



**Universidad**  
**Zaragoza**

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA

**ENFOQUE DE LOS SÍNDROMES CON  
HIPERMOVILIDAD ARTICULAR EN UNA CONSULTA DE  
ENFERMEDADES RARAS: DIAGNÓSTICO,  
TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO**

**APPROACH TO JOINT HYPERMOBILITY SYNDROMES  
IN A RARE DISEASES CONSULTATION: DIAGNOSIS,  
TREATMENT AND MONITORING**

**Autora**

María Navarro Garcés

**Directora**

Susana Olivera González

Facultad de Medicina de Zaragoza. Curso 2015-2016.



# ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. ABSTRACT.....	5
3. INTRODUCCIÓN.....	6
3.1. Tipos de SED .....	8
3.1.1. SED clásico o tipo I/II .....	8
3.1.2. SED tipo hiperlaxitud o tipo III .....	9
3.1.3. SED tipo vascular o tipo IV .....	10
3.1.4. Tipo cifoescoliosis o tipo VI.....	10
3.1.5. Tipo artrocalasia o tipo VII A/VII B .....	11
3.1.6. Tipo dermatosparaxis o tipo VIIC .....	11
3.1.7. Otros tipos de SED .....	12
3.2. Síndrome de Marfan.....	13
4. OBJETIVOS.....	18
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
5.1. Diseño del estudio y selección de la muestra. ....	18
5.2. Cuestionario SF-36 .....	19
5.3. Análisis estadístico.....	19
6. RESULTADOS .....	20
7. DISCUSIÓN.....	24
8. CONCLUSIONES .....	29
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
ANEXO I. Criterios de Beighton .....	35
ANEXO II. Criterios de Brighton.....	36
ANEXO III. Clasificación Ehlers-Danlos .....	37
ANEXO IV. Criterios diagnósticos Ehlers-Danlos tipo clásico .....	38
ANEXO V. Criterios diagnósticos Ehlers-Danlos tipo hiper móvil .....	39
ANEXO VI. Criterios diagnósticos Ehlers-Danlos tipo vascular .....	40
ANEXO VII. Criterios diagnósticos Ehlers-Danlos tipo cifoescoliosis .....	41
ANEXO VIII. Criterios diagnósticos Ehlers-Danlos tipo artrocalasia .....	42
ANEXO IX. Criterios diagnósticos Ehlers-Danlos tipo dermatosparaxis .....	43
ANEXO X. Criterios de Ghent clásicos .....	44
ANEXO XI. Criterios de Ghent modificados .....	45
ANEXO XII. Cuestionario SF-36 .....	46



## 1. RESUMEN

**Introducción:** La hipermovilidad articular se define como rango de movimiento articular excesivo. A veces esta hipermovilidad puede asociarse a enfermedades hereditarias del tejido conectivo como síndrome de Ehlers-Danlos (SED) o síndrome de Marfan (SMF). El SED es un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por hiperextensibilidad cutánea, hipermovilidad articular y fragilidad tisular. El SMF es una de las enfermedades hereditarias del tejido conectivo más frecuentes que afecta al sistema cardiovascular, esquelético y ocular.

**Material y métodos:** Se realiza un estudio descriptivo transversal sobre una muestra de 12 pacientes diagnosticados de SED y SMF en una consulta específica de Enfermedades Minoritarias dependiente del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

**Resultados:** De los 12 pacientes incluidos en el estudio, el 41,6% padecen SED, el 41,6% padecen SMF y el 16,6% restante se encuentra pendiente de completar el diagnóstico. En relación al género, el 50% del total son mujeres y el otro 50% varones. En cuanto a la edad, la edad media de los pacientes es de 37,92 años y la media de la edad al diagnóstico es 34,50 años. La afectación vascular se da en un 50% de los pacientes, la afectación esquelética en un 75% y la afectación ocular en un 27,3%. La media de la puntuación obtenida en el cuestionario SF-36 en nuestros pacientes es de 58,42 puntos.

**Conclusiones:** Existe relación entre el género y el tipo de síndrome. No hay relación entre el tipo de síndrome y la afectación de diferentes sistemas (vascular, esquelético y ocular). Existe relación entre el género y la afectación vascular. Existe relación entre la puntuación obtenida en el cuestionario SF-36 de cada uno de los pacientes con el síndrome que padece.

**Palabras clave:** hipermovilidad articular, síndrome Ehlers-Danlos, síndrome Marfan, disección aórtica, calidad de vida.

## 2. ABSTRACT

**Background:** Joint hypermobility displays a range of movement that is considered excessive. Sometimes this hypermobility can be associated with hereditary connective tissue disorders such as some forms of Ehlers-Danlos syndromes (EDS) or Marfan syndrome (MFS). EDS are a heterogeneous group of conditions characterized by skin hyperextensibility, joint hypermobility and generalized tissue fragility. MFS is one of the most frequent hereditary connective tissue diseases affecting the cardiovascular, ocular and skeletal system.

**Materials and methods:** It is performed a cross-sectional descriptive study based on a sample of 12 patients diagnosed with EDS and MFS in a specific rare diseases consultation in the Department of Internal Medicine at the Lozano Blesa Clinical University Hospital of Zaragoza.

**Results:** 12 patients were included in the study, 41,6% suffer from SED, 41,6 % suffer from SMF and the diagnosis of the remaining 16,6% still needs to be completed. Regarding gender, 50% are women and 50% men. In terms of age, the average age of the patients is 37,92 years and the mean age at the time of diagnosis is 34,50 years. Vascular involvement occurs in 50% of patients, skeletal involvement in 75% and ocular involvement in 27,3%. The mean score of the SF-36 questionnaire in our patients is 58,42 points.

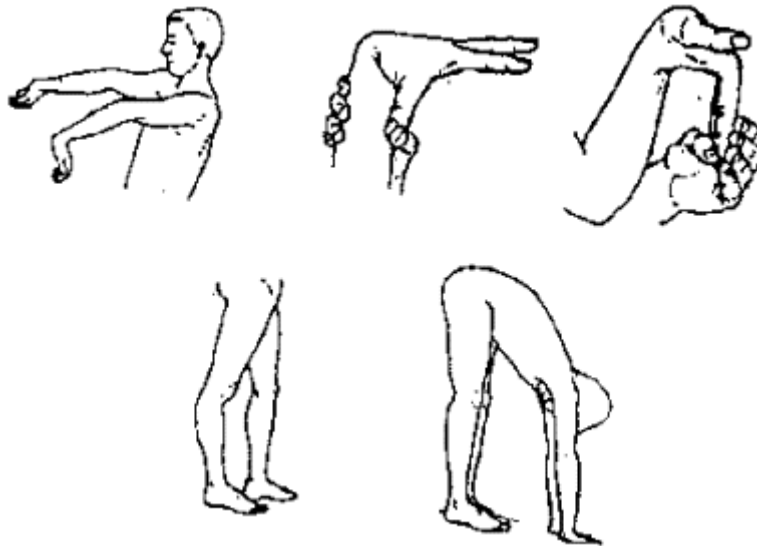
**Conclusions:** There is an association between gender and type of syndrome. There is no association between the type of syndrome and the involvement of different systems (vascular, skeletal and ocular). There is an association between gender and vascular involvement. There is an association between the score of the SF-36 questionnaire of each patient and the suffering syndrome.

**Keywords:** joint hypermobility, Ehlers-Danlos syndrome, Marfan syndrome, aortic dissection, quality of life.

### 3. INTRODUCCIÓN

La hipermovilidad articular es un hallazgo frecuente en la población general y se define como rango de movimiento articular excesivo teniendo en cuenta la edad, el género y la etnia. Alrededor del 10-15% de los niños tienen hipermovilidad articular y el término de síndrome benigno de hipermovilidad articular (SBHA) se reserva para los casos que tienen hipermovilidad asociada a otros síntomas para los que no se encuentra la causa. La hipermovilidad es más frecuente en la infancia y adolescencia, en mujeres y en determinadas etnias, pero está presente hasta la edad adulta. Estos pacientes no suelen presentar anomalías en proteínas del colágeno o relacionadas, excepto una minoría de pacientes que tienen deficiencia de tenascina X. El dolor articular es frecuente y está causado por el movimiento excesivo y el aumento de la tensión en la superficie articular, ligamentos y estructuras adyacentes. Es debilitante y generalizado, comienza durante o después del ejercicio y las extremidades inferiores son el lugar más afectado. Ocasionalmente se produce inflamación, dislocación o subluxación de la articulación, siendo lo más frecuente que se resuelva espontáneamente. Actualmente no hay evidencias disponibles para el manejo de estos pacientes, pero en el dolor agudo se recomienda inmovilización y AINES. Los ejercicios fortalecedores de los músculos que se encuentran cerca de las articulaciones hiper móviles pueden ayudar a reducir el dolor<sup>1</sup>.

Para valorar la hipermovilidad articular se utilizan las escalas de Beighton (ANEXO I) y Brighton (ANEXO II). La primera es un puntaje que se obtiene sumando un grupo determinado de articulaciones hiper móviles con una puntuación máxima de 9<sup>2</sup>. Esta escala por sí sola no sirve para el diagnóstico de SHA por dos motivos: considera solo una pequeña muestra de articulaciones, y en segundo lugar, el SBHA tiene otras características como cambios en la piel, aumento de elasticidad o formación de cicatrices queloides entre otras, por lo que no es suficiente medir sólo la hiperlaxitud articular<sup>3</sup>. Los criterios de Brighton agregan a la puntuación obtenida en la escala de Beighton la evaluación de otros tejidos alterados y confirman el diagnóstico de SBHA<sup>2</sup>.



**Figura 1.** Criterios de Beighton

Una vez confirmado el síndrome de hiper movilidad articular hay que tener en cuenta que puede estar asociado con enfermedades hereditarias del tejido conectivo como pueden ser el síndrome de Ehlers-Danlos o el síndrome de Marfan<sup>1</sup>.

Los síndromes de Ehlers-Danlos (SED) forman un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias del tejido conectivo caracterizadas por hiperlaxitud articular, hiperelasticidad cutánea y fragilidad del tejido conectivo<sup>4</sup>. La primera clasificación de los SED se realizó en 1960 basándose en los diferentes tipos de presentación clínica. En 1986 se propuso una nueva clasificación que ordenaba los SED en diez tipos basándose en las manifestaciones clínicas y el modo de herencia. Por último, en 1997, en Villefranche (Francia), se revisaron dichos criterios y se decidió simplificar y clarificar los parámetros diagnósticos, por lo que la nueva clasificación incluía únicamente seis tipos<sup>5</sup> (ANEXO III).

La incidencia es de aproximadamente 1/5000 nacimientos y no existe predominio de una etnia sobre otra<sup>6</sup>. Este síndrome tampoco diferencia entre sexos<sup>5</sup>.

Basándose en la clasificación de Villefranche los tipos más frecuentes son el clásico, hiper móvil y vascular, mientras que el tipo cifoescoliótico, artrocalasia y dermatosparaxis son bastante raros<sup>6</sup>. Cada uno de estos tipos es clínica y genéticamente heterogéneo, resultantes de defectos en la síntesis o estructura



del colágeno<sup>5</sup>. Para cada subtipo se han descrito unos criterios mayores y otros menores. Es necesaria la presencia de dos criterios mayores para el diagnóstico clínico, pero si existe un único criterio es altamente indicativo y aconseja continuar con el estudio de ese paciente. Uno o más criterios menores contribuyen al diagnóstico, aunque en ausencia de criterios mayores no serán suficientes para establecer el diagnóstico<sup>7</sup>. Para confirmación de diagnóstico son necesarios exámenes bioquímicos y genéticos<sup>2</sup>. Los tipos clásico y vascular están causados por mutaciones en los colágenos tipo V y tipo III respectivamente, mientras que los tipos cifoescoliosis, artrocalasia y dermatosparaxis están asociados a mutaciones implicadas en el procesamiento del colágeno tipo I<sup>8</sup>.

### **3.1. Tipos de SED**

#### **3.1.1. SED clásico o tipo I/II**

Se caracteriza por piel hiperextensible, cicatrices cutáneas atróficas debido a la fragilidad del tejido e hiperlaxitud articular<sup>4</sup>. (Los criterios diagnósticos se pueden consultar en el ANEXO IV).

Las manifestaciones faciales características incluyen pliegues epicánticos, exceso de piel bajo los párpados, presencia de cicatrices dilatadas en la frente y apariencia pálida<sup>8</sup>.

La base molecular del SED tipo clásico es una deficiencia del colágeno tipo V, constituido por tres cadenas codificadas por los genes COL5A1, COL5A2 Y COL5A3<sup>8</sup>. En un 35% de los casos se ha identificado la síntesis defectuosa de este tipo de colágeno debida a mutaciones en los genes COL5A1 y COL5A2<sup>4</sup>.

Se hereda de forma autosómica dominante (AD) en la mayoría de los casos. En algunos casos raros, la transmisión es autosómica recesiva (AR) y asociada a mutaciones en el gen de la tenascina X, proteína de la matriz extracelular. El tratamiento es sintomático: analgésicos, ortesis y fisioterapia<sup>4</sup>.

### 3.1.2. SED tipo hiperlaxitud o tipo III

Se caracteriza por hiperlaxitud articular, hiperextensibilidad cutánea leve, fragilidad tisular y manifestaciones que no tienen que ver con el sistema músculo-esquelético<sup>4</sup>. (Los criterios diagnósticos se pueden consultar en el ANEXO V).

La hiperlaxitud es más pronunciada en pacientes jóvenes y mujeres<sup>4</sup>. El dolor se puede hacer crónico e incapacitante y en ocasiones se asocia a fatiga crónica. También hay tendencia a desarrollar artrosis y osteoporosis precoces<sup>2</sup>. Estos síntomas tienen un impacto considerable en la vida diaria de los afectados por este síndrome, tanto en los aspectos físicos como sociales y emocionales<sup>8</sup>.

El diagnóstico es clínico y con práctica es fácil detectar a los pacientes que tienen la facies típica: cara triangular, escleras celestes, orejas atípicas (pequeñas, redondas y sin lóbulo), nariz atípica (nódulo entre el hueso y el cartílago, tabique nasal desviado) y hendidura palpebral antimongólica. Se debe sospechar sobre todo en niñas adolescentes, cansadas, somnolientas, con intolerancia al frío, con mareos y con hipotensión arterial asociada a síncope<sup>2</sup>.

La herencia es AD, pero el mecanismo patogénico subyacente es desconocido<sup>4</sup>. Hace años se describió una alteración en la proporción entre el colágeno tipo I y el tipo III; a pesar de esto, la alteración bioquímica y el defecto genético no son bien conocidos<sup>2</sup>. Estudios recientes indican que un pequeño número de pacientes tienen haploinsuficiencia de tenascina X (glicoproteína que se expresa en los tejidos conectivos y codifica el gen TNXB)<sup>4</sup>.

No hay tratamiento curativo, por lo que el tratamiento es sintomático. Como medida preventiva se puede evitar la sobreextensión de las articulaciones para prevenir el dolor y la osteoartritis. Los ejercicios de estiramiento son también beneficiosos. En la fase aguda, reposo y analgésicos. En la fase crónica, el dolor es el principal síntoma por lo que se recomienda también el uso de analgésicos<sup>2</sup>.

En estos casos no hay un incremento del riesgo de mortalidad temprana, pero la alta morbilidad (hipermovilidad articular, dolor crónico y agudo) disminuye considerablemente la calidad de vida.

### 3.1.3. SED tipo vascular o tipo IV

Se caracteriza por rasgos faciales característicos, piel translúcida con vasos subcutáneos muy visibles, equimosis frecuentes y graves complicaciones arteriales, digestivas y uterinas<sup>4</sup>. (Los criterios diagnósticos se pueden consultar en el ANEXO VI).

La apariencia facial es característica en algunos individuos y puede ayudar al diagnóstico. Las características típicas son cara triangular, ojos hundidos, labio superior delgado y falta de tejido adiposo en la cara. Por lo general estos pacientes solo tienen hiperlaxitud en los dedos, por lo que si existe hiperlaxitud generalizada debemos pensar en el tipo descrito anteriormente<sup>2</sup>.

El modo de herencia es AD, por mutaciones en el gen COL3A1 que codifica para el procolágeno tipo III<sup>4</sup>, con ausencia o disminución del colágeno tipo III, que es el componente esencial de órganos distensibles como arterias, intestino, útero y pulmones, dando como resultado fragilidad en dichos órganos, que pueden llegar a romperse<sup>2</sup>.

Debido al mal pronóstico de esta enfermedad, si se sospecha clínicamente, se debe confirmar el diagnóstico<sup>5</sup>. Los problemas más graves, a veces fatales, en el 25% de los casos aparecen antes de los 20 años y 80% antes de los 40 años<sup>2</sup>. Debido a la fragilidad de los órganos debemos tener en cuenta una serie de medidas preventivas como evitar hipertensión arterial, estreñimiento (aumento de presión intraabdominal), tos (aumento de presión intratorácica), deportes de contacto... El embarazo hay que monitorizarlo estrictamente debido al riesgo de muerte por rotura uterina<sup>5</sup>.

### 3.1.4. SED tipo cifoescoliosis o tipo VI

Se caracteriza por una escoliosis progresiva desde el nacimiento, hipotonía muscular severa, hiperextensibilidad de todas las articulaciones y globos

oculares frágiles<sup>4</sup>. (Los criterios diagnósticos se pueden consultar en el ANEXO VII).

Este tipo es poco frecuente y el modo de herencia es AR<sup>4</sup>. La enfermedad está provocada por mutaciones en el gen PLOD, que codifica para la enzima lisil hidroxilasa<sup>5</sup>.

El tratamiento es sintomático y el pronóstico es variable, pudiendo ser grave con pérdida de la capacidad para caminar durante la segunda o tercera década de la vida<sup>4</sup>. Estos pacientes requieren un seguimiento regular por traumatología por su escoliosis, y por oftalmología para detectar precozmente un posible desprendimiento de retina. El control de la presión arterial es necesario para reducir el riesgo de ruptura arterial y también se recomienda realizar ecocardiogramas para monitorizar el tamaño de la aorta<sup>5</sup>.

#### 3.1.5. SED tipo artrocalasia o tipo VII A/VII B

Se caracteriza por severa hiperlaxitud articular generalizada con luxaciones recurrentes<sup>5</sup>. (Los criterios diagnósticos se pueden consultar en el ANEXO VIII).

El modo de herencia es AD y está causada por omisión del exón 6, ya sea en el gen COL1A1 o en el gen COL1A2<sup>5</sup>. Esto se traduce en alteraciones en el colágeno tipo I<sup>7</sup>.

El diagnóstico de esta enfermedad es principalmente clínico<sup>5</sup>. La luxación congénita de cadera ha aparecido en todas las personas en las que se ha demostrado bioquímicamente que padecen este tipo de SED<sup>7</sup>. Por este motivo se podría decir que esta luxación es la característica distintiva de este tipo de SED<sup>8</sup>.

#### 3.1.6. SED tipo dermatosparaxis o tipo VIIC

Se caracteriza por fragilidad severa de los tejidos y piel excesiva y redundante<sup>5</sup>. (Los criterios diagnósticos se pueden consultar en el ANEXO IX).

El modo de herencia es AR, y la alteración de este tipo de SED es la mutación en el gen ADAMTS2, que codifica para la enzima procolágeno N-peptidasa,

que es necesaria para la escisión adecuada del procolágeno y el ensamblaje de las fibrillas<sup>5</sup>.

La sospecha clínica es el primer escalón para el diagnóstico. La fragilidad tan severa de los tejidos puede afectar a órganos internos produciendo complicaciones<sup>5</sup>. Este tipo no cursa con hiperlaxitud articular.

Estos seis tipos de SED son lo que conforman la clasificación de Villefranche. Los tipos de la clasificación de Berlín que no se incluyen en la clasificación anterior son los tipos V, VIII, IX, X y XI, que comentaremos brevemente.

### 3.1.7. Otros tipos de SED

El tipo V o ligado a X se caracteriza por la presencia de piel hiperextensible, pero la fragilidad de los tejidos y la hiperlaxitud de las articulaciones son leves. Es muy rara y sólo se ha descrito en dos familias. Otras características de este tipo son cardiopatía congénita, hernias y baja estatura. La transmisión es recesiva ligada al cromosoma X<sup>4</sup>.

El tipo VIII o forma periodontal es la forma más rara de SED y es muy similar al tipo clásico, pero se caracteriza porque además presenta fragilidad periodontal<sup>7</sup>. La periodontitis es generalizada, de inicio temprano y puede ocasionar la pérdida de piezas dentarias antes de los 30 años. La hiperlaxitud articular y la hiperelasticidad cutánea son de intensidad variable. La mayoría de los pacientes son de baja estatura y presentan unas características orofaciales particulares como micrognatia e hiperplasia gingival<sup>4</sup>. Se transmite con un patrón AD<sup>5</sup>. No existe ningún tratamiento específico, pero resulta esencial el tratamiento sintomático de las anomalías dentarias<sup>4</sup>.

El tipo IX o síndrome del cuerno occipital, es un síndrome caracterizado por una neurodegeneración progresiva y trastornos del tejido conectivo debidos a un defecto del transporte de cobre. Los primeros signos notables pueden ser diarrea intratable, divertículos vesicales o infecciones recurrentes del tracto urinario. El desarrollo motor se retrasa debido a una hipotonía muscular y las articulaciones son hipermóviles. El grado de laxitud de la piel es variable y puede incrementarse con la edad. Son frecuentes las anomalías vasculares. La capacidad intelectual está por debajo de lo normal. Está causado por

mutaciones en el gen ATP7A que codifica para una proteína transportadora de cobre. El diagnóstico está basado en características clínicas y en la radiografía se pueden observar unos cuernos occipitales característicos, exostosis simétricas que sobresalen del hueso occipital y apuntan hacia abajo, de ahí el nombre de este síndrome. Su transmisión es recesiva ligada al cromosoma X<sup>4</sup>.

El tipo X ha sido descrito únicamente en una familia y se distingue por la disfunción plaquetaria asociada a una anomalía de la fibronectina. La transmisión es AR<sup>4</sup>.

Y finalmente, el tipo XI o síndrome de inestabilidad articular se caracteriza por hipermovilidad articular generalizada, con frecuencia con dislocación de las articulaciones principales, principalmente hombro y rótula. La dislocación congénita de la cadera también es frecuente. Se transmite de forma AD con alta penetrancia<sup>4</sup>.

### **3.2. Síndrome de Marfan**

Además de con los SED, el SBHA también se puede asociar a síndrome de Marfan (SMF)<sup>1</sup>. Es una enfermedad sistémica del tejido conectivo, caracterizada por una combinación variable de manifestaciones cardiovasculares, músculo-esqueléticas, oftalmológicas y pulmonares. La incidencia se estima en 1/5.000 recién nacidos vivos, y afecta por igual a hombres y mujeres<sup>9</sup>.

El SMF es una enfermedad AD con alta penetrancia, de forma que todos los portadores desarrollan la enfermedad aunque con marcada heterogeneidad fenotípica. La mayoría de los casos son causados por una mutación en el gen de la FBN1, pero se pueden encontrar mutaciones en otros genes como TGFBR1 y TGFBR2. En el 75% de los casos existen antecedentes familiares, y en alrededor del 25% de los casos se detectan mutaciones de novo<sup>10</sup>.

El gen FBN1 se localiza en el cromosoma 15q21 y codifica para la fibrilina 1, una proteína esencial en el tejido conectivo<sup>9</sup>. Las mutaciones en este gen no son específicas del SMF, ya que se han detectado también en otras fibrilopatías<sup>10</sup>. Mutaciones en este gen están asociadas a un amplio espectro

fenotípico que va desde las características clásicas hasta la presentación neonatal grave<sup>1</sup>.

Los genes TGFBR1 y TGFBR2, codifican para los receptores TGF-beta 1 y 2. Los pacientes que presentan esta mutación suelen presentar una forma más agresiva de la enfermedad vascular con disecciones y roturas a edades más tempranas<sup>11</sup>.

Existen tres formas de presentación relacionadas estrechamente con la edad: neonatal, infantil y clásico. En la forma neonatal la muerte ocurre en horas o días por insuficiencia cardíaca. Nos vamos a centrar en la forma clásica, ya que es la forma de presentación más frecuente y reconocida<sup>12</sup>, y la que afecta a pacientes adultos, que son los que vamos a encontrar en una consulta de Medicina Interna.

Los síntomas de este síndrome pueden aparecer a cualquier edad y son muy variables de una persona a otra, incluso dentro de una misma familia<sup>9</sup>.

Las alteraciones esqueléticas suelen ser el primer signo de la enfermedad y conforman el hábito marfanoide<sup>10</sup>. Destacan la talla alta con mayor envergadura, dolicoostenomelia (longitud excesiva de las extremidades), deformidad torácica (pectum excavatum o carinatum), aracnodactilia, escoliosis, hipermovilidad articular y protusión del acetábulo<sup>9</sup>. La facies típica se caracteriza por dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, paladar ojival, retrognatía y fisuras palpebrales con inclinación inferior<sup>10,12</sup>.

La afectación cardiovascular se caracteriza por dilatación progresiva de la raíz de la aorta e insuficiencia mitral<sup>9</sup>. Las lesiones cardiovasculares determinan el pronóstico, ya que son las que ocasionan la mayor mortalidad, siendo la más específica y frecuente la dilatación aórtica. Es de mal pronóstico por su carácter evolutivo, con riesgo de complicaciones como disección y ruptura. El compromiso de la válvula mitral es frecuente pero menos grave. Estas lesiones son diagnosticadas rutinariamente por ecocardiografía<sup>12</sup>. En pacientes con mala ventana ecocardiográfica tanto la tomografía computarizada como la resonancia magnética son de ayuda para el diagnóstico y seguimiento<sup>10</sup>.

La afectación oftalmológica consiste en una miopía axial (aumento del diámetro antero-posterior), que puede conducir al desprendimiento de retina y desplazamiento del cristalino<sup>9</sup>. La lesión más específica para el diagnóstico es la subluxación del cristalino, se trata de un desplazamiento parcial, ya que el cristalino sigue permaneciendo en la cámara posterior del ojo<sup>12</sup>. La subluxación del cristalino afecta al 50% de los pacientes y aparece en cualquier momento de la evolución de la enfermedad<sup>10</sup>.

Los signos cutáneos (como estrías atróficas), neumotórax y ectasia dural también pueden estar presentes<sup>9</sup>. La ectasia dural es un ensanchamiento del saco dural y del canal espinal, a veces con afectación de las raíces nerviosas. Precisa de TC o RM para el diagnóstico. Los síntomas más comunes son: lumbalgia, cefalea, debilidad motora, hipoestesia, y ocasionalmente dolor rectal o púbico<sup>10</sup>.

El diagnóstico se basa en los signos clínicos y en la historia familiar<sup>9</sup>, pero se ve afectado por varios factores. Los hallazgos clínicos son dependientes de la edad, lo que condiciona dificultades en el diagnóstico en niños y pacientes jóvenes. Algunos de los hallazgos son frecuentes en la población general no afectada, como el prolapso de la válvula mitral. Asimismo, tiene una alta penetrancia pero con una variabilidad fenotípica importante, y finalmente, existe un solapamiento entre las diferentes enfermedades del colágeno, lo que a veces dificulta su distinción<sup>10</sup>.

Por estos motivos, en 1986 se proponen los primeros criterios diagnósticos de la enfermedad y en 1995, tras el descubrimiento de la base molecular de la enfermedad, se proponen los actuales criterios de Ghent (ANEXO X) que conforman la base del diagnóstico de la enfermedad en adultos no siendo útiles en niños y adultos jóvenes. Los criterios de Ghent clásicos presentaban algunos problemas, como no haber sido suficientemente validados, y no poder ser aplicados en niños y adultos jóvenes. Además, en ocasiones requerían de estudios caros y especializados<sup>10</sup>.

Todos estos hechos llevaron a la revisión de los criterios de Ghent por un panel internacional de expertos, que confieren un mayor peso a las manifestaciones cardiovasculares y a la subluxación del cristalino. Los autores de los criterios



de Ghent modificados (ANEXO XI) creen que las nuevas guías retrasarán el diagnóstico definitivo de SMF pero disminuirán el riesgo de falsos diagnósticos prematuros<sup>10</sup>.

El diagnóstico de SMF se realiza por criterios clínicos, que en la mayoría de los casos son suficientes para establecer el diagnóstico, pero en algunos casos el diagnóstico clínico es dudoso y el análisis genético del FBN1 puede ayudar. El factor más importante que influye en la detección de la mutación parece ser la homo o heterogeneidad clínica que el paciente presente, como demuestran diferentes estudios en los que la incidencia de la mutación FBN1 es mayor en los pacientes que cumplen los criterios de Ghent. Pero también es importante detectar la mutación FBN1 en pacientes que no cumplen criterios pero que pueden tener una enfermedad relacionada, ya que presentan riesgo de dilatación aórtica y es aconsejable su seguimiento cardiovascular<sup>10</sup>.

Se debe realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades genéticas que comprometen el tejido conectivo y enfermedades metabólicas que presentan algunos hallazgos clínicos semejantes<sup>12</sup>. El diagnóstico diferencial incluye: ectopia lentis familiar, fenotipo MASS, prolapso de la válvula mitral sintomático, síndrome de Beals, síndrome de Shprintzen-Goldberg, síndrome de Loeys-Dietz, síndrome de Stickler, SED tipo IV y homocistinuria<sup>10</sup>.

La naturaleza multisistémica de la enfermedad precisa de un manejo multidisciplinar. Una recomendación importante es la restricción del ejercicio extenuante o de contacto, y pueden realizar ejercicios de baja a moderada intensidad<sup>10</sup>.

Para prevenir las complicaciones se puede usar tratamiento farmacológico, (betabloqueantes), que disminuyen la presión del pulso y la contractilidad miocárdica y mejoran las propiedades elásticas de la aorta. En la actualidad, el tratamiento profiláctico con estos fármacos está indicado de forma precoz tanto antes como después de la cirugía aórtica, y también está indicado en niños por extrapolación de datos con adultos<sup>10</sup>. El objetivo de los betabloqueantes es evitar la aparición de la dilatación aórtica o detener su progresión cuando ya ha comenzado para reducir el riesgo de disección<sup>12</sup>. Desde hace cinco años existen evidencias de que el tratamiento con antagonistas de los receptores de

la angiotensina II (ARA II) pudiera ser una alternativa a los betabloqueantes, o tener un papel adicional protector sobre la pared aórtica<sup>10</sup>.

Para tratar las complicaciones cardiovasculares, se realiza cirugía profiláctica de la aorta ascendente. El riesgo de disección aórtica se correlaciona con el diámetro de la raíz de la aorta y de la aorta ascendente, por lo que la cirugía profiláctica en adultos y niños debe considerarse cuando el diámetro de la raíz de la aorta desde los senos de Valsalva es mayor de 5 cm. Otras indicaciones o consideraciones para realizar esta cirugía son: historia familiar de disección precoz, velocidad de crecimiento aórtico aumentada, severidad de la regurgitación aórtica, asociación de afectación mitral, disfunción ventricular o planificación de embarazo<sup>10</sup>.

La afectación aórtica condiciona el pronóstico de esta enfermedad. Por ello el objetivo del diagnóstico es limitar la dilatación aórtica y el seguimiento regular de la aorta para permitir un reemplazo de la raíz aórtica antes de que se produzca la disección. Con un seguimiento regular y un manejo adecuado, los pacientes presentan actualmente una esperanza de vida cercana a la de la población general<sup>9</sup>. La expectativa de vida ha pasado de los 45 años en 1972 a los 72 años en 1995, gracias a la introducción del tratamiento con betabloqueantes de forma precoz y a la implantación de la cirugía profiláctica de la aorta<sup>10</sup>.

Actualmente, la dilatación de la aorta abdominal o descendente torácica es la causa más importante de mortalidad en pacientes con este síndrome tras los avances en el tratamiento médico y la cirugía profiláctica de aorta ascendente<sup>10</sup>.

La progresión del riesgo cardiovascular es mayor en niños con diagnóstico antes de los 10 años de edad y en los casos esporádicos. En mujeres con SMF esporádico, el compromiso cardiovascular es más precoz y con mayor riesgo de complicaciones y muerte al final de la segunda década de la vida<sup>12</sup>.

Puesto que el SMF se asocia con una muerte prematura en pacientes sin tratamiento, la realización de un diagnóstico correcto y precoz es de gran importancia<sup>10</sup>.

El seguimiento cardiológico debe incluir ecocardiogramas seriados<sup>1</sup>. Se recomiendan ecocardiogramas anuales, y semestrales en pacientes con diámetros aórticos mayores de 4,5 cm o con rápida velocidad de crecimiento. En adultos con diámetros repetidamente normales se puede realizar cada 2-3 años<sup>10</sup>. La profilaxis de la endocarditis está indicada en aquellos pacientes con alteraciones valvulares<sup>1</sup>.

También se debe hacer una evaluación oftalmológica anual. Está indicada la extracción del cristalino en caso de opacificación con disminución de la agudeza visual, error de refracción sin posibilidad de corrección quirúrgica, luxación completa o inducción de glaucoma o uveítis<sup>10</sup>.

#### **4. OBJETIVOS**

- Analizar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos y síndrome de Marfan en una consulta de enfermedades minoritarias.
- Comprobar la calidad de vida de dichos pacientes mediante el cuestionario de salud SF-36.

#### **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

##### **5.1. Diseño del estudio y selección de la muestra**

Se ha realizado un estudio descriptivo transversal, entre los meses de Enero y Mayo de 2016, sobre una muestra de 12 pacientes diagnosticados de síndrome de Ehlers-Danlos y síndrome de Marfan en una consulta específica de Enfermedades Minoritarias dependiente del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

En una ficha predefinida antes de realizar la búsqueda, se registraron los datos epidemiológicos, clínicos, antecedentes personales y familiares, exámenes de laboratorio, pruebas de imagen, cumplimiento o no de los criterios de Villefranche o Ghent, estudio genético, y tratamiento.

Asimismo se realizó una encuesta SF-36 a estos pacientes, bien de forma presencial o remitiéndoles por correo ordinario dicha encuesta, y una vez cumplimentadas, éstas fueron enviadas de vuelta al Servicio de Medicina Interna del HCULB.

## **5.2. Cuestionario SF-36**

El cuestionario de salud SF-36 fue desarrollado en la década de los 90 para utilizarse en el Estudio de Resultados Médicos (Medical Outcomes Study MOS), a partir de una amplia batería de cuestionarios que se usaban en la práctica clínica en ese momento y ha resultado útil para valorar el estado de salud tanto de pacientes con diversas patologías, como de la población general. El cuestionario de 36 ítems es el más ampliamente utilizado en el ámbito de la investigación.

La escala SF-36 valora estados de salud tanto positivos como negativos de la salud física y del bienestar emocional mediante nueve dimensiones de la salud (ANEXO XII).

Cada dimensión del SF-36 dispone de un número variable de ítems, y estos se codifican, agregan y transforman mediante un manual de puntuación e interpretación, en una escala con recorrido desde el 0 (peor puntuación) a 100 (mejor puntuación). Por tanto, una mayor puntuación en las diferentes dimensiones indicará una mejor calidad de vida.

## **5.3. Análisis estadístico**

Se realizó en primer lugar un análisis descriptivo de las variables a estudio. Para las variables cualitativas se aportaron las frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas se calcularon media, desviación estándar y rango.

Para analizar la relación entre las variables a estudio, se realizó un análisis bivariante. En el caso de las variables cualitativas se realizó un test de Chi-cuadrado.

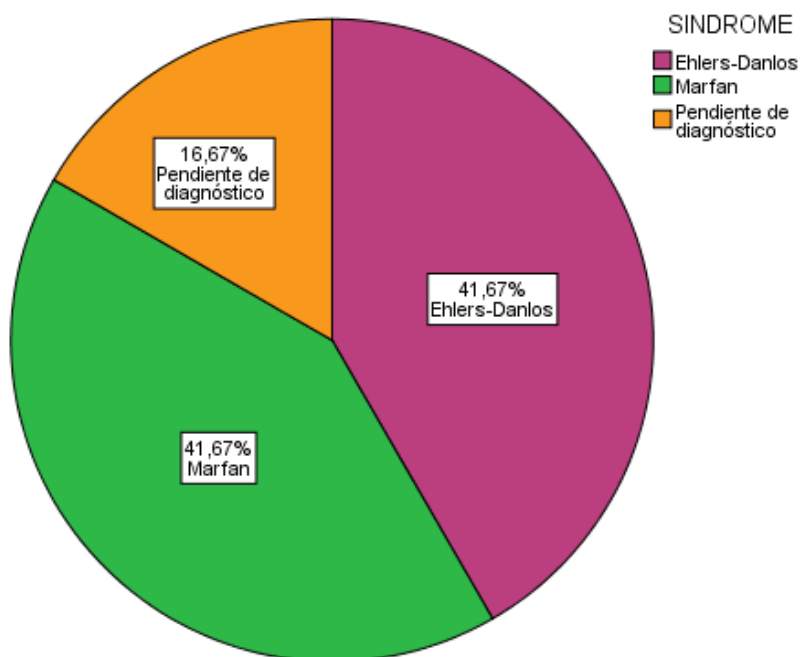
Para analizar la normalidad de las variables cuantitativas se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov. La correlación entre dos variables cuantitativas se llevó a

cabo mediante los coeficientes de correlación de Pearson (normalidad) o Spearman (no normalidad). La correlación entre variables cuantitativa y cualitativa se realizó mediante los test de U de Mann-Whitney (dos categorías) o de Kruskal Wallis (más de 2 categorías).

Se estableció un nivel de significación estadística para un valor de “p” menor de 0.05. El análisis estadístico se ha llevado a cabo mediante el programa SPSS 22.0.

## 6. RESULTADOS

Se incluyen en este estudio pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de síndrome de Ehlers-Danlos (SED) y síndrome de Marfan (SMF) en seguimiento en la consulta de Enfermedades Minoritarias del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. De los 12 pacientes, el 41,6% padecen SED y el 41,6% padecen SMF. En el 16,6% restante el diagnóstico está pendiente de confirmación. De los pacientes que padecen SED, el 40% son del tipo IV o vascular, y el 60% del tipo III o hiper móvil.



**Figura 2.** Distribución tipos de síndrome

En relación al género, el 50% del total son mujeres y el otro 50% varones. De los pacientes con SED tipo IV, el 100% son varones, y de los pacientes con SED tipo III, el 100% son mujeres. De los pacientes con SMF, el 40% son varones y el 60% mujeres.

En cuanto a la edad, la edad media de los pacientes es de 37,92 años (DE 11,89, rango 18-63). La media de la edad al diagnóstico es 34,50 años (DE 13,42, rango 17-62).

En cuanto a las características clínicas, en primer lugar se analizó cuál o cuáles fueron los síntomas iniciales de la enfermedad (afectación vascular, afectación esquelética y/o afectación ocular). En el 25% de los pacientes el síntoma inicial de la enfermedad fue vascular y dentro de esta, en el 66,6% de los casos el síntoma inicial consistió en una disección aórtica y el otro 33,3% en una ruptura espontánea de aneurisma arterial. En el 16,6% de los pacientes, la enfermedad fue sospechada por el hallazgo casual de aneurismas en pruebas de imagen realizadas por otros motivos. En otro 25% de los pacientes, el síntoma cardinal fueron las luxaciones recurrentes de diferentes articulaciones. En un 8,3% el síntoma inicial fue la fragilidad de los tejidos, lo que ocasionaba peritonitis por perforación en diversas cirugías, y complicaciones posteriores. Por último, el 25% restante fue derivado desde otros servicios por morfología facial característica y antecedentes familiares sin sintomatología acompañante.

La afectación vascular se da en un 50% de los pacientes, la afectación esquelética en un 75% y la afectación ocular en un 27,3%. La afectación vascular consistió en disección aórtica (16,6%), ruptura espontánea de aneurisma en arteria ilíaca izquierda (8,3%), aneurisma de raíz aórtica intervenida por dilatación de senos de Valsalva (8,3%) y aneurismas de diferentes localizaciones como aorta torácica, aorta abdominal o arterias poplíteas (25%).

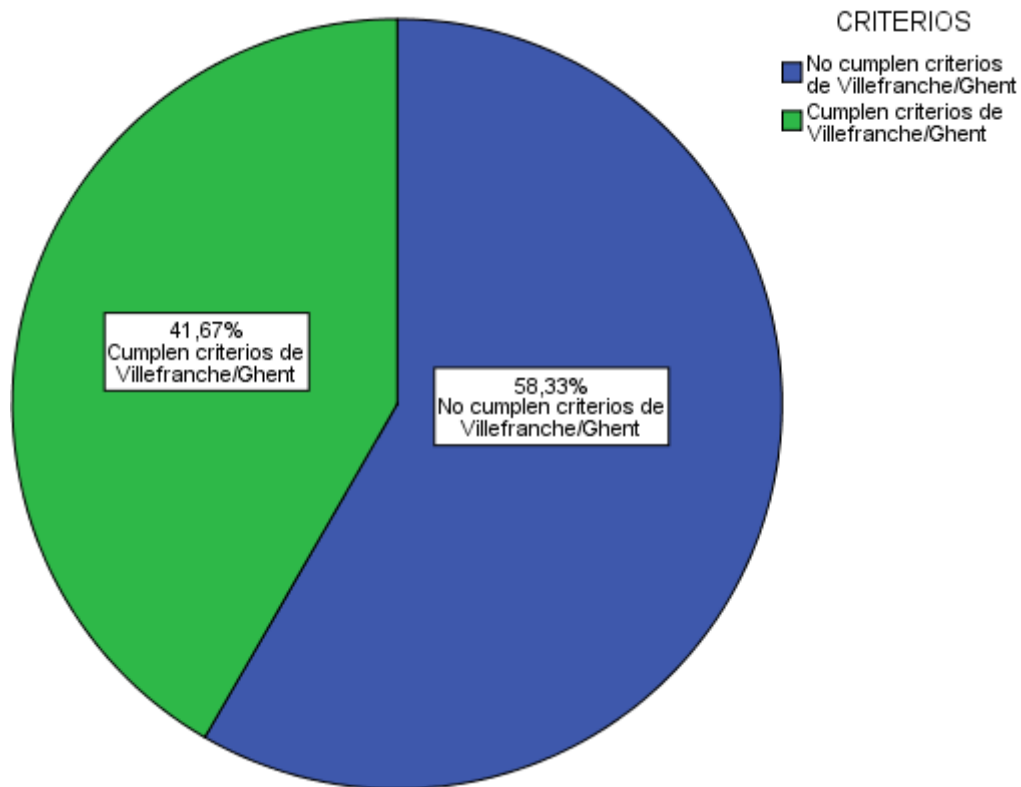
La afectación esquelética consistió en escoliosis ligera (58,3%), pies planos (33,3%), pectus excavatum o carinatum (16,6%), hiperlaxitud articular (41,6%) y artralgias (41,6%). En lo que a la piel se refiere encontramos hiperlaxitud cutánea (8,3%) y cicatrización anormal con tendencia papirácea (8,3%).

La afectación ocular en estos pacientes consiste en miopía magna (8,3%), subluxación del cristalino (8,3%) o neuropatía óptica desmielinizante (8,3%).

En cuanto al fenotipo, el 58,3% de estos pacientes tenía un fenotipo característico.

No se han encontrado antecedentes perinatales en ninguno de los pacientes, pero en cuanto a los antecedentes familiares, el 66,7% tienen algún o varios familiares afectados por la enfermedad.

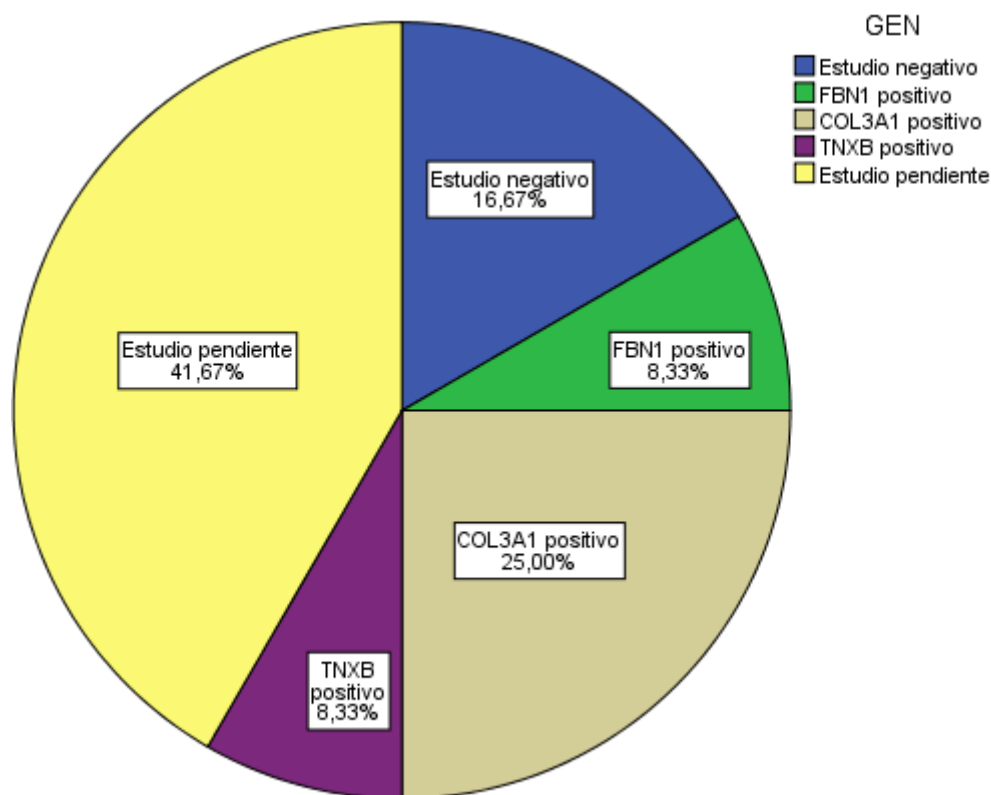
En cuanto a los criterios de Villefranche en el caso de SED y los criterios de Ghent en el caso de SMF, el 41,7% de los pacientes cumple con los criterios de la enfermedad correspondiente y el 58,3% no cumple con estos criterios.



**Figura 3.** Cumplimiento criterios Villefranche/Ghent

En el estudio genético que se realizó a estos pacientes aparecieron mutaciones en los genes FBN1, COL3A1 y TNXB. El estudio genético fue negativo en el 16,7% de los pacientes y en el 41,7% de los casos el estudio está pendiente. El

gen FBN1 salió positivo en el 8,3%, el gen COL3A1 en el 25% de los casos y el gen TNXB en el 8,3%.



**Figura 4.** Resultado estudio genético

Las pruebas analíticas fueron normales en todos los pacientes. En lo relativo a las pruebas de imagen, se realizó una radiografía de tórax al 50% de los pacientes y un ecocardiograma al 91,7%. El eco-doppler de troncos supraórticos se realizó al 25% de los pacientes, ecografía abdominal al 25%, radiografía de pelvis y columna al 33,3%, TAC al 58,3% y RM lumbar al 25% de los pacientes.

En cuanto al tratamiento que tienen pautado estos pacientes, un 41,7% toman betabloqueantes en combinación con ARA II, un 8,3% toma únicamente betabloqueantes, un 25% están polimedicados por otras causas y el 25% restante no toma ninguna medicación.

Para la valoración de la situación funcional de estos pacientes se les realizó el cuestionario de salud SF-36, que fue contestado por el 91,6% de ellos. La media de la puntuación obtenida en nuestros pacientes es de 58,42 puntos (DE



28,16, rango 21,35-94,40). Del 91,6% de los pacientes que contestaron el cuestionario el 45,45% padece SMF, el 27,27% SED tipo III, el 18,18% SED tipo IV y en el 9% restante existen dudas entre SMF y SED tipo IV. En el caso de SMF la media de la puntuación obtenida fue 74,17 (DE 24,51, rango 31,52-94,40), en el caso de SED tipo IV, la media fue 61,24 (DE 25,53, rango 43,19-79,30) y en el caso de SED tipo III, la media obtenida fue 25,03 (DE 3,83, rango 21,35-29).

Ítems	Puntuación media obtenida en cada síndrome		Puntuación media obtenida en cada ítem
	SMF	SED	
Función física	88	46	65,45
Rol físico	95	30	64,77
Dolor corporal	83	24	55,9
Salud general	65,5	32,4	48,25
Vitalidad	57,5	35	48,86
Función social	82,5	45	67
Rol emocional	78,3	53,3	68,9
Salud mental	69	60	66,36
Ítem de transición de salud	50	30	40,9

**Tabla 1.** Puntuación obtenida en cuestionario SF-36

## 7. DISCUSIÓN

El síndrome de Ehlers-Danlos (SED) y el síndrome de Marfan (SMF) son enfermedades multisistémicas que afectan principalmente al tejido conectivo. Ambos síndromes se pueden beneficiar de los avances recientes para el reconocimiento clínico y molecular, lo que permite que se mejore en el diagnóstico y el manejo de estos pacientes<sup>6</sup>.

Ambos síndromes tienen una prevalencia baja (1/5.000 nacimientos)<sup>1,5</sup> y de nuestros pacientes, la mitad padecen SED y la otra mitad SMF. Dentro de SED existen seis tipos: clásico, hiper móvil, vascular, cifoesciolítico, artrocalásico y dermatosparaxis. De estos seis, los más frecuentes son el tipo clásico, hiper móvil y vascular, siendo los otros tres tipos muy raros<sup>6</sup>. Esto se cumple en la población estudiada, ya que únicamente se han encontrado pacientes con

SED tipo vascular y tipo hipermóvil. En el caso de SED tipo hipermóvil, la mayoría son mujeres<sup>4</sup>, como en nuestro caso en el que la totalidad de SED tipo III son mujeres. En el caso de SMF afecta por igual a varones y mujeres<sup>9</sup>, constatándose la misma frecuencia en nuestros pacientes.

La media de la edad al diagnóstico en un estudio realizado en población danesa es de 19 años<sup>14</sup> y en nuestro caso es de 34 años. Aunque en nuestro caso se diagnostican estos síndromes a una edad temprana, sería muy importante que esta cifra se redujera todo lo posible, ya que el diagnóstico precoz en estas enfermedades puede prevenir muchas complicaciones.

El tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico es muy variable en cada paciente dependiendo de la enfermedad que padece. En los pacientes en los que el síntoma inicial es vascular, como puede ocurrir en el SMF y en el SED tipo IV, se suele sospechar alguno de estos síndromes por la gravedad y carácter súbito de una disección aórtica o una ruptura espontánea de aneurisma en una persona joven o sin antecedentes de otras enfermedades. Por lo tanto en estos casos se empieza a estudiar al paciente durante o después de la resolución de este cuadro agudo, no habiendo prácticamente demora en el diagnóstico.

En otros casos como el SED tipo III, el síntoma inicial consiste en luxaciones recurrentes de una o varias articulaciones. En estos casos el diagnóstico se retrasa más que en las enfermedades que comienzan con afectación vascular porque entraña menor gravedad y no se sospecha con tanta celeridad. Aunque estos síntomas supongan menor gravedad pueden llegar a ser más incapacitantes que los vasculares, como hemos comprobado con el cuestionario SF-36.

A veces estos síndromes también se sospechan por la facies característica, como es el caso de alguno de nuestros pacientes, que fueron derivados por este motivo desde otros servicios para ser estudiados. En estos casos los pacientes no tienen ninguna clínica acompañante, pero es importante realizar un seguimiento clínico y proporcionar unas recomendaciones para evitar complicaciones de su enfermedad.

Por último se puede tratar de un hallazgo casual, como ocurre en otros de nuestros pacientes, en los que se visualizaron aneurismas en diferentes localizaciones en una RM y fueron también derivados para estudio. En estos pacientes ocurre lo mismo que en los anteriores, a pesar de no tener sintomatología es importante su seguimiento en una consulta especializada.

La afectación vascular del SMF consiste en dilatación de la raíz aórtica y/o disección aórtica<sup>10</sup>. En el caso de SED tipo IV, la afectación vascular consiste principalmente en fragilidad y/o roturas arteriales, intestinales o uterinas. Las roturas arteriales son la causa más habitual de muerte repentina, por lo que es muy importante avisar al paciente que debe acudir a urgencias ante cualquier dolor torácico o abdominal agudo<sup>7</sup>. En el SED tipo III no suele existir afectación vascular. Según la bibliografía consultada la dilatación de la raíz aórtica en el SMF tiene una prevalencia del 70-80%<sup>10</sup>, siendo de una frecuencia menor en nuestros pacientes. En uno de nuestros pacientes se sospechó SED tipo IV por peritonitis de repetición después de intervenciones quirúrgicas como cistoscopias, lo que indicaba una fragilidad excesiva de los tejidos. En la bibliografía consultada hemos encontrado un caso parecido en el que se producen perforaciones de colon espontáneas en un paciente con este mismo síndrome<sup>15</sup>.

La afectación esquelética en el SMF suele ser el primer signo de la enfermedad y consiste principalmente en talla grande, hipermovilidad articular, deformaciones escolióticas y deformidad torácica (pectus carinatum o excavatum)<sup>9</sup>. En el caso de SED tipo III existe una hiperlaxitud articular generalizada, luxaciones articulares recurrentes y dolor articular crónico. En el SED tipo IV la afectación esquelética es menor aunque puede aparecer hiperlaxitud en las pequeñas articulaciones<sup>7</sup>. La mayoría de nuestros pacientes presentan afectación esquelética. Los pacientes que tuvieron luxaciones de repetición en rótula, hombro, codo, tobillo y muñeca como inicio de la enfermedad coinciden con los pacientes que padecen SED tipo III. En el resto, que padecen SMF o SED tipo IV, la afectación esquelética más prevalente es la escoliosis ligera y los pies planos.

En el caso del SMF puede existir también afectación oftalmológica, que resulta en una miopía axial que puede conducir al desprendimiento de retina o al desplazamiento del cristalino<sup>9</sup>. La luxación del cristalino afecta hasta el 50% de los pacientes y aparece en cualquier momento de la evolución de la enfermedad<sup>10</sup>. De nuestros pacientes con SMF, muy pocos tienen afectación oftalmológica, contrastando esto con la bibliografía consultada.

En ambos síndromes podemos encontrar una facies característica, que en algunos casos puede ayudar al diagnóstico. En el caso de nuestros pacientes, más de la mitad tiene un fenotipo característico, que ha sido de gran ayuda para sospechar la enfermedad y comenzar el estudio correspondiente. En el caso de las pacientes que padecen SED tipo III, dos tercios tienen las escleras celestes, rasgo muy típico de la facies característica de estos pacientes.

En el registro de datos realizado durante el estudio de los pacientes se incluyeron los antecedentes perinatales por la importancia de la luxación congénita de cadera en el SED tipo artrocalasia<sup>7,8</sup>, pero no se ha encontrado ningún antecedente de este tipo. Probablemente porque se trata de una muestra pequeña, y este tipo de SED es extremadamente infrecuente.

En cuanto al cumplimiento de los criterios diagnósticos de Villefranche o Ghent, en el caso de nuestros pacientes, algo más de la mitad no cumple dichos criterios. Este no es motivo para no seguir realizando el estudio, ya que pueden no cumplir dichos criterios pero posteriormente tener un estudio genético positivo como se ha demostrado en nuestros pacientes. A veces también ocurre que el estudio genético es negativo, además de no cumplir criterios; en estos casos, si se continúa sospechando alguno de estos síndromes después de un cuadro agudo como puede ser una disección aórtica, se debe continuar realizando un seguimiento en la consulta de enfermedades minoritarias.

Cuando se diagnostica alguno de estos síndromes es importante hacer el análisis genético a familiares de primer grado consanguíneos (padres e hijos) y realizar un árbol genealógico en el que quede patente qué familiares están afectados, ya que es primordial poder realizar consejo genético a las familias afectadas<sup>7,9</sup>.

En cuanto a la calidad de vida, el cuestionario SF-36 nos indica que si valoramos los dos síndromes en conjunto, la calidad de vida de estos pacientes es de un nivel intermedio. Pero si valoramos ambos síndromes por separado, la calidad de vida en SMF es mayor que la del SED. Y dentro del SED, si dividimos en tipos, el SED tipo III o hipermóvil tiene una calidad de vida mucho peor que el SED tipo IV o vascular. Por lo que la conclusión que obtenemos es que el SMF es el que mejor calidad de vida tiene, después el SED tipo IV, y por último el SED tipo III. Un estudio en el que pacientes con SMF realizaron el cuestionario SF-36, muestra que la puntuación de estos pacientes es significativamente más baja que en la población general<sup>16</sup>. En cuanto a los pacientes con SED tipo III, existe un estudio en el que los pacientes tienen muy reducida su calidad de vida debido al dolor generalizado y en las articulaciones, requiriendo rehabilitación continuada<sup>17</sup>.

En nuestra muestra no se ha encontrado una relación significativa entre los distintos tipos de síndrome y la afectación orgánica, ya sea vascular, esquelética u ocular. Tampoco hemos encontrado una relación significativa entre la edad y la puntuación total en el cuestionario SF-36, por lo que la edad avanzada no influye en la calidad de vida de estos pacientes, sino la afectación esquelética o vascular que presenten.

Nuestro estudio presenta las limitaciones propias de un estudio con un pequeño número de casos, por lo que no se pueden extrapolar los resultados a los individuos con síndromes de hipermovilidad articular.

Este es un problema propio de las consultas de enfermedades minoritarias, por el escaso número de pacientes de cada patología que en ocasiones se pueden ver en estas consultas.

Por ello es fundamental poder disponer de registros nacionales e internacionales de todas estas enfermedades, para poder alcanzar conclusiones que resulten significativas para el tratamiento y pronóstico de todos estos pacientes.

En conclusión, es importante que los médicos sepan reconocer la hiperlaxitud articular y poder realizar un cribado de este tipo de síndromes, ya que aunque

no cumplan los criterios de Villefranche o Ghent, pueden padecer alguno de estos síndromes y podrían presentar complicaciones graves y mortales a edades tempranas. Por ello, es importante derivar a estos pacientes a consultas especializadas en enfermedades minoritarias, en las que podrá realizarse un diagnóstico certero y un correcto consejo genético.

## **8. CONCLUSIONES**

- El SED tipo III predomina en mujeres y el tipo IV en varones. No existe predominancia de género en el síndrome de Marfan.
- La edad al diagnóstico es mayor en el SED tipo III que en otros tipos de síndromes de hipermovilidad por su sintomatología más larvada.
- Los síndromes de hipermovilidad presentan un fenotipo continuo, que imposibilita conocer las complicaciones que van a presentar cada uno de los pacientes.
- No cumplir los criterios de Villefranche o Ghent no es excluyente para padecer alguno de estos síndromes.
- La calidad de vida está disminuida en los pacientes con síndrome de hipermovilidad, siendo útil el uso del cuestionario SF-36 para su valoración.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cattalini M, Khubchandani R, Cimaz R. When flexibility is not necessarily a virtue: a review of hypermobility syndromes and chronic or recurrent musculoskeletal pain in children. *Pediatr Rheumatol*. 2015;13(1):40.
2. Bravo JF. Síndrome de Ehlers-Danlos con especial énfasis en el síndrome de hiperlaxitud articular. *Rev Med Chil*. 2009;137(11):1488–97.
3. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol*. 2000;27(7):1777–9.
4. Orpha.net [Internet]. Paris: Orphanet; 2000 [actualizado 1 May 2016; citado 2 May 2016]. Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search\\_Simple.php?Ing=ES&diseaseGroup=sindrome+ehlers-danlos](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?Ing=ES&diseaseGroup=sindrome+ehlers-danlos)
5. Abel MD, Carrasco LR. Ehlers-Danlos syndrome: classifications, oral manifestations, and dental considerations. *Oral Surgery Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2006;102(5):582–90.
6. Callewaert B, Malfait F, Loeys B, De Paepe A. Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(1):165–89.
7. Brighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet*. 1998;77(1):31–7.
8. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet*. 2012;82(1):1-11.

9. Orpha.net [Internet]. Paris: Orphanet; 2000 [actualizado 1 May 2016; citado 2 May 2016]. Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search\\_Simple.php?Ing=ES&diseaseGroup=sindrome+marfan](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?Ing=ES&diseaseGroup=sindrome+marfan)
10. Sánchez Martínez R. Enfermedad de Marfan: revisión clinicoterapéutica y guías de seguimiento. *Semin Fund Esp Reum*. 2011;12(4):112-22.
11. Barriales-Villa R, García-Giustiniani D, Monserrat L. Genética del síndrome de Marfan. *Cardiocre*. 2011;46(3):101-4.
12. Oliva N P, Moreno A R, Toledo G MI, Montecinos O A, Molina P J. Síndrome de Marfan. *Rev Med Chil*. 2006;134(11):1455–64.
13. Challal S, Minichiello E, Funalot B, Boissier MC. Ehlers-Danlos syndrome in rheumatology: Diagnostic and therapeutic challenges. *Joint Bone Spine*. 2015;82(5):305–7.
14. Groth KA, Hove H, Kyhl K, Folkestad L, Gaustadnes M, Vejlstup N, et al. Prevalence, incidence, and age at diagnosis in Marfan Syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:153.
15. Yoneda A, Okada K, Okubo H, Matsuo M, Kishikawa H, Naing BT, et al. Spontaneous colon perforations associated with a vascular type of Ehlers-Danlos syndrome. *Case Rep Gastroenterol*. 2014;8(2):175–81.
16. Rao SS, Venuti KD, Dietz HC, Sponseller PD. Quantifying Health Status and Function in Marfan Syndrome. *J Surg Orthop Adv*. 2016;25(1):34–40.
17. Johannessen EC, Reiten HS, Lovaas H, Maeland S, Juul-Kristensen B. Shoulder function, pain and health related quality of life in adults with joint hypermobility syndrome/ Ehlers-Danlos syndrome-hypermobility type. *Disabil Rehabil*. 2016;38(14):1382–90.



18. Aviña JA, Hernández DA. Síndrome con hábitos marfanoides. *Rev Mex Pediatr.* 2011;78(6):236-41.
19. Bravo JF. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo III, llamado también Síndrome de Hiperlaxitud Articular (SHA): epidemiología y manifestaciones clínicas. *Rev Chil Reumatol.* 2010;26(2):194–202.
20. Germain DP. Clinical and genetic features of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Vasc Surg.* 2002;16(3):391–7.
21. Pantoja Zarza L, Díez Morrondo C, Alexis D. Síndrome de Ehlers-Danlos hiperlaxo: ¿hipermovilidad benigna? *Reumatol Clin.* 2014;10(3):189–90.
22. Terry RH, Palmer ST, Rimes KA, Clark CJ, Simmonds JV, Horwood JP. Living with joint hypermobility syndrome: patient experiences of diagnosis, referral and self-care. *Fam Pract.* 2015;32(3):354–8.
23. Sobey G. Ehlers–Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests. *Arch Dis Child.* 2015;100(1):57–61.
24. Velvin G, Bathen T, Rand-Hendriksen S, Geirdal A. Satisfaction with life in adults with Marfan syndrome (MFS): associations with health-related consequences of MFS, pain, fatigue, and demographic factors. *Qual Life Res.* 2016;1–12.
25. Berglund B, Petterson C, Pigg M, Kristiansson P. Self-reported quality of life, anxiety and depression in individuals with Ehlers-Danlos syndrome (EDS): a questionnaire study. *C Musculoskelet Disord.* 2015;16:89.
26. Velvin G, Bathen T, Rand-Hendriksen S, Geirdal A. Systematic review of the psychosocial aspects of living with Marfan syndrome. *Clin Genet.* 2015;87(2):109-16.

27. Rand-Hendriksen S, Johansen H, Semb SO, Geiran O, Stanghelle JK, Finset A. Health-related quality of life in Marfan syndrome: a cross-sectional study of Short Form 36 in 84 adults with a verified diagnosis. *Genet Med.* 2010;12(8):517-24.



## **ANEXO I**

### **CRITERIOS DE BEIGHTON<sup>3</sup>**

1. Dorsiflexión pasiva del quinto dedo mayor de 90°
2. Aposición pasiva de los pulgares a la cara flexora del antebrazo
3. Hiperextensión activa de los codos mayor de 10°
4. Hiperextensión de las rodillas mayor de 10°
5. Flexión del tronco hacia delante, con las rodillas en extensión, de modo que las palmas de las manos se apoyen sobre el suelo

Los criterios 1, 2, 3 y 4 puntúan un punto por cada lado y el criterio 5 únicamente puntúa un punto, por lo que la puntuación máxima es de nueve.

## ANEXO II

### CRITERIOS DE BRIGHTON<sup>1</sup>

#### Criterios mayores

1. Puntuación de Beighton de 4/9 o más (en la actualidad o en el pasado)
2. Artralgias de más de tres meses de duración en cuatro o más articulaciones

#### Criterios menores

1. Puntuación de Beighton de 1, 2 ó 3/9 (0, 1, 2 ó 3 en mayores de 50 años)
2. Artralgias (de 3 meses de duración) hasta en tres articulaciones o dolor de espalda (de 3 meses de duración), espondilosis, espondilólisis o espondilolistesis
3. Dislocación/ subluxación en más de una articulación, o en una articulación en más de una ocasión
4. Tres o más lesiones en tejidos blandos (epicondilitis, tenosinovitis, bursitis...)
5. Hábito marfanoide
6. Alteraciones en la piel: estrías, hiperextensibilidad, piel delgada y frágil, cicatrices papiráceas
7. Signos oculares: párpados caídos, miopía, hendidura palpebral antimongólica
8. Venas varicosas o hernias o prolapso uterino o rectal

Se diagnosticará síndrome de hiperlaxitud articular ante la presencia de dos criterios mayores, o uno mayor y dos menores, o cuatro menores. Dos criterios menores serán suficientes cuando exista un familiar de primer grado que padezca claramente este síndrome.

## ANEXO III

### CLASIFICACIÓN EHLERS-DANLOS<sup>13</sup>

Berlín	Villefranche	Transmisión	Gen
I	Clásico	AD	COL5A1
II		AD	COL5A2
III	Hipermóvil	AD	TNXB
IV	Vascular	AD	COL3A1
VI	Cifoescoliosis	AR	PLOD1
VIIA	Artrocalasia	AD	COL1A1
VII B		AD	COL1A2
VII C	Dermatosparaxis	AR	ADAMTS2
V		Ligado a X	
VIII	Periodontal	AD	
X		AR	

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo

## **ANEXO IV**

### **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EHLERS DANLOS TIPO CLÁSICO<sup>7</sup>**

#### Criterios diagnósticos mayores

- Hiperextensibilidad de la piel
- Cicatrices atróficas y amplias
- Hiperlaxitud articular

#### Criterios diagnósticos menores

- Piel suave y aterciopelada
- Pseudotumores moluscoides
- Esferoides subcutáneos
- Complicaciones de la hiperlaxitud articular: luxaciones, subluxaciones, roturas de tendones, esguinces, pies planos...
- Hipotonía muscular, retraso en el desarrollo psicomotor
- Facilidad para las equimosis
- Manifestaciones de la extensibilidad y fragilidad de los tejidos (hernia de hiato, prolapso rectal en la infancia, insuficiencia cervical...)
- Complicaciones quirúrgicas (hernias postquirúrgicas, dehiscencia de suturas...)
- Historia familiar positiva

Es necesaria la presencia de dos criterios mayores para el diagnóstico clínico, pero si existe un único criterio es altamente indicativo y aconseja continuar con el estudio de ese paciente. Uno o más criterios menores contribuyen al diagnóstico, aunque en ausencia de criterios mayores no serán suficientes para establecer el diagnóstico.

## **ANEXO V**

### **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EHLERS DANLOS TIPO HIPERLAXITUD<sup>7</sup>**

#### Criterios diagnósticos mayores

- Afectación de la piel (piel hiperextensible y/o suave, de tacto parecido al terciopelo)
- Hiperlaxitud articular generalizada

#### Criterios diagnósticos menores

- Luxaciones articulares recurrentes
- Dolor articular crónico
- Historia familiar positiva

Es necesaria la presencia de dos criterios mayores para el diagnóstico clínico, pero si existe un único criterio es altamente indicativo y aconseja continuar con el estudio de ese paciente. Uno o más criterios menores contribuyen al diagnóstico, aunque en ausencia de criterios mayores no serán suficientes para establecer el diagnóstico.



## **ANEXO VI**

### **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EHLERS DANLOS TIPO VASCULAR<sup>7</sup>**

#### Criterios diagnósticos mayores

- Piel transparente y fina con patrón venoso prominente
- Fragilidad y/o roturas arteriales/intestinales/uterinas
- Equimosis muy extensas
- Apariencia facial característica

#### Criterios diagnósticos menores

- Acrogeria
- Hiperlaxitud de pequeñas articulaciones
- Roturas de tendones y músculos
- Pie zambo equinovaro
- Aparición precoz de venas varicosas
- Fístulas arterio-venosas
- Neumotórax o neumohemotórax
- Recesión gingival
- Historia familiar positiva

Es necesaria la presencia de dos criterios mayores para el diagnóstico clínico, pero si existe un único criterio es altamente indicativo y aconseja continuar con el estudio de ese paciente. Uno o más criterios menores contribuyen al diagnóstico, aunque en ausencia de criterios mayores no serán suficientes para establecer el diagnóstico.

## **ANEXO VII**

### **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EHLERS DANLOS TIPO CIFOESCOLIOSIS<sup>7</sup>**

#### Criterios diagnósticos mayores

- Hiperlaxitud articular generalizada
- Severa hipotonía muscular al nacimiento
- Escoliosis progresiva desde el nacimiento
- Fragilidad ocular

#### Criterios diagnósticos menores

- Fragilidad de los tejidos
- Facilidad para las equimosis
- Roturas arteriales
- Hábito marfanoide
- Microcórnea
- Osteopenia considerable
- Historia familiar positiva

Es necesaria la presencia de dos criterios mayores para el diagnóstico clínico, pero si existe un único criterio es altamente indicativo y aconseja continuar con el estudio de ese paciente. Uno o más criterios menores contribuyen al diagnóstico, aunque en ausencia de criterios mayores no serán suficientes para establecer el diagnóstico.

## **ANEXO VIII**

### **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EHLERS DANLOS TIPO ARTROCALASIA<sup>7</sup>**

#### Criterios diagnósticos mayores

- Severa hiperlaxitud articular generalizada con luxaciones recurrentes
- Luxación congénita de cadera bilateral

#### Criterios diagnósticos menores

- Hiperextensibilidad de la piel
- Fragilidad de los tejidos
- Facilidad para las equimosis
- Hipotonía muscular
- Cifoescoliosis
- Osteopenia leve

Es necesaria la presencia de dos criterios mayores para el diagnóstico clínico, pero si existe un único criterio es altamente indicativo y aconseja continuar con el estudio de ese paciente. Uno o más criterios menores contribuyen al diagnóstico, aunque en ausencia de criterios mayores no serán suficientes para establecer el diagnóstico.

## ANEXO IX

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EHLERS DANLOS TIPO DERMATOSPARAXIS<sup>7</sup>

#### Criterios diagnósticos mayores

- Fragilidad severa de los tejidos
- Piel excesiva y redundante

#### Criterios diagnósticos menores

- Textura de la piel suave y pastosa
- Facilidad para las equimosis
- Rotura prematura de membranas fetales
- Amplias hernias (umbilicales, inguinales)

Es necesaria la presencia de dos criterios mayores para el diagnóstico clínico, pero si existe un único criterio es altamente indicativo y aconseja continuar con el estudio de ese paciente. Uno o más criterios menores contribuyen al diagnóstico, aunque en ausencia de criterios mayores no serán suficientes para establecer el diagnóstico.

## ANEXO X

### CRITERIOS DE GHENT CLÁSICOS<sup>10</sup>

Sistema afecto	Requisito clasificatorio de sistema afectado cumpliendo criterio mayor de afectación	Requisito clasificatorio para considerar el sistema afectado
Sistema esquelético	Al menos 4 de los siguientes: 1. Pectum carinatum 2. Pectum excavatum quirúrgico 3. Asimetría segmentos corporales y brazos (brazada >1.05) 4. Signos de Wrist y Thumb + 5. Escoliosis >20° 6. Extensión reducida codos (<170°) 7. Desplazamiento maléolo medial 8. Profusión acetabular	Al menos 2 criterios mayores o uno mayor y dos menores de los siguientes: 1. Pectum excavatum moderado 2. Hiper movilidad articular 3. Paladar arqueado/ dientes apiñados 4. Características faciales típicas (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia, fisura palpebral inclinada hacia abajo)
Sistema ocular	Luxación del cristalino	Al menos dos de los siguientes: 1. Anormalidades de los compartimentos corneales 2. Aumento longitud axial del globo ocular 3. Iris hipoplásico o hipoplasia de los músculos ciliares con disminución de la miosis
Sistema cardiovascular	Al menos uno de los siguientes: 1. Dilatación de la aorta ascendente con afectación de los senos de Valsalva 2. Disección de la aorta ascendente	Al menos uno de los siguientes criterios menores: 1. Prolapso válvula mitral con o sin regurgitación 2. Dilatación de las arterias pulmonares <40 años sin causa valvular conocida 3. Calcificación anillo mitral <40 años 4. Dilatación o disección de la aorta descendente o abdominal <50 años
Sistema pulmonar	Ninguno	Al menos uno de los criterios menores: 1. Neumotórax espontáneo 2. Bullas apicales
Piel y tegumentos	Ninguno	Al menos uno de los criterios menores: 1. Estrías marcadas sin causa aparente 2. Hernias recurrentes o eventraciones
Duramadre	Ectasia dural	

Para establecer el diagnóstico de SMF se precisa al menos de un criterio mayor en al menos dos sistemas afectados y un tercer sistema afectado. En caso de historia familiar o genética compatible es suficiente con un criterio mayor de un órgano o sistema y/o la afectación de un segundo.

## ANEXO XI

### CRITERIOS DE GHENT MODIFICADOS<sup>10</sup>

Ausencia de historia familiar	Presencia de historia familiar
Ao ( $Z \geq 2$ ) y LC = EM* Ao ( $Z \geq 2$ ) y bonafide FBN1 = EM Ao ( $Z \geq 2$ ) y puntuación sistémica ( $\geq 7$ ) = EM* LC y FBN1 con conocida asociación a Ao = EM LC con o sin afectación sistémica y con FBN1 no asociada a afectación aórtica o ausencia FBN1 = <b>luxación del cristalino familiar</b> Ao ( $Z < 2$ ) y puntuación sistémica ( $\geq 5$ ) con al menos un hallazgo esquelético) sin LC = <b>fenotipo MASS</b> PVM y Ao ( $Z < 2$ ) y puntuación sistémica ( $< 5$ ) sin LC = <b>síndrome de prolapso de la válvula mitral</b>	LC e historia familiar EM = EM Puntuación sistémica ( $\geq 7$ ) e historia familiar EM = EM* Ao ( $Z \geq 2$ ) en $> 20$ años o Ao ( $Z \geq 3$ ) en $< 20$ años e historia familiar EM = EM*

EM\*: diagnóstico en ausencia de datos de SLD, ED tipo IV, y SGS, realizando si procede TGFBR1 y 2, COL3A o estudio del colágeno; Ao: diámetro aórtico desde los senos de Valsalva medido con Z score o disección de la aorta; LC: luxación del cristalino; EM: enfermedad de Marfan; PVM: prolapso de válvula mitral; SLD: síndrome de Loews-Dietz; SGS: síndrome de Shprintzen-Goldberg; ED: síndrome de Ehlers-Danlos.

Hallazgos sistémicos	Puntuación	
Signos de Wrist y Thumb	3	Signo de Wrist o Thumb -1
Pectum carinatum	2	Pectum excavatum o asimetría torácica -1
Deformidad en el retropié	2	Pies planos -1
Neumotórax	2	
Ectasia dural	2	
Protrusión acetabular	2	
Reducción del segmento superior/inferior y aumento de la brazada sin escoliosis severa	1	
Escoliosis y/o cifosis toracolumbar	1	
Hallazgos faciales (3/5)	1	Dolicocefalia, enoftalmos, fisura palpebral con inclinación inferior, hipoplasia malar, retrognatia
Estrías en la piel	1	
Miopía $> 3$ dioptrías	1	
Prolapso valvular mitral	1	

Máximo total: 20 puntos; score  $\geq 7$  indica afectación sistémica

## ANEXO XII

### CUESTIONARIO DE SALUD SF-36

---

# Su Salud y Bienestar

---

Por favor conteste las siguientes preguntas. Algunas preguntas pueden parecerse a otras pero cada una es diferente.

Tómese el tiempo necesario para leer cada pregunta, y marque con una  la casilla que mejor describa su respuesta.

*¡Gracias por contestar a estas preguntas!*

1. En general, usted diría que su salud es:

<input type="checkbox"/> Excelente	<input type="checkbox"/> Muy buena	<input type="checkbox"/> Buena	<input type="checkbox"/> Regular	<input type="checkbox"/> Mala
------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?:

Mucho mejor ahora que hace un año	Algo mejor ahora que hace un año	Más o menos igual que hace un año	Algo peor ahora que hace un año	Mucho peor ahora que hace un año
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
a <u>Esfuerzos intensos</u> , tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
b <u>Esfuerzos moderados</u> , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
c Coger o llevar la bolsa de la compra. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
d Subir <u>varios</u> pisos por la escalera. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
e Subir <u>un sólo</u> piso por la escalera. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
f Agacharse o arrodillarse. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
g Caminar <u>un kilómetro o más</u> -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
h Caminar varios centenares de metros. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
i Caminar unos 100 metros. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>
j Bañarse o vestirse por sí mismo. -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup>

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas? -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
b ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer? -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
c ¿Tuvo que <u>dejar de hacer</u> algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas? -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>
d ¿Tuvo <u>dificultad</u> para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)? -----	<input type="checkbox"/> <sup>1</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>2</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>3</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>4</sup> -----	<input type="checkbox"/> <sup>5</sup>



5. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a. ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas <u>por algún problema emocional</u> ? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b. ¿Hizo <u>menos de lo que hubiera querido hacer por algún problema emocional</u> ? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c. ¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas <u>menos cuidadosamente que de costumbre, por algún problema emocional</u> ? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

No, ninguno	Sí, muy poco	Sí, un poco	Sí, moderado	Sí, mucho	Sí, muchísimo
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia...

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a se sintió lleno de vitalidad? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b estuvo muy nervioso? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d se sintió calmado y tranquilo? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
e tuvo mucha energía? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
f se sintió desanimado y deprimido? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
g se sintió agotado? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
h se sintió feliz? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
i se sintió cansado? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

10. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

11. Por favor diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
a Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b Estoy tan sano como cualquiera .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c Creo que mi salud va a empeorar .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d Mi salud es excelente .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

*Gracias por contestar a estas preguntas*

Para interpretar los resultados de dicho cuestionario:

Dimensión	Nº de ítems	Significado de los resultados	
		Baja puntuación (mínimo 0)	Alta puntuación (máximo 100)
Función física	10	Muy limitado para llevar a cabo todas las actividades físicas, incluido bañarse o ducharse, debido a la salud	Lleva a cabo todo tipo de actividades físicas incluidas las más vigorosas sin ninguna limitación debido a la salud
Rol físico	4	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física
Dolor corporal	2	Dolor muy intenso y extremadamente limitante	Ningún dolor ni limitaciones debidas a él
Salud general	5	Evalúa como mala la propia salud y cree posible que empeore	Evalúa la propia salud como excelente
Vitalidad	4	Se siente cansado y exhausto todo el tiempo	Se siente muy dinámico y lleno de energía todo el tiempo
Función social	2	Interferencia extrema y muy frecuente con las actividades sociales normales, debido a problemas físicos o emocionales	Lleva a cabo actividades sociales normales sin ninguna interferencia debido a problemas físicos o emocionales
Rol emocional	3	Problemas con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales	Ningún problema con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales
Salud mental	5	Sentimiento de angustia y depresión durante todo el tiempo	Sentimiento de felicidad, tranquilidad y calma durante todo el tiempo
Ítem de transición de salud	1	Cree que su salud es mucho peor ahora que hace 1 año	Cree que su salud general es mucho mejor ahora que hace 1 año

