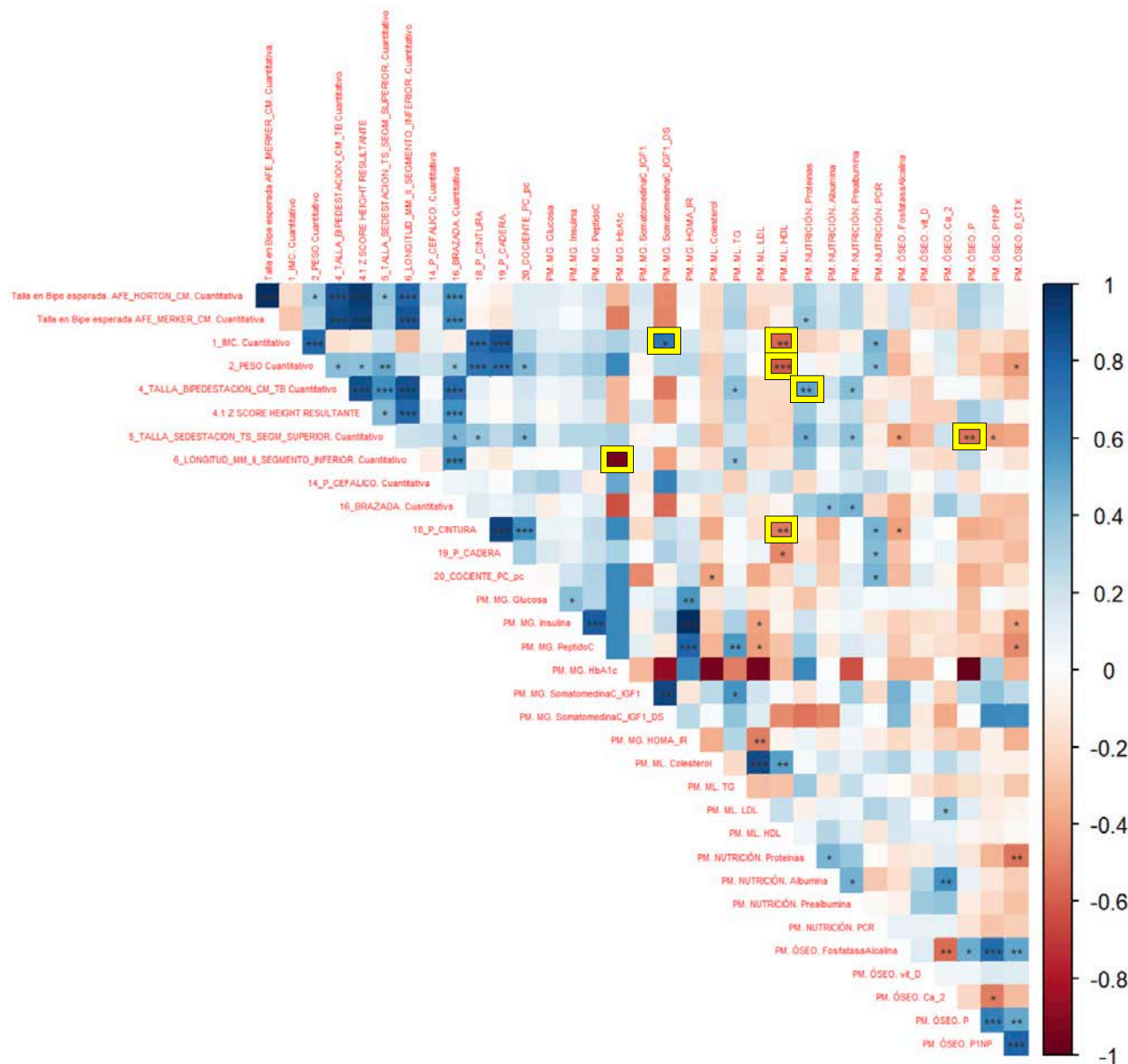


Figura 44. Correlatograma (correlaciones de Spearman) entre antropometría y perfil metabólico. P-valores de correlación: *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$. Se encuentran destacados (rectángulo amarillo) aquellas asociaciones estratificadas en moderada-fuerte (0.5-0.75).

3.3. Análisis de factor de confusión.

En el presenta trabajo se pueden establecer numerosos factores de confusión, considerando uno de los principales, la posibilidad de que algunos de los pacientes del grupo S0 (SOP1 - SOP3 -

S0P5 - S0P9 y S0P11) posteriormente hayan sido incluidos en el protocolo de alargamiento. El resto de pacientes de dicho grupo (S0P2 - S0P4 - S0P7 - S0P8 y S0P12) no tienen intención de iniciar el proceso de alargamiento. Esta situación puede actuar como factor de confusión al entender que pueden existir diferencias entre los dos grupos relacionadas con la HrQoL (APLES, QoLISSY, PedsQL, EQ_5D_Y) y la funcionalidad (APLES físico, QoLISSY físico, PedsQL físico, Weefim y mGES). Por dicho motivo se realiza un análisis comparativo entre ambos grupos de todas estas variables mediante el test t-Student y Mann-Whitney-Wilcoxon. Destaca la ausencia de significación estadística en todas las variables tanto las relacionadas con la HrQoL como con la funcionalidad tanto en padres como en niños, a excepción del punto 10 de la escala mGES (andar 0.8 km), en la que los individuos que iniciaron el proceso de alargamiento obtuvieron una puntuación de 7.6 (0.5) y los que no lo iniciaron de 5 (1). Una limitación de dicho análisis es el escaso tamaño muestral de cada grupo (n=5).

4. DISCUSIÓN.

En el presente trabajo se expone un protocolo de alargamiento de miembros superiores e inferiores en población acondroplásica con el objetivo de incrementar la longitud de miembros superiores e inferiores, corregir las desaxaciones existentes en miembros inferiores y mejorar variables de proporcionalidad corporal (tronco-extremidades, entre extremidades y cefálico corporales). Se establece la hipótesis que tras la corrección de dichas variables antropométricas se podría influir positivamente en variables relacionadas con la funcionalidad y calidad de vida (HrQoL) de dichos pacientes así como en su composición corporal y perfil metabólico.

Previa a la discusión de la asociación de la cirugía de alargamiento con estas variables, se observa que todos los puntos del procedimiento quirúrgico se mantienen en discusión en la literatura reciente, englobando la propia indicación de cirugía de alargamiento en población acondroplásica, la edad de inicio de la cirugía, estrategia quirúrgica y protocolo empleado, análisis de variables antropométricas y resultados quirúrgicos. Dicha situación ya es indicada en el Consenso Internacional sobre el diagnóstico, abordaje multidisciplinar y manejo de los individuos con acondroplasia a lo largo de la vida (Savarirayan et al., 2021). Con objeto de discutir dichos apartados, se desarrollará inicialmente cada uno de estos puntos, contrastando la evidencia actual y los resultados del trabajo en estudio, para posteriormente discutir la posible asociación entre cirugía de alargamiento, funcionalidad, HrQoL, composición corporal y perfil metabólico.

4.1. Alargamiento de extremidades y Acondroplasia.

4.1.1 Indicación de cirugía de alargamiento.

Entre las opciones quirúrgicas planteadas en los segmentos óseos en población acondroplásica se encuentra en la literatura el alargamiento de los segmentos femoral y tibial de miembros inferiores junto con la corrección de desaxaciones, la corrección de desviación aisladas en miembros inferiores, y el alargamiento del segmento humeral en miembros superiores. Sin embargo, se mantiene en discusión la indicación de alargamiento en población acondroplásica debido a la complejidad del procedimiento, la alta tasa de complicaciones, la falta de análisis del beneficio real con dicha intervención y la falta tanto de un protocolo estandarizado como de unos objetivos predeterminados. De esta manera, la indicación de alargamiento en población acondroplásica difiere tanto en el ámbito científico como cultural, viéndose influenciado por las expectativas personales y la opinión de las asociaciones locales, desde las que en algunos casos

se apoya o promueve dicha intervención y en otros se tiene como no recomendada (ver estamentos de LPA -Little people of America-; <http://www.lpaonline.org/ellposition-statement>. Accessed 16 Sept 2018).

En el trabajo expuesto, se propone la inclusión en el protocolo de alargamiento de aquella población acondroplásica con una talla en bipedestación en el último año de seguimiento por debajo de 0 SDS o inferior a p50 según las curvas de crecimiento estándar para población acondroplásica publicadas por Horton (Horton et al., 1978) y actualmente actualizadas en cohorte europea por Neumeyer (Neumeyer et al., 2020). Aunque dicha medida hace referencia a un dato estático y posicional en un momento determinado, y asumiendo que no es suficiente para la estimación de la talla final esperada, en la población que se encuentra en 0 SDS o p50 se estima una talla final media de 132.3 cm (rango 122.5 a 142.2 cm) en varones y 124.4 cm (rango de 115.1 a 133.7 cm) en mujeres (Meyer et al., 2018). Se interpreta que este subgrupo de población acondroplásica tiene mayor afectación de las variables ortopédicas y antropométricas (talla final, longitud de miembros inferiores y superiores, e índices de proporcionalidad) pudiendo tener mayor afectación en variables relacionadas con la funcionalidad y la calidad de vida (HrQoL). No obstante, dicha interpretación requiere de un análisis más profundo, teniendo en cuenta que puede ser una hipótesis errónea tanto desde el momento en el que se establece una relación entre las variables antropométricas propias de la población acondroplásica y la HrQoL, cómo de la intensidad que se interpreta en dicha relación.

En conexión con dicha hipótesis, y atendiendo a la literatura expuesta, se aprecia un impacto negativo en las variables relacionadas con HrQoL de población acondroplásica, no encontrando, hasta hace poco, evidencia suficiente que relacionase dicho impacto con variables antropométricas. Sin embargo, investigaciones recientes sobre el impacto de la acondroplasia en HrQoL, englobadas en el estudio observacional (501) desarrollado por Biomechanical Pharmaceutical Inc (NASDAQ: BMRN), refieren que las manifestaciones clínicas de la acondroplasia, entre las que destacan la talla final esperada y la altura z-score, se relacionan con una mejora en la calidad de vida, en las actividades básicas de la vida diaria y un menor porcentaje de comorbilidades relacionadas con la acondroplasia (Mohamad et al., 2021). Estos hallazgos potencian la idea de inclusión en cualquier opción de tratamiento, en este caso del protocolo de alargamiento, prioritariamente de aquellos pacientes en los que dichas variables antropométricas (talla final y altura z-score) se vean más afectadas. Entre estos pacientes se destacan aquellos que se encuentran en los percentiles más bajos en las tablas de crecimiento específicas para población

acondroplásica, siendo este uno de los criterios de inclusión en el protocolo de alargamiento propuesto.

4.1.2 Edad de inicio.

El momento en el que se inicia el proceso de elongación sigue siendo motivo de controversia. Varía desde los dos o tres años de la escuela alemana según comunicación personal (Advisory board “*Global perspectives on limb lengthening on achondroplasia*”, Milán 2020) del Professor Rödl, pasando por los 6,36 años referenciados por Kocaoglu (Kocaoglu et al., 2014), 7,8 años (Donaldson et al., 2015) y los 11-14 años de otros autores (Kim et al., 2012; Shabtai et al., 2021; Song et al., 2012; Venkatesh et al., 2009). En la última serie presentada por Paley se muestra diferentes edades de inicio, sin especificar la causa de dicha variabilidad, destacando 31 pacientes entre los 6 y 11 años (juvenil), 38 pacientes entre 12 y 17 años (adolescencia) y 6 pacientes con más de 18 años (edad adulta) (Paley., 2021).

En la serie presentada en este trabajo, se muestra una edad media de inicio de $s1$ a los 11.9 (1.4) años, y una edad media de inicio de $s2$ a lo 13.5 (0.8) años. Se propone el inicio de los procedimientos quirúrgicos a esta edad para encontrar un equilibrio entre la capacidad de osteogénesis a distracción del callo de alargamiento y la implicación del paciente durante este proceso. Apoyando esta idea, se ha referenciado cómo población acondroplásica intervenida con menos de 8 años mantienen menor cooperación en la fisioterapia durante el alargamiento (Aldegheri et al., 2001), así como un posible efecto perjudicial en la placa de crecimiento en población acondroplásica intervenida con menos de 11 años (Song et al., 2012). De esta manera, en un intento de minimizar las posibles alteraciones en la placa de crecimiento derivadas del proceso de alargamiento se proponen alargamientos en torno al 40% del segmento a intervenir y un inicio del procedimiento a partir de los 11 años de edad (Song et al., 2012).

4.1.3. Estrategia quirúrgica y protocolo.

Hasta el momento se han descrito diferentes estrategias quirúrgicas en miembros inferiores entre las que destacan el abordaje longitudinal simultáneo (fémur y tibia ipsilateral, y posteriormente contralateral) (Aldegheri et al., 2001; Yasui et al., 1997), longitudinal cruzado (fémur y tibia contralateral, y viceversa) (Aldegheri et al., 2001; Donaldson et al., 2015; Ko et al., 2019; Yasui et al., 1997) y paralelo transverso (ambos fémures y posteriormente ambas tibias o viceversa) (Burghart et al., 2015; Kim et al., 2012; Vaidya et al., 2006; Venkatesh et al., 2009; Vilarrubias et al., 1990; Yasui et al., 1997). Con el objetivo de abordar las extremidades inferiores en un único

procedimiento, en el que se realicen elongaciones de menor longitud en cada segmento implicado, se describe una cuarta estrategia basada en el alargamiento simultáneo y bilateral de fémur y tibia (Kocaoglu et al., 2014; Giray et al., 2020; Leiva-Gea et al., 2020; Paley., 2021; Shabtai et al., 2021). Dicho abordaje mantiene críticas basadas en los riesgos intra y/o perioperatorios derivados de la realización de cuatro osteotomías en huesos largos y en el aumento de las comorbilidades asociadas a la utilización de 4 dispositivos. Discutiendo dicha idea, en la serie presentada con 20 pacientes incluidos en la cirugía de alargamiento simultáneo y bilateral de miembros inferiores (grupo S1 y grupo S2), se mantiene la reproducibilidad y seguridad del procedimiento destacando la ausencia de complicaciones intra o perioperatorias relacionadas con el procedimiento simultáneo y bilateral de fémur y tibia. En conexión con dicho análisis, trabajos previos que han planteado este abordaje no han descrito complicaciones relacionadas directamente con el procedimiento (Kocaoglu et al., 2014; Giray et al., 2020; Leiva-Gea et al., 2020; Paley., 2021; Shabtai et al., 2021).

En relación con la corrección de la deformidad, el abordaje simultáneo y bilateral de miembros inferiores intenta corregir la desaxación existente mediante el manejo del callo de distracción tanto con los dispositivos monolaterales a nivel femoral como con los dispositivos circulares a nivel tibial, siendo estos últimos más productivos en este sentido. Sin embargo, el genu varum de manera aislada en población acondroplásica es raramente sintomático tanto en edad infantil como adulta, refiriéndose que 1/4 de los pacientes podrían requerir cirugía relacionada con una posible deformidad sintomática (Kopits., 1988). La indicación quirúrgica relativa debería estar condicionada por los síntomas (dolor persistente en región medial o lateral, la inestabilidad medio lateral y alteración en la marcha *-lateral thrust-*) (Kopits., 1980), patrón y severidad de la deformidad. En la literatura, encontramos diferentes abordajes para la corrección de la desaxaciones de los miembros inferiores entre los que destacan la osteotomía única a nivel proximal de la tibia o la doble osteotomía tibial proximal y distal, las placas de crecimiento guiado, y procedimientos dirigidos a tratar la longitud del peroné, entre los que destacan osteotomías de resección y epifisiodesis. El uso de placas de crecimiento guiado en población acondroplásica se han mantenido en discusión debido tanto al reducido potencial de crecimiento como al enfoque bidimensional de la deformidad (Ain et al., 2006; McClure et al., 2017). Diferentes autores han propuesto la doble osteotomía tibial con el objeto de conseguir una corrección en el eje anatómico y mecánico lo más precisa posible. A pesar de la posible afectación vascular del segmento óseo intercalado entre ambas osteotomías (Shirai et al., 1997),

la doble osteotomía permitiría reducir el tiempo de fijación y el índice de consolidación (Paley, 2003; Vaidya et al., 2006). En contraste con esta idea, Basset refiere, que a excepción de los casos más severos, una única osteotomía a nivel proximal sería suficiente para corregir el genu varo, y la desaxación en varo del tobillo (Bassett, 1990). Por ello, actualmente la osteotomía tibial en uno o dos niveles se mantiene como cirugía estándar de corrección de la deformidad tridimensional (Pauli., 2019; Vaidya et al., 2006). De esta manera, y teniendo en cuenta la realización de cuatro osteotomías en huesos largos y dos más en peroné en el abordaje simultáneo y bilateral de miembros inferiores, proponemos la realización de una única osteotomía en la región proximal del segmento tibial con corrección de la desaxación mediante dispositivo circular hexápodo. Como gesto accesorio, se requiere añadir una osteotomía en peroné a nivel diafisario tan distal como sea posible sin afectar a la región sindesmal, preferiblemente en el tercio distal con el objeto de evitar lesiones nerviosas en tercio proximal y lesiones vasculares en tercio medio (Rupp et al., 1994).

El procedimiento realizado en el segmento superior, alargamiento simultáneo y bilateral de ambos húmeros, se mantiene similar al propuesto en la literatura. El único punto de variabilidad es el dispositivo empleado y la longitud de la elongación. Entre ellos destacan el uso de fijador externo monolateral (Arenas-Miquelez et al., 2021; Balci et al., 2015; Ginebreda et al., 2018; Shadi et al., 2018), circular - híbrido (Kashiwagi et al., 2001; Malot et al., 2013; Nakano-Matsuoka et al., 2017) y enclavado endomedular. En la serie de diez pacientes (grupo S2) presentada en este trabajo, se realiza un alargamiento simultáneo y bilateral de húmeros utilizando fijadores monolaterales, ya que se considera que son dispositivos más cómodos de portar, a la vez que no se encuentran diferencias en las variables quirúrgicas (BHi, EFTW) y en la tasa de complicaciones respecto a los dispositivos circulares e híbridos.

Hasta el momento, ambos procedimientos, tanto los realizados en miembros superiores e inferiores, suelen ser descritos de manera independiente sin plantear un protocolo estandarizado que se personalice en función de las necesidades y requerimientos individuales de cada paciente. Sin embargo, contradiciendo dicho planteamiento, Paley (2021) expone en la serie más extensa de alargamiento con 75 pacientes (64 con diagnóstico de acondroplasia y 9 hipocondroplasia), una aproximación de protocolo de alargamiento que engloba 3 procedimientos de alargamiento simultáneo y bilateral de miembros inferiores, y un procedimiento de alargamiento de miembros superiores en aquellos pacientes que inician el procedimiento en la edad juvenil (6-11 años). De

esta manera, alcanzarían 40 cm con el abordaje de miembros inferiores (15 cm con los dos primeros procedimientos, y 10 cm con el tercero y último), y 10-12 cm con el abordaje de miembros superiores. Sin embargo, dicho protocolo no establece una indicación quirúrgica definida, interpretando la inclusión en el proceso de alargamiento de aquellos pacientes que lo deseen, y teniendo por objeto el conseguir una talla en rango bajo al de población no acondroplásica. De esta manera, la propuesta del trabajo de Paley es conseguir 160 cm en varones, requiriendo alargamientos de entre 14 y 42 cm, y 150 cm en mujeres, requiriendo alargamientos de entre 12 y 36 cm, según la altura final esperada previa al alargamiento (Paley., 2021). Dicho estudio, al igual que los analizados previamente, mantienen un abordaje exclusivamente centrado en la talla en bipedestación, sin tener en cuenta el resto de variables antropométricas ni su repercusión en la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes intervenidos.

Tras dicho análisis, ninguno de los estudios plantea la posibilidad de indicar la cirugía de alargamiento a un determinado grupo de población acondroplásica dependiendo de los requerimientos individuales de cada paciente. De esta manera, la propuesta quirúrgica de obtener una determinada talla en bipedestación, por ejemplo 160 cm en hombres y 150 cm en mujeres (Paley., 2021), se interpreta más como una propuesta independiente a la condición acondroplásica, y más alineada con una situación estética, abriendo el debate de intervenir a cualquier persona por debajo de dicha altura. Se entiende que se requiere un abordaje más integral de todas las manifestaciones ortopédicas y antropométricas propias de la condición acondroplásica antes de indicar un procedimiento de dicha comorbilidad.

En el planteamiento expuesto en el presente trabajo, se mantiene la hipótesis en la que los pacientes con mayor afectación de las variables antropométricas (longitud de miembros superiores e inferiores, desviación de miembros inferiores, y alteración de las proporciones corporales) son aquellos con mayor afectación en los dominios físicos, psíquicos, emocionales y sociales relacionados con HrQoL. Es por ello, por lo que se propone un protocolo de alargamiento simultáneo y bilateral de miembros inferiores (*s1*) y bilateral de miembro superiores (*s2*), para población acondroplásica con una curva de crecimiento que mantiene una talla en bipedestación por debajo de 0 SDS o inferior a p50 (Leiva-Gea et al., 2020).

4.1.4. Antropometría, desaxación, proporcionalidad corporal y alargamiento.

Entre las variables antropométricas relacionadas con la condición acondroplásica se destacan la

longitud de miembros inferiores (relacionada con la talla en bipedestación y la proporción corporal), longitud de miembros superiores (relacionada con la brazada y proporcionalidad corporal) y la desaxación de miembros inferiores.

Aunque algunas de estas variables se describen en la revisión realizada por Schiedel & Rödl (2012), la mayor parte de los estudios de cirugía de alargamiento en miembros inferiores y superiores en población acondroplásica se centran en variables propias del procedimiento quirúrgico sin destacar variables antropométricas ni su impacto. Algunos estudios de cirugía de miembros inferiores destacan como única variable antropométrica la ganancia de longitud de miembros inferiores tras la elongación, referenciando 20,5 cm en estrategia longitudinal cruzada (Donaldson et al., 2015), y 16,9 cm (Kocaoglu et al., 2014), y 27 cm (12-40 cm) (Paley ., 2021) en estrategia simultánea y bilateral de miembros inferiores. En concreto, este último trabajo expone únicamente como análisis de resultados a largo plazo del alargamiento extenso en población acondroplásica la altura y las secuelas de la cirugía (Paley ., 2021). Otros estudios de cirugía de alargamiento de miembros inferiores (Kim et al., 2012; Ko et al., 2019; Song et al., 2012; Venkatesh et al., 2009;) y/o superiores (Balci et al., 2015; Donaldson et al., 2015; Ginebreda et al., 2018; Kashiwagi et al., 2001; Ko et al., 2019; Malot et al., 2013; Nakano-Matsuoka et al., 2017; Shadi et al., 2018) no describen ninguna variable antropométrica en su análisis de resultados.

En el presente estudio se intenta realizar un análisis del impacto de la cirugía de alargamiento en la alineación y longitud de miembros inferiores y longitud de miembros superiores directamente, y en la talla en bipedestación y proporción corporal secundariamente.

4.1.4.1 Desaxación de miembros inferiores, raquis y alargamiento.

Referente a la alineación radiológica de miembros inferiores en el plano coronal, se aprecia una mejora en la alineación de la extremidad inferior al comparar la situación prequirúrgica y postquirúrgica en los grupos S1 y S2 por separado y conjuntamente. Por tanto, tras la cirugía de alargamiento y desaxación de miembros inferiores se muestra una discreta corrección de la deformidad en el plano coronal con tendencia al genu neutro radiológico, acercándose en las variables MAD, eje mecánico y JLCA al valor neutro, sin llegar a él en ninguno de los parámetros analizados.

Al realizar un análisis más detallado del efecto de la cirugía en cada uno de los segmentos, en el femoral se encuentra un discreto aumento del varo femoral proximal sin modificación de la

alineación distal tras la cirugía, mientras que en el segmento tibial se aprecia una discreta mejora de la alineación proximal y distal. Ambas situaciones probablemente estén en relación con los dispositivos empleados. En el segmento femoral se utilizan dispositivos monolaterales, lo cuales tienen dificultad para corregir desviaciones ya presentes, así como para prevenir y corregir nuevas desviaciones acontecidas durante el proceso de alargamiento. Probablemente, esta sea una de las causas por la que se encuentra un aumento del mLPPFA tras el proceso de alargamiento. Por otra parte, actualmente en el segmento tibial se utilizan dispositivos circulares hexápodos, los cuales permiten corregir de forma más precisa en los tres planos del espacio desviaciones ya presentes, así como prevenir la aparición de nuevas desviaciones durante el proceso de alargamiento. Por tanto, el uso de un dispositivo u otro, puede ser una de las causas por la que se consiguen valores más cercanos a los valores de referencia en el segmento tibial tras el proceso de alargamiento.

Sin embargo, esta mejora es menos significativa que la encontrada en otros estudios en los que se mejoran todos los parámetros radiológicos relacionados con la deformidad en varo del miembro inferior. Se destaca el estudio realizado por Vaidya et al. (2006) en el que se pasa de un MAD de 25.1 mm a uno de 4.7 mm, un MPTA de 78.8° a uno de 87.3 °, y un LDTA de 103.2° a uno de 90.9° (Vaidya et al., 2006). Posiblemente, estos hallazgos sean debidos en primer lugar a la indicación quirúrgica, ya que en dicho trabajo el criterio de inclusión principal es la deformidad, y el objetivo su corrección. Para ello, emplean un abordaje con doble osteotomía tibial, la cual es más efectiva para la corrección de grandes deformidades con varios puntos de deformidad que la osteotomía única empleada en el presente estudio.

Al comparar los parámetros radiológicos entre los tres grupos S0, S1 y S2 (estudio de corte), destacamos mejora en algunos de los valores de los grupos intervenidos de *s1*, siendo significativo exclusivamente el ángulo de convergencia de la línea articular de la rodilla (JLCA). Esta diferencia en la congruencia articular entre los grupos intervenidos de *s1* y no intervenidos, nos hace plantear la hipótesis en la que el incremento en la tensión muscular, tendinosa y ligamentosa ejercida tras el alargamiento en la articulación de la rodilla podría permitir una mejora en el ángulo de convergencia de la línea articular de la rodilla.

Entre las limitaciones del análisis radiológico, se destaca principalmente la falta de análisis de la deformidad en el plano sagital de los miembros inferiores. Trabajos similares realizan un abordaje más integral de la deformidad analizando el plano coronal y sagital (Vaidya et al., 2006). Sin embargo, este trabajo carece del análisis en el plano sagital, considerando ésta, un limitación importante para valorar el verdadero impacto de la cirugía sobre la deformidad. Otro

punto en consideración es el uso de valores radiológicos de referencia de población adulta no acondroplásica. Se debe tener en consideración que alguna de las referencias anatómicas empleadas en el análisis de la deformidad, como el trocánter mayor, tiene un crecimiento proporcionalmente diferente en población acondroplásica y no acondroplásica, pudiendo esto influir en la valoración del mLPFA.

Referente al perfil clínico y radiológico sagital de la columna, manteniendo la hipótesis del estudio, y en línea con estudios previos sobre alargamiento de miembros inferiores en población acondroplásica (Park et al., 2003), se encuentra en el presente trabajo una disminución de la cifosis dorsal y lordosis lumbar clínica y radiológica tras dicho procedimiento, observando significación estadística relacionada con la modificación de la lordosis lumbar clínica y radiológica tras la realización del procedimiento *sI* en los grupos S1 y S2. Se destaca como limitación, la falta de estudio radiológico lateral de raquis en algunos pacientes.

Previo al análisis de las variables antropométricas relacionadas con la longitud de miembros inferiores y superiores, y las variables de proporcionalidad, se destaca la homogeneidad en relación a los antecedentes quirúrgicos y las variables antropométricas entre los grupos S0 y los grupos S1 y S2 previo a la inclusión en el protocolo quirúrgico.

4.1.4.2 Antropometría y alargamiento.

Referente a la altura en bipedestación, la talla final media esperada en población acondroplásica es de 132.3 cm (rango 122.5 a 142.2 cm) en varones adultos y 124.4 cm (rango de 115.1 a 133.7 cm) en mujeres adultas de acuerdo a las tablas de crecimiento específicas (Merker et al., 2018; Neumeyer et al., 2020). Atendiendo a la serie de 20 pacientes intervenidos de *sI*, y por tanto teniendo en cuenta ambos grupos conjuntamente, S1 y S2, encontramos una altura previa a la cirugía de 107.7 (6.4) cm. y una altura tras la intervención de 128.1 (6.5) cm. Dicho incremento en la altura engloba tanto el crecimiento fisiológico esperado en estos pacientes durante los años en los que se realizan los procedimientos quirúrgicos, como el alargamiento realizado en fémur y tibia. Aunque para el cálculo de la talla en bipedestación esperada al final del crecimiento se requieren diferentes variables, si solo se atiende a la altura en el momento de recogida de dicha variable, se pasaría de una altura final esperada de 122.8 (5.3) cm antes de la cirugía, a una altura final esperada de 137.7 (5.3) cm tras la misma. Teniendo en cuenta el objetivo de una talla en bipedestación de 140 cm establecido en diferentes trabajos (Matsushita et al., 2019), estos datos

permitirían alcanzar valores cercanos a dicha altura en los grupos incluidos en el protocolo de alargamiento. Al incluir en el análisis el grupo S0, se destaca una talla en bipedestación de 117.62 (4.81) cm, con una talla final esperada de 126.7 (5.07) cm, encontrando valores en el grupo S0 mayor que en los grupos S1 y S2 antes de la inclusión en el protocolo de alargamiento según la categorización de la altura en SDS.

Contrastando estos datos con las tablas de referencia elaboradas para cohorte europea en relación con la altura en población acondroplásica (Merker., et al 2018). se observa como en el grupo S0 se encuentra una altura aproximada de entre -1 y 0 SDS, mientras que los pacientes incluidos en el protocolo de alargamiento (grupos S1 y S2 conjuntamente) se situaban en una altura de entre -1 y 0 SDS previa a la cirugía de alargamiento, y pasan a una altura próxima a 2 SDS. Atendiendo a la altura en relación con población no acondroplásica estratificada por edad y sexo, en el grupo S0 encontramos - 5.3 (0.5) SDS, mientras que en los grupos intervenidos de *sI* pasamos de -5.7 (0.9) a - 4,5 (0.7) SDS. Estos datos nos permiten interpretar por un lado la homogeneidad entre los grupos S0, y los grupos S1 y S2 antes de intervenirse respecto a la variable antropométrica de la altura, así como valorar el impacto, clínica y estadísticamente significativo de *sI* sobre todas las variables relacionadas con la altura en aquellos pacientes incluidos en el protocolo de alargamiento.

Sin embargo, como se puede observar, la altura en SDS conseguida se encuentra todavía muy alejada de la altura en SDS de población no acondroplásica. De esta manera, la cuestión principal es dirimir en primer lugar si este incremento en la altura, por sí sola o asociada a otras variables antropométricas, mejora variables relacionadas con HrQoL; y en segundo lugar, y si la primera cuestión fuese afirmativa, valorar si hay un límite en el que por más que se incremente la altura se mantendría esta influencia positiva sobre las variables relacionadas con HrQoL. En relación con esta idea, y anteriormente desarrollada, podría tener sentido o no el establecer como objetivo el incremento de la altura hasta conseguir valores en rango bajo a población no acondroplásica, consiguiendo incrementos de la talla en bipedestación de hasta 40 cm (Paley., 2021). Esta situación plantea una doble línea de discusión. La primera, resulta imprescindible analizar el impacto en la proporcionalidad corporal y en la calidad de vida asociada a la salud de alargamientos de tanta cuantía. La segunda, la importancia de establecer objetivos concretos respecto a la altura en bipedestación previa a la cirugía de alargamiento.

Referente a la longitud de los miembros superiores (brazada), se destaca en población acondroplásica adulta una diferencia de - 64.5 cm y - 63.4 cm en hombres y mujeres

respectivamente respecto a población no acondroplásica, con una brazada media de 121.7 cm y 110.2 cm en hombres y mujeres a los 20 años de edad (Merker et al., 2018). En la población presentada en el estudio, concretamente en el grupo S2, se espera una brazada media al final del desarrollo, atendiendo a la medida realizada previa a la cirugía de alargamiento, de 112 (7) y 106 (6) cm en hombres y mujeres respectivamente, encontrando una diferencia de casi -70 cm respecto a la media de población no acondroplásica. La intervención en dicho grupo permitiría alcanzar una brazada media al final del desarrollo de 128 (7) y 124 (7) cm para hombres y mujeres, incrementado en 2SDS la brazada esperada antes de la cirugía. Atendiendo a los tres grupos del estudio de corte S0, S1 y S2, encontramos una brazada en cm de 99.7 (7.5), 101.4 (6.7) y 122.7 (6.1) respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas de S2 respecto a S1 y S0. Esta diferencia en la longitud de miembros superiores permite modificar la proporcionalidad corporal dependiente de los MMSS (brazada y miembro inferior, altura y brazada, y extremidades y tronco). Queda pendiente analizar si este incremento en la longitud MMSS y su impacto en la proporcionalidad, tienen influencia en la funcionalidad y HrQoL en población acondroplásica.

Referente a la longitud de los miembros inferiores, se destaca en población acondroplásica adulta una diferencia de casi 40 cm menos (- 39.5 cm y - 35.5 cm en hombres y mujeres respectivamente) respecto a población no acondroplásica, con una longitud de miembros inferiores media de 45.3 cm (rango entre 39.9 y 50.6) y 41.2 cm (rango entre 35.6 y 46.8) en hombres y mujeres respectivamente a los 20 años de edad (Merker et al., 2018). Atendiendo a los tres grupos del estudio de corte S0, S1 y S2, encontramos una longitud de miembros inferiores media esperada de 43 (3) cm para hombres y 40 (3) cm para mujeres en el grupo S0, correspondiendo a una distribución entre 0 y -1 SDS respecto a población acondroplásica. Sin embargo, y teniendo en cuenta que eran grupos homogéneos en cuanto a variables antropométricas se refiere, encontramos una longitud media de miembros inferiores esperada de más de 54 cm en hombres y más de 51 cm en mujeres con una distribución por encima de 3 SDS en los grupos S1 y S2 respecto a población acondroplásica (Neumeyer et al., 2020). Esta diferencia en la longitud de miembros inferiores, en los grupos S1 y S2 respecto a S0, permite modificar la proporcionalidad corporal dependiente de longitud de miembros inferiores y altura (talla en sedestación y longitud de MMII, talla en sedestación y altura, brazada y longitud de MMII, altura y brazada). Al igual que en la brazada, queda pendiente valorar si este incremento en la longitud de MMII y su impacto en la proporcionalidad tiene influencia en la funcionalidad

y HrQoL en población acondroplásica.

4.1.4.3 Proporcionalidad corporal y alargamiento.

Referente a la proporcionalidad corporal, el incremento en la longitud de miembros superiores e inferiores en la talla baja desproporcionada característica en población acondroplásica, permite una modificación en todos los índices de proporcionalidad (tronco y altura, brazada y miembro inferior, altura y brazada, extremidades y tronco, y perímetro cefálico y altura). Dichos índices deben de ser analizados con el propósito de describir sus implicaciones en los dominios físico, psíquico, emocional y social (Ireland et al., 2013), y establecer objetivos predeterminados antes de iniciar el protocolo de alargamiento. Dichas variables han sido ampliamente descritas en tablas de referencia en población acondroplásica (del Pino M et al., 2018; Hoover-Fong et al., 2017; Horton et al., 1978; Merker et al., 2018; Neumeyer et al., 2020), sin haber sido objeto de análisis en población acondroplásica intervenida de cirugía de alargamiento. En dicho trabajo se pretende analizar en primer lugar el impacto de la cirugía en dichos parámetros, y en segundo lugar su posible relación con HrQoL.

Entre los parámetros de proporcionalidad, tiene principal consideración la relación entre la talla en sedestación (tronco o segmento superior) y la altura. Esta variable está directamente relacionada con la longitud de miembros inferiores, encontrando en población acondroplásica un porcentaje medio de 66 (3) en varones, y 67 (3) en mujeres, mientras que en población no acondroplásica encontramos un porcentaje de 52 (2) en varones y 53 (2) en mujeres (Neumeyer et al., 2020). Acorde con estos valores, en el grupo S0 encontramos un porcentaje de 66 (1), similar a la media de población acondroplásica, mientras que en los grupos S1 y S2 encontramos unos valores de 60 (2) y (1) respectivamente, encontrándose por debajo de -3 SDS en relación con las tablas de referencia para población acondroplásica (Neumeyer et al., 2020).

De la misma manera, al relacionar la talla en sedestación (tronco o segmento superior) y la longitud de miembros inferiores (segmento inferior), teniendo en cuenta el grado de desproporción ligera (< 1.57), moderada (1.57-1.94) y severa (> 1.94) respecto a dicho índice (Bloemeke et al., 2019), encontramos en el grupo S0 un índice medio de 1.96 (0.27), siendo considerada desproporción severa, mientras que en el grupo S1 y S2 encontramos un índice medio de 1.50 (0.10) y (0.09) respectivamente, siendo valorada como desproporción ligera.

En relación al perímetro cefálico y la altura, encontramos en población acondroplásica un índice medio de 0.48 (4) en niños entre 12 y 16 años, y 0.49 (6) en niñas de la misma edad (del Pino et

tal., 2018). En el grupo S0 expuesto se observan valores similares con un índice medio de 0.48 (0.03), mientras que en los grupos intervenidos de *s1* se refiere un índice medio de 0.44 (0.02) y 0.43 (0.02) para los grupos S1 y S2 respectivamente, acercándose a los valores de referencia para población no acondroplásica (del Pino et al., 2017).

Por último, y en relación con los parámetros de proporcionalidad, se destaca la relación entre las extremidades (brazada y longitud de miembros inferiores) y el segmento superior (tronco) (del Pino et al., 2017). Dicho índice asciende progresivamente conforme se avanza en el protocolo de alargamiento, pasando de 1.79 (0.12) a 2.01 (0.12) y 2.24 (0.07) en los grupos S0, S1 y S2 respectivamente. Inicialmente, dicha modificación permite establecer valores más cercanos a los de población no acondroplásica, sin embargo, aunque dicho parámetro es descrito previamente, no se encuentran en la literatura valores de referencia (del Pino et al., 2017).

Tras dicho análisis, cabe destacar una mejora en todos los datos absolutos de antropometría y proporcionalidad corporal tras los procedimientos *s1* y *s2* en relación con las tablas de referencia para población acondroplásica. Sin embargo, se debe mencionar que tras dichas intervenciones no se acercan en ningún caso a los valores de referencia para población no acondroplásica.

4.1.5. Variables quirúrgicas.

En cuanto a los datos relacionadas con el procedimiento quirúrgico se encuentra variabilidad en todos ellos en la literatura analizada. Se destacan entre ellos el índice de consolidación, tiempo de fijación externa, longitud, porcentaje del segmento alargado y las dificultades. Para dicha discusión, con objeto de contar con la mayor *n* posible en su análisis, se tiene en cuenta el estudio constituido por la serie de casos de 20 pacientes intervenidos de *s1* (grupo S1 y S2) y 10 pacientes intervenidos de *s2*. De esta manera contamos con 40 segmentos femorales y tibiales, y 20 segmentos humerales.

Al relacionar el tiempo de fijación y el alargamiento conseguido, se obtiene el ***índice de consolidación (BHI), días/cm***. Hasta el momento dicha variable ha sido analizada teniendo en cuenta el segmento tratado (fémur, tibia o húmero), mostrando en la literatura variabilidad en los datos con un rango que va desde los 20.8 día/cm a los 42.05 día/cm (Aldegheri et al., 2001; Burghardt et al., 2015; Donaldson et al., 2015; Ko et al., 2019; Kocaoglu et al., 2014; Schiedel et al., 2012; Vaidya et al., 2006). Aldegheri et al. (2001) describe un BHI de 40.76 día/cm en fémur y 42.05 día/cm en tibia (Aldegheri., et al 2001). Koucaoglu et al. (2014) publican un

alargamiento femoral medio de 7.07 cm y 6.64 cm de tibia con un BHI de 31.2 día/cm y 34.3 día/cm respectivamente (Kocaoglu et al., 2014). Vaidya et al. (2006) publica un BHI de 26.06 día/cm en tibia al realizar doble osteotomía tibial (Vaidya et al., 2006). En la revisión realizada por Kim et al. (2014) se muestra un BHI de 30.8 día/cm. Shabtai et al. (2021), mediante alargamiento simultáneo y bilateral de miembros inferiores, exponen un alargamiento en fémur de 7.2 cm con un BHI 1 mes/cm, y un alargamiento medio en tibia de 5.2 cm con un BHI de 1.4 mes/cm, consiguiendo un alargamiento medio de 12.4 cm por miembro y procedimiento (Shabtai et al., 2021). En el presente trabajo, se obtiene en 40 segmentos femorales un alargamiento de 8 (0.5) y 7.8 (3) cm clínico y radiológico respectivamente, y un índice medio de consolidación de 36.8 (7.8) y 40.2 (8.1) días/cm clínico y radiológico. En 40 segmentos tibiales se observa un alargamiento de 6.8 (0.4) y 6.8 (3.2) cm, y un índice medio de consolidación de 45.9 (10.9) y 47.5 (25) días/cm clínico y radiológico respectivamente. Por último, en 20 segmentos humerales se aprecia un alargamiento de 10.5 (0,5) cm y un bhi de 25.8 (2.8) días/cm.

Tras describir los valores por segmento, se entiende más lógico analizar los resultados relacionados con la intervención haciendo referencia al procedimiento completo y no al segmento de alargamiento, ya que en el abordaje simultáneo y bilateral de fémur y tibia se abordan dos segmentos en un único procedimiento. De esta manera, se establecen los conceptos de alargamiento por procedimiento, tiempo de fijación externa por procedimiento (SEFWT) e índice de consolidación por procedimiento (SHI) (Leiva-Gea et al., 2020). Estos valores se muestran en la *tabla 5*, haciendo referencia al procedimiento 1 de los grupos S1 y S2 y al procedimiento 2 del grupo S2. En relación al shi del procedimiento *s1* encontramos 20.4 (4.4) y 22.9 (5.3) cm/día clínico y radiológico respectivamente. Al comparar estos datos con la literatura reciente, mientras que el BHI por segmento está en rango respecto a la literatura, se destaca una reducción considerable si atendemos al SHI del procedimiento 1 (*s1*) al compararlo con los BHI por procedimiento de los diferentes estudios (Aldegheri et al., 2001; Burghardt et al., 2015; Donaldson et al., 2015; Ko et al., 2019; Kocaoglu et al., 2014; Schiedel et al., 2012; Vaidya et al., 2006). Dicho resultado y su análisis con la literatura actual sería uno de las fortalezas del abordaje simultáneo y bilateral de fémur y tibia en un único procedimiento. Destacar que las diferencias encontradas en las variables de alargamiento, SEFTW y BHI entre el segmento humeral y tibial son consecuencia de mantener el dispositivo tibial el mismo tiempo que el dispositivo femoral, a pesar de haber conseguido la consolidación completa del segmento tibial.

Esta retirada conjunta de los dispositivos en miembro inferior, se realiza con el objeto de reducir el número de intervenciones por paciente, y así mantener la seguridad del procedimiento.

En relación con el *segmento elongado*, se destaca el **alargamiento en centímetros y el porcentaje de elongación de cada segmento**. En la literatura reciente encontramos alargamientos de fémur en cm de 7.07 (Kocaoglu et al., 2014), 8.3 (Ko et al., 2019), 9.2 (Venkatesh et al., 2009), 10.21 (Kim et al., 2012); alargamiento de tibia en cm de 6.64 (Kocaoglu et al., 2014), 8.5 (Ko., et al 2019), 9.2 (Song et al., 2012), 9.13 (Kim et al., 2012); y alargamiento de húmero en cm de 7.4 (Ko et al., 2019), 7.8 (Kashiwagi., et al 2001) (Balci et al., 2015), 8.29 (Shadi et al., 2018), 8.8 (Malot et al., 2013), 8.82 (Arenas-Miquelez et al., 2021), 9.3 (Nakano-Matsuoka et al., 2017), y 9.5 en húmero derecho y 9.6 en húmero izquierdo (Ginebreda et al ., 2018).

Al comparar nuestra serie en relación con el alargamiento en cm por segmento con el resto de la literatura, se destaca una disminución en la cantidad de cm alargados en el segmento femoral y tibial. Mientras que en el abordaje paralelo transverso (bilateral de fémur o bilateral de tibia) se realizan alargamientos en cm de mayor longitud en los segmentos femorales o tibiales de manera independiente, en el abordaje expuesto se realizan alargamientos aproximados de 8 cm en el segmento femoral y 6.5 cm en el segmento tibial al mismo tiempo. Este abordaje consigue cantidades similares de alargamiento por procedimiento, siendo distribuidas más armónicamente entre segmentos. Esto permite realizar menores elongaciones por segmento (menor porcentaje de segmento alargado), con el objetivo de disminuir las complicaciones relacionadas con elongaciones excesivas, al mismo tiempo que se consigue una mejora en el SHI. Respecto al segmento humeral no se encuentran diferencias con la literatura en la cantidad de cm de alargamiento.

Directamente relacionada con la cantidad de cm alargados por segmento, encontramos el **porcentaje de elongación del segmento**. En la literatura se refiere que alargamientos en segmentos inferiores que excedan el 20% de la longitud inicial del hueso aumentan la tasa de complicaciones relacionadas con el procedimiento (Yun et al., 2000), sin embargo, dichos resultados son expuestos en pacientes con diferentes etiologías sin poder extrapolarse directamente a población acondroplásica. Aproximando este concepto a población acondroplásica, se establecen diferencias con población no acondroplásica en la tasa de complicaciones según el porcentaje de alargamiento. Probablemente, dicha situación se deba

tanto a la capacidad hipertrófica e hiperplásica del tejido muscular (Vaidya et al., 2006), como a la redundancia de tejido blando y piel en relación con la longitud de miembros en población acondroplásica (Herring., 2002). En relación con el segmento femoral, Ventakesh et al (2009) muestran mayor incidencia de fracturas femorales y contracturas en flexión de caderas en elongaciones que excedan el 50% de la longitud del segmento previo a la elongación (Venkatesh., et al 2009), encontrando en la literatura porcentajes de elongación del 32.1 % (Ko., et al 2019), 35.5 % (Kim., et al 2012), 39.3 % (Venkatesh., et al 2009) y 46.1 % (Kocaoglu., et al 2014) para dicho segmento. En conexión con dicho concepto, un trabajo más reciente relaciona la contractura en flexión de caderas con la cantidad de alargamiento femoral en cm, el porcentaje de alargamiento respecto a la longitud del segmento inicial y el parámetro radiológico espinopélvico preoperatorio del eje vertical sagital (SVA, definido como la distancia entre la plomada desde el centro de C7 hasta la esquina posterosuperior del cuerpo de S1). De esta manera, encuentra diferencias estadísticamente significativas en la contractura en flexión entre alargamientos de 10.1 cm (7.6-13.6) y de 8.1 cm (5.8-10.9), porcentajes de alargamiento de 43.5 (36.5-52.1) % y 33.3 (19.0-45.6) %, y SVA de 17.9 mm (-17-35.0) y -15.2 mm (-47.0-40) respectivamente (Song et al., 2018). En el abordaje expuesto se realizan alargamientos aproximados de 8 cm en el segmento femoral con un porcentaje de alargamiento del segmento de 39 (3.6)%.

En relación con el segmento tibial, encontramos en la literatura porcentajes de elongación del 37.2 % (Kim et al., 2012), 42 % (Ko et al., 2019), 52.9 % (Kocaoglu et al., 2014), y 60% (Song et al., 2012). En el trabajo expuesto se realiza un porcentaje de alargamiento del segmento tibial de 40.1 (4.2)%. Atendiendo a dichos valores, Vaidya et al muestran una incidencia del 100% de contracturas en equino cuando el alargamiento total tibial realizado mediante doble osteotomía excedía el 40% de la longitud del segmento óseo tibial siendo más del 15% realizado en la osteotomía distal, mientras que la incidencia baja al 18.18% cuando la elongación correspondía a menos del 40% de la longitud del segmento previo a la elongación (Vaidya et al., 2006).

Sin embargo, dicha correlación no se produce en el segmento humeral, pudiéndose realizar elongaciones mayores con menor tasa de complicaciones (Kim et al., 2012), y encontrando en la literatura porcentajes de elongación del 40.4 % (Ko., et al 2019), 49% (Malot., et al 2013), 50% (Kashiwagi., et al 2001) (Shadi., et al 2018), 54.8% (Arenas-Miquelez et al., 2021), 56.4% en húmero derecho y 57.4% en húmero izquierdo (Ginebreda., et al 2018), 60% (Balci., et al) y 64.9 (6.6)% en el trabajo presente.

De esta manera, se destaca con el abordaje simultáneo y bilateral de miembros inferiores un alargamiento en centímetros menor por segmento, manteniendo un alargamiento en torno al 40% en cada uno de los segmentos inferiores, concretamente del 39 (3.6)% y 40.1 (4.2)% en fémur y tibia respectivamente. Con dicho abordaje se pretende reducir la tasa de complicaciones relacionadas con el porcentaje de segmento óseo alargado entre las que destacan las fracturas, rigideces articulares y lesiones neurológicas.

4.1.5.1 Dificultades.

El alargamiento de miembros es un procedimiento complejo con un porcentaje de complicaciones muy alto, siendo fundamental realizar un análisis crítico de las mismas con el objeto de prevenirlas, detectarlas precozmente si aparecen y tratarlas con la menor comorbilidad posible. Las dificultades tienen una doble vertiente negativa, por un lado afectan directamente a la seguridad del procedimiento y por otro afectan a los objetivos del mismo, siendo estos los motivos por lo que es una variable de crucial relevancia.

Entre los factores relacionados con el porcentaje de complicaciones se encuentran el dispositivo empleado, el segmento elongado, la cantidad de alargamiento en cm relacionado con el porcentaje de elongación sobre la longitud inicial del segmento intervenido y la edad a la que se realiza el procedimiento. Generalmente los factores que limitan la cantidad de alargamiento durante la osteogénesis a distracción están más relacionados con los tejidos blandos que con el segmento óseo en sí.

Considerando las dificultades derivadas de dicha cirugía, se han establecido diferentes clasificaciones con el objeto de cuantificar y describir las complicaciones relacionadas con cualquier proceso de alargamiento. Entre ellas se destaca el sistema de Paley (Paley., 1990) y la nueva clasificación de Lascombes (Lascombes., et al 2012). Paley es el primero en intentar cuantificar las dificultades relacionadas con el alargamiento de forma sistemática en 46 pacientes con diferentes etiologías y 60 segmentos. En su propuesta cuantifica el número de dificultades en problemas, obstáculos y complicaciones. Aún siendo el sistema de clasificación más extendido en la literatura, en la revisión realizada por Schiedel and Rödl (Schiedel & Rödl., 2012), sólo tres artículos mostraban las complicaciones en números absolutos o rangos, y sólo uno de ellos muestra un nivel de evidencia superior a IV (IIIB) (Vaidya et al., 2006).

Al realizar un análisis descriptivo de las complicaciones encontradas en las diferentes series, encontramos una variabilidad amplia en la forma de exponer las dificultades propias del procedimiento. Esta variabilidad reside tanto en la forma de interpretar el sistema estandarizado de Paley, como en la forma en la que cada autor describe las dificultades, haciendo imposible poder comparar de forma homogénea los resultados de cada serie. Para comprender esta interpretación, a la vez que contrastar los resultados de este trabajo en términos de dificultades, merece especial mención la forma de descripción de cada uno de los trabajos referentes a la elongación de miembros en población acondroplásica.

Entre la tasa de dificultades descritas en la literatura referente al alargamiento de miembros inferiores destacamos algunos trabajos con el objeto de valorar la frecuencia y forma de exposición de las mismas. Vaidya et al. (2006), muestran 24 pacientes intervenidos del segmento tibial mediante procedimiento paralelo transversal, con 47 segmentos elongados y un total de 46 complicaciones observadas en 29 miembros. Mediante el sistema de estratificación de Paley refiere 15 infecciones de tornillos Schanz (problemas), 22 contracturas en equino (complicación menor), una deformidad en varo residual (complicación menor), una corrección excesiva al valgo (complicación menor), dos recurrencias al varo (complicación menor), dos consolidaciones prematuras (obstáculo) y 3 desviaciones peroneas (complicación menor). Estas complicaciones requirieron 29 procedimientos quirúrgicos en 29 miembros (Vaidya et al., 2006). Kocaoglu et al. (2014), muestran 22 pacientes intervenidos de miembros inferiores mediante procedimiento simultáneo y bilateral, con 19 complicaciones en 88 segmentos. Mediante el sistema de estratificación de Paley refiere 3 retardos de consolidación, 3 infecciones grado 2, 2 contracturas de rodilla, 1 luxación de rodilla, 5 neuroapraxias peroneas, 1 deformidad en varo y 5.68% de segmentos con fractura tratadas conservadoramente y sin especificar si se afectó al objetivo inicial (Kocaoglu et al., 2014). Kim et al. (2012), muestran 22 pacientes intervenidos de miembros inferiores mediante procedimiento paralelo transversal. Mediante el sistema de estratificación de Paley refiere 123 complicaciones en 88 segmentos, destacando complicaciones articulares en 70 segmentos (57%) y complicaciones óseas en 47 segmentos (38%) (Kim et al., 2012). En un análisis independiente realizado en 12 pacientes compara las complicaciones presentes en 24 segmentos femorales y 24 segmentos humerales. En el segmento humeral destaca 11 infecciones grado 2 relacionadas con los tornillos de Schanz, 2 contracturas en flexión del codo resueltas (8%), una neuroapraxia radial, una fractura tras retirada del dispositivo (4%) y 4 desviaciones en varo en el nivel de osteotomía. Finalmente, resume en el segmento humeral

dos complicaciones articulares (8%) y 5 complicaciones óseas (20%). Sin embargo, en el segmento femoral encuentra más complicaciones describiendo 10 segmentos con complicaciones articulares (41%), entre las que destaca la contractura en flexión de las caderas, y 10 segmentos con complicaciones óseas (41%), entre las que destacan las fracturas femorales (21%) (Kim et al., 2012). Donaldson et al. (2015), muestran 10 pacientes intervenidos de miembros inferiores mediante procedimiento longitudinal cruzado. Describe las complicaciones sin utilizar un sistema de clasificación en concreto refiriendo fracturas femorales en el 40 % de los pacientes, 5 fracturas femorales, 1 parálisis del ciático poplíteo externo resuelta, 2 contracturas en equino (una de ellas intervenida) y 1 retardado de consolidación tibial (Donaldson et al., 2015). Ko et al. (2019), muestran 14 pacientes intervenidos de miembros inferiores, mediante procedimiento longitudinal cruzado 12 de ellos y paralelo transverso los otros dos, y miembros superiores, con 32 segmentos femorales, 28 tibiales y 28 humerales. Mediante el sistema de estratificación de Paley refiere 8 contracturas en equino en 28 segmentos tibiales (28.6%), 4 consolidaciones precoces del peroné y 3 fracturas femorales (9,4%) categorizadas como obstáculos y sin fracturas tibiales ni humerales (Ko et al., 2019). Giray et al. (2020), estratifica las complicaciones en tres categorías de pacientes (I: sin complicaciones o menores, con consolidación completa al final del alargamiento; II: requieren intervención quirúrgica adicional que no estaba programada; III: complicaciones mayores que ocasionaron secuelas e influyeron en el resultado final) (Caton., 1991). Describen en 49 pacientes (26 con alargamiento simultáneo y bilateral, y 23 con alargamiento paralelo transverso) ausencia de complicaciones categorizadas en el grupo III, y 10 pacientes con complicaciones de categoría II que requirieron cirugía. Se destaca de dicho estudio la ausencia de secuelas así como unos resultados funcionales similares entre los pacientes que sufrieron complicaciones y los que no (Giray et al., 2020). Shabtai et al. (2021) presentan en 50 pacientes, en los que se realizan 65 procedimientos de alargamiento simultáneo y bilateral de miembros inferiores, las complicaciones mediante el sistema estratificado de Paley. Destacan 78 eventos adversos, 43 de los cuales fueron categorizados como problemas, 33 como obstáculos requiriendo cirugía adicional, y dos complicaciones (pseudoartrosis y síndrome compartimental) que impidieron alcanzar el objetivo de alargamiento (Shabtai et al., 2021). En el último trabajo realizado por Paley (2021), expone 75 pacientes (66 con diagnóstico de acondroplasia y 9 hipocondroplasia) de los cuales 64 fueron intervenidos mediante alargamiento simultáneo y bilateral de miembros inferiores. Al tener por objeto determinar los resultados a largo plazo del alargamiento extenso en población acondroplásica, menciona exclusivamente las secuelas permanentes con un seguimiento medio hasta los 26 años. Describe una paraparesia de miembros

inferiores en un paciente intervenido de alargamiento de dos segmentos, refiriendo que dicha sintomatología apareció tras la retirada de los dispositivos en relación con una cifosis toracolumbar previa conocida y asintomática. Por dicho motivo fue intervenida mediante descompresión y artrodesis manteniendo debilidad de miembros residual. Otro hallazgo no relacionado con el alargamiento fue un caso de suicidio. Destaca también tres casos de displasia acetabular tratados dos de ellos mediante osteotomía periacetabular tras el alargamiento, y el tercero mediante prótesis total de cadera, destacando ausencia de desarrollo de artrosis en otros pacientes y articulaciones (Paley., 2021).

Con el objeto de valorar las dificultades de la serie en estudio, se contrasta su frecuencia con las dificultades encontradas en los miembros inferiores de los diferentes trabajos publicados.

En relación a los *problemas*, concretamente las infecciones grado 2 en la interfaz piel-tornillos schanz/aguja encontramos 14 infecciones en 80 segmentos, encontrándose en el rango descrito en la literatura, el cual muestra una heterogeneidad que va desde las 3 infecciones en 88 segmentos (femoral y tibial) (Kocaoglu et al., 2014) a las 15 infecciones en 47 segmentos tibiales (Vaidya et al., 2006). Sin embargo, las infecciones relacionadas con el trayecto de los tornillos de schanz son menospreciadas, requiriendo mejores registros en relación con capturar todas las variables que influyen en su desarrollo para poder así prevenirlas y tratarlas (Guerado et al., 2019).

En cuanto a los *obstáculos* encontrados, se destaca en primer lugar la contractura en equino, observando 7 en 40 segmentos tibiales (17.5%), en contraste con la literatura que van desde las 2 contracturas (una de ellas intervenida) en 20 segmentos (Donaldson et al., 2015), las 8 contracturas en 28 segmentos tibiales (28.6%) (Ko et al., 2019), y a las 22 en 47 segmentos (Vaidya et al., 2006). Se destaca también como obstáculos, una subluxación de rodilla descrita en la literatura (Kocaoglu et al., 2014) y dos desviaciones axiales en relación al callo de elongación en 80 segmentos alargados.

Tienen especial relevancia aquellas *complicaciones mayores* que afectan al objetivo final del procedimiento y permanecen como secuelas, entre las que se destacan las fracturas femorales, desviaciones axiales con deformidad residual y las rigideces articulares.

En relación con estas complicaciones mayores se destaca la tasa de fracturas femorales de la serie descrita, la cual se sitúa en el 20% de los segmentos femorales elongados. Dicho dato contrasta con la tasa de fracturas femorales descrita en la literatura que va desde las 5.68% femoral y tibial tratadas conservadoramente y sin especificar si se afectó al objetivo inicial

(Kocaoglu et al., 2014), 9,4 % categorizadas como obstáculos (Ko et al., 2019), 15 % (Venkatesh et al., 2009), 5 fracturas en 24 segmentos femorales (21%) (Kim et al., 2012), y en el 40 % de los pacientes (Donaldson et al., 2015). Algunos autores atribuyen su menor incidencia a una tasa de distracción ósea de $\frac{3}{4}$ mm por día y no de 1 mm por día, y al uso de pins intramedulares profilácticos de Steimann durante la retirada del fijador externo en los pacientes con pobre callo de distracción (Kocaoglu et al., 2014). En la serie actual, a pesar de realizar un abordaje simultáneo y bilateral de fémur y tibia con el objetivo de realizar elongaciones más pequeñas por segmento (8 y 7 cm respectiva y aproximadamente), e intentando que el callo de elongación no supere el 50% del segmento femoral (Ventakesh et al., 2009), no se ha conseguido reducir la tasa de fracturas femorales. La prevención de dicha complicación mayor, y su incidencia, hace necesaria la realización de gestos quirúrgicos adicionales protocolizados como el enclavado profiláctico tras la retirada de los fijadores externos. Durante el desarrollo del trabajo, dicho gesto ha sido incluido en el protocolo de alargamiento de manera sistemática con el objetivo de reducir la tasa de fracturas femorales.

En una situación similar, como complicación mayor encontramos la rigidez de rodilla. En el trabajo expuesto se refiere una tasa del 10%, no encontrando una mejora respecto a la tasas publicadas en la literatura (Burghardt et al., 2015; Donaldson et al., 2015; Kim et al., 2014; Ko et al., 2019; Kocaoglu et al., 2014) a pesar del abordaje simultáneo y bilateral de miembros inferiores.

De esta manera, tras el análisis crítico de las dificultades en miembros inferiores del abordaje simultáneo y bilateral de fémur y tibia expuesto en la serie, merece la pena destacar que no hay un descenso en la incidencia de fracturas femorales ni en las rigideces articulares de rodilla al compararlas con series con diferente abordaje de miembros inferiores (paralelo transversal o longitudinal cruzado), pero por el contrario, si se detecta la desaparición de dificultades descritas en series previas como las contracturas musculares en cadera, retardos de consolidación, fracturas tibiales y lesiones neurológicas en miembros inferiores en relación con el alargamiento. Como hipótesis se establece que el descenso en dichas dificultades se debe al abordaje simultáneo y bilateral de miembros inferiores, el cual permite elongaciones de menor cuantía con menor porcentaje de segmento alargado. En relación con dicha hipótesis se destaca la discusión realizada por Shabtai et al. (2021) en la que concluyen el abordaje simultáneo y bilateral de miembros inferiores como un procedimiento más seguro que el abordaje paralelo transversal. Para ello, comparan la proporción de eventos adversos clasificados como obstáculos y complicaciones con la proporción de otras series teniendo como referencia el número de

segmentos intervenidos (Shabtai et al., 2021). De esta manera, exponen una tasa de obstáculos y complicaciones de 0.135 (35/260) por segmento óseo intervenido, siendo una proporción menor a la expuesta en otros trabajos con abordaje paralelo transversal en los que se describe una proporción de 0.95 por segmento (Lie et al., 2009; Vaidya et al., 2006) y 1.3 (117/80) (Kim et al., 2014). En un intento de intentar reproducir este dato en la serie expuesta en el presente trabajo, se exponen las dificultades en la *Tabla 6. Dificultades (obstáculos, complicaciones menores y mayores) recogidas en números absolutos y frecuencias relativas*. Sin embargo, se encuentra una limitación en dicho análisis debido a que en el abordaje simultáneo y bilateral de miembros inferiores no se intervienen segmentos de manera aislada, si no que se engloban dos segmentos del mismo miembro en un mismo procedimiento. Esta situación podría establecer sesgos en el análisis de dichos resultados por segmentos, ya que algunas de las complicaciones, como la rigidez de rodilla o la contractura en equino, sería más apropiado clasificarlas por procedimiento que por segmento.

Entre la tasa de dificultades descritas en la literatura referente al alargamiento de miembros superiores se destacan algunos trabajos con el objeto de valorar las frecuencia y forma de exposición de las mismas. Ginebreda et al. (2018), muestran 55 pacientes intervenidos de miembros superiores con 110 segmentos alargados. Mediante el sistema de estratificación de Paley refiere 2 problemas (2 neuroapraxias transitorias del nervio radial, correspondientes al 3.6%) y 12 obstáculos entre los que destacan una consolidación prematura, dos desviaciones en varo y 9 fracturas (8.2%) (Ginebreda et al., 2018). Shadi et al. (2018), muestra 8 pacientes intervenidos de miembros superiores con 16 segmentos alargados. Mediante el sistema de estratificación de Paley refiere una tasa de dificultades del 175%. Destacan como problemas un callo hipertrófico y 16 infecciones grado 2 relacionadas con los tornillos de Schanz; como obstáculos 2 consolidaciones prematuras, 3 desviaciones axiales, un aflojamiento de tornillos y del dispositivo y 1 neurapraxia del nervio radial; y como complicaciones 3 rigideces en codo y una fractura (Shadi et al., 2018). Kashiwagi et al. (2001), muestra 10 pacientes intervenidos de miembros superiores con 20 segmentos alargados. Describe las dificultades sin usar un sistema de estratificación determinado, refiriendo 1 refractura (5%), dos contracturas en flexión del codo, dos aflojamientos de tornillos, 2 neuroapraxias del nervio radial (10%) y una subluxación glenohumeral (Kashiwagi et al., 2001). Nakano-Matsuoka et al. (2017), muestran 54 pacientes intervenidos de miembros superiores con 108 segmentos. Describe las dificultades sin usar un sistema de estratificación determinado, refiriendo en 21 pacientes subluxación glenohumeral, 1

consolidación prematura, infecciones tipo 1 y 2 relacionadas con los tornillos de schanz en todos los casos y 8 refracturas en 108 segmentos (7.4%) sin deformidad residual $>$ a 10° o con más de 15 mm de acortamiento. Encuentra significación estadística entre el BHi, el tiempo de latencia, la forma del callo y las refracturas (Nakano-Matsuoka et al., 2017). Balci et al. (2015), muestran 18 pacientes intervenidos de miembros superiores con 36 segmentos. Mediante el sistema de estratificación de Paley refiere 2 infecciones grado 1, y 2 infecciones grado 2, 1 rigidez articular con pérdida de 20° de extensión de codo, 2 pacientes con neurapraxia radial inicial y una durante el alargamiento, 1 consolidación precoz y 4 fracturas (requiriendo dos de ellas tratamiento quirúrgico) (Balci et al., 2015). Malot et al. (2013), muestran 17 pacientes intervenidos de miembros superiores con 34 segmentos. Mediante el sistema de estratificación de Paley refiere complicaciones menores y mayores, sin hacer referencia a problemas ni obstáculos, destacando 1 neuropapraxia del radial, 2 desviaciones en varo, 2 fracturas y dos rigideces articulares de codo (Malot et al., 2013). Arenas-Miquelez et al. (2021), muestran 25 pacientes con 50 segmentos intervenidos, estratificando las complicaciones a corto y a largo plazo. A corto plazo destacan 11 infecciones relacionadas con los tornillos de schanz, 1 neuroapraxia del nervio radial, y un caso de desviación del callo de elongación, considerando que ninguna de estas complicaciones afectó al resultado. Respecto a las complicaciones a largo plazo se describieron tres contracturas en flexión entre 20 y 25° , dos casos de retardo de consolidación intervenidos mediante enclavado y dos casos de insatisfacción con el procedimiento realizado (Arenas-Miquelez et al., 2021).

Con el objeto de valorar las dificultades de la serie en estudio, se contrasta su frecuencia con las dificultades encontradas en los miembros superiores de los diferentes trabajos publicados.

En relación con los problemas, se encuentran infecciones grado 2 de la interfaz piel-tornillos y subluxaciones glenohumerales con una frecuencia del 5% y 30% respectivamente, situándose en rango similar respecto a la frecuencia de las diferentes series publicadas (Balci et al., 2015; Donaldson et al., 2015; Ginebreda et al., 2018; Kashiwagi et al., 2001; Ko et al., 2019; Nakano-Matsuoka et al., 2017; Shadi et al., 2018).

Se destaca como complicación menor y verdadera (intraoperatoria y resuelta) la neuroapraxia radial, con una incidencia de 3 casos en 20 segmento alargados (15%), siendo un porcentaje mayor al referenciado en las diferentes series, en las que se observa una frecuencia del 2.94% (Malot et al., 2013), 3.6% (Ginebreda et al., 2018), 4.16% (Kim et al., 2012), 5.5% (Balci et al., 2015), 6.25% (Shadi et al., 2018), 7.1% (Giray et al., 2020), 10% (Kashiwagi et al., 2001), y 10.5% (Leiva-Gea et al., 2020). Aún siendo una complicación con una resolución completa

durante el proceso de alargamiento, y tras un enfoque fisioterápico intensivo, merece un análisis crítico dicha dificultad ya que aparece intraoperatoriamente. En el análisis del procedimiento quirúrgico se entiende que dicha complicación aparece en el momento de la inserción percutánea de los tornillos de schanz en la región radial y distal humeral. Dicha zona corresponde con el recorrido del nervio radial justo proximal al codo. Un posible gesto quirúrgico a añadir, para evitar o disminuir la incidencia de dicha complicación, correspondería con la disección y visualización del nervio radial a dicho nivel en el momento previo de la inserción de los tornillos de schanz, tal y como describen diferentes autores (Balci et al., 2015; Shadi et al., 2018).

Se destaca en la serie descrita la ausencia de fracturas humerales a pesar de realizar elongaciones del 64.9 (6.6)% respecto al segmento humeral, así como la ausencia de complicaciones mayores que afecten al objetivo final.

La tasa de complicaciones relacionadas con el uso de fijación externa entre las que destacan las fracturas del segmento femoral tras la retirada de los dispositivos, así como los problemas relacionados con la interfaz piel-schanz y los problemas estéticos y de comodidad, han hecho que surgan nuevos dispositivos endomedulares con capacidad de distracción (Kirane et al., 2014; Paley., 2015). Se requieren estudios que demuestren la efectividad y seguridad de los mismos en la osteogénesis a distracción en población acondroplásica.

En relación con la seguridad del protocolo, entre las variables a valorar se destaca la reproducibilidad y el número de eventos quirúrgicos. En cuanto a la reproducibilidad del mismo, este trabajo también se presenta como una serie de casos con el objeto de hacer un análisis descriptivo lo más detallado posible relacionado con las variables del procedimiento quirúrgico y las complicaciones ya expuestas. Aunque es difícil determinar la reproducibilidad de un procedimiento a través de una serie de casos con un número de pacientes tan pequeño, dicha serie de 20 pacientes intervenidos de miembros inferiores y 10 pacientes intervenidos de miembros superiores, junto con la serie expuesta previamente (Leiva-Gea et al., 2020), nos aproximan a interpretar la reproducibilidad del protocolo, eso sí, sin poder evitar una alta tasa de complicaciones relacionada con el procedimiento.

En cuanto al número de eventos quirúrgicos, el abordaje simultáneo y bilateral de miembros inferiores, tiene como uno de los principales objetivos reducir el número de cirugías al que son expuestos los pacientes para evitar así complicaciones asociadas al propio evento quirúrgico y

anestésico. De esta manera, en la serie de 20 pacientes intervenidos de *s1* encontramos un número medio de cirugías de 3.3 (1.2) relacionadas con el proceso de colocación y retirada de los dispositivos así como con las complicaciones; mientras que para realizar *s2* se requiere 2.2 (0.4) cirugías por paciente. De esta manera, en los 10 pacientes que completan el protocolo completo de alargamiento (grupo S2) se realizan 5.4 (1.2) procedimientos quirúrgicos. Dicha variable no se ha encontrado en la literatura reciente no pudiendo analizarla respecto a otras series de casos.

4.2. Asociación entre cirugía de alargamiento, funcionalidad y HrQoL.

Son pocos los trabajos que a la vez que analizan las variables quirúrgicas del proceso de alargamiento investigan los efectos de dicha cirugía en la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes intervenidos (Balci et al., 2015; Donaldson et al., 2015; Ginebreda et al., 2018; Giray et al., 2020; Gollust et al., 2003; Kashiwagi et al., 2001; Kim et al., 2012; Ko et al., 2019; Matsushita et al., 2019; Nakano-Matsuoka et al., 2017; Shadi et al., 2018; Witt et al., 2017). Se desarrollan aquellos trabajos que analizan aisladamente el alargamiento de miembros superiores o inferiores en la calidad de vida, para posteriormente valorar los trabajos que integran ambos alargamientos y sus posibles efectos en la HrQoL.

La mayor parte de literatura al respecto relaciona el alargamiento exclusivo del segmento superior con determinadas variables relacionadas con la funcionalidad y autonomía dependiente de él, conectando así dicho alargamiento con una mejora de estas variables (Balci et al., 2015; Donaldson et al., 2015; Ginebreda et al., 2018; Kashiwagi et al., 2001; Kim et al., 2012; Ko et al., 2019; Nakano-Matsuoka et al., 2017; Shadi et al., 2018). Algunos de estos trabajos analizan el alargamiento del segmento humeral en términos de QoL, utilizando cuestionarios generales como el SF-36 y Rosenberg (Kim et al., 2012; Nakano-Matsuoka et al., 2017) o cuestionarios más específicos para población pediátrica como el PedsQL (Giray et al., 2020). Entre ellos, destaca el trabajo de Nakano-Matsuoka et al. (2017), en el que se refiere una puntuación de 52.8 y 50 en el dominio físico (PCS) y mental (MCS) respectivamente para el SF-36 tras la cirugía de alargamiento humeral en 54 pacientes (Nakano-Matsuoka et al., 2017), en contraste con estudios previos en los que se refiere una puntuación de 45.9 y 49.7 para PCS y MCS respectivamente en población acondroplásica adulta no intervenida (Mahomed et al., 1998). También se destaca la propuesta de Kim et al. (2012), en la que se comparan variables

relacionadas con QoL, mediante cuestionarios generales (SF-36 y Rosenberg self-esteem) analizados en población acondroplásica intervenida de alargamiento femoral y humeral, y población acondroplásica intervenida solo de alargamiento femoral. En ambos cuestionarios se refieren puntuaciones más altas en el primer grupo respecto al segundo, obteniendo para el cuestionario Rosenberg self-esteem una puntuación de 23.16 y 21.1 respectivamente; y 54.9 y 40.3 para el dominio físico del SF-36 (PCS), y 66.3 y 46.8 para el dominio mental del SF-36 (MCS) (Kim et al., 2012). Otros estudios refieren la intervención como una buena opción para mejorar variables relacionadas con la funcionalidad dependiente de miembros superiores entre las que destacan llevarse la mano a región perineal (Ginebreda et al., 2018), ponerse y quitarse pantalones y calcetines (Kashiwagi et al., 2001), preparar la comida, colocar un objeto encima de la cabeza, lavarse la espalda y el pelo, salir a la calle y mayor confianza en la realización de actividades básicas de la vida diaria y sociales (Balci et al., 2015).

Por otra parte, al analizar la cirugía del segmento tibial de forma aislada, y con el objeto de conseguir ejes normoalineados a la vez que se realiza la elongación tibial, existen diferentes estudios que asocian el alargamiento del segmento tibial y la corrección de las desaxaciones (Burghardt et al., 2015; Vaidya et al., 2006) persiguiendo una mejora funcional de las extremidades inferiores (Yasui et al., 1997). Sin embargo, y a pesar de los numerosos trabajos relacionados con el alargamiento y la corrección del segmento tibial, no hay evidencia sobre su influencia en la funcionalidad dependiente del segmento inferior.

En relación con la cirugía de elongación de miembros inferiores (segmentos femoral y tibial conjuntamente), algunos argumentos que justifican el alargamiento de miembros inferiores con el objetivo de incrementar su longitud, y con ello la talla final, es el hecho de que en algunos países, individuos con una talla final menor a 140 cm están incluidos como población con cierto grado de discapacidad funcional. En línea con esta idea, estudios recientes muestran un descenso en el dominio físico en población acondroplásica adulta con una talla menor a 140 cm, recomendando alguna estrategia de tratamiento para alcanzar esa talla (Matsushita et al., 2019). Sin embargo, el análisis de esta única variable probablemente sea un análisis muy simplista de la relación entre las variables antropométricas y la funcionalidad o la calidad de vida relacionada con la salud. Por ello, se considera que el conocimiento de las características físicas en población infantil acondroplásica, principalmente profundizando en el desarrollo de los segmentos corporales y el cambio de la proporcionalidad corporal a lo largo de las fases de desarrollo, ayudaría a entender la relación entre el desarrollo motor y la adquisición de habilidades

relacionadas con el cuidado personal, así como la relación entre la proporcionalidad corporal y la habilidades relacionadas con la autosuficiencia (del Pino et al., 2017). En conexión con esta idea diferentes trabajos interpretan una asociación negativa entre la talla baja y la alteración en la proporción corporal, y los dominios físico, psíquico y social, en comparación con población de talla baja sin alteración de la proporcionalidad corporal (Gollust et al., 2003; Witt et al., 2017).

Tras la evaluación de la evidencia actual, son pocos los trabajos que relacionan el alargamiento conjunto de miembros inferiores y superiores en la funcionalidad y calidad de vida. Se destaca el trabajo reciente de Giray et al. (2020) en el que en línea con el estudio expuesto, valora la calidad de vida, mediante el cuestionario PedsQL, en población acondroplásica no intervenida y población acondroplásica intervenida de miembros inferiores y superiores. Aunque encuentra puntuaciones más elevadas en el grupo de intervenidos, dichos resultados no son estadísticamente significativos. Dicha falta de significación podría deberse a una hipotética falta de homogeneidad desde el punto de vista antropométrico entre los grupos comparados, ya que en el artículo no se describen dichas variables. Sin embargo, si encuentra puntuaciones estadísticamente significativas más altas en el dominio físico en los pacientes intervenidos mediante abordaje simultáneo y bilateral de miembros inferiores al compararlos con pacientes intervenidos mediante abordaje paralelo transverso. Igualmente, encuentra mayores puntuaciones en el dominio físico y psicosocial en los pacientes intervenidos de alargamiento de miembros inferiores y superiores (Giray et al., 2020).

Sin embargo, aunque se haya establecido la hipótesis que conecta las variables antropométricas propias de la condición y HrQoL en población acondroplásica infantil y adolescente, dicha relación no ha sido profundamente analizada hasta el momento debido a la dificultad de valorar los resultados en términos de HrQoL al carecer de herramientas específicas para ello (PRO). De esta manera, es lógico que resulte controvertido justificar una intervención de alargamiento de extremidades en población acondroplásica con el objeto de modificar las variables antropométricas propias de la condición, y así esperar una mejora en la HrQoL.

Atendiendo a la revisión realizada, se establece la hipótesis en que población acondroplásica, o un grupo a definir de la misma, podría mantener limitaciones específicas propias de la condición en el dominio físico, social y emocional, en comparación con población de talla normal o con población de talla baja sin alteración de la proporcionalidad corporal. Por tanto, e interpretando una relación negativa entre HrQoL y las variables antropométricas propias de esta población, se

considera que la afectación en la calidad de vida y funcionalidad será mayor en función de la afectación de dichas variables, es decir, menor HrQoL a menor longitud de miembros superiores e inferiores y mayor alteración en la proporción tronco-extremidades. Este es el principal motivo por el que se incluye en el protocolo quirúrgico población acondroplásica infantil con una talla en bipedestación en el último año de seguimiento por debajo de 0 SDS o inferior a p50 según las curvas de crecimiento estándar, lo cual implica una talla final esperada menor a 132.36 (4.9) cm en varones y 124.46 (4.6) cm en mujeres según las referencias de Merker et al. (2018).

Tras analizar el impacto de la cirugía de alargamiento en el estudio de cohortes, en los grupos S1 y S2 antes y después de la cirugía, encontramos diferencias estadísticamente significativas en la altura en cm, y la relación entre perímetro cefálico y altura en el grupo de pacientes intervenidos de *s1* (grupos S1 y S2), además de la brazada en el grupo de pacientes intervenidos de *s2* (grupo S2). Del mismo modo, al asociar la antropometría y proporcionalidad en el estudio de corte, entre los grupos S0, S1 y S2, se constata un incremento en los parámetros antropométricos relacionados con la longitud de miembros superiores e inferiores, permitiendo un incremento en la talla en bipedestación y la brazada, y una mejora de todas las variables relacionadas con la proporción corporal al compararlo con población acondroplásica no intervenida (*Tabla 9 y 10*). Sin embargo, se destaca que aún siendo considerable el efecto del protocolo de alargamiento (*s1* y *s2*) en las diferentes variables antropométricas, no se consiguen parámetros cercanos a los de población no acondroplásica, según los datos de la OMS y de diferentes autores (del Pino et al., 2017). Dicha situación sería modificable si se implementase un segundo tiempo de alargamiento simultáneo y bilateral de miembros inferiores (*s3*), o incluso un tercer tiempo de alargamiento de miembros inferiores como describen otros autores (Paley., 2021).

Tras corroborar el incremento en las variables antropométricas tras los procedimientos quirúrgicos, se analiza la relación y la intensidad de la misma, entre dichas variables y HrQoL en población acondroplásica incluida en el protocolo de alargamiento, así como si estas modificaciones son tan clínicamente relevantes como para justificar una cirugía de estas características. Con este objetivo se recogen y analizan todas las variables relacionadas con la funcionalidad y la calidad de vida en el estudio transversal.

En primer lugar, se referencian los resultados obtenidos en los tres grupos relacionados con HrQoL, apreciando de manera constante mayores puntuaciones en todas las variables analizadas de las herramientas PRO (puntuación total, física, emocional, social y otras), al avanzar en el

protocolo de alargamiento. Se observan las mayores diferencias entre el grupo S0 y S2, detectando significación tanto en la puntuación total (APLES c, QoLISSY c, PedsQL c y PedsQL p) como en los dominios emocional/autoestima (APLES c y APLES p) y funcional/físico (APLES c, APLES p, QoLISSY c, QoLISSY p, PedsQL c y PedsQL p).

En relación con el dominio físico, tanto todas las herramientas PRO de padres y de niños, como los cuestionario de funcionalidad WeeFIM y mGES, mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo S2 respecto a S0, y en algunas variables entre el grupo S1 y S0 .

Atendiendo a la capacidad de deambulación (medida mediante la escala mGES) parece lógico pensar en una mejora en la misma tras la intervención de miembros inferiores, no viéndose muy beneficiada tras el alargamiento de miembros superiores. Sin embargo, aunque los resultados del estudio demuestran puntuaciones más altas en algunos apartados de la deambulación al comparar población acondroplásica no intervenida con población acondroplásica intervenida de miembros inferiores, es el complemento del alargamiento de miembros inferiores y superiores el que permite encontrar diferencias estadísticamente significativas en todos los apartados.

Estos hallazgos potencian las hipótesis descritas previamente y planteadas en estudios previos donde se interpreta una conexión negativa entre la talla baja desproporcionada y los dominios físico, psíquico y social (Gollust et al., 2003; Witt et al., 2017). En un intento de buscar respuesta a dicho planteamiento se expone e interpreta la asociación entre antropometría, proporcionalidad corporal y HrQoL observada en el presente trabajo. Ante la falta de evidencia que estudie esta asociación, se incluyen el mayor número de variables posibles relacionadas con la antropometría y la proporcionalidad corporal con la idea de describir su impacto en la calidad de vida de la forma más objetiva posible.

Al relacionar antropometría y HrQoL se despunta una asociación positiva entre la talla en bipedestación en cm, altura categorizada en SDS según tablas para población acondroplásica y no acondroplásica, longitud de miembros inferiores (segmento inferior) y la brazada, considerando estas variables las más determinantes para la mejora de la puntuación total de los cuestionarios PRO, y destacando entre ellas la altura categorizada en SDS y la longitud de miembros inferiores. De la misma manera que se establece una relación positiva entre determinadas variables antropométricas y HrQoL, se destaca la asociación negativa que establecen otras variables entre las que se distinguen el IMC, peso, perímetro de cintura, cadera y su cociente, siendo el IMC la más importante.

Del mismo modo, al asociar antropometría y dominio físico se interpreta una asociación similar a la establecida previamente con HrQoL, aunque con mayor correlación, manteniendo una relación positiva con casi la totalidad de las variables antropométricas, entre las que se distinguen la talla en bipedestación, la longitud de miembros inferiores y la brazada. Igualmente se establece una asociación negativa con el IMC, peso, perímetro cintura y cadera.

Se recalca que todas las variables que mantienen una correlación positiva con HrQoL y el dominio físico en concreto, son incrementadas durante el protocolo de alargamiento, mientras que aquellas que conservan una asociación negativa son disminuidas conforme avanzan los procedimientos quirúrgicos. Igualmente, merece mención la ausencia de correlación entre la talla en sedestación (segmento superior) y el perímetro cefálico. Dicho hallazgo es interpretado en el sentido en que estas dos variables no se ven influenciadas durante el protocolo de alargamiento, no habiendo diferencias entre todos los grupos del estudio.

Al analizar la asociación entre proporcionalidad corporal y HrQoL, se observa una correlación entre las herramientas PRO y las variables que relacionan en primer lugar el tronco con el miembro inferior, la altura, y las extremidades (superior más inferior), y en segundo lugar el perímetro cefálico con la altura. Conforme menores son los índices segmento superior/inferior, segmento superior/altura y perímetro cefálico/altura se alcanzan puntuaciones más altas en todos los cuestionarios PRO de padres y niños, estableciendo por tanto una asociación negativa. Merece especial mención que los tres índices descienden a modo que se incrementa la longitud de miembros inferiores secundaria a la intervención *s1*. Del mismo modo, el incremento del índice extremidades/segmento superior ocasiona el mismo efecto sobre las herramientas PRO. Dicho índice aumenta conforme se incrementa la longitud de las extremidades, es decir, tras las intervenciones *s1* y *s2*, estableciendo una correlación positiva con todos los cuestionarios que recogen HrQoL.

De dichos datos se interpretan mayores puntuaciones en los cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud en la medida que se reducen los índices de proporcionalidad corporal segmento superior/segmento inferior, segmento superior/altura y perímetro cefálico/altura y aumenta el índice extremidades/tronco, es decir conforme se va reduciendo la desproporción tronco/extremidades y cefálica/altura propia de la condición.

De idéntica manera que con las puntuaciones totales de las herramientas PRO, la proporcionalidad corporal se correlaciona con el dominio autoestima/emocional y el dominio psicosocial. Aunque dicha correlación es más intensa con determinados cuestionarios, la tendencia de todos ellos es la misma.

Estos hallazgos mantienen las hipótesis previas sobre el incremento general de la calidad de vida relacionada con la salud (HrQoL), englobando los dominios físico, psíquico y social, conforme se incrementa la longitud de miembros inferiores, la altura y la brazada, observando una mejora en estos dominios a medida que se avanza en el protocolo de alargamiento.

Por tanto, se interpreta que no solo se establece conexión negativa entre la talla baja desproporcionada y los dominios físico, psíquico y social como apuntan diferentes trabajos (Gollust et al., 2003; Witt et al., 2017), si no que es el conjunto de prácticamente la totalidad de las variables antropométricas (altura, longitud de miembros inferiores y superiores) y de proporcionalidad corporal (segmento superior con segmento inferior y altura, y perímetro cefálico con altura) características de la condición las que afectan negativamente en la calidad de vida.

Aunque el diseño del estudio sólo nos permite mantener dicha hipótesis, nos invita a realizar investigaciones futuras con el objetivo de obtener conclusiones más contundentes.

En relación con las herramientas PRO, se destaca el cuestionario APLES como la herramienta PRO que detecta más diferencias entre los grupos analizados. Posiblemente dicha situación sea debida al diseño específico de este cuestionario para población acondroplásica. No obstante, se observa una asociación positiva entre todas ellas, destacando una correlación moderada fuerte entre todos los cuestionarios de niños entre sí, y de padres entre sí. Esto nos lleva a pensar que dichas herramientas deberían ser incorporadas como variables resultado en cualquier intervención en población acondroplásica.

4.3 Asociación entre alargamiento, obesidad, composición corporal y metabolismo.

Entre las manifestaciones clínicas características en población acondroplásica que podrían afectar a la funcionalidad, calidad de vida y aumentar el riesgo cardiovascular, y que podrían verse influenciadas por las variables antropométricas intervenidas en el protocolo de alargamiento de miembros superiores e inferiores, se destacan la obesidad, el perfil metabólico y la composición corporal.

Antes de analizar dichas variables, y asumiendo el riesgo cardiovascular asociado a la obesidad (Mongraw-Chaffin et al., 2015), diferentes estudios lo relacionan indirectamente con la talla baja en población no acondroplásica (Paajanen et al., 2010; Trenkwalder et al., 2015). El motivo de la

asociación entre riesgo cardiovascular y talla baja se mantiene desconocido, aunque se establecen diferentes hipótesis entre las que se destacan el perfil socioeconómico más bajo y los factores de riesgo asociados a la nutrición e infecciones en las primeras fases del crecimiento (Barker, 1991), el propio tamaño de las arterias coronarias (Fisher et al., 1982), así como diferentes mecanismos relacionados con el crecimiento, que mantendrían un efecto pleiotrópico en diferentes variantes genéticas afectando a la talla, al metabolismo lipídico y consecuentemente al riesgo cardiovascular. De esta manera, se propone a la talla como un posible factor de riesgo independiente a tener en cuenta en el análisis del riesgo cardiovascular en población no acondropásica (Nelson et al., 2015; Paajanen et al., 2010; Trenkwalder et al., 2015). No obstante, dicho abordaje parece insuficiente por lo que se realiza un análisis más exhaustivo de las diferentes variables que pueden influir en dicho riesgo cardiovascular.

Por tanto, en primera instancia se intenta analizar en conjunto la **relación entre obesidad, perfil metabólico y acondroplasia**. Sin embargo, en este punto se encuentran dos dificultades.

En primer lugar, se establece la complicación de definir la obesidad en población acondroplásica. Mientras que en población no acondroplásica el sobrepeso y la obesidad pueden quedar establecidos en relación con un Índice de Masa corporal (IMC) por encima de 25 y 30 Kg/m² respectivamente, con referencias específicas para población infantil y adolescente (Cole et al., 2012), la dependencia de la altura en el IMC podría sobreestimar la prevalencia de obesidad en población acondroplásica (Schulze et al., 2013). Por tanto, se deben establecer otras alternativas para interpretar la obesidad en esta población. Teniendo en cuenta que el tronco es normal, el perímetro abdominal podría ser una medida más realista en el seguimiento del peso desde una perspectiva metabólica, donde la distribución abdominal grasa, medida como el perímetro de la cintura, podría tener implicaciones metabólicas diferentes que la distribución de la grasa en muslos y nalgas en población acondroplásica (Merker et al., 2018). Sin embargo, aunque tanto el IMC como el perímetro de la cintura son medidas antropométricas utilizadas frecuentemente en el análisis de la obesidad en la práctica clínica, estas medidas no pueden predecir la distribución grasa ni distinguir entre la adiposidad subcutánea y visceral (Piché et al., 2018). De ahí, la aparición de técnicas de imagen como la resonancia magnética con objeto de analizar la composición corporal y su posible relación con el riesgo cardiovascular (Fredwall et al., 2020). En segundo lugar, se desconocen las implicaciones de la obesidad en el perfil metabólico en población acondroplásica infantil y adulta. Por una parte, algunos estudios muestran cómo población acondroplásica obesa parece desarrollar complicaciones metabólicas características

entre las que destacan la dislipemia y los niveles bajos de insulina (Alatzoglou et al., 2009; Collipp et al., 1972; Pirgon et al., 2008). Aunque no existe ningún estudio que especifique si dichas alteraciones son aisladas o debidas a factores exógenos como la ingesta calórica o la falta de actividad física, o si se deben a una alteración inherente a la acondroplasia. A pesar de dichos hallazgos, solo se encuentra una referencia de un caso de síndrome metabólico en población acondroplásica (Pirgon et al., 2008). En contraste con esta idea, existen diferentes trabajos en los que se muestran cómo variables metabólicas entre las que destacan los niveles de glucosa, triglicéridos, ácidos grasos libres, insulina y hormona tiroidea son normales en población acondroplásica, a pesar de que mantienen una relación cintura/cadera compatible con una obesidad abdominal. Estos hallazgos establecen una ausencia de relación entre la obesidad abdominal y la complicaciones metabólicas clásicas como la diabetes o la hipercolesterolemia en esta población (Owen et al., 1990; Fredwall et al., 2020; Saint-Laurent et al., 2018).

La falta de evidencia científica en este aspecto pone de manifiesto la necesidad de detectar la relación entre obesidad, composición corporal, distribución grasa, complicaciones metabólicas e implicaciones clínicas y mutación FGFR3 (Fredwall et al., 2020). Algunos trabajos sugieren la implicación directa de la mutación como factor determinante en la relación entre obesidad y situación metabólica en población acondroplásica (Saint-Laurent et al., 2018). Atendiendo a esta relación, diferentes estudios han intentado establecer la conexión entre FGFs (fibroblast growth factors) y obesidad en población no acondroplásica (Nies et al., 2016) y acondroplásica (Saint-Laurent et al., 2018), destacando como la sobreexpresión de FGFR3 durante la embriogénesis podría modificar la señal FGFs en los diferentes tipos celulares. De acuerdo con este concepto, estudios experimentales en ratones encuentran como células mesenquimales ach^+ expresan niveles altos de FGFR3 comparado con células mesenquimales ach^- . Igualmente, ratones ach^+ expresan niveles altos de FGFR2 Y FGFR 4 en tejido adiposo e hígado. Estos hechos podría explicar los niveles bajos de glucosa asociados con la obesidad abdominal en ratones ach^+ . De acuerdo con esta línea también se observó que esta población tendía a tener cifras de glucemia e insulinemia menores tras el ayuno, destacando la ausencia de intolerancia a la glucosa (Saint-Laurent et al., 2018).

Ante la falta de evidencia científica que conecte la obesidad, acondroplasia e implicaciones metabólicas, diferentes autores recomiendan un análisis integral de las variables relacionadas con el perfil metabólico, la composición corporal y su distribución (Fredwall et al., 2020; Madsen et al., 2019). En línea con esta idea se realiza un análisis de las variables antropométricas

relacionadas con el perfil metabólico (peso, IMC, perímetro de cintura y cadera, y la relación entre ambos) y la posible implicación de la cirugía de alargamiento de extremidades en las mismas. En relación con los valores crudos de dichas variables no se encuentran diferencias estadísticamente significativas al comparar los tres grupos, sin embargo al categorizar por SDS se detecta un descenso en los valores del IMC y el perímetro de cintura. Se interpretan ambas variables:

- El **IMC** sobreestima la grasa corporal en población con displasia esquelética desproporcionada, no pudiendo ser aplicado de manera simple en esta población (Schulze et al., 2013). De esta manera, el IMC es mayor en población acondroplásica infantil al compararlo con población no acondroplásica infantil, encontrando un patrón evolutivo diferente (Hoover-Fong et al., 2008). Por dicho motivo diferentes estudios han establecido tablas específicas de IMC para dicha población (Hoover-Fong et al., 2008), encontrando un aumento significativo durante la infancia hasta alcanzar un valor de 30 kg/m² en niños entre 9 y 18 años, con una correlación negativa con la talla (a menor talla mayor IMC) (Saint-Laurent et al., 2018). Dicho incremento se mantiene en el momento en el que la velocidad de crecimiento permanece estática, sugiriendo que el incremento del IMC durante este período se debe predominantemente a la ganancia de grasa corporal. Aunque es cuestionable cómo la obesidad debería ser definida en población con talla baja y desproporción corporal (Merker et al., 2018), estudios recientes indican que un IMC entre 25 y 29,9 kg/m² podría considerarse como normal en población acondroplásica adulta (Madsen et al., 2018; Schulze et al., 2013). Atendiendo a los grupos incluidos en el primer estudio, se observa en el grupo S1 un IMC previo de 23.5 (2.3) y 23.7 (4) en varones y mujeres respectivamente, y tras la cirugía de 22.3 (3.9) y 24.3 (5), mientras que en el grupo S2 pasamos de 21 (3) y 23.4 (1.6) en varones y mujeres respectivamente, a 21.9 (3.7) y 24.1 (1.1) tras la cirugía. Al analizar el IMC en SDS, estratificado en categorías, y teniendo en cuenta la edad y el sexo, se observa un descenso en el IMC de ambos grupos al valorarlo antes y después de la aplicación del protocolo quirúrgico, siendo estadísticamente significativo para el grupo S2 y en concreto para población femenina. De esta manera, se puede corroborar la hipótesis inicial interpretando un descenso estadísticamente significativo del IMC al completar el protocolo de alargamiento (*s1+s2*). Probablemente al incrementar el tamaño muestral dicha significación se traslade también al grupo S1. Del mismo modo, al comparar los datos estratificados entre los tres grupos (segundo estudio), se observa una distribución del IMC en categoría más bajas del SDS como variable categórica ordinal entre

los grupos incluidos en el protocolo de alargamiento y el grupo no incluido, destacando unos valores de 3.8 (2.1) para S0, 2.9 (1.7) para S1 y 2.6 (1.3) para S2. Sin embargo, dichos valores no encuentran significación estadística en probable relación con el pequeño tamaño muestral.

- El **perímetro de cintura** hace referencia a la localización de tejidos grasos entendiéndolo según la distribución de la grasa de forma androide o genoide. En población no acondroplásica la obesidad abdominal se considera el tipo de obesidad más perjudicial (Smith., 2015), a diferencia de la distribución genoide de la grasa, la cual se consideraría como protectora (Snijder et al., 2005). En población no acondroplásica infantil con sobrepeso y obesidad, el índice androide/genoide se consideraría un buen predictor relacionado con los factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares (resistencia a la insulina y dislipemia), comparado con el IMC z-score y los pliegues cutáneos (Samsell et al., 2014). Incluso en población no acondroplásica adulta, un perímetro de cintura por encima de 94 cm en varones y 80 en mujeres podría aumentar el riesgo de complicaciones metabólicas (Nishida et al., 2010). De esta manera, la obesidad en población acondroplásica debería interpretarse teniendo en cuenta la localización de los tejidos grasos, ya que su distribución androide o genoide podría tener un impacto metabólico diferente (Merker et al., 2018). Aunque no existen métodos específicos de medida que sean capaces de relacionar la talla baja desproporcionada y el grado de obesidad, el índice androide/genoide y la circunferencia de la cintura podrían ser unas medidas prácticas y realistas sobre el seguimiento del peso desde una perspectiva metabólica en población acondroplásica (Merker et al., 2018). En el segundo trabajo expuesto, al igual que en el IMC, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los valores crudos ni estandarizados del perímetro de cintura, cadera y su relación. Sin embargo, si se aprecia una descenso importante del perímetro de cintura conforme se avanza en el protocolo de alargamiento, encontrando una distribución en categorías más bajas para los grupos S1 y S2 respecto al grupo S0.

De esta manera, atendiendo a los resultados analizados en estas dos variables (IMC y perímetro de cintura), se sugiere un impacto de la cirugía de alargamiento en las mismas, permitiendo un descenso de ambas conforme se avanza en el protocolo quirúrgico.

En segunda instancia, **se interpreta la relación entre composición corporal y acondroplasia**. Dentro de los parámetros clásicos de composición corporal analizados en población acondroplásica se encuentran la talla (Hunter et al., 1996), el peso, el IMC, los pliegues cutáneos

(Hecht et al., 1988; Hunter et al., 1996; Owen et al., 1990) y la determinación de perímetros. Sin embargo, estos parámetros no son lo suficientemente sensibles como para detectar cambios tempranos en la composición corporal (Gonzalez et al., 2017). Además de estos valores antropométricos, la impedancia eléctrica (BIA), la densitometría de rayos X doble fotón dual (DXA) y las técnicas radiológicas, son actualmente las técnicas más utilizadas para el análisis de la composición corporal. La DXA se considera técnica de referencia en la práctica clínica ya que permite valorar con precisión FM y MM, tanto a nivel corporal total como a nivel segmentario, valorando además la grasa visceral y la relación entre FM y MM, estimando así el índice sarcopénico. Dicha prueba se postula como un abordaje práctico para interpretar la obesidad en población acondroplásica infantil (Merker et al., 2018). Sin embargo, su accesibilidad y coste limitan todavía su uso clínico, unido a la dificultad añadida de no tener disponibilidad a pie de cama y no valorar correctamente los cambios de hidratación (Bellido et al., 2008). De esta manera, la BIA es, probablemente, el método más usado en el momento actual para estudiar la composición corporal en diversos contextos, fundamentalmente por su bajo coste, su facilidad de uso y transporte, y por presentar menor variabilidad interobservador que otras técnicas (Molina Vega et al., 2017). Mediante dicha prueba se recogen parámetros de composición corporal y bioeléctricos. Sin embargo, se debe de enfatizar en la ausencia de evidencia respecto a valores de referencia que relacionen la composición corporal y los parámetros bioeléctricos entre población acondroplásica y no acondroplásica, siendo por tanto difícil poder interpretar el impacto real de las diferentes acciones en la composición corporal de dicha población. Con este objeto, se recoge en el presente trabajo las variables de composición corporal y bioeléctricas de un cuarto grupo de población no acondroplásica (S*), esperando al igual que con la altura e IMC, una aproximación de dichas variables a los valores de población no acondroplásica conforme se va avanzando en el protocolo de alargamiento.

Dicha hipótesis se establece en la modificación que produce el protocolo de alargamiento en parámetros clásicos de composición corporal como la altura, el IMC y el perímetro de la cintura, así como el efecto que puede producir en la masa magra al entender que la cirugía de elongación promueve un proceso de regeneración muscular secundario a la tensión del músculo como principal mecanismo mecánico (Paley., 1990).

Entre los *parámetros de composición corporal* recogidos en el presente trabajo se destacan la masa grasa (FM), la masa libre de grasa (FFM) y la masa celular (BCM). Tras realizar una revisión de dichos parámetros, centrada en la relación entre acondroplasia y composición

corporal por un lado, y composición corporal de población acondroplásica y no acondroplásica por otro, se destaca la ausencia de evidencia en la materia. Atendiendo a la composición corporal en población acondroplásica, se expone como único trabajo el estudio realizado por Saint-Laurent et al, centrado en la masa grasa, su distribución y su relación con la masa magra durante la infancia y adolescencia. En dicho trabajo se observó en población acondroplásica de más de 8 años, una relación entre la grasa total y magra constante, aumentando significativamente durante la infancia y adolescencia (medido mediante densitometría). Además se valoró un aumento de la masa grasa no homogéneo, caracterizándose por un desarrollo abdominal (androide) de la masa grasa (+ 204%) sobre la cadera (genoide) (+ 55%). Por otra parte, la masa magra androide y genoide no varió durante este período. Por tanto, la relación masa grasa/masa magra incrementó significativamente en la región abdominal durante la infancia, mientras que el tronco, las piernas y los brazos siguieron una tendencia similar con un incremento en el porcentaje de masa grasa y un descenso en el porcentaje de masa magra desde la infancia hasta la edad adulta (Saint-Laurent et al., 2018). En el presente trabajo, con una perspectiva diferente, no se analiza la distribución de la composición corporal, si no el posible impacto de un proceso de alargamiento en la misma. Sin embargo, tras el análisis de los datos no observamos diferencias estadísticamente significativas para dichas variables en los tres grupos intervenidos, no corroborando la hipótesis inicial en la que se entendía un impacto en la composición corporal secundario al protocolo de alargamiento. Sí merece la pena destacar el incremento, en datos absolutos de la masa magra (FFM) y masa celular (BCM) de los grupos intervenidos S1 y S2 respecto a S0, requiriendo estudios de mayor calidad y número de pacientes para determinar si dicho incremento pudiese ser estadísticamente significativo, y más importante aún clínicamente relevante.

Entre los *parámetros bioeléctricos* se puntualiza el ángulo de fase (AF). Dicho parámetro es un marcador nutricional que refleja el contenido de BCM, siendo uno de los mejores indicadores de la función de las membranas celulares (Bellido et al., 2011; Mulasi et al., 2015). En este sentido, el AF aporta una medida de cambios de energía (eléctrica) que está en relación con el funcionalismo celular y con la composición del medio interno, pero no desde el punto de vista molecular, sino bioeléctrico. Los cambios en la bioenergía de las células y tejidos son muy sensibles a cambios nutricionales y metabólicos, y nos aportan una información integral de composición y funcionalidad del tejido. Por definición, el AF se asocia positivamente con la reactancia de los tejidos (asociada con la masa celular, integridad, función y composición de las membranas celulares), y negativamente con la resistencia, la cual depende principalmente del

grado de hidratación de los tejidos (Kyle et al., 2004). El AF se considera un buen indicador de la integridad celular, y se ha propuesto como un marcador del estado nutricional en adultos y niños, habiendo sido estudiado en múltiples patologías. Varios autores sugieren también que puede ser una herramienta útil para evaluar la progresión de la enfermedad, y que incluso puede ser superior a otros indicadores nutricionales, bioquímicos o antropométricos. En general, valores menores del AF son indicativos de peor pronóstico y mayor morbimortalidad (Llames et al., 2013; Garlini et al., 2019; Molina Vega et al., 2017). Los valores de referencia de ángulo de fase son esenciales para poder evaluar las desviaciones individuales de un paciente en relación con el promedio de la población. Varios autores han estudiado los valores de referencia del ángulo de fase según edad, sexo e índice de masa corporal (IMC) en población no acondroplásica, sin encontrar en la literatura valores de referencia para población acondroplásica. En el presente trabajo, se localizan valores menores de ángulo de fase crudo y estandarizado (AF y CSPA) en todos grupos de población acondroplásica (S0, S1 y S2) al compararlo con el grupo control de población no acondroplásica ajustados por edad y sexo. Sin embargo, se debe ser prudente al analizar dichos datos ya que probablemente estas diferencias no deban interpretarse de forma absoluta, ya que seguramente sean consecuencia a que ambas poblaciones tiene valores de referencia diferentes para las variables analizadas. Independientemente de dicha situación, se observa una aproximación de los valores del ángulo de fase crudo y estandarizado (AF y CSPA) entre el grupo control S* y el grupo S2, pudiéndose interpretar como una modificación sutil del AF y CSPA al finalizar el protocolo de alargamiento, permitiendo que dichos valores se asemejen a los valores de población no acondroplásica. Sin embargo, estos resultados no nos permiten extraer conclusiones respecto al impacto del protocolo de alargamiento en los parámetros bioeléctricos, aunque sí nos invitan a mejorar la calidad de los estudios e incrementar el número de pacientes con objeto de detectar posibles modificaciones en la composición corporal y parámetros bioeléctricos tras el proceso de alargamiento.

De esta manera, con los datos del estudio se destacan dos ideas. En primer lugar, la existencia de diferencias en los valores relacionados con la composición corporal (FFM, BCM) y la bioelectricidad (Rz, Xc, PA Y CSPA) entre el grupo de población no acondroplásica y el resto de grupos. En segundo lugar, la ausencia de diferencias evidentes entre los grupos de población acondroplásica intervenidos y no intervenidos, aunque se destacan modificaciones en los valores brutos de algunos parámetros como el FFM, BCM, PA y CSPA conforme se avanza en el protocolo de alargamiento.

En tercera instancia, y por último, la **relación entre cirugía de elongación, y modificación del perfil metabólico relacionado con la nutrición, el metabolismo glucídico y lipídico**, no ha sido corroborada entre los grupos de estudio, no pudiendo contrastar la hipótesis inicial en la que se esperaba una modificación del perfil metabólico tras la cirugía de alargamiento. A esta situación se debe añadir la falta de valores de referencia para población acondroplásica infantil y adolescente de cada una de las variables metabólicas.

Sin embargo, sí merece mención las correlaciones observadas entre diferentes variables antropométricas y metabólicas. Entre ellas se destaca la asociación negativa entre el IMC, el peso y el perímetro de cintura, y la variable colesterol HDL del metabolismo lipídico, interpretando un incremento del HDL conforme disminuyen dichas variables antropométricas. Igualmente se observa una relación negativa entre la hemoglobina glicosidada (HbA1c) y diferentes variables antropométricas, entre las que se destaca la longitud de miembros inferiores y la brazada, y positiva con el peso, el perímetro cintura, y el cociente entre la cintura y cadera. Ante los hallazgos observados, es necesario realizar estudios con mayor número de pacientes y de más calidad para determinar la relación entre las variables antropométricas, el perfil metabólico, el riesgo cardiovascular y el posible impacto de una cirugía de alargamiento en las mismas.

4.4 Limitaciones.

El estudio desarrollado muestra numerosas limitaciones.

En primer lugar, encontramos las limitaciones propias de los estudios desarrollados en el presente trabajo. La segunda fase o estudio 2 constituye un estudio observacional descriptivo transversal o de corte, mostrando como limitación principal la incapacidad para establecer una relación causal entre el protocolo de alargamiento y las variables analizadas. De esta manera no podemos comprobar las hipótesis iniciales, permitiendo exclusivamente su reafirmación.

En segundo lugar, existen limitaciones referentes al tamaño muestral. Por un lado, no se estima el tamaño muestral requerido previo al inicio del estudio. Por otro lado, se desarrolla un trabajo con un número pequeño de pacientes ($n=30$), que además están divididos en tres grupos de 10 pacientes cada uno. Este tamaño muestral puede dificultar la capacidad de extraer datos estadísticamente significativos del estudio pudiendo producir errores aleatorios. A pesar del bajo

tamaño muestral se debe considerar que la incidencia de la acondroplasia es de 1 entre 25.000 - 40.000, por lo que aunque se trabaja con un número pequeño de pacientes, es un número significativo si se tiene en cuenta la incidencia de la acondroplasia en la población general.

Entre los diferentes sesgos que se pueden analizar, y que podrían afectar a la validez interna del mismo, se encuentran sesgos de selección al no existir aleatorización, de información o clasificación al no existir enmascaramiento, y de confusión.

En los sesgos de selección se destaca el *sesgo de autoselección o del voluntariado*. Hace referencia a la propia indicación quirúrgica e inclusión en el protocolo de alargamiento. A pesar de establecer una indicación quirúrgica relativa de alargamiento en población acondroplásica, finalmente la decisión de incluirse en el protocolo de alargamiento depende del propio paciente y de sus familiares. Esto nos da entender que la población que se incluye en el protocolo de alargamiento es población fuertemente motivada con cuidadores que entienden los beneficios y los riesgos potenciales de este tipo de cirugía. Esta situación podría ser interpretada como un sesgo potencial en la selección de los pacientes, ya que un requisito indispensable de inclusión en el protocolo quirúrgico es la motivación de los pacientes y sus cuidadores, pudiendo interferir en la tasa de satisfacción postoperatoria, siendo posible que estos pacientes experimenten intrínsecamente una percepción de mejora en su calidad de vida y bienestar como resultado de la cirugía. Para intentar evitar dicho sesgo de selección, en el grupo control (S0) de población acondroplásica no intervenida, no se ha establecido como criterio de exclusión el poder ser incluido en el protocolo de alargamiento en un futuro. Para estudiar este efecto, se ha realizado un análisis comparativo teniendo en cuenta en el grupo control (S0) los pacientes que posteriormente fueron incluidos en el protocolo de alargamiento, y aquellos pacientes que no se han incluido en el protocolo de alargamiento. Tras dicho análisis no se encuentran diferencias respecto a las variables relacionadas con HrQoL y funcionalidad tanto en padres como en niños

Por otro lado, con el objeto de seleccionar un grupo control lo más similar a los grupos en los que se ha realizado la intervención, se establecen como criterios de inclusión un rango de edad entre 12 y 16 años, y unas características antropométricas similares a las de los grupos incluidos en protocolo de alargamiento, destacando una talla en bipedestación en el último año de seguimiento por debajo de 0 SDS o inferior a p50 según las curvas de crecimiento estándar para población acondroplásica publicadas por Horton (Horton et al., 1978) y actualmente actualizadas

en cohorte europea por Neumeyer (Neumeyer et al., 2020). Sin embargo, existen diferentes variables que no se han tenido en cuenta y que podrían actuar como sesgos de confusión.

Entre los sesgos de clasificación o de información se destaca como error diferencial el *sesgo del entrevistador*. Al no existir enmascaramiento, dicho sesgo puede afectar desigualmente a los tres grupos de población acondroplásica del estudio observacional descriptivo de corte. En dicho sesgo todas las variables podrían verse afectadas, aunque especialmente aquellas variables en las que se ha formulado una pregunta o interpretado la respuesta del paciente o del familiar. Entre estas variables se destaca la variable correspondiente a la pregunta de carácter general sobre el estado de salud, y los cuestionarios Weefim y mGES referentes a la funcionalidad. En estas variables se ha intentado controlar dicho sesgo mediante la formación específica en los cuestionarios con el objeto recoger la información con la mayor objetividad posible. En relación con el resto de variables recogidas y analizadas se destacan dos limitaciones. En primer lugar la ausencia de análisis radiológico sagital de los miembros inferiores intervenidos, así como la falta de análisis de parámetros radiológicos espinopélvicos. Y en segundo lugar, la necesidad de categorización en SDS de las diferentes variables antropométricas (altura, peso, IMC, brazada y perímetro de cintura) ante la ausencia de poder establece el valor cuantitativo exacto.

5. **CONCLUSIONES.**

Conclusiones relacionadas con el protocolo de alargamiento en población acondroplásica pediátrica y adolescente.

- I. El procedimiento quirúrgico de alargamiento simultáneo y bilateral de fémur y tibia (*s1*) se mantiene como una intervención segura y reproducible tanto de manera aislada como dentro del protocolo de alargamiento junto con la elongación de miembros superiores. No obstante, el análisis del número y las características de las dificultades encontradas en el mismo hacen de él un procedimiento complejo con un alto porcentaje de complicaciones y secuelas.
- II. El procedimiento quirúrgico de alargamiento simultáneo y bilateral de fémur y tibia (*s1*) tiene un impacto positivo en variables antropométricas, variables de proporcionalidad corporal, variables relacionadas con la alineación de miembros inferiores y variables relacionadas con el perfil sagital del raquis.
- III. El procedimiento quirúrgico de alargamiento de húmeros (*s2*) tiene un impacto positivo en la brazada.
- IV. El protocolo completo de alargamiento de miembros inferiores (*s1*) y superiores (*s2*), además de su impacto en variables antropométricas y de proporcionalidad, mantiene un impacto positivo en el Índice de Masa Corporal con un descenso del mismo.

Conclusiones relacionadas con el posible impacto del protocolo de alargamiento en población acondroplásica pediátrica y adolescente con una altura final esperada menor a la media según las tablas de referencia para población acondroplásica.

- I. El grupo de población acondroplásica incluido en el protocolo de alargamiento mantiene un incremento en variables antropométricas, de proporcionalidad corporal y relacionadas con la calidad de vida y salud (HrQoL) tanto en padres como en pacientes, así como un descenso en variables como el IMC y el perímetro de cintura.
- II. Atendiendo a la correlación entre diferentes variables se destaca:
 - A. Una asociación positiva entre la antropometría (altura, longitud de miembros inferiores y brazada), y todas las variables de calidad de vida y salud, entre las que se destaca el dominio físico/funcional, el cual se relaciona al mismo tiempo de forma negativa con variables relacionadas con la obesidad (IMC, peso, perímetro cintura y cadera).

- B. Una asociación positiva entre los dominios de autoestima/emocional y psicosocial y la proporcionalidad corporal.
- III. En relación con la composición corporal y los parámetros bioeléctricos existen diferencias entre población acondroplásica y no acondroplásica. El protocolo de alargamiento se asocia con una modificación de dichos parámetros permitiendo una aproximación a los valores de población no acondroplásica.
- IV. En relación con el perfil metabólico no se objetiva una modificación tras el proceso de alargamiento, aunque si se establecen correlaciones importantes entre diferentes variables antropométricas modificadas con la cirugía y metabólicas entre las que destacan el colesterol HDL del metabolismo lipídico y la hemoglobina glicosidada (HbA1c).

En resumen, y a pesar de la complejidad y las complicaciones relacionadas con el protocolo de alargamiento, la mejora en las variables antropométricas y de proporcionalidad corporal derivadas de él, permiten mantener la hipótesis planteada inicialmente. Dicha hipótesis se basa en el impacto positivo del protocolo de alargamiento sobre variables relacionadas con la calidad de vida y salud, la funcionalidad y el perfil metabólico. Sin embargo, se requieren estudios de mayor nivel de evidencia, ensayos clínicos u observacionales analíticos, para poder corroborar dicha hipótesis.

6. **BIOBLOGRAFÍA.**

Ain, M. C., Shirley, E. D., Pirouzmanesh, A., Skolasky, R. L., & Leet, A. I. (2006). Genu varum in achondroplasia. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 26(3), 375–379. <https://doi.org/10.1097/01.bpo.0000203013.04272.b6>.

Alade, Y., Tunkel, D., Schulze, K., Mcgready, J., Jallo, G., Ain, M., ... Hoover-Fong, J. (2013). Cross-sectional assessment of pain and physical function in skeletal dysplasia patients. *Clinical Genetics*, 84(3), 237–243. <https://doi.org/10.1111/cge.12045>.

Alatzoglou, K. S., Hindmarsh, P. C., Brain, C., Torpiano, J., & Dattani, M. T. (2009). Acanthosis nigricans and insulin sensitivity in patients with achondroplasia and hypochondroplasia due to FGFR3 mutations. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(10), 3959–3963.

Aldegheri, R., Dall'Oca, C. (2001). Limb lengthening in short stature patients. *J Pediatr Orthop B*, 10:238–47.

Arenas-Miquelez, A., Arbeloa-Gutierrez, L., Amaya, M., Vázquez, B., & De Pablos Fernández, J. (2021). Upper Limb Lengthening in Achondroplasia Using Unilateral External Fixation. *Journal of Pediatric Orthopedics*, 00(00), 1–9. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000001767>.

Bailey, J.A. (1970) Orthopaedic aspects of achondroplasia. *J Bone Joint Surg Am*, 52A:1285–301.

Balci, H. I., Kocaoglu, M., Sen, C., Eralp, L., Batibay, S. G., & Bilsel, K. (2015). Bilateral humeral lengthening in achondroplasia with unilateral external fixators: Is it safe and does it improve daily life? *Bone and Joint Journal*, 97B(11), 1577–1581. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.97B11.36037>.

Baracos, V., Caserotti, P., Earthman, C. P., Fields, D., Gallagher, D., Hall, K. D., et al. (2012). Advances in the science and application of body composition measurement. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 36:96-107.

Barker, D. J. P. (1991). The intrauterine origins of cardiovascular and obstructive lung disease in adult life. *J R Coll Phys Lond*, 25:129–133.

Bassett, G. S. (1990). Lower extremity abnormalities in dwarfing conditions. *Instr Course Lect*, 39:389.

Bastien, M., Poirier, P., Lemieux, I., & Despres, J. P. (2014). Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 56(4), 369–381. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.10.016>.

Baujat, G., Legeai-Mallet, L., Finidori, G., Cormier-Daire, V., & Le Merrer, M. (2008). Achondroplasia. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*, 22(1), 3–18.

Beals, R.K., Stanley, G. (2005). Surgical correction of bowlegs in achondroplasia. *J Pediatr Orthop B*, 14:245–9.

Bellido, D., Carreira, J. (2008). Análisis por absorciometría de rayos X de doble energía y composición corporal. *Nutr Clin Med* 2:85-108.

Bellido, D., Carreira, J., Bellido, V., Soto, A., García Almeida, J. M. (2011). Análisis de la composición corporal por impedancia bioeléctrica: modalidades y aplicaciones clínicas. *Nutr Clin Med* 5:63-79.

Bennasar-Veny, M., Lopez-Gonzalez, A. A., Tauler, P., Cespedes, M. L., Vicente-Herrero, T., Yañez, A., ... Aguilo, A. (2013). Body Adiposity Index and Cardiovascular Health Risk Factors in Caucasians: A Comparison with the Body Mass Index and Others. *PLoS ONE*, 8(5), 1–8.

BioMarin. 111-501 Observational Study Report. 2020(O).

BioMarin. 111-501 Exploratory Analyses Report. 2020(T).

Bloemeke, J. (2015). APLES – The Achondroplasia Personal Life Experience Scale – Development of a Questionnaire to Assess Quality of Life, Burden of Disease and Functionality of Children with Achondroplasia. Master Thesis.

Bloemeke, J., Sommer, R., Witt, S., Bullinger, M., Nordon, C., Badia, F. J., ... Quitmann, J. (2019). Cross-cultural selection and validation of instruments to assess patient-reported outcomes in children and adolescents with achondroplasia. *Quality of Life Research*, (0123456789). <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02210-z>.

Bloemeke, J., Sommer, R., Witt, S., Dabs, M., Badia, F. J., Bullinger, M., & Quitmann, J. (2019). Piloting and psychometric properties of a patient-reported outcome instrument for young people with achondroplasia based on the International Classification of Functioning Disability and Health: the Achondroplasia Personal Life Experience Scale (APLES). *Disabil Rehabil*, 41(15):1815-1825. <https://doi.org/10.1080/09638288.2018.1447028>.

Borkhuu, B., Nagaraju, D. K., Chan, G., Holmes, L., & MacKenzie, W. G. (2009). Factors related to progression of thoracolumbar kyphosis in children with achondroplasia: A retrospective cohort study of forty-eight children treated in a comprehensive orthopaedic center. *Spine*, 34(16), 1699–1705. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181ac8f9d>.

Breinholt, V. M., Rasmussen, C. E., Mygind, P. H., et al. (2019). TransCon CNP, a sustained-release C-type natriuretic peptide prodrug, a potentially safe and efficacious new therapeutic modality for the treatment of comorbidities associated with fibroblast growth factor receptor 3-related skeletal dysplasias. *J Pharmacol Exp Ther*, 370: 459–71.

Brooks, J. T., Bernholt, D. L., Tran, K. V., & Ain, M. C. (2016). The Tibial Slope in Patients With Achondroplasia. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 36(4), 349–354. <https://doi.org/10.1097/bpo.0000000000000458>.

Burghardt, R. D., Yoshino, K., Kashiwagi, N., Yoshino, S., Bhave, A., Paley, D., Herzenberg, J. E. (2015). Bilateral double level tibial lengthening in dwarfism. *J Orthop*, 12:242–247.

Bullinger, M. (2002). Assessing health related quality of life in medicine. An overview over concepts, methods and applications in international research. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 20(3–4), 93–101.

Bullinger, M., Quitmann, J., Power, M., Herdman, M., Mimoun, E., DeBusk, K., ... Chaplin, J. E. (2013). Assessing the quality of life of health-referred children and adolescents with short stature: Development and psychometric testing of the QoLISSY instrument. *Health and Quality of Life Outcomes*, 11(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-76>.

Buratti, M. E., Eickhoff, J., Modaff, P., Pauli, R. M., & Legare, J. M. (2020). Weight gain velocity in infants with achondroplasia. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 182(1), 146–149. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61400>.

Burghardt, R. D., Yoshino, K., Kashiwagi, N., Yoshino, S., Bhave, A., Paley, D., Herzenberg, J. E. (2015). Bilateral double level tibial lengthening in dwarfism. *J Orthop* 12:242–247.

Caton, J. (1991). Treatment of length discrepancies in the lower limbs and small subjects in children and adolescents. *Revue de Chirurgie Chirurgie Orthopédique*, 77(Suppl.I), 31–80.

Chapple, C. M., Nicholson, H., Baxter, G. D., & Abbott, J. H. (2011). Patient characteristics that predict progression of knee osteoarthritis: A systematic review of prognostic studies. *Arthritis Care and Research*, 63(8), 1115–1125. <https://doi.org/10.1002/acr.20492>.

Claus, P., & Grothe, C. (2001). Molecular cloning and developmental expression of rat fibroblast growth factor receptor 3. *Histochemistry and Cell Biology*, 115(2), 147–155. <https://doi.org/10.1007/s004180000215>.

Coi, A., Santoro, M., Garne, E., Pierini, A., Addor, M. C., Alessandri, J. L., ... Barišić, I. (2019). Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 179(9), 1791–1798. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61289>.

Cole, T. J., & Lobstein, T. (2012). Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatric Obesity*, 7(4), 284–294. <https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2012.00064.x>

Collins, W. O., & Choi, S. S. (2007). Otolaryngologic manifestations of achondroplasia. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 133(3), 237–244. <https://doi.org/10.1001/archotol.133.3.237>.

Collipp, P. J., Sharma, R. K., Thomas, J., Maddaiah, V. T., Chen, S. Y., & Meadow, E. (1972). Abnormal glucose tolerance in children with achondroplasia. *Am J Dis Child*, 124(5):682-5.

Daire, V. C., Alsayed, M., Omran, T. Ben, Sousa, S. B. De, Boero, S., Fredwall, S. O., ... Lampe, C. (2021). The first European consensus on principles of management for achondroplasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2021(September), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01971-6>

Dangour, A. D., Schilg, S., Hulse, J. A., & Cole, T. J. (2002). Sitting height and subischial leg length centile curves for boys and girls from South- east England. *Annals of Human Biology*, 29(3), 290–305. <https://doi.org/10.1080/03014460110085331>.

del Pino, M., Orden, A. B., Arenas, M. A., & Fano, V. (2017). Argentine references for the assessment of body proportions from birth to 17 years of age. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 115(3), 234–240. <https://doi.org/10.5546/aap.2017.eng.234>.

del Pino, M., Fano, V., Adamo, P. (2018). Growth velocity and biological variables during puberty in achondroplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 31:421–8.

del Pino, M., Ramos Mejía, R., & Fano, V. (2018). Leg length, sitting height, and body proportions references for achondroplasia: New tools for monitoring growth. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 176(4), 896–906. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38633>.

Deng, C., Wynshaw-Boris, A., Zhou, F., et al. (1996). Fibroblast growth factor receptor 3 is a negative regulator of bone growth. *Cell*, 84:911–921.

Dhiman, N., Albaghdadi, A., Zogg, C. K., Sharma, M., Hoover-Fong, J. E., Ain, M. C., & Haider, A. H. (2017). Factors associated with health-related quality of life (HRQOL) in adults with short stature skeletal dysplasias. *Quality of Life Research*, 26(5), 1337–1348. <https://doi.org/10.1007/s11136-016-1455-7>.

Donaldson, J., Aftab, S., & Bradish, C. (2015). Achondroplasia and limb lengthening: Results in a UK cohort and review of the literature. *Journal of Orthopaedics*, 12(1), 31–34. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2015.01.001>

Fisher, L. D., Kennedy, J. W., Davis, K. B., Maynard, C., Fritz, J. K., Kaiser, G., Myers, W. O., and the Participating CASS Clinics. (1982). Association of sex, physical size, and operative mortality after coronary artery bypass in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Thorac Cardiovasc Surg*, 84:334–341.

Foreman, P. K., van Kessel, F., van Hoorn, R., van den Bosch, J., Shediak, R., & Landis, S. (2020). Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 182(10), 2297–2316. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61787>.

Frederiks, A., van Buuren, S., van Heel, W., Dijkman-Neerincx, R., Verloove-Vanhorick, S., & Wit, J. (2005). Nationwide age references for sitting height, leg length, and sitting height/height ratio, and their diagnostic values for disproportionate growth disorders. *Archives of Disease in Childhood*, 90, 807–812.

Fredwall, S. O., Maanum, G., Johansen, H., Snekkevik, H., Savarirayan, R., & Lidal, I. B. (2020). Current knowledge of medical complications in adults with achondroplasia: A scoping review. *Clinical Genetics*, 97(1), 179–197. <https://doi.org/10.1111/cge.13542>.

Fredwall, S. O., Linge, J., Leinhard, O. D., Kjøningsen, L., Eggesbø, H. B., Weedon-Fekjær, H., ... Tonstad, S. (2020). Cardiovascular risk factors and body composition in adults with achondroplasia. *Genetics in Medicine*, 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01024-6>.

Garcia, S., Dirat, B., Tognacci, T., et al. (2013). Postnatal soluble FGFR3 therapy rescues achondroplasia symptoms and restores bone growth in mice. *Sci Transl Med*, 5: 203ra124.

Garlini, L. M., Alves, F. D., Ceretta, L. B., Perry, I. S., Souza, G. C., & Clausell, N. O. (2019). Phase angle and mortality: a systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 73(4), 495–508. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0159-1>.

Ginebreda, I., Campillo-Recio, D., Cárdenas, C., Tapiolas, J., Rovira, P., & Isart, A. (2018). Surgical technique and outcomes for bilateral humeral lengthening for achondroplasia: 26-year experience. *Musculoskeletal Surgery*, (0123456789). <https://doi.org/10.1007/s12306-018-0583-3>.

Gollust, S. E., Thompson, R. E., Gooding, H. C., & Biesecker, B. B. (2003). Living with achondroplasia in an average-sized world: An assessment of quality of life. *American Journal of Medical Genetics*, 120A(4), 447–458. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20127>.

Gonzalez, M. C., Correia, M. I. T. D., Heymsfield, S. B. (2017). A requiem for BMI in the clinical setting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 20:1-8

Guerado, A. E., & Cano, J. R. (2019). SC. Injury. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2019.03.044>

Hall, J., Allanson, J., Gripp, K., & Slavotinek, A. (2007). *Handbook of physical measurements* (2nd ed.). Oxford: Oxford University Press.

Haraldstad, K., Cistophersen, K., Eide, H., Nativg, G., & Helseth, S. (2011). Predictors of health-related quality of life in a sample of children and adolescents: A school survey. *Journal of Clinical Nursing*, 20, 21-22.

Harada D, Namba N, Hanioka Y, Ueyama K, Sakamoto N, Nakano Y, Izui M, Nagamatsu Y, Kashiwagi H, Yamamuro M, Ishiura Y, Ogitani A, Seino Y. (2017). Final adult height in long-term growth hormone-treated achondroplasia patients. *Eur J Pediatr* 176(7):873–879. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2923-y>.

Hashmi, S. S., Gamble, C., Hoover-Fong, J., Alade, A. Y., Pauli, R. M., Modaff, P., ... Hecht, J. T. (2018). Multicenter study of mortality in achondroplasia. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 176(11), 2359–2364. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40528>.

Hecht, J. T., Francomano, C. A., Horton, W. A., & Annegers, J. F. (1987). Mortality in achondroplasia. *American Journal of Human Genetics*, 41(3), 454–464.

Hecht, J. T., Hood, O. J., Schwartz, R. J., Hennessey, J. C., Bernhardt, B. A., & Horton, W. A. (1988). Obesity in achondroplasia. *American Journal of Medical Genetics*, 31(3), 597–602. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320310314>.

Hertel NT, Eklof O, Ivarsson S, Aronson S, Westphal O, Sipila I, Kaitila I, Bland J, Veimo D, Muller J, Mohnike K, Neumeyer L, Ritzen M, Hagenas L. (2005). Growth hormone treatment in 35 prepubertal children with achondroplasia: a five-year dose response trial. *Acta Paediatr* 94(10):1402–1410.

Herring, J. A. (2002). Skeletal dysplasias. In: Herring JA ed. *Tachdjian's Pediatric Orthopedics Volume 3*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders WB, 1510Y1519.

Högler, W., & Ward, L. M. (2020). New developments in the management of achondroplasia. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 170(5–6), 104–111. <https://doi.org/10.1007/s10354-020-00741-6>.

Hoover-Fong, J., Cheung, M. S., Fano, V., Hagenas, L., Hecht, J. T., Ireland, P., ... Savarirayan, R. (2021). Lifetime Impact of Achondroplasia: Current Evidence and Perspectives on the Natural History. *Bone*, 115872. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.115872>.

Hoover-Fong J, McGready J, Schulze K, Alade AY, Scott C. (2017). A height-for-age growth reference for children with achondroplasia: expanded applications and comparison with original reference data. *Am J Med Genet* 173:1226–1230.

Hoover-Fong, J. E., Schulze, K. J., McGready, J., Barnes, H., & Scott, C. I. (2008). Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia: Interpretation in relation to indexes of height. *American Journal of Clinical Nutrition*, 88(2), 364–371.

Hoover-fong, J., Scott, C. I., Jones, M. C., & Genetics, O. N. (2021). Health Supervision for People With Achondroplasia. 145(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1010>

Horton, W. A., Hall, J. G., & Hecht, J. T. (2007). Achondroplasia. *The Lancet*, 370(9582), 162–172.

Horton, W. A., Lunstrum, G. P. (2002). Fibroblast growth factor receptor 3 mutations in achondroplasia and related forms of dwarfism. *Rev Endocr Metab Disord*; 3: 381–85.

Horton, W. A., Rotter, J. I., Rimoin, D. L., Scott, C. I., & Hall, J. G. (1978). Standard growth curves for achondroplasia. *Journal of Pediatrics*, 93(3), 435–438. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(78\)81152-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(78)81152-4)

Hughes, S. E. (1997). Differential expression of the fibroblast growth factor receptor (FGFR) multigene family in normal human adult tissues. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 45(7), 1005–1019. <https://doi.org/10.1177/002215549704500710>.

Hunter, A. G. W., Bankier, A., Rogers, J. G., Sillence, D., & Scott, C. I. (1998). Medical complications of achondroplasia: A multicentre patient review. *Journal of Medical Genetics*, 35(9), 705–712. <https://doi.org/10.1136/jmg.35.9.705>.

Hunter, A. G. W., Hecht, J. T., & Scott, C. I. (1996). Standard weight for height curves in achondroplasia. *American Journal of Medical Genetics*, 62(3), 255–261. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19960329\)62:3<255::AID-AJMG10>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19960329)62:3<255::AID-AJMG10>3.0.CO;2-J).

Huxley, R., Mendis, S., Zheleznyakov, E., Reddy, S., & Chan, J. (2010). Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk—a review of the literature. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64(1), 16–22. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2009.68>.

Ilizarov, G. A. (1990). Clinical application of the tension-stress effect for limb lengthening. *Clin Orthop Relat Res*, 250:8–26.

Inan, M., Thacker, M., Church, C., Miller, F., Mackenzie, W. G., & Conklin, D. (2006). Dynamic lower extremity alignment in children with achondroplasia. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 26(4), 526–529. <https://doi.org/10.1097/01.bpo.0000217712.42115.e6>.

Ireland, P. J., McGill, J., Zankl, A., Ware, R. S., Pacey, V., Ault, J., et al. (2011). Functional performance in young Australian children with achondroplasia. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 53, 944–950.

Ireland, P. J., Pacey, V., Zankl, A., Edwards, P., Johnston, L. M., & Savarirayan, R. (2014). Optimal management of complications associated with achondroplasia. *Application of Clinical Genetics*, 7, 117–125. <https://doi.org/10.2147/TACG.S51485>.

Ireland, P. J., Ware, R. S., Donaghey, S., McGill, J., Zankl, A., Pacey, V., ... Johnston, L. M. (2013). The effect of height, weight and head circumference on gross motor development in achondroplasia. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 49(2), 122–127. <https://doi.org/10.1111/jpc.12078>.

Jennings, S. E., Ditro, C. P., Bober, M. B., Mackenzie, W. G., Rogers, K. J., Conway, L., & Duker, A. L. (2019). Prevalence of mental health conditions and pain in adults with skeletal dysplasia. *Quality of Life Research*, 28: 1457–1464.

Jonker, J. W., Suh, J. M., Atkins, A. R., Ahmadian, M., Li, P., Whyte, J., ... Evans, R. M. (2012). A PPAR γ -FGF1 axis is required for adaptive adipose remodelling and metabolic homeostasis. *Nature*, 485(7398), 391–394. <https://doi.org/10.1038/nature10998>.

Kashiwagi, N., Suzuki, S., Seto, Y., & Futami, T. (2001). Bilateral humeral lengthening in achondroplasia. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (391), 251–257. <https://doi.org/10.1097/00003086-200110000-00029>.

Kelsey, M. M., Zaepfel, A., Bjornstad, P., & Nadeau, K. J. (2014). Age-related consequences of childhood obesity. *Gerontology*, 60(3), 222–228.

Klag, K. A., & Horton, W. A. (2016). Advances in treatment of achondroplasia and osteoarthritis. *HumMol Genet*, 25:R2–8.

Kim, S. J., Agashe, M. V., Song, S. H., Choi, H. J., Lee, H., & Song, H. R. (2012). Comparison between upper and lower limb lengthening in patients with achondroplasia: A retrospective study. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B*, 94 B(1), 128–133. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.94B1.27567>.

Kim, S. J., Balce, G. C., Agashe, M. V., Song, S. H., & Song, H. R. (2012). Is bilateral lower limb lengthening appropriate for achondroplasia?: Midterm analysis of the complications and quality of life. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 470(2), 616–621.

Kim, S. J., Pierce, W., Sabharwal, S. (2014). The etiology of short stature affects the clinical outcome of lower limb lengthening using external fixation. A systematic review of 18 trials involving 547 patients. *Acta Orthop* 85:181–186.

Kirane, Y. M., Fragomen, A. T., & Rozbruch, S. R. (2014). Precision of the PRECICE ® Internal Bone Lengthening Nail. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 472(12), 3869–3878. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3575-0>.

Ko, K. R., Shim, J. S., Chung, C. H., Kim, J. H. (2019). Surgical results of limb lengthening at the femur, tibia, and humerus in patients with achondroplasia. *CiOS Clin Orthop Surg* 11(2):226–232. <https://doi.org/10.4055/cios.2019.11.2.226>.

Kocaoglu, M., Bilen, F. E., Dikmen, G., Balchi, H. I., Eralp, L. (2014). Simultaneous bilateral lengthening of femora and tibiae in achondroplastic patients. *Act Orthop Traumatol Turc* 48:157–163.

Komla-Ebri, D., Dambroise, E., Kramer, I., et al. (2016). Tyrosine kinase inhibitor NVP-BGJ398 functionally improves FGFR3-related dwarfism in mouse model. *J Clin Invest*, 126: 1871–84.

Kopits, S.E. (1980). Surgical intervention in achondroplasia: correction of bowleg deformity in achondroplasia. *Johns Hopkins Med J*, 146:206–9.

Kopits, S.E. (1988). Orthopedic aspects of achondroplasia in children. *Basic Life Sci* 48:189–97.

Kubota, T., et al. (2020). Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 29(1):25-42. <https://doi.org/10.1297/cpe.29.25>

Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Durenberg, P., Elia, M., Gomez, J. M., et al. (2004). Bioelectrical impedance analysis – part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 23(5):1226-43.

Laederich, M. B., & Horton, W. A. (2010). Achondroplasia: Pathogenesis and implications for future treatment. *Current Opinion in Pediatrics*, 22(4), 516–523. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32833b7a69>.

Lascombes, P., Popkov, D., Huber, H., Haumont, T., & Journeau, P. (2012). Classification of complications after progressive long bone lengthening: Proposal for a new classification.

Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research, 98(6), 629–637. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2012.05.010>.

L'Hote, C. G., Knowles, M. A. (2005). Cell responses to FGFR3 signalling: growth, differentiation and apoptosis. *Exp Cell Res*, 304(2),417-31. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2004.11.012> PMID: 15748888.

Lie, C.W.H., Chow, W. (2009). Limb lengthening in short-stature patients using monolateral and circular external fixators. *Hong Kong Med. J*, 15, 280–284.

Lee, K., Chung, C., Kwon, D., Han, H., Choi, I., & Park, M. (2011). Measurement of Hip Flexion Contracture and. *Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume*, 93, 150–159. <https://doi.org/10.2106/JBJSJ.00252>.

Lee, S. T., Song, H. R., Mahajan, R., Makwana, V., Suh, S. W., & Lee, S. H. (2007). Development of genu varum in achondroplasia. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B*, 89(1), 57–61. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.89B1.18223>.

Leiva-Gea, A., Delgado-Rufino, F. B., Queipo-de-Llano, A., Mariscal-Lara, J., Lombardo-Torre, M., & Luna-González, F. (2020). Staged upper and lower limb lengthening performing bilateral simultaneous surgery of the femur and tibia in achondroplastic patients. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, (0123456789). <https://doi.org/10.1007/s00402-020-03360-3>.

Llames, L., Baldomero, V., Iglesias, M. L., Rodota, L. P. (2013). Values of the phase angle by bioelectrical impedance; nutritional status and prognostic value. *Nutr Hosp* 28(2):286-95.

Lorne, H., Newman, C. J., & Unger, S. (2020). Is height important for quality of life in children with skeletal dysplasias? *European Journal of Medical Genetics*, 63(4), 103816. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.103816>.

Madsen, A., Fredwall, S. O., Maanum, G., Henriksen, C., & Slettahjell, H. B. (2019). Anthropometrics, diet, and resting energy expenditure in Norwegian adults with achondroplasia. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 179(9), 1745–1755. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61272>.

Mahomed, N., Spellmann, M., & Goldberg, M. (1998). Functional health status of adults with achondroplasia. *American Journal of Medical Genetics*, 78, 30-35.

Malot, R., Park, K. W., Song, S. H., Kwon, H. N., & Song, H. R. (2013). Role of hybrid monolateral fixators in managing humeral length and deformity correction: 23 patients (40

humeri) followed for 1-7 years. *Acta Orthopaedica*, 84(3), 280–285. <https://doi.org/10.3109/17453674.2013.786636>.

Matsushita, M., Kitoh, H., Mishima, K., Yamashita, S., Haga, N., Fujiwara, S., ... Ishiguro, N. (2019). Physical, Mental, and Social Problems of Adolescent and Adult Patients with Achondroplasia. *Calcified Tissue International*, 104(4), 364–372. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00518-z>.

McClure, P. K., Kilinc, E., & Birch, J. G. (2017). Growth Modulation in Achondroplasia. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 37(6), e384–e387. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000001045>.

Merker, A., Neumeier, L., Hertel, N. T., Grigelioniene, G., Mäkitie, O., Mohnike, K., & Hagenäs, L. (2018). Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 176(8), 1723–1734. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38853>.

Merker, A., Neumeier, L., Hertel, N. T., Grigelioniene, G., Mohnike, K., & Hagenäs, L. (2018). Development of body proportions in achondroplasia: Sitting height, leg length, arm span, and foot length. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 176(9), 1819–1829. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40356>.

Mohamad, M., et al. (2021). Health-related quality of life (HRQoL) in achondroplasia: findings from a multinational, observational study. *Annual Clinical Genetics Medicine Congress*.

Molina Vega, M., García Almeida, J. M., Vegas Aguilar, I., Muñoz Garach, A., Gómez Pérez, A. M., Cornejo Pareja, I., ... Bellido Guerrero, D. (2017). Revisión sobre los fundamentos teórico-prácticos del ángulo de fase y su valor pronóstico en la práctica clínica. *Nutr Clin Med*, XI(3), 129–148. <https://doi.org/10.7400/NCM.2017.11.3.5055>.

Mongraw-Chaffin, M. L., Peters, S. A. E., Huxley, R. R., & Woodward, M. (2015). The sex-specific association between BMI and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis of 95 cohorts with 1.2 million participants. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 3(6), 437–449. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00086-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00086-8).

Monsonego-Ornan, E., Adar, R., Feferman, T., Segev, O., & Yayon, A. (2000). The transmembrane mutation G380R in fibroblast growth factor receptor 3 uncouples ligand-mediated receptor activation from down regulation. *Mol Cell Biol*, 20:516–22.

Mulasi, U., Kuchnia, A. J., Cole, A. J. C., Earthman, C. P. (2015). Bioimpedance at the Bed-side: Current Applications, limitations and opportunities. *Nut Clin Pract* 30:180-93.

Murdoch, J. L., Walker, B. A., Hall, J. G., Abbey, H., Smith, K. K., & McKusick, V. A. (1970). Achondroplasia—a genetic and statistical survey. *Annals of Human Genetics*, 33(3), 227–244. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1970.tb01648.x>

Nakano-Matsuoka, N., Fukiage, K., Harada, Y., Kashiwagi, N., & Futami, T. (2017). The prevalence of the complications and their associated factors in humeral lengthening for achondroplasia: Retrospective study of 54 cases. *Journal of Pediatric Orthopaedics Part B*, 26(6), 519–525. <https://doi.org/10.1097/BPB.0000000000000428>.

National Center for Health Statistics. Growth charts: United States. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/growthcharts/index.htm>.

Nehme, A. M. E., Riseborough, E. J., Tredwell, S. J. (1976). Skeletal growth and development of the achondroplastic dwarf. *Clin Orthop Relat Res* 116:8–23.

Nelson, C. P., Hamby, S. E., Saleheen, D., ... Samani, N. J. (2015). Genetically determined height and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 372(17): 1608-18.

Neumeyer, L., Merker, A., & Hagenäs, L. (2020). Clinical charts for surveillance of growth and body proportion development in achondroplasia and examples of their use. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, (October), 1–12. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61974>.

Newell, A. M., VanSwearingen, J. M., Hile, E., & Brach JS (2012). The modified Gait Efficacy Scale: establishing the psychometric properties in older adults. *Phys Ther*, 92(2):318-28. <https://doi.org/10.2522/ptj.20110053>.

Nies, V. J. M., Sancar, G., Liu, W., Van Zutphen, T., Struik, D., Yu, R. T., ... Downes, M. R. (2016). Fibroblast growth factor signaling in metabolic regulation. *Frontiers in Endocrinology*, 6(JAN). <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00193>.

Nishida, C., Ko, G. T., & Kumanyika, S. (2010). Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: Overview of the 2008 WHO expert consultation on waist circumference and waist-hip ratio. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64(1), 2–5. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2009.139>.

Nishimura, N., & Hanaki, K. (2014). Psychosocial profiles of children with achondroplasia in terms of their short stature-related stress: a nationwide survey in Japan. *Journal of Clinical Nursing*, 23, 3045-3056.

Okura, T., Matsushita, M., Mishima, K., Esaki, R., Seki, T., Ishiguro, N., & Kitoh, H. (2018).

Activated FGFR3 prevents subchondral bone sclerosis during the development of osteoarthritis in transgenic mice with achondroplasia. *Journal of Orthopaedic Research*, 36(1), 300–308. <https://doi.org/10.1002/jor.23608>.

Ottenbacher, K. J., Msall, M., Lyon, N., Duffy, L., Ziviani, J., Granger, C., et al. (2000). The WeeFIM instrument: Its utility in detecting change in children with developmental disabilities. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 81(10), 1317–1326.

Owen, O. E., Smalley, K. J., D'alesio, D. A., Mozzoli, M. A., Knerr, A. N., Kendrick, Z. V., . . . Boden, G. (1990). Resting metabolic rate and body composition of achondroplastic dwarfs. *Medicine*, 69(1), 56–67.

Paajanen, T. A., Oksala, N. K., Kuukasjarvi, P., & Karhunen, P. J. (2010). Short stature is associated with coronary heart disease: A systematic review of the literature and a meta-analysis. *European Heart Journal*, 31(14), 1802–1809. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq155>.

Paley, D. (1990). Problems, obstacles, and complications of limb lengthening by the Ilizarov technique. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (250), 81–104. <https://doi.org/10.1097/00003086-199001000-00011>.

Paley, D. (2003). Hardware and osteotomy considerations. In: Paley D, Herzenberg JE, eds. *Principles of Deformity Correction*, vol. 11. Berlin, Germany: Springer;:383Y387.

Paley, D. (2014). *Progress in and from Limb Lengthening* 5. 1–27.

Paley, D. (2015). PRECICE intramedullary limb lengthening system. *Expert Review of Medical Devices*, 12(3), 231–249. <https://doi.org/10.1586/17434440.2015.1005604>.

Paley, D. (2021). Extensive Limb Lengthening for Achondroplasia and Hypochondroplasia: (May), 2–13. <https://doi.org/10.20944/preprints202105.0268.v1>.

Paley, D., Herzenberg, J. E., Tetsworth, K., McKie, J., Bhave, A. (1994). Deformity planning for frontal and sagittal plane corrective osteotomies. *Orthop Clin North Am*, 25:425–465

Park, H. W., Kim, H. S., Hahn, S. B., Yang, K. H., Choi, C. H., Park, J. O., & Jung, S. H. (2003). Correction of lumbosacral hyperlordosis in achondroplasia. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 3(414), 242–249. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000081936.75404.a4>.

Patrick, D., Burke, L., Powers, J., Scott, J., Rock, E., Dawisha, S., et al. (2007). Patient-reported outcomes to support medical product labeling claims: FDA perspective. *Value in Health*, 10(2), 125–137.

Pauli, R. M. (2019). Achondroplasia: A comprehensive clinical review. *Orphanet J. Rare Dis.* 14, 1. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0972-6>.

Pfeiffer, K. M., Brod, M., Smith, A., Gianettoni, J., Viuff, D., Ota, S., & Charlton, R. W. (2021). Assessing physical symptoms, daily functioning, and well-being in children with achondroplasia. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 185(1), 33–45. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61903>.

Pfeiffer, K. M., Brod, M., Smith, A., Gianettoni, J., Viuff, D., Ota, S., & Charlton, R. W. (2020). Assessing the impacts of having a child with achondroplasia on parent well-being. *Quality of Life Research*, (0123456789). <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02594-3>.

Piché, M. E., Poirier, P., Lemieux, I., & Després, J. P. (2018). Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 61(2), 103–113. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.06.004>.

Ponseti, I.V. (1970). Skeletal growth in achondroplasia. *J Bone Joint Surg Am*, 52A:701–16.

Prader, A., Largo, R. H., Molinari, L., Issler, C. (1989). Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. *Helv Paediatr Acta Suppl*, 52:1–125.

Pirgon, O., Atabek, M.E., Sert, A. (2008). Achondroplasia associated with metabolic syndrome: patient report. *J Paediatr Child Health*, 44(10):602-4.

Rohenkohl, A. C., Bullinger, M., & Quitmann, J. (2015). Quality of life in children, adolescents, and young adults with achondroplasia. *Orthopäde*, 44(3), 212–218.

Rosengren, K. S., McAuley, E., & Mihalko, S. L. (1998). Gait adjustments in older adults: activity and efficacy influences. *Psychol Aging*, 13:375–386.

Rousseau, F., Bonaventure, J., Legeai-Mallet, L., Pelet, A., Rozet, J. M., Maroteaux, P., & Munnich, P. (1994). Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature*, 371(6494), 252-4. <https://doi.org/10.1038/371252a0> PMID: 8078586.

Rupp, R. E., Podeszwa, D., Ebraheim, N. A. (1994). Danger zones with fibular osteotomy. *J Orthop Trauma*, 8:54Y58.

Saint-Laurent, C., Garcia, S., Sarrazy, V., Dumas, K., Authier, F., Sore, S., ... Gouze, E. (2018). Early postnatal soluble FGFR3 therapy prevents the atypical development of obesity in

achondroplasia. PLoS ONE, 13(4), 1–18.

Salcedo, C. (2015). Bone elongation using monolateral external fixation : a practical guide. *Strat Traum Limb Recon*, 175–188. <https://doi.org/10.1007/s11751-015-0236-0>

Samsell, L., Regier, M., Walton, C., & Cottrell, L. (2014). Importance of Android/Gynoid Fat Ratio in Predicting Metabolic and Cardiovascular Disease Risk in Normal Weight as well as Overweight and Obese Children. *Journal of Obesity*, 2014.

Savarirayan, R., Irving, M., Bacino, C. A., Bostwick, B., Charrow, J., Cormier-Daire, V., ... Hoover-Fong, J. (2019). C-type natriuretic peptide analogue therapy in children with achondroplasia. *New England Journal of Medicine*, 381(1), 25–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813446>.

Savarirayan, R., Irving, M., Hoover-fong, J., Bacino, C. A., Ozono, K., Mohnike, K., & Cormier-daire, V. (2021). Vosoritide treatment accelerates bone growth in children with achondroplasia. *Future Rare Diseases*, 1 (3).

Savarirayan, R., Tofts, L., Irving, M., Wilcox, W. R., Bacino, C. A., Hoover-fong, J., ... Charrow, J. (2021). Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia : 2-year results from an open-label , phase 3 extension study. *GENETICS in MEDICINE*. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01287-7>.

Savarirayan, R., Tofts, L., Irving, M., Wilcox, W., Bacino, C. A., Hoover-Fong, J., ... Day, J. (2020). Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. In *www.thelancet.com* (Vol. 396). Retrieved from *www.thelancet.com*.

Savarirayan, R., Baratela, W. A. R., Betts, J., Bober, M. B., Boero, S., Briddell, J., ... Martin, K. (2021). International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol*. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00595-x>

Schiedel, F., & Rödl, R. (2012). Lower limb lengthening in patients with disproportionate short stature with achondroplasia: A systematic review of the last 20 years. *Disability and Rehabilitation*, 34(12), 982–987. <https://doi.org/10.3109/09638288.2011.631677>.

Schulze, K. J., Alade, Y. A., Mcgready, J., & Hoover-Fong, J. E. (2013). Body mass index (BMI): The case for condition-specific cut-offs for overweight and obesity in skeletal dysplasias. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 161(8), 2110–2112.

Shadi, M., Musielak, B., Koczewski, P., & Janusz, P. (2018). Humeral lengthening in patients with achondroplasia and in patients with post-septic shortening: comparison of procedure efficiency and safety. *International Orthopaedics*, 42(2), 419–426. <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3632-x>.

Shelmerdine, S. C., Brittain, H., Arthurs, O. J., & Calder, A. D. (2016). Achondroplasia: Really rhizomelic? *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 170(8), 2039–2043. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37776>

Shiang, R., Thompson, L. M., Zhu, Y. Z., Church, D. M., Fielder, T. J., Bocian, M., ... Wasmuth, J. J. (1994). Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell*, 78(2), 335–342. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90302-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90302-6).

Shirai, H., Abe, M., Nagaoka, T., & Onomura, T. (1997). Appropriate osteotomy site and number in limb lengthening. *Clin Orthop*, 336:308Y317.

Smith, U. (2015). Abdominal obesity: A marker of ectopic fat accumulation. *Journal of Clinical Investigation*, 125(5), 1790–1792. <https://doi.org/10.1172/JCI81507>

Snijder, M. B., Visser, M., Dekker, J. M., Goodpaster, B. H., Harris, T. B., Kritchevsky, S. B., ... Seidell, J. C. (2005). Low subcutaneous thigh fat is a risk factor for unfavourable glucose and lipid levels, independently of high abdominal fat. The Health ABC Study. *Diabetologia*, 48(2), 301–308.

Sommer, R., Blömeke, J., Dabs, M., Witt, S., Bullinger, M., & Quitmann, J. (2017). An ICF-CY-based approach to assessing self- and observer-reported functioning in young persons with achondroplasia—development of the pilot version of the Achondroplasia Personal Life Experience Scale (APLES). *Disability and Rehabilitation*, 39(24), 2499–2503. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1226969>.

Sommer, R., Bullinger, M., Rohenkohl, A., Quitmann, J., & Brütt, A. L. (2015). Linking a short-stature specific health-related quality of life measure (QoLISSY) to the International Classification of Functioning-Children and Youth (ICF-CY). *Disability and Rehabilitation*, 37(5), 439–446. <https://doi.org/10.3109/09638288.2014.923528>.

Song, M. H., Lee, T. J., Song, J. H., & Song, H. R. (2018). Sustained hip flexion contracture after femoral lengthening in patients with achondroplasia. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 19(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2344-8>

Song, S. H., Kim, S. E., Agashe, M. V., Lee H., Refai, M. A., Park, Y. E., et al. (2012). Growth

disturbance after lengthening of the lower limb and quantitative assessment of physeal closure in skeletally immature patients with achondroplasia. *J Bone Joint Surg Ser B*, 94(B4):556–563. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.94B4.28375>.

Standard, S. C., Herzenberg, J. E., Conway, J. D., Siddiqui, N. A. (2018). *The Art of Limb Alignment*. (7nd ed.) International Center for Limb Lengthening (ICLL): Rubin Institute for Advanced Orthopedics, Sinai Hospital of Baltimore.

Superti-Furga, A., Steinmann, B., Gitzelmann, R., Eich, G., Giedion, A., Bucher, H. U., ... Superti-Furga, A. (1995). A glycine 375-to-cysteine substitution in the transmembrane domain of the fibroblast growth factor receptor-3 in a newborn with achondroplasia. *European Journal of Pediatrics*, 154(3), 215–219. <https://doi.org/10.1007/BF01954274>.

Tang, J., Su, N., Zhou, S., ... Chen, L. (2016). Fibroblast growth factor receptor 3 inhibits osteoarthritis progression in the knee joints of adult mice. *Arthritis Rheumatol*, 68(10):2432-2443.

Tasker, R. C., Dundas, I., Lavery, A., Fletcher, M., Lane, R., & Stocks, J. (1998). Distinct patterns of respiratory difficulty in young children with achondroplasia: A clinical, sleep, and lung function study. *Archives of Disease in Childhood*, 79(2), 99–108.

The European QoLISSY Group. (2013). *Quality of life in short stature youth. The QoLISSY Questionnaire—User’s manual*. Lengerich: Pabst Science Publishers.

Tenconi, R., Khirani, S., Amaddeo, A., Michot, C., Baujat, G., Couloigner, V., ... Fauroux, B. (2017). Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 173(4), 868–878. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38130>.

Tomlinson E, Fu L, John L, Hultgren B, Huang X, Renz M, et al. (2002). Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor-19 display increased metabolic rate and decreased adiposity. *Endocrinology*; 143(5):1741-7. <https://doi.org/10.1210/endo.143.5.8850>.

Trenkwalder, T., Kessler, T., Schunkert, H., & Erdmann, J. (2015). Genetics of coronary artery disease: Short people at risk? *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 13(11), 1169–1172. <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1094377>

Trotter, T. L., & Hall, J. G. (2005). Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics*, 116(3), 771–783. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1440>.

Tunkel, D., Alade, Y., Kerbavaz, R., Smith, B., Rose-Hardison, D., & Hoover-Fong, J. (2012). Hearing loss in skeletal dysplasia patients. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 158 A(7), 1551–1555. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35373>.

Turan, S., Bereket, A., Omar, A., Berber, M., Ozen, A., & Bekiroglu, N. (2005). Upper segment/lower segment ratio and armspan- height differences in healthy Turkish children. *Acta Paediatrica*, 94, 407–413.

Unger, S., Bonafé, L., & Gouze, E. (2017). Current Care and Investigational Therapies in Achondroplasia. *Current Osteoporosis Reports*, 15(2), 53–60. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0347-2>.

Vaidya, S. V., Song, H. R., Lee, S. H., Suh, S. W., Keny, S. M., & Telang, S. S. (2006). Bifocal tibial corrective osteotomy with lengthening in achondroplasia: An analysis of results and complications. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 26(6), 788–793. <https://doi.org/10.1097/01.bpo.0000242429.83866.97>.

Varni, J. W., Seid, M., & Rode, C. A. (1999). The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care*, 37, 126-39.

Velinov, M., Slaugenhaupt, S. A., Stoilov, I., Scott, C. I., Gusella, J. F., & Tsipouras, P. (1994). The gene for achondroplasia maps to the telomeric region of chromosome 4p. *Nature Genetics*, 6(3), 314–317. <https://doi.org/10.1038/ng0394-314>.

Venkatesh, K. P., Modi, H. N., Devmurari, K., Yoon, J. Y., Anupama, B. R., & Song, H. R. (2009). Femoral lengthening in achondroplasia: Magnitude of lengthening in relation to patterns of callus, stiffness of adjacent joints and fracture. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B*, 91(12), 1612–1617. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.91B12.22418>.

Vidrich, A., Buzan, J. M., Ilo, C., Bradley, L., Skaar, K., & Cohn, S. M. (2004). Fibroblast Growth Factor Receptor-3 Is Expressed in Undifferentiated Intestinal Epithelial Cells during Murine Crypt Morphogenesis. *Developmental Dynamics*, 230(1), 114–123. <https://doi.org/10.1002/dvdy.20018>.

Vilarrubias, J. M., Ginebreda, I., Jimeno, E. (1990). Lengthening of the lower limbs and correction of lumbar hyperlordosis in achondroplasia. *Clin Orthop Relat Res*, 250:143-9.

Waller, D. K., Correa, A., Vo, T. M., Wang, Y., Hobbs, C., Langlois, P. H., ... Program, M. (2018). HHS Public Access. 8(18), 2385–2389. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32485>.The.

Waller, D. K., Correa, A., Vo, T. M., Wang, Y., Hobbs, C., Langlois, P. H., Pearson, K., Romitti, P. A., Shaw, G. M., Hecht, J. T. (2008). The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. *Am J Med Genet A* 146A:2385–9.

WHO. (1997). WHO QOL Measuring Quality of Life (pp. 1-13).

WHO. International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva: World Health Organization; 2001.

WHO. International Classification of Functioning, Disability and Health: Children and Youth Version. World Health Organization: Geneva; 2007. p. 9–51.

Wille, N., Badia, X., Bonsel, G., Burstrom, K., Cavrini, G., Devlin, N., et al. (2010). Development of the EQ-5D-Y: A child- friendly version of the EQ-5D. *Quality of Life Research*, 19(6), 875–886.35.

Witt, S., Rohenkohl, A. C., Bullinger, M., Sommer, R., Kahrs, S., Klingebiel, K. H., Klingebiel, R., & Quitmann, J. (2017). Understanding, Assessing and Improving Health-Related Quality of Life of Young People with Achondroplasia- A Collaboration between a Patient Organization and Academic Medicine. *Pediatra Endocrinol Rev*, 15:109-118.

Witt, S., Kolb, B., Bloemeke, J., Mohnike, K., Bullinger, M., & Quitmann, J. (2019). Quality of life of children with achondroplasia and their parents - A German cross-sectional study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1171-9>.

Wynn, J., King, T. M., Gambello, M. J., Waller, D. K., Hecht, J. T. (2007)). Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet A*, 143A(21):2502-2511.

Wrobel, W., Pach, E., & Ben-skowronek, I. (2021). Advantages and Disadvantages of Different Treatment Methods in Achondroplasia : A Review. *Int J Mol Sci*, 25:22(11). doi: 10.3390/ijms22115573.

Yasui, N., Kawabata, H., Kojimoto, H., Ohno, H., Matsuda, S., Araki, N., Shimomura, Y., & Ochi, T. (1997). Lengthening of the lower limbs in patients with achondroplasia and hypochondroplasia. *Clin Orthop Relat Res*, 344:298–306.

Yonko, E. A., Emanuel, J. S., Carter, E. M., & Raggio, C. L. (2020). Quality of life in adults with achondroplasia in the United States. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, (July), 1–7. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62018>.

Yun, A. G., Severino, R., & Reinker, K. (2000) Attempted limb lengthening beyond twenty per-cent of the initial bone length:results and complications. *J Pediatr Orthop*, 20:151–159.

7. ANEXOS.

7.1 Anexo 1. Medicación Restringida.

Actualmente el paciente se encuentra participando en un estudio clínico “*Impacto del alargamiento de miembros inferiores (simultáneo y bilateral de fémur y tibia) y miembros superiores (húmeros) en la funcionalidad, calidad de vida, composición corporal y perfil metabólico en pacientes acondroplásicos*”. Durante su participación se mantiene restringida la siguiente medicación:

- Hormona de crecimiento.
- Corticoesteroides orales o corticoesteroides inhalados durante más de 3 meses.
- Antihipertensiva.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).
- Betabloqueantes.
- Inhibidores de los canales de calcio.
- Anticolinérgicos.
- Agonistas GnRH
- Cualquier medicación que a juicio del investigador pudiera comprometer la seguridad y posibilidad del sujeto de mantener su participación en el estudio.

Si se considerase indicado pautar alguno de dichos fármacos o grupo de fármacos, o necesitase cualquier tipo de información sobre el estudio, por favor póngase en contacto con:

Antonio Leiva Gea

Cirugía Ortopédica y Traumatología

email: antonioleiva7@yahoo.es // antonio.leiva.gea.sspa@juntadeandalucia.es

teléfono: 0034646568789

Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

7.2 Anexo 2. Evaluación del Comité de Evaluación del Comité de Ética.



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga

Dra. Dña. Gloria Luque Fernández, Secretaria del CEI Provincial de Málaga

CERTIFICA:

Que en la sesión de CEI de fecha: 22/03/2018 ha evaluado la propuesta de D/Dña.: Antonio Leiva Gea, referido al Proyecto de Investigación: "Evaluación de la efectividad y resultados en salud de un protocolo estandarizado de cirugía de alargamiento de extremidades en pacientes con Acondroplasia".

Este Comité lo considera ética y metodológicamente correcto.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

Dra. Encarnación Blanco Reina (Farmacología Clínica)	Dr. Benito Soriano Fernández (Médico Familia)
Dr. José C. Fernández García (UGC Endocrinología y Nutrición)	Dra. M ^a Carmen Vela Márquez (Farmacéutica Distrito)
Dr. Andrés Fontalba Navas (UGC Salud Mental)	
D. Alfonso García Guerrero (UGC CS Colonia de Santa Inés)	
Dr. José L. Guerrero Orriach (UGC Anestesia y Reanimación)	
Dr. Ricardo Guijarro Merino (UGC M. Interna)	
Dr. Antonio E. Guzmán Guzmán (UGC Farmacia Hospitalaria)	
Dr. José Leiva Fernández (Médico Familia)	
Dña. Carmen López Gálvez del Postigo (Miembro Lego)	
Dr. Antonio López Téllez (Médico de Familia)	
Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación)	
Dra. M ^a Mercedes Márquez Castilla (Médico Familia)	
Dr. Francisco J. Mérida de la Torre (Laboratorio)	
Dra. Eva Mingot Castellanos (UGC Hematología)	
Dr. Antonio Pérez Rielo (UGC UCI)	
D. Ramón Porras Sánchez (RRHH-Abogado)	
Dra. M ^a Angeles Rosado Souvirón (UGC Farmacia)	
Dra. Leonor Ruíz Sicilia (UGC Salud Mental)	

Lo que firmo en Málaga, a 23 de Marzo de 2018

CONSEJERÍA DE SALUD
Servicio Andaluz de Salud
JUNTA DE ANDALUCÍA
HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA
CEI
PROVINCIAL DE MÁLAGA
C.I.E.-R-3150013-B

Fdo.: Dra. Gloria Luque Fernández
Secretaria del CEI

7.3 Anexo 3. Cuaderno de trabajo PRO para niños y niñas.

Junta de Andalucía

Consejería de Salud y Familias
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA

Unidad ADEE (Acondroplasia y otras Displasias Esqueléticas)
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

Impacto del alargamiento de miembros inferiores (simultáneo y bilateral de fémur y tibia) y miembros superiores (húmeros) en la antropometría, funcionalidad, calidad de vida, composición corporal y perfil metabólico en población acondroplásica infantil y adolescente.

Investigador Principal Antonio Leiva Gea

Subinvestigadores Francisco de Borja Delgado Rufino
Alfonso Queipo de Llano Temboury
Jorge Mariscal Lara
Maximiano Lombardo Torre

Identificación del paciente S _ P _ Iniciales: _ _ _

Fecha de la visita _ _ / _ _ / _ _

Fecha de Nacimiento _ _ / _ _ / _ _

CUADERNO DE TRABAJO para NIÑOS / NIÑAS

Health Related Quality of Life (HrQoL)

Patients Reported Outcomes (PRO)

Calidad de vida y funcionalidad

Gracias por participar en el estudio anteriormente citado.

En dicho cuaderno de trabajo encontrarás inicialmente cinco cuestionarios referentes a tu calidad de vida y funcionalidad (PRO), de cuales solo tendrás que contestar a 4.

1. Anexo 1A: APLES C, versión (35 ítems) para niños.
2. Anexo 1B: QoLISSY C, versión para niños.
3. Anexo 1C: PedsQL. En dicho apartado encontrarás dos cuestionarios, de los cuales sólo tendrás que contestar a uno en función de la edad que tenga. Cuestionario para 8-12 años y 13-18 años.
4. Anexo 1D: EQ-5D - Y, versión para niños.

Estos cuestionarios deben de ser completados por ti mismo, con independencia del médico que te atiende en consulta, aunque si tienes cualquier duda puedes preguntársela al propio médico.

Posteriormente, encontrarás otros dos cuestionarios referentes exclusivamente a tu funcionalidad, los cuales serán contestados junto al médico.

5. Anexo 1E: WeeFIM.
6. Anexo 1F: mGES.

Empezaremos los cuestionarios haciéndote un pregunta de carácter general sobre tu salud.

¿ Cómo calificarías tu salud en general en el día de hoy ? Señala con una x;

Excelente

Muy buena

Buena

Regular

Mala

7.3.1 Anexo 3A. APLES C (Achondroplasia Personal Life Experience Scale), versión (35 ítems) para niños.

APLES C



Hola!

¿Cómo estás? ¿Cómo te sientes?

Esto es lo que queremos averiguar sobre ti a través de este cuestionario. Por eso te invitamos a llenarlo y así ayudarnos. Nuestras preguntas tratan de tu vida en general, tu estatura, tus fortalezas, tus pensamientos y tus dificultades.

- Por favor lee cada pregunta con atención. ¿Cuál es la primera respuesta que se te viene a la mente tras leer la pregunta? Haz una cruz (x) en el círculo debajo de la respuesta que más se parezca a lo que se te ocurrió.
- Nota: ¡Esto no es un examen! En este cuestionario no hay respuestas correctas o incorrectas. ¡Se trata de que nos cuentes cómo te sientes! Lo importante es que respondas a todas las preguntas y que tus cruces (x) se puedan leer claramente.
- Nosotros mismos no sabemos todavía si estas preguntas son comprensibles e importantes para ti y para los otros niños que tienen la misma enfermedad o si deberíamos hacer las preguntas de manera diferente – por eso necesitamos tu ayuda.
- No estás obligado a mostrar este cuestionario a nadie si no lo deseas y este tampoco le será mostrado a nadie que te conozca después que lo entregues.

Así es como se hace:

:Ejemplo:

Si piensas en tu comida favorita:

Me gusta comer helado.

	No estoy de acuerdo en absoluto	Estoy un poco de acuerdo	Estoy de acuerdo	Estoy muy de acuerdo	Estoy totalmente de acuerdo
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

Si a ti te encanta comer helado tu respuesta sería "Estoy totalmente de acuerdo"



Anexo 3A. APLES C (Achondroplasia Personal Life Experience Scale), versión (35 ítems) para niños.**Empezamos por preguntarte sobre lo que tu piensas de ti mismo.**

	No estoy de acuerdo en absoluto	Estoy un poco de acuerdo	Estoy de acuerdo	Estoy muy de acuerdo	Estoy totalmente de acuerdo
1. Me siento bien como soy.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Siempre llamo la atención por mi baja estatura.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Puedo lograr más de lo que los demás piensan que soy capaz .	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Pienso que estoy demasiado gordo/a.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Me las puedo arreglar bien por mi cuenta en mi vida diaria.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Me gusta mi cuerpo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

En esta parte queremos saber más sobre tu familia.

	No estoy de acuerdo en absoluto	Estoy un poco de acuerdo	Estoy de acuerdo	Estoy muy de acuerdo	Estoy totalmente de acuerdo
7. Mi baja estatura es un problema dentro de mi familia.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Mi familia me ayuda con las cosas de la vida diaria.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Por causa de mi baja estatura mis padres creen menos en lo que puedo lograr.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Mis padres me tratan de la manera más normal.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

En esta parte queremos averiguar cómo es para ti estar con tus amigos

	No estoy de acuerdo en absoluto	Estoy un poco de acuerdo	Estoy de acuerdo	Estoy muy de acuerdo	Estoy totalmente de acuerdo
11. Mis amigos piensan que mi baja estatura no tiene nada extraño.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Mis amigos me tratan como a los demás.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. Mis amigos son considerados conmigo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. Mis amigos me ayudan.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. Mis amigos me defienden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. Mis amigos me protegen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. Para mis amigos mi estatura y apariencia son de lo mas normales.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anexo 3A. APLES C (Achondroplasia Personal Life Experience Scale), versión (35 ítems) para niños.

En estas preguntas se trata de tu tiempo libre.

	No estoy de acuerdo en absoluto	Estoy un poco de acuerdo	Estoy de acuerdo	Estoy muy de acuerdo	Estoy totalmente de acuerdo
18. Soy capaz de practicar los deportes que deseo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. En mi tiempo libre puedo realizar las actividades que me gustan.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. Encuentro ropa que me gusta para vestirme.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21. Hacer compras es difícil para mi (por ej. porque no alcanzo las cosas en las estanterías).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22. Paso demasiado tiempo con el médico/terapeuta.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Cómo es para ti estar en el jardín de infancia o en la escuela?

	No estoy de acuerdo en absoluto	Estoy un poco de acuerdo	Estoy de acuerdo	Estoy muy de acuerdo	Estoy totalmente de acuerdo
23. Los otros niños en el jardín de infancia/escuela me ayudan.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24. En el jardín de infancia/escuela me tratan con consideración.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25. Me siento apoyado por mis profesores.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Ahora nos gustaría saber cómo son las reacciones de otras personas con respecto a ti. (por ej. desconocidos en la calle).

	No estoy de acuerdo en absoluto	Estoy un poco de acuerdo	Estoy de acuerdo	Estoy muy de acuerdo	Estoy totalmente de acuerdo
26. Las personas desconocidas me tratan de la misma forma que a los otros niños de mi edad.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
27. Las personas desconocidas se ríen o se burlan de mi.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28. Me atrevo a pedirle ayuda a desconocidos cuando la necesito.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
29. Me molesta cuando llamo la atención debido a mi apariencia.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anexo 3A. APLES C (Achondroplasia Personal Life Experience Scale), versión (35 ítems) para niños.

Las preguntas se refieren a tu cuerpo...		No estoy de acuerdo en absoluto	Estoy un poco de acuerdo	Estoy de acuerdo	Estoy muy de acuerdo	Estoy totalmente de acuerdo
30.	La forma y la longitud (el largo) de mis piernas me causa problemas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
31.	A mi se me hace difícil moverme a largas distancias.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
32.	La forma y la longitud de mis brazos me causa problemas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
33.	Padezco problemas corporales (por.ej. se me duermen las piernas).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
34.	Me parece que mi cabeza es muy grande.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
35.	Me gusta mi cara.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si hay algo mas que desees decirnos, aquí tienes espacio para es



¡Muchas gracias!



© Aples –Draft instrument developed by the „Quality of Life“ working group
At the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf

7.3.2 Anexo 3B. QoLISSY C (Quality of Life In Short Stature Youth), versión para niños.



Fecha: _____ Apellidos: _____

Fecha de nacimiento: _____ Nombre: _____ ID: _____

¡Hola!

Estamos interesados en saber lo que los niños/as y los adolescentes sienten y te invitamos a ayudarnos en esta tarea. Las preguntas se refieren a tu vida en general, tu estatura y tus puntos fuertes y débiles.

- Por favor, responde a las siguientes preguntas. No hay respuestas correctas o incorrectas: lo más importante es que nos digas CÓMO TE SIENTES. Es importante que respondas a TODAS las preguntas y que marques las respuestas con claridad.
- Piensa en la última semana cuando marques tu respuesta. Si alguna pregunta es difícil de contestar intenta marcar la respuesta que más se acerque a lo que piensas. Si quieres, puedes poner una nota al final del cuestionario.
- No tendrás que enseñar tus respuestas a nadie más que a nosotros. Nadie que te conozca podrá ver el cuestionario después de que lo completes. No guardaremos tu nombre junto con el cuestionario.
- Si tienes alguna dificultad o alguna duda puedes escribirlo en la última página.

Así es cómo funciona:

Por favor, lee cada pregunta cuidadosamente. ¿Cuál de las respuestas es la primera en la que piensas? Escoge la casilla que corresponda y márcala con una X.

Algunas veces nos interesará saber **CON QUÉ INTENSIDAD** piensas o sientes algo y otras veces **CON QUÉ FRECUENCIA** piensas o sientes alguna cosa. Cuando pienses en tu respuesta hazlo pensando en la última semana, es decir, en los últimos 7 días.

Ejemplo:

Pensando en la última semana:					
He tenido ganas de comer pizza	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderada- mente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input checked="" type="radio"/>

Si has tenido muchísimas ganas de comer pizza, deberás marcar la casilla donde pone "Muchísimo/siempre".



Anexo 3B. QoLISSY C (Quality of Life In Short Stature Youth), versión para niños.



Empezaremos con algunos problemas que podrías tener por tu estatura.

1.1	Mi estatura me impide hacer cosas que hacen otros chicos/as de mi edad	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
1.2	Debido a mi estatura tengo problemas cada día	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
1.3	Debido a mi estatura tengo más problemas para alcanzar las cosas que otros chicos/as de mi edad	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
1.4	Debido a mi estatura dependo de los demás	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
1.5	Cuando hablo con chicos/as de mi edad, tengo que mirar hacia arriba	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
1.6	Me molesta que otros chicos/as de mi edad puedan subir a algunas atracciones y yo no	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>

En esta parte queremos saber cómo te encuentras en compañía de otras personas (por ejemplo: tu familia, amigos, profesores, desconocidos).

2.1	Me molesta que en la escuela me pregunten sobre mi estatura	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
2.2	Me siento bajito/a cuando estoy con otros chicos/as de mi edad	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
2.3	Las demás personas creen que soy más joven de lo que soy en realidad	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
2.4	Debido a mi estatura se ríen de mí y me insultan	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
2.5	Me tratan diferente que a los demás por culpa de mi estatura	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
2.6	Los demás sólo se fijan en mi estatura	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
2.7	Debido a mi estatura tengo problemas para encontrar la ropa que me gusta	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
2.8	Es duro que no te incluyan en ciertas actividades por culpa de la estatura	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>

Anexo 3B. QoLISSY C (Quality of Life In Short Stature Youth), versión para niños.

Esta parte es sobre tus emociones y cómo te sientes con tu estatura.						
3.1	Debido a mi estatura me siento diferente a los/las demás chicos/as de mi edad	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
3.2	Estoy harto/a de oír comentarios sobre mi estatura	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
3.3	Debido a mi estatura soy más tímido/a	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
3.4	Estoy contento/a con mi estatura	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
3.5	Estoy inseguro/a debido a mi estatura	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
3.6	Estoy triste debido a mi estatura	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
3.7	A pesar de mi estatura, estoy bien conmigo mismo/a	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
3.8	Mi estatura me molesta	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>



Anexo 3B. QoLISSY C (Quality of Life In Short Stature Youth), versión para niños.

A veces las cosas pueden no ser fáciles. Por favor, explica lo que haces o dices para sentirte mejor.						
4.1	Me digo a mi mismo/a que está bien ser bajito/a	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
4.2	Intento acostumbrarme a mi estatura	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
4.3	Si los demás se burlan de mí, sé defenderme	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
4.4	Si los demás se burlan de mí, mis amigos/as me defienden	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
4.5	Si los demás se burlan de mí, intento hablar con ellos/as	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
4.6	Cuando me siento mal por mi estatura, paso algún tiempo con mis amigos/as	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
4.7	Cuando me siento mal por mi estatura, pienso en algo que me guste	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
4.8	Cuando me siento mal por mi estatura, intento pensar en cosas en las que soy bueno/a	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
4.9	Cuando me siento mal por mi estatura, hablo de ello con mi familia y con los amigos/as	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
4.10	Cuando me siento mal por mi estatura, intento olvidarlo	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>

¿Que piensas en general sobre la estatura?						
5.1	Creo que si fuera más alto/a sería más feliz	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
5.2	Creo que las personas altas gustan más	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
5.3	Creo que es importante ser alto/a	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
5.4	Creo que ser alto/a ayuda en la vida	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>

Anexo 3B. QoLISSY C (Quality of Life In Short Stature Youth), versión para niños.

Por favor, contesta a las siguientes preguntas únicamente si recibes o has recibido tratamiento con la hormona del crecimiento.						
6.1	Gracias a mi tratamiento tengo más energía	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.2	Mis amigos/as entienden que necesito el tratamiento	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.3	Me siento bien gracias a mi tratamiento	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.4	El tratamiento realmente me ayuda a crecer	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.5	Ponerse inyecciones cada día es molesto	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.6	Las inyecciones son dolorosas	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.7	Gracias al tratamiento estoy más fuerte físicamente	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.8	Gracias al tratamiento estoy más contento/a conmigo mismo/a	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.9	Gracias al tratamiento puedo participar en actividades con mis amigos/as	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.10	Gracias al tratamiento puedo concentrarme mejor	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.11	Gracias al tratamiento me es más fácil alcanzar las cosas	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.12	Gracias al tratamiento soy mejor haciendo deporte	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.13	Gracias al tratamiento puedo llevar la ropa que me gusta	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.14	Estoy más cómodo/a en presencia de los demás	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>



Anexo 3B. QoLISSY C (Quality of Life In Short Stature Youth), versión para niños.



Si lo deseas, puedes utilizar este espacio para escribir tus comentarios:



¡Muchas gracias!



7.3.3 Anexo 3C. PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory™), versión para niños de 8 a 12 años y 13 a 18 años.

Anexo 3C. PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory™), versión para niños de 8 a 12 años.

N.º de identificación: _____
Fecha: _____

PedsQL™

Cuestionario de calidad de vida pediátrica

Version 4.0 – Spanish (Spain)

CUESTIONARIO para NIÑOS (8-12 años)

INSTRUCCIONES

En la página siguiente hay una lista de cosas que pueden resultar un problema para ti.

Dinos **hasta qué punto** estas cosas han sido **un problema** para ti durante el **ÚLTIMO MES** marcando con un círculo:

- 0** si **nunca** es un problema
- 1** si **casi nunca** es un problema
- 2** si **a veces** es un problema
- 3** si **a menudo** es un problema
- 4** si **casi siempre** es un problema

En este cuestionario no existen respuestas correctas o incorrectas.
Consúltanos si no entiendes alguna pregunta.

Anexo 3C. PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory™), versión para niños de 8 a 12 años.

PedsQL 2

Dinos hasta qué punto en el **ÚLTIMO MES** estas cosas han sido un **problema** para ti...

MI SALUD Y ACTIVIDADES (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Me cuesta caminar más de 100 metros	0	1	2	3	4
2. Me cuesta correr	0	1	2	3	4
3. Me cuesta participar en actividades deportivas o hacer ejercicio	0	1	2	3	4
4. Me cuesta levantar objetos pesados	0	1	2	3	4
5. Me cuesta ducharme o bañarme solo/a	0	1	2	3	4
6. Me cuesta ayudar en casa	0	1	2	3	4
7. Tengo dolor	0	1	2	3	4
8. Me siento cansado/a	0	1	2	3	4

MIS SENTIMIENTOS (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Tengo miedo	0	1	2	3	4
2. Me siento triste	0	1	2	3	4
3. Me enfado	0	1	2	3	4
4. Tengo dificultad para dormir	0	1	2	3	4
5. Me preocupa lo que me pueda pasar	0	1	2	3	4

MIS RELACIONES CON LOS DEMÁS (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Tengo dificultad para relacionarme con otros niños	0	1	2	3	4
2. Los otros niños no quieren ser mis amigos	0	1	2	3	4
3. Los otros niños se burlan de mí	0	1	2	3	4
4. No puedo hacer las mismas cosas que los otros niños de mi edad	0	1	2	3	4
5. Me cuesta seguir el ritmo cuando juego con otros niños	0	1	2	3	4

ACTIVIDADES ESCOLARES (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Me cuesta prestar atención en clase	0	1	2	3	4
2. Me olvido cosas	0	1	2	3	4
3. Tengo dificultad para acabar todas las tareas del colegio	0	1	2	3	4
4. Falto a clase porque no me encuentro bien	0	1	2	3	4
5. Falto a clase por tener que ir al médico o al hospital	0	1	2	3	4

Anexo 3C. PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory™), versión para niños de 13 a 18 años.

N.º de identificación: _____
Fecha: _____

PedsQL™

Cuestionario de calidad de vida pediátrica

Version 4.0 – Spanish (Spain)

CUESTIONARIO para ADOLESCENTES (13-18 años)

INSTRUCCIONES

En la página siguiente hay una lista de cosas que pueden resultar un problema para ti.

Dinos **hasta qué punto** estas cosas han sido **un problema** para ti durante el **ÚLTIMO MES** marcando con un círculo:

- 0 si **nunca** es un problema
- 1 si **casi nunca** es un problema
- 2 si **a veces** es un problema
- 3 si **a menudo** es un problema
- 4 si **casi siempre** es un problema

En este cuestionario no existen respuestas correctas o incorrectas.
Consúltanos si no entiendes alguna pregunta.

Anexo 3C. PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory™), versión para niños de 13 a 18 años.

PedsQL 2

Dinos hasta qué punto en el **ÚLTIMO MES** estas cosas han sido un **problema** para ti...

MI SALUD Y ACTIVIDADES (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Me cuesta caminar más de una manzana	0	1	2	3	4
2. Me cuesta correr	0	1	2	3	4
3. Me cuesta participar en actividades deportivas o hacer ejercicio	0	1	2	3	4
4. Me cuesta levantar objetos pesados	0	1	2	3	4
5. Me cuesta ducharme o bañarme solo/a	0	1	2	3	4
6. Me cuesta ayudar en casa	0	1	2	3	4
7. Tengo dolor	0	1	2	3	4
8. Me siento cansado/a	0	1	2	3	4

MIS SENTIMIENTOS (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Tengo miedo	0	1	2	3	4
2. Me siento triste	0	1	2	3	4
3. Me enfado	0	1	2	3	4
4. Tengo dificultad para dormir	0	1	2	3	4
5. Me preocupa lo que me pueda pasar	0	1	2	3	4

MIS RELACIONES CON LOS DEMÁS (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Tengo dificultad para relacionarme con otros chicos	0	1	2	3	4
2. Los otros chicos no quieren ser mis amigos	0	1	2	3	4
3. Los otros chicos se burlan de mí	0	1	2	3	4
4. No puedo hacer las mismas cosas que los otros chicos de mi edad	0	1	2	3	4
5. Me cuesta seguir el ritmo de mis compañeros	0	1	2	3	4

ACTIVIDADES ESCOLARES (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Me cuesta prestar atención en clase	0	1	2	3	4
2. Me olvido cosas	0	1	2	3	4
3. Tengo dificultad para acabar todas las tareas del colegio	0	1	2	3	4
4. Falto a clase porque no me encuentro bien	0	1	2	3	4
5. Falto a clase por tener que ir al médico o al hospital	0	1	2	3	4

7.3.4 Anexo 3D. EQ-5D-Y modificado para población pediátrica y adolescente.

EQ-5D-Y

Describe tu salud HOY

Debajo de cada enunciado, marca la CASILLA que describe mejor cómo te encuentras HOY.

Moverse (*Al caminar*)

No tengo problemas para caminar

Tengo algunos problemas para caminar

Tengo muchos problemas para caminar

Cuidar de mí mismo/a

No tengo problemas para lavarme o vestirme solo/a

Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme solo/a

Tengo muchos problemas para lavarme o vestirme solo/a

Hacer actividades habituales (*Ej. Ir al colegio, hacer deporte, jugar, hacer actividades con la familia o los amigos...*)

No tengo problemas para hacer mis actividades habituales

Tengo algunos problemas para hacer mis actividades habituales

Tengo muchos problemas para hacer mis actividades habituales

Tener dolor o sentirse mal

No tengo dolor ni me siento mal

Tengo algo de dolor o me siento mal

Tengo mucho dolor o me siento muy mal

Sentirse preocupado/a, triste o infeliz

No me siento preocupado/a, triste o infeliz

Me siento un poco preocupado/a, triste o infeliz

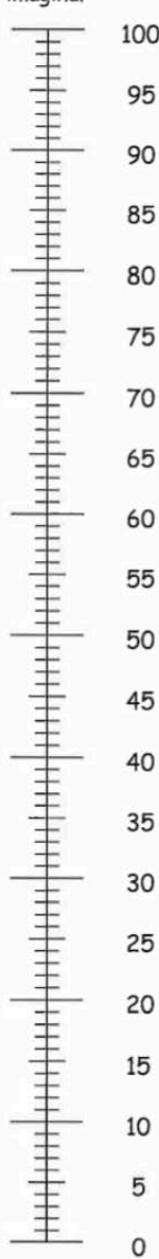
Me siento muy preocupado/a, triste o infeliz

Anexo 3D. EQ-5D-Y modificado para población pediátrica y adolescente.

¿Cómo de buena es tu salud HOY?

- Nos gustaría conocer lo buena o mala que es tu salud HOY.
- La línea está numerada de 0 a 100.
- 100 representa la mejor salud que te puedas imaginar.
0 representa la peor salud que te puedas imaginar.
- Por favor, marca con una X en la línea lo buena o mala que es tu salud HOY.

La mejor salud que te puedas imaginar



La peor salud que te puedas imaginar

3

Spain (Spanish) © 2008 EuroQol Group EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

7.3.5 Anexo 3E. WeeFIM (Functional Independence Measure for Children).

N I V E L E S	7 Independencia total (de manera oportuna y segura) 6 Independencia modificada (dispositivo)	SIN AYUDANTE
	Dependencia modificada 5 Supervisión (sujeto = 100 %) 4 Ayuda mínima (sujeto = 75 %+) 3 Ayuda moderada (sujeto = 50 %+) Dependencia total 2 Ayuda máxima (sujeto = 25 %+) 1 Ayuda total (sujeto = menos del 25 %)	CON AYUDANTE

	Puntuación	Objetivo	Comentarios
Cuidados personales			
1. Comer	_____	_____	_____
2. Asearse	_____	_____	_____
3. Bañarse/ducharse	_____	_____	_____
4. Vestirse: Parte superior del cuerpo	_____	_____	_____
5. Vestirse: Parte inferior del cuerpo	_____	_____	_____
6. Usar el retrete	_____	_____	_____
7. Continencia urinaria	_____	_____	_____
8. Continencia fecal	_____	_____	_____
Puntuación subtotal de los cuidados personales			
Movilidad			
9. En la cama, silla, silla de ruedas	_____	_____	_____
10. En el retrete	_____	_____	_____
11. En la bañera, ducha	_____	_____	_____
12. Caminando, en silla de ruedas	_____	_____	_____
Modo (rodee uno):	A (Anda) • S (Silla de ruedas) • G (Gatea) • C (Combinación)		
13. En las escaleras	_____	_____	_____
Puntuación subtotal de movilidad			
Puntuación subtotal motora			
Cognición			
14. Comprensión	_____	_____	_____
Modo (rodee uno):	A (Auditiva) • V (Visual) • B (Ambas)		
15. Expresión	_____	_____	_____
Modo (rodee uno):	V (Vocal) • N (No vocal) • B (Ambas)		
16. Interacción social	_____	_____	_____
17. Resolución de problemas	_____	_____	_____
18. Memoria	_____	_____	_____
Puntuación subtotal cognitiva			
Puntuación total de WeeFIM®			

Atención: No deje nada en blanco. Introduzca 1 si el paciente no puede evaluarse debido al riesgo.

Firma del evaluador: _____ Fecha: _____

WeeFIM and WeeFIM II are trademarks of Uniform Data System for Medical Rehabilitation, a division of UB Foundation Activities, Inc. (UDSMR). The WeeFIM items and rating levels contained herein are owned and copyrighted by UDSMR and reprinted with permission.

7.3.6 Anexo 3F. mGES (modified Gait Efficacy Scale).

Appendix.

The Modified Gait Efficacy Scale (mGES)

1. How much confidence do you have that you would be able to safely walk on a level surface such as a hardwood floor?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

No Confidence Complete Confidence

2. How much confidence do you have that you would be able to safely walk on grass?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

No Confidence Complete Confidence

3. How much confidence do you have that you would be able to safely walk over an obstacle in your path?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

No Confidence Complete Confidence

4. How much confidence do you have that you would be able to safely step down from a curb?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

No Confidence Complete Confidence

5. How much confidence do you have that you would be able to safely step up onto a curb?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

No Confidence Complete Confidence

6. How much confidence do you have that you would be able to safely walk up stairs if you are holding on to a railing?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

No Confidence Complete Confidence

7. How much confidence do you have that you would be able to safely walk down stairs if you are holding on to a railing?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

No Confidence Complete Confidence

8. How much confidence do you have that you would be able to safely walk up stairs if you are NOT holding on to a railing?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

No Confidence Complete Confidence

(Continued)

The Modified Gait Efficacy Scale

Appendix.

Continued

9. How much confidence do you have that you would be able to safely walk down stairs if you are NOT holding on to a railing?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

No Confidence Complete Confidence

10. How much confidence do you have that you would be able to safely walk a long distance such as ½ mile?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

No Confidence Complete Confidence

7.4 Anexo 4. Cuaderno de trabajo PRO para padres y madres.

Unidad ADEE (Acondroplasia y otras Displasias Esqueléticas)
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

Impacto del alargamiento de miembros inferiores (simultáneo y bilateral de fémur y tibia) y miembros superiores (húmeros) en la antropometría, funcionalidad, calidad de vida, composición corporal y perfil metabólico en población acondroplásica infantil y adolescente.

Investigador Principal	Antonio Leiva Gea
Subinvestigadores	Francisco de Borja Delgado Rufino Alfonso Queipo de Llano Temboury Jorge Mariscal Lara Maximiano Lombardo Torre

Identificación del paciente S _ P _ Iniciales: _ _ _

Fecha de la visita __ / __ / __

Fecha de Nacimiento __ / __ / __

CUADERNO DE TRABAJO para PADRES / MADRES

Health Related Quality of Life (HrQoL)

Patients Reported Outcomes (PRO)

Calidad de vida y funcionalidad

Gracias por participar en el estudio anteriormente citado.

En dicho cuaderno de trabajo encontrará cinco cuestionarios referentes a la calidad de vida y funcionalidad (PRO, Patients Reported Outcomes) de su hijo/a, de los cuales solo tendrá que contestar a 4.

1. Anexo 1A: APLES P, versión (35 ítems) para padres.
2. Anexo 1B: QoLISSY C, versión para padres.
3. Anexo 1C: PedsQL. En dicho apartado encontrará dos cuestionarios, de los cuales sólo tendrá que contestar a uno en función de la edad que tenga su hijo/a. Cuestionario para 8-12 años y 13-18 años.
4. Anexo 1D: EQ-5D - Y, versión para padres.

Estos cuestionarios deben de ser completados por usted mismo, con independencia del médico que le atiende en consulta, aunque si tiene cualquier duda puede preguntársela al propio médico.

Empezaremos los cuestionarios haciéndole un pregunta de carácter general sobre la salud de su hijo.

¿ Cómo calificaría la salud de su hijo/a en general en el día de hoy ? Señale con una x;

Excelente

Muy buena

Buena

Regular

Mala

7.4.1 Anexo 4A. APLES P (Achondroplasia Personal Life Experience Scale), versión (35 ítems) para padres.

APLES P

Queridos padres y madres,

¿Cómo está su hijo/a? ¿Cómo se siente?

Quisieramos conocer su punto de vista al respecto. Y por esto invitamos a usted a llenar este cuestionario y de esta forma ayudarnos. Nuestras preguntas se refieren a la vida de su hijo en general, su estatura, sus fortalezas, sus pensamientos y sus dificultades.

- Por favor lea usted cada pregunta cuidadosamente. ¿Cuál es la primera respuesta que se le viene a la mente tras leer la pregunta? Elija la respuesta más cercana y haga por favor una cruz (x) en el círculo debajo de esta.
- En este cuestionario no hay respuestas correctas o equivocadas. Se trata de que nos comunique su opinión sobre la situación de su niño/a. Lo importante es que usted responda todas las preguntas y las marque claramente.

Así es como se hace:

:Ejemplo:

Si usted piensa en la comida favorita de su hijo/a...

A mi hijo/a le gusta comer helado.	No estoy de acuerdo en absoluto <input type="radio"/>	Estoy un poco de acuerdo <input type="radio"/>	Estoy de acuerdo <input type="radio"/>	Estoy muy de acuerdo <input type="radio"/>	Estoy totalmente de acuerdo <input checked="" type="radio"/>
---	---	--	--	--	--

Si a su hijo/a le encanta comer helado su respuesta sería "Estoy totalmente de acuerdo".

Anexo 4A. APLES P (Achondroplasia Personal Life Experience Scale), versión (35 ítems) para padres.

Deseamos comenzar preguntándole cómo es que su hijo/a se siente y piensa sobre si mismo.

		No estoy de acuerdo en absoluto	Estoy un poco de acuerdo	Estoy de acuerdo	Estoy muy de acuerdo	Estoy totalmente de acuerdo
1.	Mi hijo/a se siente bien consigo mismo/a tal como es.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.	Mi hijo/a siempre llama la atención por su baja estatura.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3.	Mi hijo/a puede lograr más de lo que los demás piensan que es capaz.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.	Mi hijo/a piensa que está demasiado gordo/a.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5.	Mi hijo/a se las puede arreglar bien por su cuenta en su vida diaria.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6.	A mi hijo/a le gusta su cuerpo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

En esta parte queremos averiguar más sobre su familia.

		No estoy de acuerdo en absoluto	Estoy un poco de acuerdo	Estoy de acuerdo	Estoy muy de acuerdo	Estoy totalmente de acuerdo
7.	La baja estatura de mi hijo/a es un problema dentro de nuestra familia.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8.	Nuestra familia le ayuda a mi hijo/a con las cosas de la vida diaria.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9.	Por causa de la baja estatura de mi hijo/a confiamos menos en lo que él/ella puede lograr.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10.	Nosotros tratamos a nuestro/a hijo/a de la manera más normal.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

En esta parte queremos averiguar cómo es para su hijo/a cuando el/ella está con sus amigos.

		No estoy de acuerdo en absoluto	Estoy un poco de acuerdo	Estoy de acuerdo	Estoy muy de acuerdo	Estoy totalmente de acuerdo
11.	Los amigos de mi hijo/a piensan que su baja estatura no tiene nada extraño.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12.	Los amigos de mi hijo/a no lo/la tratan de manera diferente que a otros niños/as.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13.	Los amigos de mi hijo/a lo/la apoyan.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14.	Los amigos de mi hijo/a lo/la ayudan.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15.	Los amigos de mi hijo/a lo/la defienden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16.	Los amigos de mi hijo/a lo/la protegen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17.	Para los amigos de mi hijo/a su estatura y apariencia son de lo más normales.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anexo 4A. APLES P (Achondroplasia Personal Life Experience Scale), versión (35 ítems) para padres.

Las siguientes preguntas se refieren al tiempo libre de su hijo/a.

		No estoy de acuerdo en absoluto	Estoy un poco de acuerdo	Estoy de acuerdo	Estoy muy de acuerdo	Estoy totalmente de acuerdo
18.	Mi hijo/a es capaz de practicar los deportes que desea.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19.	Mi hijo/a puede realizar en su tiempo libre las actividades que le gustan.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20.	Mi hijo/a encuentra ropa que le gusta para vestirse.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21.	Hacer compras es difícil para mi hijo/a (por ej. porque no alcanza las cosas en las estanterías).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22.	Mi hijo/a pasa demasiado tiempo con el médico/terapeuta.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Cómo es para su hijo/a estar en el jardín de infancia o en la escuela?

		No estoy de acuerdo en absoluto	Estoy un poco de acuerdo	Estoy de acuerdo	Estoy muy de acuerdo	Estoy totalmente de acuerdo
23.	Los otros niños en el jardín de infancia/escuela ayudan a mi hijo/a.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24.	En el jardín de infancia/escuela mi hijo/a es tratado/a con consideración.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25.	Los profesores apoyan a mi hijo/a.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Ahora nos gustaría saber cómo son las reacciones de otras personas con respecto a su hijo/a. (por ej. desconocidos en la calle).

		No estoy de acuerdo en absoluto	Estoy un poco de acuerdo	Estoy de acuerdo	Estoy muy de acuerdo	Estoy totalmente de acuerdo
26.	Las personas desconocidas tratan a mi hijo/a de la misma forma que a los otros niños de su edad.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
27.	Las personas desconocidas se ríen o se burlan de mi hijo/a.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28.	Mi hijo/a encuentra ropa que le gusta para vestirse.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
29.	A mi hijo/ le molesta cuando llama la atención debido a su apariencia.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anexo 4A. APLES P (Achondroplasia Personal Life Experience Scale), versión (35 ítems) para padres.

Estas son preguntas respecto a tu cuerpo...		No estoy de acuerdo en absoluto	Estoy un poco de acuerdo	Estoy de acuerdo	Estoy muy de acuerdo	Estoy totalmente de acuerdo
30.	La forma y la longitud de las piernas de mi hijo/a le causa problemas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
31.	A mi hijo/a se le hace difícil moverse a largas distancias.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
32.	La forma y la longitud de los brazos de mi hijo/a le causa problemas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
33.	Mi hijo/a padece de problemas corporales (por.ej. se le duermen las piernas).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
34.	A mi hijo/a le parece que su cabeza es muy grande.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
35.	A mi hijo/a le gusta su cara.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si desea hacer algún comentario, escríbalo aquí por favor:

¡Muchas gracias por su ayuda!

7.4.2 Anexo 4B. QoLISSY P (Quality of Life In Short Stature Youth), versión para padres.



Fecha: _____ Nombre: _____

Nombre completo de su hijo/a: _____ ID: _____

Estimados padres:

Nos gustaría invitarle a ayudarnos a comprender cómo se siente su hijo/a en relación a su estatura.

- Por favor, conteste a las siguientes preguntas. No existen respuestas correctas o incorrectas. Es importante que conteste a TODAS las preguntas y que marque su respuesta claramente.
- Piense en la última semana cuando marque su respuesta. Si alguna pregunta es difícil de contestar intente marcar la respuesta que más se acerque a lo que piensa. Si quiere, puede poner una nota al final del cuestionario.
- Si tiene alguna dificultad o alguna duda puede escribirlo en la última página.

Así es cómo funciona:

Por favor, lea cada pregunta cuidadosamente. ¿Cuál de las respuestas es la primera en la que piensa? Escoja la casilla que corresponda y márkela con una X como en el ejemplo de abajo.

Algunas veces nos interesará saber **CON QUÉ INTENSIDAD** su hijo/a piensa o siente algo y otras veces **CON QUÉ FRECUENCIA** piensa o siente alguna cosa. Cuando piense en su respuesta hágalo pensando en las experiencias de su hijo/a durante la última semana.

Ejemplo:

Pensando en la última semana:					
Mi hijo/a ha tenido muchas ganas de comer pizza	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input checked="" type="radio"/>

Si su hijo/a ha tenido muchísimas ganas de comer pizza deberá marcar la casilla donde pone "Muchísimo/siempre".

Si cree que es imposible contestar a alguna de las preguntas, puede dejarla en blanco y pasar a la siguiente. De todas formas, intente responder a todas las preguntas posibles.



Anexo 4B. QoLISSY P (Quality of Life In Short Stature Youth), versión para padres.



El siguiente apartado trata sobre posibles restricciones que su hijo/a puede experimentar debido a su estatura:

1.1	La estatura de mi hijo/a le impide hacer cosas que hacen otros chicos/as de su edad.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadament e/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
1.2	Debido a su estatura, mi hijo/a tiene problemas cada día.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadament e/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
1.3	Debido a su estatura, mi hijo/a tiene más problemas que los/las demás para alcanzar las cosas.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadament e/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
1.4	Debido a su estatura, mi hijo/a depende de los demás.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadament e/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
1.5	Cuando habla con chicos/as de su edad, la mayoría de veces tiene que mirar hacia arriba.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadament e/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
1.6	Le molesta que otros chicos/as de su edad puedan subir a algunas atracciones y él/ella no pueda.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadament e/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>

En esta parte queremos saber cómo se encuentra su hijo/a en compañía de otras personas (por ejemplo, su familia, amigos, profesores, desconocidos).

2.1	Le molesta que en la escuela le pregunten sobre su estatura.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadament e/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
2.2	Se siente bajito/a cuando está con otros chicos/as de su edad.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadament e/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
2.3	Las demás personas creen que es más joven de lo que es en realidad.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadament e/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
2.4	Debido a su estatura se ríen de él/ella y le insultan.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadament e/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
2.5	Lo/la tratan diferente que a los demás por culpa de su estatura.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadament e/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
2.6	Los demás sólo se fijan en su estatura.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadament e/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
2.7	Debido a su estatura tiene problemas para encontrar la ropa que le gusta.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadament e/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
2.8	Es duro que no lo/la incluyan en ciertas actividades por culpa de la estatura.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadament e/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>

Anexo 4B. QoLISSY P (Quality of Life In Short Stature Youth), versión para padres.

Esta parte es sobre los sentimientos y emociones de su hijo/a.						
3.1	Debido a su estatura mi hijo/a se siente diferente a otros chicos/as de su edad.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadament e/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
3.2	Está harto/a de oír comentarios sobre su estatura.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadament e/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
3.3	Debido a su estatura es más tímido/a.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadament e/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
3.4	Está contento/a con su estatura.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadament e/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
3.5	Está inseguro/a debido a su estatura.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadament e/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
3.6	Está triste debido a su estatura.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadament e/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
3.7	A pesar de su estatura, está bien consigo mismo/a.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadament e/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
3.8	Su estatura le molesta.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadament e/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>



Anexo 4B. QoLISSY P (Quality of Life In Short Stature Youth), versión para padres.

Nos gustaría saber cómo su hijo/a afronta diferentes aspectos relacionados con la estatura.						
4.1	Mi hijo/a se dice a sí mismo/a que está bien ser bajito/a.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
4.2	Mi hijo/a intenta acostumbrarse a su estatura.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
4.3	Si los demás se burlan de él/ella, sabe defenderse.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
4.4	Si los demás se burlan de él/ella, sus amigos le/la defienden.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
4.5	Si los demás se burlan de él/ella, intenta hablar con ellos.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
4.6	Cuando se siente mal por su estatura, pasa algún tiempo con sus amigos/as.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
4.7	Cuando se siente mal por su estatura, piensa en algo que le guste.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
4.8	Cuando se siente mal por su estatura, intenta pensar en cosas en las que es bueno/a.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
4.9	Cuando se siente mal por su estatura, habla de ello con la familia y con los amigos.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
4.10	Cuando se siente mal por su estatura, intenta olvidarlo.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>

¿Qué piensa su hijo/a en general sobre su estatura?						
5.1	Cree que si fuera más alto/a sería más feliz.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
5.2	Cree que las personas altas gustan más.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
5.3	Cree que es importante ser alto/a.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
5.4	Cree que ser alto/a ayuda en la vida.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadamente/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>

Anexo 4B. QoLISSY P (Quality of Life In Short Stature Youth), versión para padres.

Si su hijo está siendo o ha sido tratado con la hormona del crecimiento, por favor responda a las siguientes preguntas. (En caso contrario pase al siguiente apartado)

6.1	Gracias al tratamiento mi hijo/a está más fuerte y tiene más energía.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.2	Sus amigos/as entienden que necesita el tratamiento.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.3	Se siente bien gracias a su tratamiento.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.4	El tratamiento realmente le ayuda a crecer.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.5	Ponerse inyecciones cada día es molesto para mi hijo/a.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.6	Las inyecciones son dolorosas para mi hijo/a.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.7	Gracias al tratamiento está más fuerte físicamente.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.8	Gracias al tratamiento mi hijo/a está más contento/a con él/ella mismo/a.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.9	Gracias al tratamiento puede participar en actividades con sus amigos/as.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.10	Gracias al tratamiento puede concentrarse mejor.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.11	Gracias al tratamiento le es más fácil alcanzar cosas.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.12	Gracias al tratamiento es mejor haciendo deporte.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.13	Gracias al tratamiento puede llevar la ropa que le gusta.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
6.14	Gracias al tratamiento está más cómodo/a en presencia de los demás.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>



Anexo 4B. QoLISSY P (Quality of Life In Short Stature Youth), versión para padres.

En este apartado nos gustaría saber que piensa su hijo/a sobre el futuro.

7.1	Le preocupa lo que dirá la gente de su estatura en el futuro.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
7.2	Le preocupa que cuando sea mayor pueda tener problemas para conseguir ciertos trabajos por culpa de su estatura.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
7.3	Le preocupa que cuando sea mayor pueda tener problemas para encontrar pareja por culpa de su estatura.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
7.4	Le preocupa que cuando sea mayor pueda tener problemas para encajar con los demás por culpa de su estatura.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
7.5	Le preocupa no crecer lo suficiente.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>

Esta parte es sobre cómo diversos aspectos de la estatura de su hijo/a le afectan a usted.

8.1	Debido a la estatura de mi hijo/a, me preocupa que puedan herirle/a con insultos.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
8.2	Me preocupa estar sobreprotegiéndole/la.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
8.3	Me siento mal porque mi hijo/a esté sufriendo (por la estatura).	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
8.4	Me enfado por la reacción que tienen otras personas ante la estatura de mi hijo/a.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
8.5	Me siento impotente ante las reacciones de otras personas por la estatura de mi hijo/a.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
8.6	Evito entrar en discusiones sobre la estatura de mi hijo/a.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
8.7	Confío en el tratamiento de la hormona del crecimiento.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
8.8	Los problemas de crecimiento de mi hijo/a me hacen sentir ansiedad.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
8.9	Los problemas de crecimiento de mi hijo/a me hacen sentir impotente.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
8.10	Los problemas de crecimiento de mi hijo/a me hacen sentir pena por él/ella.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>
8.11	Los problemas de crecimiento de mi hijo/a hacen que me preocupe de que otros chicos/as puedan ser crueles con él/ella.	No, en absoluto/ Nunca <input type="radio"/>	Un poco/ Pocas veces <input type="radio"/>	Moderadame nte/ A veces <input type="radio"/>	Mucho/ A menudo <input type="radio"/>	Muchísimo/ Siempre <input type="radio"/>

Anexo 4B. QoLISSY P (Quality of Life In Short Stature Youth), versión para padres.



Si lo desea, puede escribir aquí sus comentarios:



¡Muchas gracias!



**7.4.3 Anexo 4C. PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory™),
versión para padres de niños de 8 a 12 años y 13 a 18 años.**

N.º de identificación: _____

Fecha: _____

PedsQL™

Cuestionario de calidad de vida pediátrica

Version 4.0 – Spanish (Spain)

CUESTIONARIO para PADRES de NIÑOS (8-12 años)

INSTRUCCIONES

En la página siguiente se enumeran una serie de cosas que pueden resultar un problema para **su hijo/a**.

Díganos **hasta qué punto** estas cosas han sido un problema para **su hijo/a** durante el **ÚLTIMO MES**, marcando con un círculo:

- 0** si **nunca** es un problema
- 1** si **casi nunca** es un problema
- 2** si **a veces** es un problema
- 3** si **a menudo** es un problema
- 4** si **casi siempre** es un problema

En este cuestionario no existen respuestas correctas o incorrectas.
Consúltenos si no entiende alguna pregunta.

Anexo 4C. PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory™), versión para padres de niños de 8 a 12 años.

PedsQL 2

Díganos hasta qué punto en el **ÚLTIMO MES** estas cosas han sido un **problema** para su hijo/a...

SALUD Y ACTIVIDADES FÍSICAS (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Caminar más de una manzana	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Participar en actividades deportivas o hacer ejercicio	0	1	2	3	4
4. Levantar objetos pesados	0	1	2	3	4
5. Ducharse o bañarse solo/a	0	1	2	3	4
6. Ayudar en casa	0	1	2	3	4
7. Tener dolor	0	1	2	3	4
8. Sentirse cansado/a	0	1	2	3	4

ESTADO EMOCIONAL (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Tener miedo	0	1	2	3	4
2. Sentirse triste	0	1	2	3	4
3. Enfadarse	0	1	2	3	4
4. Tener dificultad para dormir	0	1	2	3	4
5. Estar preocupado/a por lo que le pueda pasar	0	1	2	3	4

ACTIVIDADES SOCIALES (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Relacionarse con otros niños	0	1	2	3	4
2. Los otros niños no quieren ser sus amigos	0	1	2	3	4
3. Los otros niños se burlan de él/ella	0	1	2	3	4
4. No poder hacer las mismas cosas que los otros niños de su edad	0	1	2	3	4
5. Seguir el ritmo cuando juega con otros niños	0	1	2	3	4

ACTIVIDADES ESCOLARES (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Prestar atención en clase	0	1	2	3	4
2. Olvidarse cosas	0	1	2	3	4
3. Acabar todas las tareas del colegio	0	1	2	3	4
4. Perder clase por no encontrarse bien	0	1	2	3	4
5. Perder clase por tener que ir al médico o al hospital	0	1	2	3	4

PedsQL 4.0 - Parent (8-12)

Prohibida su reproducción sin autorización

Copyright © 1998 JW Varni, Ph.D.
Reservados todos los derechos.PedsQL-4.0-Core-PC - Spain/Spanish - Version of 25 May 15 - Mapi.
ID8440 / PedsQL-4.0-Core-PC-AU4.0_spa-ES.doc

Anexo 4C. PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory™), versión para padres de niños de 13 a 18 años.

N.º de identificación: _____
 Fecha: _____

PedsQL™

Cuestionario de calidad de vida pediátrica

Version 4.0 – Spanish (Spain)

CUESTIONARIO para PADRES de ADOLESCENTES (13-18 años)

INSTRUCCIONES

En la página siguiente se enumeran una serie de cosas que pueden resultar un problema para **su hijo/a**.

Díganos **hasta qué punto** estas cosas han sido un problema para **su hijo/a** durante el **ÚLTIMO MES**, marcando con un círculo:

- 0** si **nunca** es un problema
- 1** si **casi nunca** es un problema
- 2** si **a veces** es un problema
- 3** si **a menudo** es un problema
- 4** si **casi siempre** es un problema

En este cuestionario no existen respuestas correctas o incorrectas.
 Consúltenos si no entiende alguna pregunta.

Anexo 4C. PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory™), versión para padres de niños de 13 a 18 años.

PedsQL 2

Díganos hasta qué punto en el **ÚLTIMO MES** estas cosas han sido un **problema** para su hijo/a...

SALUD Y ACTIVIDADES FÍSICAS (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Caminar más de una manzana	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Participar en actividades deportivas o hacer ejercicio	0	1	2	3	4
4. Levantar objetos pesados	0	1	2	3	4
5. Ducharse o bañarse solo/a	0	1	2	3	4
6. Ayudar en casa	0	1	2	3	4
7. Tener dolor	0	1	2	3	4
8. Sentirse cansado/a	0	1	2	3	4

ESTADO EMOCIONAL (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Tener miedo	0	1	2	3	4
2. Sentirse triste	0	1	2	3	4
3. Enfadarse	0	1	2	3	4
4. Tener dificultad para dormir	0	1	2	3	4
5. Estar preocupado/a por lo que le pueda pasar	0	1	2	3	4

ACTIVIDADES SOCIALES (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Relacionarse con otros chicos	0	1	2	3	4
2. Los otros chicos no quieren ser sus amigos	0	1	2	3	4
3. Los otros chicos se burlan de él/ella	0	1	2	3	4
4. No poder hacer las mismas cosas que los otros chicos de su edad	0	1	2	3	4
5. Seguir el ritmo de sus compañeros	0	1	2	3	4

ACTIVIDADES ESCOLARES (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
1. Prestar atención en clase	0	1	2	3	4
2. Olvidarse cosas	0	1	2	3	4
3. Acabar todas las tareas del colegio	0	1	2	3	4
4. Perder clase por no encontrarse bien	0	1	2	3	4
5. Perder clase por tener que ir al médico o al hospital	0	1	2	3	4

PedsQL 4.0 - Parent (13-18)

Prohibida su reproducción sin autorización

Copyright © 1998 JW Varni, Ph.D.
Reservados todos los derechos.PedsQL-4.0-Core-PA - Spain/Spanish - Version of 25 May 15 - Mapi.
ID8440 / PedsQL-4.0-Core-PA_AU4.0_soa-ES.doc

7.4.4 Anexo 4D. EQ-5D-Y Proxy para padres.

EQ-5D-Y Proxy

Describe su salud HOY

Debajo de cada enunciado, marca la **CASILLA** que describe mejor como le encuentras HOY

Movilidad (Al caminar)

Él/ella no tiene problemas al caminar

Él/ella tiene algunos problemas para caminar

Él/ella tiene muchos problemas para caminar

Cuidando de sí mismo

Él/ella no tiene problemas para lavarse o vestirse solo/a

Él/ella tiene algunos problemas para lavarse o vestirse solo/a

Él/ella tiene muchos problemas para lavarse o vestirse solo/a

Haciendo actividades habituales (ej. Ir al colegio, al realizar aficiones, al jugar, al hacer actividades con la familia o con los amigos)

Él/ ella no tiene problemas al hacer sus actividades habituales

Él/ella tiene algunos problemas al hacer sus actividades habituales

Él/ella tiene muchos problemas al hacer sus actividades habituales

Dolor o malestar

Él/ella no tiene dolor o malestar

Él/ella tiene algo de dolor o malestar

Él/ella tiene mucho dolor o malestar

Sentirse preocupado, triste o infeliz

Él/ella no está preocupado/a, triste o infeliz.

Él/ella está un poco preocupado/a, triste o infeliz.

Él/ella está muy preocupado/a, triste o infeliz.

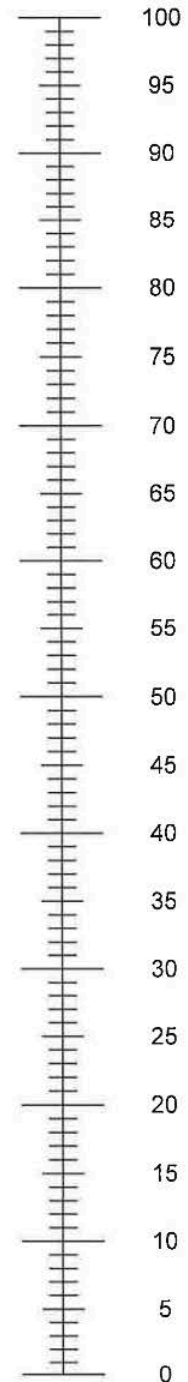
Anexo 4D. EQ-5D-Y Proxy para padres.

Cómo de buena es la salud del chico/a HOY

- Para ayudarnos a conocer como de buena o mala piensas que el niño/a evaluaría su propia salud HOY, hemos dibujado esta línea numerada, como un termómetro de 0 a 100.
- Considera que:
0 representa la peor salud que el niño pueda imaginar
100 representa la mejor salud que el niño pueda imaginar.
- Por favor, marca la línea numerada con UNA X en el punto que muestra como de buena o mala piensas que el niño/a evaluaría su salud HOY.

LA SALUD DEL NIÑO/A HOY =

La mejor salud que el niño/a pueda imaginar



La peor salud que el niño/a pueda imaginar

7.5 Publicación aval y publicaciones relacionadas con la temática doctoral.

7.5.1 Bloemeke, J., Sommer, R., Witt, S., Bullinger, M., Nordon, C., Badia, F. J., ... **Leiva-Gea, A.**, ... Quitmann, J. (2019). Cross-cultural selection and validation of instruments to assess patient-reported outcomes in children and adolescents with achondroplasia. *Quality of Life Research*, (0123456789). <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02210-z>.

Quality of Life Research
<https://doi.org/10.1007/s11136-019-02210-z>



Cross-cultural selection and validation of instruments to assess patient-reported outcomes in children and adolescents with achondroplasia

Janika Bloemeke¹ · Rachel Sommer² · Stefanie Witt¹ · Monika Bullinger¹ · Clementine Nordon³ · Francisco Javier Badia³ · Felipe Luna González⁴ · Antonio Leiva-Gea⁴ · Francisco de Borja Delgado Rufino⁴ · Fermín Mayoral-Cleries⁵ · Pablo Romero-Sanchiz^{5,6,7} · Verónica Clamagirand Saiz⁵ · Raquel Nogueira-Arjona⁷ · Klaus Mohnike⁸ · Julia Quitmann¹

Accepted: 9 May 2019
 © Springer Nature Switzerland AG 2019

Abstract

Purpose Achondroplasia, as the most common form of disproportionate short stature, potentially impacts the health-related quality of life (HRQOL) and functioning of people with this condition. Because there are no psychometrically validated patient-reported outcome (PRO) condition-specific instruments for achondroplasia, this study selected and tested available generic, disease-specific and under development questionnaires for possible use in multinational clinical research.

Methods A three-step approach was applied. First, a literature review and clinician/expert opinions were used to select relevant PRO questionnaires. Second, focus group discussions, including a group cognitive debriefing for piloting of the questionnaires with children/adolescents with achondroplasia and their parents, were performed in Spain and Germany. Third, a field-test study was conducted to test the psychometric properties of these instruments.

Results Six questionnaires were identified as potentially relevant in children with achondroplasia. In each country, five focus groups including a cognitive debriefing were conducted, and the results narrowed the possibilities to three instruments as most appropriate to assess HRQOL (the generic PedsQL, the height-specific QoLISSY, and the achondroplasia-specific APLES). Results of the field study indicate the QoLISSY and the PedsQL questionnaires to be most appropriate for use in clinical research at this time.

Conclusion This selection study is a step forward in assessing the impact of achondroplasia on HRQOL. Of the instruments examined, the QoLISSY and the PedsQL both capture items relevant to children with achondroplasia and have met the psychometric validation criteria needed for use in research. The APLES instrument is a promising tool that should be revisited upon psychometric validation.

Keywords Achondroplasia · HRQOL assessment · Psychometric properties · Children · Parents

✉ Janika Bloemeke
 j.bloemeke@uke.de

¹ Department of Medical Psychology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52 | W 26, 20246 Hamburg, Germany

² Center for Psychosocial Medicine, Institute of Health Care Research in Dermatology and Nursing (IVDP), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

³ LASER Analytica, Tour CIT 3 rue de l'arrivée, 75015 Paris, France

⁴ Unidad de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria Málaga, Málaga, Spain

⁵ Unidad de Salud Mental, Hospital Universitario Regional de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, Spain

⁶ Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamientos Psicológicos, Universidad de Málaga, Málaga, Spain

⁷ Department of Psychology and Neuroscience, Dalhousie University, Halifax, Canada

⁸ University Children's Clinic, Otto von Guericke University in Magdeburg, Magdeburg, Germany

7.5.2 Leiva-Gea, A., Delgado-Rufino, F. B., Queipo-de-Llano, A., Mariscal-Lara, J., Lombardo-Torre, M., & Luna-González, F. (2020). Staged upper and lower limb lengthening performing bilateral simultaneous surgery of the femur and tibia in achondroplastic patients. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. <https://doi.org/10.1007/s00402-020-03360-3>.

Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery
<https://doi.org/10.1007/s00402-020-03360-3>

ORTHOPAEDIC SURGERY



Staged upper and lower limb lengthening performing bilateral simultaneous surgery of the femur and tibia in achondroplastic patients

Antonio Leiva-Gea¹ · Francisco Borja Delgado-Rufino¹ · Alfonso Queipo-de-Llano¹ · Jorge Mariscal-Lara¹ · Maximiano Lombardo-Torre¹ · Felipe Luna-González¹

Received: 6 August 2019
 © Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Abstract

Introduction Surgical lengthening and angular correction of the limbs are an option for treating the orthopedic clinical manifestations in patients with achondroplasia. This study assesses a staged limb lengthening protocol, performing simultaneous bilateral lengthening of the femur and tibia (stage I [S1]), and humeral lengthening (stage II [S2]).

Materials and methods Twenty-one achondroplastic patients were included in this study, and 106 segments (34 femurs, 34 tibias and 38 humeri) were lengthened. Achondroplasia patients with a growth curve below the mean of the standard growth curves for achondroplasia were included in S1. The remaining patients were included directly in S2. Variables analyzed included anthropometric measurements, lengthening outcomes, difficulties, and functionality.

Results Of the all patients included in the protocol, 15 patients completed S1 and S2, 4 only completed S2, and 2 only completed S1. Height and limb–trunk ratio before S1 were 107.65 ± 7.14 cm and 1.89 ± 0.10 and after S1 were 126.50 ± 9.19 cm and 1.64 ± 0.09 , respectively. Limbs were lengthened 14.43 ± 1.41 cm (femurs and tibias) for S1 and 9.95 ± 0.60 cm for S2 (humeri), with a stage healing index of 18.23 ± 3.54 in S1 and 28.92 ± 4.42 in S2. Correction of lower angular deviations, functional improvement, and a controlled complications rate were achieved in all patients.

Conclusions The limb lengthening protocol proposed in this study is a suitable treatment for achondroplasia patients to achieve the agreed-upon objectives (limb–trunk ratio, improved functionality, and lower limb alignment). The reproducibility of the procedure and patient safety were upheld.

Keywords Achondroplasia · Lower limb lengthening · Humeral lengthening · External fixator

Introduction

Orthopedic clinical manifestations can arise in achondroplasia patients during their lifetime. Notable manifestations include angular deformity of the lower limbs, and proximal (rhizomelic) shortening of the upper and lower limbs [1]. Shortened limbs result in disproportion between the trunk and the limbs [2], with final mean height in achondroplasia

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00402-020-03360-3>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Antonio Leiva-Gea
 antonioleiva7@yahoo.es

Francisco Borja Delgado-Rufino
 borjadelgado@telefonica.net

Alfonso Queipo-de-Llano
 aqueipot@gmail.com

Jorge Mariscal-Lara
 jmariscal2007@gmail.com

Maximiano Lombardo-Torre
 lombardotorre.m@gmail.com

Felipe Luna-González
 flunagon@gmail.com

¹ Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Andalusian Public Health Service, Málaga, Andalucía, Spain

Published online: 11 February 2020

Springer

7.5.3 Savarirayan, R., Tofts, L., Irving, M., Wilcox, W., Bacino, C. A., Hoover-Fong, J., ... Leiva-Gea, A., ... Day, J. (2020). Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. In *The Lancet* (Vol. 396). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31541-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31541-5).

Articles



Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial

Ravi Savarirayan, Louise Tofts, Melita Irving, William Wilcox, Carlos A Bacino, Julie Hoover-Fong, Rosendo Ullot Font, Paul Harmatz, Frank Rutsch, Michael B Bober, Lynda E Polgreen, Ignacio Ginebreda, Klaus Mohnike, Joel Charrow, Daniel Hoernschmeyer, Keiichi Ozono, Yasemin Alanay, Paul Arundel, Shoji Kagami, Natsuo Yasui, Klane K White, Howard M Saal, Antonio Leiva-Gea, Felipe Luna-González, Hiroshi Mochizuki, Donald Basel, Dania M Porco, Kala Jayaram, Elena Fischeleva, Alice Huntsman-Labed, Jonathan Day

Summary

Background There are no effective therapies for achondroplasia. An open-label study suggested that vosoritide administration might increase growth velocity in children with achondroplasia. This phase 3 trial was designed to further assess these preliminary findings.

Methods This randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial compared once-daily subcutaneous administration of vosoritide with placebo in children with achondroplasia. The trial was done in hospitals at 24 sites in seven countries (Australia, Germany, Japan, Spain, Turkey, the USA, and the UK). Eligible patients had a clinical diagnosis of achondroplasia, were ambulatory, had participated for 6 months in a baseline growth study and were aged 5 to less than 18 years at enrolment. Randomisation was done by means of a voice or web-response system, stratified according to sex and Tanner stage. Participants, investigators, and trial sponsor were masked to group assignment. Participants received either vosoritide 15·0 µg/kg or placebo, as allocated, for the duration of the 52-week treatment period administered by daily subcutaneous injections in their homes by trained caregivers. The primary endpoint was change from baseline in mean annualised growth velocity at 52 weeks in treated patients as compared with controls. All randomly assigned patients were included in the efficacy analyses (n=121). All patients who received one dose of vosoritide or placebo (n=121) were included in the safety analyses. The trial is complete and is registered, with EudraCT, number, 2015-003836-11.

Findings All participants were recruited from Dec 12, 2016, to Nov 7, 2018, with 60 assigned to receive vosoritide and 61 to receive placebo. Of 124 patients screened for eligibility, 121 patients were randomly assigned, and 119 patients completed the 52-week trial. The adjusted mean difference in annualised growth velocity between patients in the vosoritide group and placebo group was 1·57 cm/year in favour of vosoritide (95% CI [1·22–1·93]; two-sided p<0·0001). A total of 119 patients had at least one adverse event; vosoritide group, 59 (98%), and placebo group, 60 (98%). None of the serious adverse events were considered to be treatment related and no deaths occurred.

Interpretation Vosoritide is an effective treatment to increase growth in children with achondroplasia. It is not known whether final adult height will be increased, or what the harms of long-term therapy might be.

Funding BioMarin Pharmaceutical.

Copyright © 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Achondroplasia is a primary skeletal dysplasia caused by heterozygous, gain-of-function mutations in the fibroblast growth factor receptor 3 (*FGFR3*) gene¹ that leads to impaired endochondral ossification. This results in various medical complications, functional limitations and psychosocial challenges.² Achondroplasia is the most common form of disproportionate short stature in humans, affecting approximately 250 000 people worldwide.³ Approved therapies that specifically address the underlying pathophysiology of this condition are currently lacking.

Previous studies in mouse models that recapitulate the skeletal phenotype observed in achondroplasia

suggested that administration of vosoritide, a biological analogue of C-type natriuretic peptide, could restore and increase long-bone and craniofacial growth in these mice, through a mitogen-activated protein kinase-dependent pathway.^{4,5} These results led to a phase 2, open-label, safety and dose finding study in 35 children aged 5 to 14 years with achondroplasia, all of whom had participated for at least 6 months in a lead-in growth study to calculate their baseline annualised growth velocity.⁶ This trial had an open-label, sequential cohort design to evaluate the safety and tolerability of vosoritide administered by daily subcutaneous injection at escalating doses of 2·5, 7·5, 15·0, and 30·0 µg/kg of bodyweight. Administration of vosoritide at the doses

7.5.4 Savarirayan, R., Tofts, L., Irving, M., Wilcox, W. R., Bacino, C. A., Hoover-fong, J., ... Leiva-Gea, A., ... Charrow, J. (2021). Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia : 2-year results from an open-label , phase 3 extension study. GENETICS in MEDICINE. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01287-7>.



BRIEF COMMUNICATION

Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study

Ravi Savarirayan¹✉, Louise Tofts², Melita Irving³, William R. Wilcox⁴, Carlos A. Bacino⁵, Julie Hoover-Fong⁶, Rosendo Ullot Font⁷, Paul Harmatz⁸, Frank Rutsch⁹, Michael B. Bober¹⁰, Lynda E. Polgreen¹¹, Ignacio Ginebreda¹², Klaus Mohnike¹³, Joel Charrow¹⁴, Daniel Hoernschemeyer¹⁵, Keiichi Ozono¹⁶, Yasemin Alanay¹⁷, Paul Arundel¹⁸, Yumiko Kotani¹⁹, Natsuo Yasui¹⁹, Klane K. White²⁰, Howard M. Saal²¹, Antonio Leiva-Gea²², Felipe Luna-González²², Hiroshi Mochizuki²³, Donald Basel²⁴, Dania M. Porco²⁵, Kala Jayaram²⁵, Elena Fischeleva²⁶, Alice Huntsman-Labed²⁶ and Jonathan R. S. Day²⁶

PURPOSE: Achondroplasia is caused by pathogenic variants in the fibroblast growth factor receptor 3 gene that lead to impaired endochondral ossification. Vosoritide, an analog of C-type natriuretic peptide, stimulates endochondral bone growth and is in development for the treatment of achondroplasia. This phase 3 extension study was conducted to document the efficacy and safety of continuous, daily vosoritide treatment in children with achondroplasia, and the two-year results are reported.

METHODS: After completing at least six months of a baseline observational growth study, and 52 weeks in a double-blind, placebo-controlled study, participants were eligible to continue treatment in an open-label extension study, where all participants received vosoritide at a dose of 15.0 µg/kg/day.

RESULTS: In children randomized to vosoritide, annualized growth velocity increased from 4.26 cm/year at baseline to 5.39 cm/year at 52 weeks and 5.52 cm/year at week 104. In children who crossed over from placebo to vosoritide in the extension study, annualized growth velocity increased from 3.81 cm/year at week 52 to 5.43 cm/year at week 104. No new adverse effects of vosoritide were detected.

CONCLUSION: Vosoritide treatment has safe and persistent growth-promoting effects in children with achondroplasia treated daily for two years.

Genetics in Medicine; <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01287-7>

INTRODUCTION

Achondroplasia is the most common form of disproportionate short stature in humans, caused by a common pathogenic variant in the fibroblast growth factor receptor 3 gene that confers a gain of function [1, 2]. People with achondroplasia experience significant medical and functional complications over their lifespan [2]. There are currently no approved precision therapies that target the underlying molecular etiology of this condition. Vosoritide, a modified C-type natriuretic peptide, stimulates endochondral ossification and is in clinical development to evaluate its safety and efficacy for the treatment of individuals with achondroplasia [3–5].

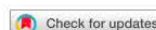
Studies in achondroplasia mouse models showed that subcutaneous administration of vosoritide increased long-bone and craniofacial growth [3, 4]. These data led to a growth study (to establish baseline growth over at least 6 months) and a

phase 2, open-label study in children aged 5 to <14 years with achondroplasia [5]. The safety and efficacy data from this study supported further clinical development of vosoritide at a dose of 15.0-µg-per-kilogram-per-day in children with achondroplasia in pivotal, randomized controlled studies. This phase 3 study was a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled design, and conducted in 121 children with achondroplasia aged 5 to <18 years. Eligible children were randomized 1:1 to treatment with vosoritide or an identical matching placebo [6]. The mean difference in annualized growth velocity between participants in the vosoritide group and placebo group was 1.57 cm per year in favor of vosoritide (95% CI: [1.22, 1.93], two-sided *p* value <0.0001) [6]. In total, 119 participants experienced at least one adverse event; 59 in the vosoritide group (98.3%), and 60 in the placebo group (98.4%) [6].

¹Murdoch Children's Research Institute, Royal Children's Hospital, and University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia. ²Kids Rehab, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, NSW, Australia. ³Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, Evelina Children's Hospital, London, UK. ⁴Department of Human Genetics, Emory University, Atlanta, GA, USA. ⁵Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA. ⁶McKusick-Nathans Department of Genetic Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA. ⁷Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain. ⁸UCSF Benioff Children's Hospital Oakland, Oakland, CA, USA. ⁹Department of General Pediatrics, Muenster University Children's Hospital, Muenster, Germany. ¹⁰Nemours/Alfred I. du Pont Hospital for Children, Wilmington, DE, USA. ¹¹Lundquist Institute for Biomedical Innovation at Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA, USA. ¹²Hospital Universitario Quirón Dexeus, Barcelona, Spain. ¹³Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg, Germany. ¹⁴Ann and Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, IL, USA. ¹⁵University of Missouri-Columbia, Columbia, MO, USA. ¹⁶Osaka University Hospital, Osaka, Japan. ¹⁷Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, School of Medicine, Istanbul, Turkey. ¹⁸Sheffield Children's NHS Foundation Trust, Sheffield Children's Hospital, Sheffield, UK. ¹⁹Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan. ²⁰Seattle Children's Hospital, Seattle, WA, USA. ²¹Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH, USA. ²²Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Spain. ²³Saitama Children's Hospital, Saitama, Japan. ²⁴Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA. ²⁵BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, CA, USA. ²⁶BioMarin (U.K.) Limited, London, UK. ✉email: ravi.savarirayan@mcri.edu.au

7.5.5 Savarirayan, R., Baratela, W. A. R., Betts, J., ... **Leiva-Gea, A.**, ... Martin, K. (2021). International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol*. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00595-x>.

CONSENSUS STATEMENT



International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia

Ravi Savarirayan¹, Penny Ireland², Melita Irving³, Dominic Thompson⁴, Inês Alves⁵, Wagner A. R. Baratela⁶, James Betts⁷, Michael B. Bober⁸, Silvio Boero⁹, Jenna Briddell⁸, Jeffrey Campbell⁸, Philippe M. Campeau¹⁰, Patricia Carl-Innig¹¹, Moira S. Cheung⁵, Martyn Cobourne¹², Valérie Cormier-Daire¹³, Muriel Deladure-Molla¹³, Mariana del Pino¹⁴, Heather Elphick¹⁵, Virginia Fano¹⁴, Brigitte Fauroux¹³, Jonathan Gibbins³, Mari L. Groves¹⁶, Lars Hagenäs¹⁷, Therese Hannon¹⁸, Julie Hoover-Fong^{16,19}, Morryrs Kaisermann²⁰, Antonio Leiva-Gea²¹, Juan Llerena²², William Mackenzie⁸, Kenneth Martin²³, Fabio Mazzoleni²⁴, Sharon McDonnell¹⁸, Maria Costanza Meazzini²⁵, Josef Milerad¹⁷, Klaus Mohnike²⁶, Geert R. Mortier²⁷, Amaka Offiah^{15,28}, Keiichi Ozono²⁹, John A. Phillips III³⁰, Steven Powell¹⁸, Yosha Prasad³, Cathleen Raggio³¹, Pablo Rosselli³², Judith Rossiter³³, Angelo Selicorni³⁴, Marco Sessa³⁵, Mary Theroux⁸, Matthew Thomas¹⁸, Laura Trespedi³⁶, David Tunkel¹⁶, Colin Wallis⁴, Michael Wright¹⁸, Natsuo Yasui³⁷ and Svein Otto Fredwall^{38,39}

Abstract | Achondroplasia, the most common skeletal dysplasia, is characterized by a variety of medical, functional and psychosocial challenges across the lifespan. The condition is caused by a common, recurring, gain-of-function mutation in *FGFR3*, the gene that encodes fibroblast growth factor receptor 3. This mutation leads to impaired endochondral ossification of the human skeleton. The clinical and radiographic hallmarks of achondroplasia make accurate diagnosis possible in most patients. However, marked variability exists in the clinical care pathways and protocols practised by clinicians who manage children and adults with this condition. A group of 55 international experts from 16 countries and 5 continents have developed consensus statements and recommendations that aim to capture the key challenges and optimal management of achondroplasia across each major life stage and sub-specialty area, using a modified Delphi process. The primary purpose of this first International Consensus Statement is to facilitate the improvement and standardization of care for children and adults with achondroplasia worldwide in order to optimize their clinical outcomes and quality of life.

Achondroplasia is a heritable condition that impairs endochondral ossification, primarily affecting the developing and growing human skeleton (FIG. 1). This condition is the most common skeletal dysplasia with disproportionate short stature, affecting over 360,000 people worldwide¹. Important medical, functional and psychosocial challenges exist across the lifespan of individuals with achondroplasia^{2,3}.

The postnatal diagnosis of achondroplasia is fairly straightforward. A combination of key clinical (that is,

macrocephaly, short limbed-short stature with rhizomelia and redundant skin folds) and radiographic (that is, characteristic pelvis with short and square ilia, narrow sacro-sciatic notches and narrowing interpedicular distances in the lumbar vertebral spine progressing from L1 to L5) features enables accurate diagnosis in most people with achondroplasia⁴. Molecular diagnosis is also straightforward because of very limited allelic heterogeneity.

Currently, marked worldwide variability exists in the clinical management of individuals with achondroplasia.

[✉]e-mail: ravi.savarirayan@vcgs.org.au
<https://doi.org/10.1038/s41574-021-00595-x>

NATURE REVIEWS | ENDOCRINOLOGY

8. AGRADECIMIENTOS.

A *Felipe Luna*, padre de este proyecto. No solo por ser impulsor y pionero en este tratamiento, sino por haber tenido la generosidad de mantener su legado transmitiéndonos sus conocimientos con cariño y esfuerzo a través del trato diario con cada uno de sus pacientes. Gracias por todo.

A ese gran Equipo, sin el cual este abordaje y este proyecto serían completamente imposibles. A ti *Borja Delgado* por tu capacidad de gestión teniendo como máxima el equilibrio y el buen ambiente, a ti *Alfonso Queipo* por dar ese toque de inspiración y genialidad, por hacer de las complicaciones una oportunidad; a ti *Jorge Mariscal* por ser compañero incondicional; y a ti *Maxi Lombardo* por ser ejemplo de buen hacer y superación. Cada una de las líneas de este trabajo es vuestra. Un proyecto así, solo puede seguir creciendo de la mano de profesionales y personas como vosotros.

Al Servicio de Traumatología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, y a todo el equipo de Barbarela. A su Jefe de Servicio, *Plácido Zamora*, por permitirnos mantener los recursos humanos y logísticos necesarios para poder continuar con este proyecto, y sobre todo, por enseñarme que la importancia no está en el *cómo* si no en el *por qué*; y a cada uno de los miembros del Servicio, por ser inspiración y ejemplo de dedicación, constancia y compañerismo, en el especial a *Javier Santos*, por ser maestro y espejo de calidad quirúrgica y humana; y a *Victor Urbano*, más que un amigo, por enseñarme la practicidad y el ahora como máxima en la vida.

A *Jose Manuel García Almeida* por haberme tutorizado y dirigido durante todo el trabajo. Por ser parte de él, y por ser enseñarme que son compatibles la excelencia en el ámbito clínico y en el ámbito de la investigación.

A vosotros *Isabel Vega* y *Juan Alcaide* por vuestra ayuda técnica, y por recibir siempre como contestación un sí, un ahora, y un cuando quieras. Gracias de corazón.

A *Belén Pimentel*, por ser pilar fundamental en el inicio de este proyecto, y por intentar enseñarme las dos cualidades más importantes de la ciencia, la perseverancia y el rigor.

A la *Fundación Alpe*, y a todo su equipo de profesionales. En especial a *Carmen Alonso*, madre de este proyecto, ejemplo de generosidad infinita, luz de cada una de las familias y profesionales que te tienen cerca. Y a *Susana Noval*, por tu ejemplo de inconformismo con un único fin, la excelencia en el trato personal y profesional a las familias y pacientes.

A cada una de las *familias y pacientes* que nos acompañan en este viaje, gracias por ser inspiración, gracias por darle sentido a todo, gracias por ser lija de nuestros defectos, gracias por vuestra paciencia y gracias por ser ejemplo de vida con mayúsculas.

A mi familia, por enseñarme que la vida se escribe con renglones rectos y torcidos, y que a veces en los torcidos está la esencia de la misma.

A mi hermana *Isabel*, por darme papel y lápiz, y enseñarme a leer y escribir en el libro de la vida. Por ser mi ejemplo y timón. Porque sin ti esto no sería posible.

A mi hermano *Felipe*, por ser padre y hermano, por enseñarme que la vida es dar y solo dar sin esperar nada a cambio.

A mi hermana *Ana*, madre y hermana, por tu generosidad infinita, por enseñarme a hacer todo con la misma dosis de amor que de pasión.

A mi hermano *Luis*, mi compañero de vida, por enseñarme que querer es poder.

A mi hermano *Antonio*, por enseñarme que la entrega a la vida y a los demás puede ir de la mano de la búsqueda de la excelencia profesional.

A mis otros hermanos, a *Jose Domingo* por enseñarme la vida con otro prisma, a *Lourdes* por confiar sin límites, por enseñarme la capacidad de reinvertirse, y a *Virginia* por enseñarme que la discreción, prudencia y sensatez son virtudes al alza.

A mi amigo y hermano *Alejandro*, por enseñarme a querer más allá de la familia. Por tu ejemplo de superación en la adversidad.

A mi *madre*, por no haber podido tener mejor ejemplo al que intentar parecerme, por enseñarme que el único camino posible es la entrega a los demás.

A mi *padre*, por enseñarme que no hay mejor legado que hacerlo todo con entrega y pasión. Por enseñarme a amar sin tocar. Por sentirte cerca.

A mi mujer, *Pepa*, por enseñarme a vivir, a vivir con alegría. Por darle sentido a la vida. Por llenar la vida de los que te rodean. Por ser ejemplo diario de entrega, sacrificio y amor. Por ser mi brújula.

A mis hijos, *Nono y Cata*, por parar el tiempo, por enseñarme a vivir el aquí y el ahora.