

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**CARACTERIZACIÓN ETIOLÓGICA DE LAS
MIOPATÍAS EN EL DEPARTAMENTO DE
SALUD DE ALICANTE- HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARIO DOCTOR BALMIS**

AUTOR: Pelegrín Durá, Lucía

TUTOR: Pérez Sempere, Ángel Constantino

COTUTOR: Díaz Marín, Carmen

Departamento y Área: Medicina Clínica

(Neurología) Curso académico: 2021/2022

Convocatoria: Junio 2022

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	5
RECONOCIMIENTOS	7
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1 HIPÓTESIS	9
1.1 OBJETIVOS	9
2 MATERIAL Y MÉTODOS	10
2.1 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO	10
2.2 SELECCIÓN DE PACIENTES	11
2.3 VARIABLES DE ESTUDIO	11
2.4 RECOGIDA DE DATOS	12
2.5 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	13
2.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	13
3 RESULTADOS	14
3.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	14
3.2 ESTUDIO DEMOGRÁFICO	14
3.3 ESTUDIO DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	14
3.4 ETIOLOGÍA DE LAS MIOPATÍAS	15
3.5 COMPARACIÓN DE CASOS CON ETIOLOGÍA NO CONFIRMADA Y CASOS CON ETIOLOGÍA DEFINITIVA	16
3.6 ESTUDIO DE MORBI-MORTALIDAD	17

3.7	ESTUDIO DE GENÉTICA	18
3.8	ESTUDIO DE PREVALENCIA	19
4	DISCUSIÓN.....	21
4.1	LIMITACIONES	24
4.2	APLICACIONES PRÁCTICAS Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	25
5	CONCLUSIONES	25
6	BIBLIOGRAFÍA.....	26



Tabla 1. Abreviaturas utilizadas en el estudio.....	1
Tabla 2. Clasificación de las miopatías según etiología.....	8
Tabla 3. Variables empleadas para el estudio.....	11
Tabla 4. Etiología de las miopatías.....	16
Tabla 5. Características de los pacientes fallecidos.....	17
Tabla 6. Análisis de morbi-mortalidad según el tipo de miopatía.....	18
Tabla 7. Alteraciones genéticas detectadas en los pacientes con miopatías.....	19
Tabla 8. Prevalencia de las miopatías en el DSA-HGUDB a 31 de diciembre de 2020.....	20
Figura 1. Distribución de la etiología por sexos.....	15
Figura 2. Distribución de las miopatías según etiología en el DSA-HGUDB	23

Tabla 1. Abreviaturas empleadas

ADNn: ADN nuclear
AGA: alfa-glucosidasa ácida
CEIm: Comité de Ética de Investigación con medicamentos
CK: Creatinquinasa
CLCN1: <i>Chloride Voltage-Gated Channel 1</i> ; Canal de cloro voltaje-dependiente 1
CP: Canalopatías
CTG: Citosina-timina-guanina
CVF: Capacidad vital forzada
DE: desviación estándar
DFEH1: Distrofia Facio-Escápulo-Humeral tipo 1
DFEH2: Distrofia Facio-Escápulo-Humeral tipo 2
DM1: Distrofia miotónica tipo 1
DMB: Distrofia muscular de Becker
DMD: Distrofia muscular de Duchenne
DMED: Distrofia muscular Emery-Dreiffus
DMOF: Distrofia muscular óculo-faríngea
DMPK: <i>myotonic dystrophy protein kinase</i> ; proteína-cinasa de la distrofia miotónica
DSA-HGUDB: Departamento de Salud de Alicante- Hospital General Universitario Doctor Balmis
ED: Endocrinopatías
EMG: Electromiograma
FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
GC: Glucogenosis
HCE: Historia Clínica Electrónica
HGUDB: Hospital General Universitario Doctor Balmis
LGMD: <i>Limb Girdle Muscular Dystrophy</i> ; distrofia muscular de cinturas
M: Mujer
MC: Miopatía congénita

MCI: Miositis por cuerpos de inclusión
MI: Miopatías inflamatorias
MM: Miopatía mitocondrial
MN: Miopatía nemalínica
MNIM: Miopatía necrotizante inmunomediada
PM: Polimiositis
RMN: Resonancia Magnética Nuclear
SNV: <i>Single Nucleotide Variant</i> ; variante de nucleótido único
SPSS: Statistical Package for Social Sciences
TX: Tóxicos
UMH: Universidad Miguel Hernández
V: Varón



RESUMEN

FUNDAMENTOS: Las miopatías constituyen un heterogéneo grupo de enfermedades que afectan al músculo esquelético con importante impacto en la calidad de vida. La identificación precoz de la etiología permite un adecuado manejo del paciente, sin embargo, no existen en nuestro medio estudios de frecuencia global, centrándose la mayoría de estos en un tipo o subtipos de miopatías concreto. El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia de miopatías en el departamento del Hospital General Universitario Doctor Balmis de Alicante y así conocer las características clínicas y demográficas de los pacientes de nuestro Departamento de Salud.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional retrospectivo de 136 pacientes con diagnóstico codificado de miopatía en el Departamento de Salud de Alicante. Se revisaron las historias clínicas y se recogieron variables demográficas (edad y sexo), clínicas (inicio de la clínica, clínica típica, resultados de pruebas complementarias), genéticas y de morbi-mortalidad (afectación cardio-respiratoria y mortalidad). Los datos fueron analizados mediante los softwares estadísticos R y SPSS.

RESULTADOS: La prevalencia global de miopatías en el departamento del HGUDB fue de 47,05 casos por 100.000 habitantes (IC 95%: 39,52 -55,98). La prevalencia fue significativamente mayor en el grupo de miopatías genéticas (27,45/100.000 habitantes) en comparación con los otros subgrupos. La edad media de los casos fue de $51,86 \pm 17,1$ años sin mostrar predominio por ningún sexo (48,5% varones y 51,5% mujeres). Observamos un 58,33% de los casos de etiología genética, un 9,85% de causa adquirida y un 31,8% de causa desconocida. Los estudios moleculares mostraron alteraciones en un 70,41% de los casos y obtuvimos variantes patogénicas no descritas previamente en los genes SMCHD1 y FLNC.

CONCLUSIONES: La prevalencia de miopatías en el HGUDB es algo mayor a lo esperado en el resto del mundo y similar a otros estudios españoles. La distribución por etiologías fue congruente con lo que muestra la literatura. No obstante, serán necesarios estudios en pacientes de diferentes procedencias para obtener una mejor aproximación de la prevalencia global de estas patologías.

PALABRAS CLAVE: Miopatía; neuromuscular; etiología; epidemiología; prevalencia.



ABSTRACT

BACKGROUND: Myopathies constitute a heterogeneous group of diseases affecting skeletal muscle with important impact on quality of life. The early identification of the etiology allows an adequate management of the patient; however, there are no studies of global frequency in our environment, most of them focusing on a specific type or subtypes of myopathies. The aim of this study is to estimate the prevalence of myopathies in the Doctor Balmis General Hospital of Alicante and thus to know the clinical and demographic characteristics of patients in our Health Department.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective observational study of 136 patients with a coded diagnosis of myopathy in the Alicante Health Department was carried out. Medical records were reviewed and demographic (age and sex), clinical (clinical onset, typical clinic, results of complementary tests), genetic and morbi-mortality (cardio-respiratory involvement and mortality) variables were collected. Data were analyzed using R and SPSS statistical software.

RESULTS: The overall prevalence of myopathies in the department of HGUDB was 47,05 cases per 100,000 population (95% CI: 39,52 -55,98). The prevalence was significantly higher in the genetic myopathy group (27,45/100,000 population) compared to the other subgroups. The mean age of the cases was $51,86 \pm 17,1$ years without showing predominance by either sex (48,5% males and 51,5% females). We observed 58,33% of the cases of genetic etiology, 9,85% of acquired cause and 31,8% of unknown cause. Molecular studies showed alterations in 70,41% of the cases and we obtained previously undescribed pathogenic variants in the SMCHD1 and FLNC genes.

CONCLUSIONS: The prevalence of myopathies in HGUDB is somewhat higher than expected in the rest of the world and similar to other Spanish studies. The distribution by etiology was congruent with what is shown in the literature. However, studies in patients from different backgrounds will be necessary to obtain a better approximation of the overall prevalence of these pathologies.

KEY WORDS: Myopathy; neuromuscular; etiology; epidemiology; prevalence.



RECONOCIMIENTOS

Al servicio de Neurología del Hospital General Universitario Doctor Balmis de Alicante, así como a los pacientes gracias a quienes he podido desarrollar el presente proyecto.

MENCIONES:

- Beca colaboración curso 2021/2022 Universidad Miguel Hernández de Elche.
- Financiación de ISABIAL (Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante) del Hospital General Universitario Doctor Balmis de Alicante para desarrollar el proyecto MioAlic “Caracterización etiológica de las miopatías en el Departamento de Salud de Alicante”.
- Aprobación póster ICNMD (International Congress on Neuromuscular Diseases) 2022: “Etiology, genetics and prevalence of Myopathies in the population of Alicante (Spain).



1. INTRODUCCIÓN

Las miopatías son enfermedades que afectan al músculo esquelético y se manifiestan principalmente como debilidad (1,2). Es importante distinguir esta entidad de otras patologías, establecer el diagnóstico topográfico e identificar si la miopatía se debe a un defecto estructural, a una disfunción del metabolismo o a una alteración de los canales iónicos, y si se trata de una miopatía genética o adquirida; siempre atendiendo al modelo bio-psico-social de la enfermedad donde se presupone un origen multifactorial de la misma.

En función de su etiología podemos distinguir los siguientes grupos y subgrupos (ver *tabla 2*):

Tabla 2: Clasificación de las miopatías según etiología

GRUPOS PRINCIPALES DE MIOPATÍAS	Subtipos y ejemplos
Miopatías de causa Genética	<u>Distrofias musculares</u> (distrofia miotónica, distrofia de Duchenne, distrofia de Becker, distrofia facio-escápulo-humeral ...) <u>Metabólicas</u> (enfermedad de Pompe, enfermedad McArdle...) <u>Mitocondriales</u> (MELAS, MERRF...) <u>Parálisis periódicas</u> (parálisis familiar periódica hipopotasémica, parálisis familiar periódica hipocalcémica ...)
Miopatías Inflammatorias	Dermatomiositis, polimiositis, miopatías por cuerpos de inclusión, necrotizante inmuno-mediada, anti-sintetasa...
Miopatías tóxicas	Por estatinas, corticoides, inmunomoduladores, checkpoint inhibitors, amiodarona, zidovudina...
Miopatías infecciosas	Virales (VIH), parasitarias (trichinosis), bacterianas (piomiositis).
Miopatías por afectación sistémica	Por enfermedades sistémicas (enfermedades reumatológicas, endocrinológicas, miopatía del crítico / enfermedad crítica...). Enfermedades metabólicas (hipo o hipertiroidismo)

MELAS: Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes. MERRF: Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red fibers VIH: Virus de la Inmunodeficiencia humana.

A pesar del desarrollo de las técnicas histopatológicas y genéticas, la orientación clínica y una exploración física dirigida siguen siendo esenciales. En una primera aproximación se debe identificar la clínica predominante, diferenciando entre síntomas “negativos” y “positivos” y la distribución de los mismos. Los negativos incluirían alteraciones como debilidad, intolerancia al ejercicio, fatiga o atrofia muscular; mientras que entre los positivos encontraríamos calambres, contracturas, rigideces, hipertrofia muscular, mialgias y mioglobulinuria, entre otros (2). Otro

aspecto importante sería conocer la evolución temporal del cuadro clínico, en particular la edad de inicio.

Una parte de la historia clínica debe ser elaborar un árbol genealógico, no sólo para llegar al diagnóstico concreto, si no para proporcionar un adecuado consejo genético y prevenir la aparición de nuevos casos. Así también, conocer los antecedentes personales, identificar desencadenantes de la sintomatología si los hay, así como investigar la presencia de sintomatología diferente a la neuromuscular, pueden ser datos fundamentales para orientar el proceso diagnóstico que se confirmaría en un segundo tiempo mediante las exploraciones complementarias oportunas (1).

1.1 HIPÓTESIS

Teniendo en cuenta la variabilidad geográfica de las miopatías, en este trabajo se plantea la siguiente hipótesis: ¿se ajusta la población afecta de miopatía del DSA-HGUDB a lo descrito en la literatura respecto a la prevalencia de miopatías, tanto general como de los diferentes tipos etiológicos?

1.1 OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

1.- Determinar cuáles son las miopatías más frecuentes en el DS-HGUADB y la prevalencia aproximada de cada una de ellas.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1.- Describir las características más importantes de las diferentes enfermedades:

1.1.- Prevalencia por diagnóstico etiológico, grupos de edad, sexos y subgrupos.

1.2.- Cronología: edad de inicio de síntomas, de diagnóstico y de fallecimiento.

1.3.- Características genéticas (test genéticos solicitados y resultados).

- 1.4.- Morbi-mortalidad asociada (complicaciones cardio-respiratorias, mortalidad y causa de la misma).
- 2.- Identificar posibles factores pronósticos.
- 3.- Estimar la utilidad diagnóstica de las diferentes herramientas.
- 4.- Establecer el diagnóstico etiológico de los pacientes con miopatías en el DSA-HGUDB que no hayan podido ser aclaradas.

2 MATERIAL Y METÓDOS

2.1 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado en los pacientes diagnosticados de miopatía del servicio de Neurología del HGUDB de Alicante. Para el cálculo de prevalencias se ha empleado un estudio transversal fijado en la fecha 31 de diciembre de 2020. La segunda parte del proyecto es un estudio prospectivo en el que se pretende completar el estudio de los pacientes sin diagnóstico etiológico.

Se siguieron los siguientes pasos:

- Revisión de historias clínicas: HCE (Abucasis) con el código correspondiente a miopatías (CIE- 359) e historia hospitalaria (ORION¹).
- Se seleccionaron aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión y no participaron quienes cumplían algún criterio de exclusión.
- Se recogieron las variables (ver *tabla 3*).
- Se estableció la existencia o no de un diagnóstico etiológico definitivo.
- En caso de no existir un diagnóstico etiológico, el paciente fue candidato a la segunda parte del estudio. Se pretende citar a dichos pacientes y en caso de firmar el consentimiento informado, proceder a su reevaluación clínica.

¹ Abucasis y ORION son dos programas informáticos de gestión de la Historia Clínica Electrónica para la cobertura sanitaria universal en la Comunidad Valenciana.

- Se revisaron los resultados de las pruebas solicitadas y se estableció el diagnóstico etiológico en los casos que fue posible.
- Se estableció la prevalencia de cada tipo de miopatía.
- Se realizó una comparación de características entre aquellos con etiología específica frente a los casos de miopatía con etiología indeterminada.

2.2 SELECCIÓN DE PACIENTES

Pacientes pertenecientes al DSA-HGUDB que cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de exclusión:

2.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Diagnóstico de miopatía.
- Pertenencia al DSA-HGUDB.
- Edad superior a 16 años.
- Seguimiento en consultas externas de Neurología.
- Firma del consentimiento informado para participar en el estudio, o de un familiar o representante, en caso de precisar reevaluación en consulta y/o nuevas pruebas.

2.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Diagnóstico final de enfermedad diferente a miopatía.
- Incapacidad para dar su consentimiento informado, o a que lo de un familiar o representante, en caso de ser necesario.

2.3 VARIABLES DE ESTUDIO

Tabla 3. Variables empleadas para el estudio

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE
Nº Id	Cualitativa ordinal
Edad	Cuantitativa continua (en años)
Sexo	Cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Hombre/Mujer)
Duración	Duración de enfermedad desde su diagnóstico, variable cuantitativa continua (expresada en años).
Edad inicio	Duración de enfermedad desde los primeros síntomas, variable cuantitativa continua (expresada en años).
Diagnóstico etiológico definitivo	Presencia de diagnóstico de miopatía definitivo. Cualitativa dicotómica (categorías: Sí/No).
Tipo etiología	Cualitativo nominal (Desconocido, Genética, Adquirida)
Subtipo de etiología	Cualitativo nominal (lista de opciones)
Diagnóstico definitivo	Cualitativo nominal (lista de opciones)
Patrón hereditario	Cualitativo nominal (lista de opciones)
Clínica típica	Sintomatología y hallazgos característicos del diagnóstico identificado. Cualitativa, nominal y dicotómica (categorías: Sí/No)
HiperCKemia	Presencia de CK >170U/l en los últimos 5 años. Cualitativa dicotómica (Sí/No)
CK máxima	Cifra máxima de CK en los últimos 5 años. Cuantitativa continua (en U/l)
Realización de EMG	Cualitativa dicotómica (categorías: Sí/No).
Patrón EMG miopático	Cualitativa dicotómica (categorías: Sí/No).
EMG característico	Hallazgos EMG sugestivos de miopatías concretas. Cualitativa nominal. (Lista de opciones)
Realización RM muscular	Cualitativa dicotómica (categorías: Sí/No).
RM miopática	Cualitativa dicotómica (categorías: Sí/No).
RM característica	Hallazgos RM sugestivos de miopatías concretas. Cualitativa nominal. (Lista de opciones)
Realización biopsia	Cualitativa dicotómica (categorías: Sí/No).
Patrón biopsia miopático	Cualitativa dicotómica (categorías: Sí/No).
Patrón característico biopsia	Hallazgos biopsia sugestivos de miopatías concretas. Cualitativa nominal. (Lista de opciones)
Actividad AGA	Test de gota seca para actividad de alfa-glucosidasa ácida. Cualitativa dicotómica (categorías: Sí/No).
Otras determinaciones analíticas	Otros tests analíticos realizados. Cualitativa nominal. (Lista de opciones)
Estudio genético	Realización de estudio genético. Cualitativa dicotómica (categorías: Sí/No).
Tipo de estudio genético	Tipo de estudio realizado. Cualitativa nominal. (Lista de opciones).
Resultado genético	Resultado del estudio genético. Cualitativa nominal. (Lista de opciones).
Afectación respiratoria	CVF<80% atribuible a la enfermedad. Cualitativa dicotómica (categorías: Sí/No).
Afectación cardiaca	Arritmias, Miocardiopatía hipertrófica o FEVI<60%. Cualitativa dicotómica (categorías: Sí/No).

2.4 RECOGIDA DE DATOS

Se llevó a cabo mediante la consulta de las HCEs y las variables recogidas se almacenaron en hojas de datos de Excel (Microsoft® Excel. Versión 16.54) para posterior análisis en R (RStudio Version 1.3.959; R Versión 4.0.5) y SPSS (IBM SPSS Statics. Versión 28.0.1.0 (142)).

2.5 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (2013), las normas de Buena Práctica Clínica y la legislación vigente. El tratamiento, la comunicación y la cesión de datos de carácter personal de los participantes en el estudio se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales y la Ley 41/2002, de autonomía del paciente.

En los casos en los que sólo se ha realizado revisión de historia, no se precisa la obtención de consentimiento informado. El resto de los participantes del estudio han otorgado su consentimiento informado por escrito previo al inicio del estudio, así como previo a la realización de pruebas complementarias invasivas y estudio genético.

El estudio ha sido evaluado y aprobado por el CEIm del HGUDB y por la Oficina de Investigación Responsable de la UMH (ver *Anexos 1 y 2*).

2.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se describieron mediante su distribución de frecuencias y se expresaron en porcentajes. Las variables cuantitativas, que seguían una distribución normal, se describieron en base a la media y la desviación estándar, expresando los resultados como media \pm DE.

Para el cálculo de prevalencias se empleó la población perteneciente al DSA-HGUDB, un total de 280.535 personas, y se expresaron los resultados en forma de tasa por 100.000 habitantes.

Para comparar variables cualitativas se empleó el test de Chi-cuadrado, recurriendo a la prueba exacta de Fisher en aquellos casos en que más de un 25% de los valores esperados fuesen menores de 5. En cuanto a las variables cuantitativas empleamos la prueba t de Student para datos independientes dada la distribución normal de las variables. Se aceptó un valor de significación del 5% para todas las pruebas estadísticas de contraste de hipótesis.

Se realizó una estimación inferencial por intervalos de confianza de las prevalencias en base a la población del DSA-HGUDB y de la mortalidad en base a la proporción hallada en la población

de nuestra muestra de casos seleccionados. Se expresó el resultado acompañado del intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

3 RESULTADOS

3.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se obtuvieron 140 casos de miopatías susceptibles de ser incluidos en el estudio, 98 casos con diagnóstico etiológico definitivo y 42 casos sin diagnóstico etiológico. Se descartaron 4 casos en los que se dio un diagnóstico definitivo distinto a miopatía y se descartaron del análisis 4 casos que habían fallecido. Finalmente contamos con 132 casos de miopatías, 90 casos con etiología definitiva confirmada y 42 casos de etiología indeterminada.

3.2 ESTUDIO DEMOGRÁFICO

De los 132 pacientes que forman el estudio, 64 son varones (48,5%) y 68 mujeres (51,5%), sin mostrar diferencias entre sexos ($p=0,747$). La edad del grupo queda comprendida entre los 16-86 años, siendo la media de $51,86 \pm 17,1$ años. En el caso de los hombres esta media fue de $49 \pm 18,55$ y en el de las mujeres de $54,56 \pm 15,2$, sin existir una diferencia estadísticamente significativa entre ambos ($p=0,061$).

3.3 ESTUDIO DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

14 pacientes (10,7%) fueron diagnosticados de miopatía sin haber consultado por ello, debido a estudios realizados por afectación familiar. El resto presenta una edad media de inicio de síntomas de $35,1 \pm 23,5$ años, más precoz en el caso de los varones ($30,62 \pm 23,1$ años) que en el de las mujeres ($39,43 \pm 23,25$ años).

Aquellos con un inicio más temprano de la clínica son los que presentan etiología genética, con una edad media de $26,09 \pm 21$ años. Los pacientes con etiología indeterminada presentan una edad media de inicio de $43 \pm 22,98$ años y aquellos con etiología adquirida de $58 \pm 9,7$ años.

3.4 ETIOLOGÍA DE LAS MIOPATÍAS

La etiología más frecuente es la genética, con un total de 77 casos (V40/M37) siendo la edad media de dichos pacientes de $47,65 \pm 17,13$ años. Afectos de miopatía adquirida encontramos 13 casos (V5/M8) siendo la edad media de los mismos de $63,7 \pm 8,65$ años. Los 42 pacientes con etiología desconocida (V19/M23) presentan una edad media de $55,9 \pm 16,4$ años.

El único subgrupo en que la proporción de varones es mayor que la de mujeres es en el caso de las miopatías genéticas (ver *figura 1*).

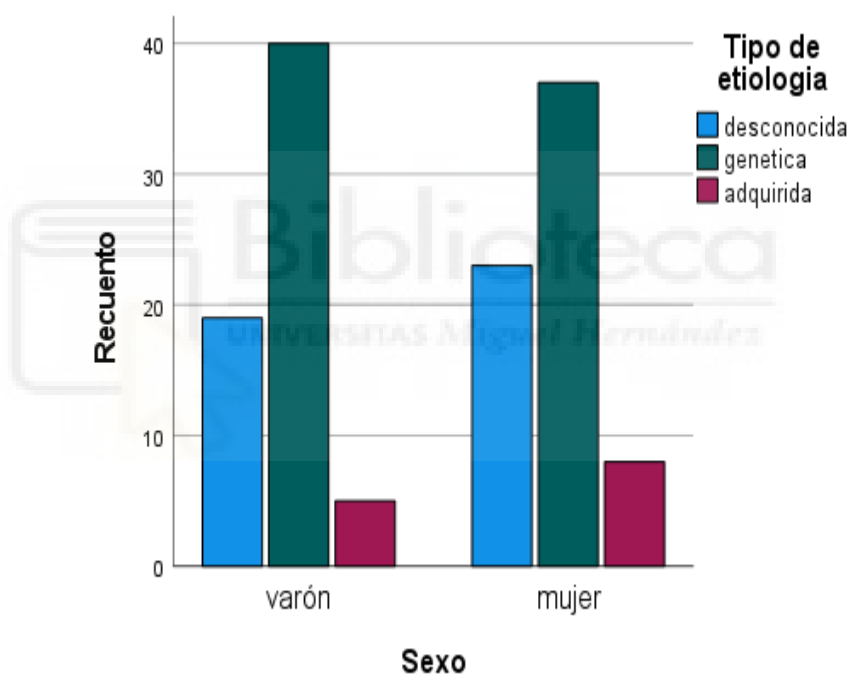


Figura 1. Distribución de la etiología por sexos

Destaca la alta proporción de miopatías genéticas (58,33%) y dentro de ellas las distrofias musculares (50,76%), seguidas en frecuencia por las miopatías de etiología desconocida (31,82%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sexos ($p=0,569$). (Ver *tabla 4*).

Tabla 4. Etiología de las miopatías

Miopatía	Nº Casos (%)	Hombres	Mujeres	Edad media (DE)
Miopatías Genéticas	77 (58.33%)	40	37	47.60 (17.13)
Distrofias musculares	67 (50.76%)	34	33	47 (16.99)
Distrofia miotónica	21 (15.91%)	11	10	42.33 (12.69)
Distrofinopatía	13 (9.85%)	9	4	36.31 (16.32)
- <i>Duchenne</i>	11 (8.33%)	8	2	33.55 (14.51)
- <i>Becker</i>	2 (1.52%)	1	1	51.50 (23.33)
- <i>Portadora</i>	1 (0.76%)	0	1	46
DFEH	12 (9.09%)	5	7	51.67 (17.46)
- <i>DFEH 1</i>	9 (6.82%)	3	6	53.78 (18.12)
- <i>DFEH 2</i>	3 (2.27%)	2	1	45.33 (16.86)
DMOF	8 (6.06%)	3	4	61.62 (13.88)
Distrofia de cinturas	7 (5.30%)	3	4	50.14 (16.65)
- <i>LGMD 1B</i>	9 (6.82%)	1	1	39 (18.38)
- <i>LGMD 2A</i>	1 (0.76%)	0	1	53
- <i>LGMD 2J</i>	3 (2.27%)	1	2	48 (13.89)
- <i>LGMD 2L</i>	1 (0.76%)	1	0	76
Miopatía congénita	4 (3.03%)	0	4	58.75 (14.22)
- <i>Central Core</i>	1 (0.76%)	0	1	68
- <i>Centronuclear</i>	1 (0.76%)	0	1	61
- <i>Minicore</i>	1 (0.76%)	0	1	68
- <i>Ullrich</i>	1 (0.76%)	0	1	38
DMED	2 (1.52%)	1	1	44.50 (33.23)
Mitocondrial	6 (4.55%)	3	3	54.67 (19.78)
Déficit complejo III	2 (1.52%)	1	1	68.5 (7.78)
Déficit PDH	1 (0.76%)	0	1	44
Mutación ADNn	1 (0.76%)	0	1	75
Inespecífica	2 (1.52%)	2	0	36 (16.97)
Genética metabólica	2 (1.52%)	2	0	56.5 (21.9)
Enf. Pompe	1 (0.76%)	1	0	72
Enf. McArdle	1 (0.76%)	1	0	41
Canalopatía	2 (1.52%)	1	1	37.50 (12.02)
CACNA1S	1 (0.76%)	1	0	46
CLCN1	1 (0.76%)	0	1	29
Miopatías adquiridas	13 (9.85%)	5	8	63.77 (8.65)
Inflamatoria	10 (7.58%)	3	7	64.30 (8.84)
Polimiositis	5 (3.79%)	2	3	65.40 (12.30)
MNIM	3 (2.27%)	1	2	64.33 (6.03)
MCI	2 (1.52%)	0	2	61.50 (2.12)
Tóxicos	2 (1.52%)	1	1	57 (5.66)
Endocrinopatía	1 (0.76%)	1	0	72
Desconocida	42 (31.82%)	19	23	55.88 (16.48)

3.5 COMPARACIÓN DE CASOS CON ETIOLOGÍA NO CONFIRMADA Y CASOS CON ETIOLOGÍA DEFINITIVA

Los pacientes con miopatía de causa desconocida son significativamente mayores que los pacientes con etiología definida ($43,05 \pm 22,98$ vs $31,33 \pm 22,93$ años, respectivamente) ($p=0,012$).

Respecto a las pruebas realizadas en ambos grupos encontramos diferencias significativas en la realización del EMG, la RMN y la genética.

El EMG se realizó a 68 pacientes, siendo la proporción más alta en el grupo de miopatías de etiología indeterminada (78.57%) que en el grupo de etiología específica (38.8%). Además, de los 64 pacientes a los que no se le ha realizado, 9 siguen sin presentar un diagnóstico definitivo.

Por otro lado, hay 55 pacientes a los que se les ha realizado RMN y 77 a los que no, siendo proporcionalmente la solicitud de RMN mayor en el grupo de miopatías sin etiología (71,43%). En los resultados también se encontraron resultados significativos, ya que el 63,6% de los resultados patológicos pertenecieron al grupo de miopatías específicas.

La genética se realizó en un 74,24% de los casos, perteneciendo todos los resultados positivos al grupo de pacientes con etiología específica, por lo que en el grupo de miopatía indeterminada todas las pruebas resultaron negativas ($p < 0,01$).

3.6 ESTUDIO DE MORBI-MORTALIDAD

Podemos estimar una mortalidad del 2,94% (IC 95%: 0.95 – 7.82). El 75% de los fallecidos fueron mujeres, con una edad media de defunción de $57,5 \pm 15,52$ años. En cuanto a la causa del fallecimiento, en dos de ellos no tuvo relación directa con la miopatía; sin embargo, en los otros dos fue debido a una sepsis por broncoaspiración (ver *tabla 5*).

Etiología	Defecto encontrado	Género	Edad de inicio	Edad defunción	Causa directa
Canalopatía	SNV c.1583G>A en CACNA1S	M	15	73	No
Miopatía mitocondrial (MELAS)	SNV m.3243A>G en ARN ^t _{Leu(UUR)}	M	0	37	Si
Miopatía congénita	Desproporción congénita de fibras en biopsia muscular (hipotrofia de fibras tipo II)	M	0	65	Si
Desconocida	Rasgos dismórficos en la biopsia muscular	H	20	55	No
TOTAL	-	3M : 1H	8.75 (10.31)	57.5 (15.52)	50%

Tabla 5. Características de los pacientes fallecidos.

En el 50% de los casos se llegó al diagnóstico etiológico a partir del estudio genético, en el 25% gracias a la biopsia muscular y en el 25% restante, pese a que se diagnosticó de miopatía tras la biopsia, no se pudo conocer la etiología.

Se analizaron también los datos de morbilidad en función del tipo de etiología, subtipo y diagnóstico (ver *tabla 6*).

Tabla 6. Análisis de morbi-mortalidad según el tipo de miopatía.

Tipo de miopatía	Mortalidad	Afectación respiratoria	Afectación cardíaca	Ambas
Miopatías Genéticas	3.75% (0.97 - 11.32)	20 (25%)	12 (15%)	9 (11.25%)
Distrofia muscular	1.47% (0.08 - 9.01)	18 (26.47%)	11 (16.18%)	8 (11.76%)
DM1	0	8 (38.1%)	3 (14.29%)	3 (14.29%)
DMD/DMB	0	3 (23.08%)	1 (7.69%)	1 (7.69%)
DFEH	0	1 (8.33%)	0	0
DMOF	0	0	0	0
LGMD	0	1 (14.29%)	4 (57.14%)	1 (14.29%)
Miopatía congénita	20% (1.05 - 70.12)	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)
DMED	0	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)
Miopatía mitocondrial	14.29% (0.75 - 57.99)	2 (28.57%)	1 (14.29%)	1 (14.29%)
Glucogenosis	0	0	0	0
Canalopatías	33.33% (1.77 - 87.47)	0	0	0
Miopatías Adquiridas	0	3 (23.08%)	0	0
Miopatías inflamatorias	0	3 (42.86%)	0	0
Polimiositis	0	2 (40%)	0	0
MNIM	0	0	0	0
MCI	0	1 (100%)	0	0
Tóxicos	0	0	0	0
Endocrinopatía	0	0	0	0
Desconocida	2.33% (0.12 - 13.8)	6 (13.95%)	2 (4.65%)	0
TOTAL	2.94% (0.95 - 7.82)	29 (21.32%)	14 (10.29%)	9 (6.61%)

El mayor grado de afectación tanto cardíaca como respiratoria lo observamos en las miopatías genéticas, siendo además el único grupo en el que aparece afectación cardiorrespiratoria concomitante.

3.7 ESTUDIO DE GENÉTICA

Se solicitaron 98 pruebas genéticas, mostrando 69 de ellas (70,40%) alteraciones patogénicas que permitieron dar con el diagnóstico definitivo (ver *tabla 7*).

Tabla 7. Alteraciones genéticas detectadas en los pacientes con miopatías.

Miopatía	Gen	Tipo de mutación	Variante	Posición	Nº Casos
DM1	DMPK	Expansión CTG			21
DMD/DMB	DMD	delección	-	-	8
				exón 1 a 5'UTR	1
				exón 3 al 7	1
				exón 45	1
				exón 47 al 48	2
				exón 48	2
				exón 53	1
		duplicación		exón 21 al 62	1
		SNV	-	-	2
			c.5530C>T	exón 39	1
			c.9195-2_9195-1delAG		1
		desconocida			2
DFEH 1	DUX	Delección Cr. 4		Región D4Z4	9
DFEH 2	SMCHD1	SNV	-	-	3
			c.3802-2A>G		1
			c.1131+1delG		2
DMOF					8
	PAPBN1	Expansión GCN			7
LGMD					7
- LGMD 1B	LMNA	SNV	c.1130G>A		2
- LGMD 2A	CAPN3	-	-	-	1
- LGMD 2J	TTN	delección	-	-	3
- LGMD 2L	ANO5	-	-	-	1
M. congénitas					4
- UCMD	COL6A2	SNV	c.801+2T>C		1
	RYR1	SNV	c.6207A>G		1
DMED					2
	SYNE2	SNV	c.14518T>C		1
Miopatía mitocondrial					6
	TWINK	SNV	c.1106C>T	exón 1	1
Glucogenosis					2
- Enf. McArdle	PYGM	-	-	-	1
Canalopatía					2
	CLCN1	SNV	c.712A>T		1
	CACNA1S	SNV	c.1583G>A		1

DFEH 1 y 2: distrofia facio-escapulo-humeral tipo 1 y 2. DM1: distrofia miotónica tipo 1. DMD/DMB: distrofia muscular de Duchenne o de Becker. DMED: distrofia muscular de Emery-Dreifuss. DMOF: distrofia muscular oculofaríngea. GCN: expansión del triplete Guanina-Citosina y N donde N puede ser cualquiera de las otras bases nitrogenadas (A,C,G,T). LGMD: distrofia de cinturas. SNV: Single Nucleotide Variant. UCMD: distrofia muscular congénita de Ullrich.

3.8 ESTUDIO DE PREVALENCIA

La prevalencia global de miopatías fue de 47,05 casos por 100.000 habitantes (IC 95%: 39,52 – 55,98) en el DSA-HGUDB.

Destaca una elevada prevalencia de miopatías genéticas, así como de miopatías de etiología no determinada y un pico de prevalencia en el rango de edad comprendido entre los 55 y los 65 años (ver *tabla 8*).

Tabla 8. Prevalencia de las miopatías en el DSA-HGUDB a 31 de diciembre de 2020.

Miopatía	Prevalencia ¹	IC 95%
Miopatías Genéticas	27.45	21.81 – 34.50
Distrofia muscular	23.88	18.65 – 30.53
DM1	7.49	4.76 – 11.66
DMD/DMB	4.63	2.58 – 8.15
DFEH	4.28	2.32 – 7.70
DMOF	2.85	1.33 – 5.86
LGMD	2.50	1.09 – 5.39
Miopatía congénita	1.43	0.46 – 3.92
DMED	0.71	0.12 – 2.88
Miopatía mitocondrial	2.14	0.87 – 4.91
Glucogenosis	0.71	0.12 – 2.88
Canalopatías	0.71	0.12 – 2.88
Miopatías Adquiridas	4.63	2.58 – 8.15
Miopatías inflamatorias	3.56	1.81 – 6.79
Polimiositis	1.78	0.66 – 4.42
MNIM	1.07	0.28 – 3.41
MCI	0.71	0.12 – 2.88
Tóxicos	0.71	0.12 – 2.88
Endocrinopatía	0.36	0.02 – 2.32
Desconocida	14.97	10.93 – 20.44
Por sexos		
Hombres	22.81	17.71 – 29.33
Mujeres	24.24	18.97 – 30.92
Por rango de edad		
[16,25]	4.28	2.32 – 7.70
(25,35]	4.63	2.58 – 8.15
(35,45]	8.20	5.32 – 12.52
(45,55]	8.20	5.32 – 12.52
(55,65]	9.98	6.76 – 14.64
(65,75]	8.56	5.61 – 12.94
>75	3.21	1.57 – 6.33
TOTAL	47.05	39.52 – 55.98

¹Prevalencia calculada por 100.000 habitantes.

4 DISCUSIÓN

Tanto la edad media de los pacientes como la edad de inicio de síntomas coinciden con los resultados de la literatura (3,4). Pese a que en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas entre sexos, otros muestran cierto predominio masculino (4,5).

La mayoría son de causa genética (58,33% de los casos), lo cual coincide con los datos de otros estudios (2,6); no obstante, la etiología más frecuente depende del origen de la muestra y la nuestra, al ser de la consulta de Neurología, podría infrarrepresentar las de etiología adquirida. Este grupo de miopatías, dentro del cual encontramos las secundarias a enfermedades metabólicas o las inflamatorias, entre otras, se seguirán en otras especialidades sin llegar nunca a ser derivadas a la consulta de Neurología; sobreestimando de esta forma las de causa genética ya que son las que llegarán más frecuentemente.

De las miopatías genéticas, la más prevalente tanto en nuestro estudio como en la literatura (3,7) es la Distrofia Miotónica tipo 1 (15,91% del total). Seguido en frecuencia por las distrofinopatías, posiblemente sea la alta frecuencia de la enfermedad de Duchenne en varones lo que podría condicionar el predominio masculino obtenido en otros estudios. De los 13 pacientes afectados de distrofinopatía, 4 fueron mujeres y 3 de ellas sintomáticas, una frecuencia bastante alta en comparación a lo esperable (8).

El siguiente grupo en frecuencia son las de causa desconocida, suponiendo un 31,83% del total, frecuencia que supera a lo obtenido en otras muestras (3) en que sólo el 10,31% permanecieron sin diagnosticar. Esto se explicaría porque dicho estudio (3) no incluye las miopatías de causa adquirida, que suponen un mayor reto diagnóstico al no disponer de una herramienta tan útil como son los estudios genéticos. Los síntomas aparecieron en este grupo unos 12 años más tarde que en el grupo de etiología específica, de lo que podríamos deducir o bien que el mayor tiempo de evolución facilita un mayor contacto con los sistemas sanitarios y una mayor caracterización etiológica de la enfermedad, o bien que la propia enfermedad en estadios evolutivos avanzados es más fácil de diagnosticar.

La petición de pruebas complementarias fue más frecuente en el grupo de etiología indeterminada, lo cual es explicable por la propia naturaleza de los casos, ya que al no existir una etiología se solicitan más pruebas para aclarar tal fin. Respecto a la biopsia muscular, un estudio realizado en el norte de la India (9) mostraba que no pudieron caracterizar etiológicamente mediante biopsia a 18 de los 47 casos del estudio, un 38,30% de los casos, lo cual es similar al porcentaje obtenido en nuestro trabajo (36,17%). Llama la atención la similitud de los resultados.

La prueba complementaria más determinante fue el análisis genético, permitiéndonos llegar a un diagnóstico etiológico hasta en un 70,40% de los casos, aspecto reproducido en otros trabajos que permitieron conocer el diagnóstico en un 70,90% y un 75,70% (3,10).

La alteración genética más frecuente fue la expansión del trinucleótido CTG en el gen DMPK en la Distrofia Miotónica tipo 1 seguido en frecuencia por las típicas afectaciones del gen de la distrofina en las distrofinopatías, resultados similares a los caracterizados en estudios previos (8,11).

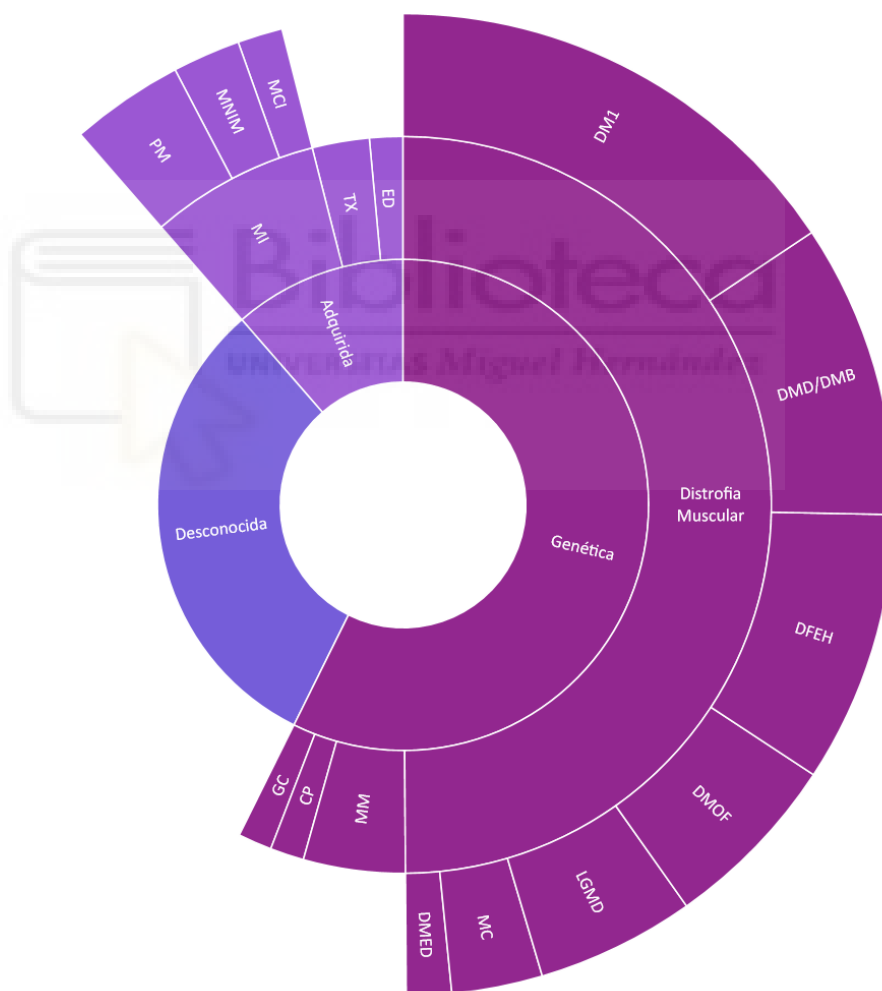
Cabe descartar el hallazgo de dos variantes genéticas probablemente patogénicas no descritas. Una de ellas es *SMCHD1* NM_015295.2 c.1131+1delG, en el gen *SMCHD1*, que se predice como patogénica pero no se encuentra descrita en las bases de datos (12,13), presentando los pacientes afectados un fenotipo de DFEH2. La otra variante es *FLNC* NM_001458.5 c.755C>T; p.(Thr252Ile), en heterocigosis, en el gen *FLNC*, que tampoco está descrita (12,13) y podría ser causante de una filaminopatía.

La prevalencia fue de 47,05 (IC 95%: 39,52 – 55,98) casos por 100.000 habitantes para el total de miopatías y de 27,45 (IC 95%: 21,81 – 34,50) para las miopatías genéticas. Al comparar los resultados con el principal estudio realizado en España con características similares al nuestro (3), en la región de Navarra se obtuvo una prevalencia global de miopatías de causa genética de 59 casos por 100.000 habitantes, mucho mayor a la obtenida en nuestra muestra, lo cual se podría explicar por las propias diferencias regionales de las miopatías y, sobre todo, porque en este estudio no se han incluido todos los pacientes con miopatías del Departamento, sino los que

vemos en Neurología, por lo que puede haber miopatías no identificadas sin estudiar o bien que estén siendo vistas por otros especialistas. No obstante, al compararlo con otros estudios, estos muestran unas prevalencias bastante menores al citado estudio y más similares a las del presente proyecto (6), con una prevalencia de 22,3 casos de miopatías genéticas por 100.000 habitantes en Nueva Zelanda (7) y prevalencias incluso menores, de entre 19,8 a 25,1 o 16,14, según meta-análisis recientes (6,14).

La distribución por etiologías se puede observar en el siguiente gráfico:

Figura 2. Distribución de las miopatías según etiología en el DSA-HGUDB.



DM1: Distrofia Miotónica tipo 1. DMD/DMB: Distrofia muscular de Duchenne /Becker. DFEH: Distrofia Facio-escapulo-humeral. DMOF: Distrofia Muscular Oculo-Faríngea. LGMD; Limb Girdle Muscular Dystroph(distrofia muscular de cinturas). MC: Miopatía congénita. DMED: Distrofia muscular Emery-Dreiffus. MM: Miopatía mitocondrial. GC: Glucogenosis. CP:

Canalopatías. MI: Miopatías inflamatorias. PM: Polimiositis. MNIM: miopatía necrotizante inmunomediada. MCI: miositis por cuerpos de inclusión. TX: Tóxicos. ED: Endocrinopatía.

La mortalidad fue de 2,94% (IC 95%: 0,95 – 7,82). En el 50% de los casos se debió a una sepsis por broncoaspiración y la edad media de fallecimiento fue de $57,5 \pm 15,52$ años, a pesar de que, según la literatura, existe una tendencia a que la edad media de defunción aumente y/o la mortalidad disminuya (15).

No encontramos mortalidad asociada al grupo de miopatías de causa adquirida, cuando por las características de dicha patología y los pacientes que la padecen (asociación con neoplasias, pacientes de edad avanzada, etc.) la mortalidad encontrada en otros estudios es alta (16,17), lo cual podría explicarse porque estos pacientes fallecen sin haber pasado nunca por la consulta de Neurología. No obstante, dado el bajo tamaño muestral de los pacientes fallecidos se deberán interpretar estos resultados cautelosamente.

Aquellas patologías que presentaron mayor afectación cardiopulmonar fueron la DMED, la DM1 y la DMD, lo cual coincide con la literatura (18,19). La afectación cardíaca tan solo se dio en el grupo de miopatías genéticas, lo cual se podría explicar debido a que el músculo cardíaco y el estriado comparten proteínas comunes en su estructura intracelular tales como la distrofina o la lamina A/C, entre otras (18). No obstante, algunos estudios sugieren que puede existir infradiagnóstico de las complicaciones cardiopulmonares en algunas miopatías adquiridas (20), lo cual sería interesante investigar.

4.1 LIMITACIONES

Nos encontramos con el riesgo de infraestimación de la medida de frecuencia por:

- Falta de identificación de casos: pacientes que nunca han contactado con el sistema de salud, pacientes con miopatía cuyo diagnóstico no consta en su HCE o que no han sido diagnosticados.
- Pacientes identificados que no se han seguido en las consultas de Neurología.

-Dificultad en la recogida de datos a partir de la HCE: pacientes procedentes de otras comunidades autónomas, centros privados, falta de acceso a apartados de algunas HCE, etc.

-Resultados pendientes de algunas pruebas.

En cuanto a la segunda parte del proyecto, que consiste en tratar de identificar la etiología de los pacientes sin etiología definida, podremos encontrarnos con limitaciones como:

-La disponibilidad de los pacientes para acudir a la cita.

-Su negativa a completar el estudio etiológico.

-La posibilidad de no encontrar ninguna etiología a pesar de recurrir a todas las pruebas.

4.2 APLICACIONES PRÁCTICAS Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Existe una segunda fase del proyecto que trata de conseguir una mejor caracterización etiológica de los casos pendientes de diagnóstico definitivo, lo que se plantea como continuidad futura al presente trabajo.

También contamos con la posibilidad de aumentar el reclutamiento de los pacientes aumentando los criterios de búsqueda y accediendo a más bases de datos, incluyendo así información procedente del laboratorio, de neurofisiología (EGM realizados), de radiología (RMN con resultados compatibles), etc.

Finalmente, como he comentado, hemos encontrado dos variantes probablemente patogénicas no descritas, por lo que sería interesante buscar su correlato clínico-genético, así como estudios avanzados de funcionalidad del gen y modelos animales de cara a posibles investigaciones.

5 CONCLUSIONES

-La prevalencia de las miopatías en Alicante es algo mayor a lo esperado en base a estudios similares en el resto del mundo, pero similar a otros estudios de España. Podría explicarse por las propias diferencias regionales de las miopatías y por las diferentes metodologías de los estudios.

-El grupo más frecuente en el DSA-HGUDB corresponde con lo descrito en la literatura, siendo las de causa genética las más prevalentes y dentro de ellos la Distrofia Miotónica tipo 1.

-En frecuencia le sigue el grupo de miopatías de etiología indeterminada, cuya prevalencia es más alta de la que cabría esperar, por lo que puede que esté infrarrepresentada en los estudios realizados hasta la fecha por errores en la propia organización asistencial donde estos pacientes ni si quiera son diagnosticados de miopatía.

-Las miopatías de causa adquirida podrían estar infrarrepresentadas en nuestra muestra al proceder los datos únicamente de la consulta de Neurología, ya que estos pacientes podrían estar siendo vistos en otras especialidades.

-La edad media de los pacientes con miopatía del DSA-HGUDB se encuentra en la quinta década de la vida, sin existir un claro predominio en ningún sexo frente a lo expuesto en la literatura, que muestra un ligero predominio masculino.

-La edad de inicio de síntomas es más temprana en los casos de etiología genética, por lo que la mayor duración puede haber supuesto un contacto precoz con el sistema sanitario permitiendo de esta forma su caracterización etiológica y por tanto una mayor prevalencia de dicho grupo en nuestra muestra.

-Se han solicitado más pruebas en el grupo de etiología indeterminada por ese mismo motivo y ha sido el estudio genético el que nos ha permitido llegar al diagnóstico en la mayoría de casos.

-La morbi-mortalidad asociada a las miopatías es considerable, siendo la patología respiratoria la responsable de la mitad de los fallecimientos ocurridos, información que cabe interpretar de forma cautelosa dado el bajo número de fallecidos.

6 BIBLIOGRAFÍA

1. Gutiérrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares. 1st ed. Gutiérrez-Rivas E, editor. Vol. 64. Madrid: Ergon; 2017.

2. Barohn R, Dimachkie M, Jackson C. A Pattern Recognition Approach to Patients with a Suspected Myopathy. *Neurologic Clinics*. 2014;32(3):569-593.
3. Pagola-Lorz I, Vicente E, Ibáñez B, Torné L, Elizalde-Beiras I, Garcia-Solaesa V, et al. Epidemiological study and genetic characterization of inherited muscle diseases in a northern Spanish region. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019 Dec 2;14(1).
4. de Visser M. Late-onset myopathies: clinical features and diagnosis. *Acta myologica : myopathies and cardiomyopathies : official journal of the Mediterranean Society of Myology*. 2020 Dec;39(4).
5. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2015 Aug;51(8).
6. Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R, Balalla S, Higgins C, Bhattacharjee R, et al. Prevalence of Muscular Dystrophies: A Systematic Literature Review. *Neuroepidemiology*. 2014;43(3–4).
7. Theadom A, Rodrigues M, Poke G, O’Grady G, Love D, Hammond-Tooke G, et al. A Nationwide, Population-Based Prevalence Study of Genetic Muscle Disorders. *Neuroepidemiology*. 2019;52(3–4).
8. Zhong J, Xie Y, Bhandari V, Chen G, Dang Y, Liao H, et al. Clinical and genetic characteristics of female dystrophinopathy carriers. *Molecular Medicine Reports*. 2019 Feb 25.
9. Srivastava P, Malhotra KP, Husain N, Malhotra HS, Kulshreshtha D, Anand A. Diagnosing Muscular Dystrophies: Comparison of Techniques and Their Cost Effectiveness: A Multi-institutional Study. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2020 Jul 12;11(03).
10. Harris E, Laval S, Hudson J, Barresi R, de Waele L, Straub V, et al. Undiagnosed Genetic Muscle Disease in the North of England: an in Depth Phenotype Analysis. *PLoS Currents*. 2013.
11. Magri F, Govoni A, D’Angelo MG, del Bo R, Ghezzi S, Sandra G, et al. Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up.

- Journal of Neurology. 2011 Sep 12;258(9).
12. Exome Variant Server [Internet]. [cited 2022 March 07]. Available from: <http://evs.gs.washington.edu/EVS>
 13. Leiden Open Variation Database [Internet]. [cited 2022 March 07]. Available from: <http://www.lovd.nl>
 14. Mah JK, Korngut L, Fiest KM, Dykeman J, Day LJ, Pringsheim T, et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Epidemiology of the Muscular Dystrophies. Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques. 2016 Jan 24;43(1).
 15. Calvert LD, McKeever TM, Kinnear WJM, Britton JR. Trends in survival from muscular dystrophy in England and Wales and impact on respiratory services. Respiratory Medicine. 2006 Jun;100(6).
 16. Dobloug GC, Svensson J, Lundberg IE, Holmqvist M. Mortality in idiopathic inflammatory myopathy: results from a Swedish nationwide population-based cohort study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2018 Jan;77(1).
 17. Nuño-Nuño L, Joven BE, Carreira PE, Maldonado-Romero V, Larena-Grijalba C, Cubas IL, et al. Mortality and prognostic factors in idiopathic inflammatory myositis: a retrospective analysis of a large multicenter cohort of Spain. Rheumatology International. 2017 Nov 2;37(11).
 18. Silvestri NJ, Ismail H, Zimetbaum P, Raynor EM. Cardiac involvement in the muscular dystrophies. Muscle & Nerve. 2018 May;57(5).
 19. Rideau Y, Jankowski LW, Grellet J. Respiratory function in the muscular dystrophies. Muscle & Nerve. 1981 Mar;4(2).
 20. Opinc A, Brzezińska O, Makowska J. Underdiagnosis of cardiopulmonary involvement in patients with idiopathic inflammatory myopathies. Reumatologia/Rheumatology. 2021;59(5).

ANEXO 1

Aprobación del CEIm del HGUA para el proyecto de “Caracterización etiológica de las miopatías en el departamento de salud de Alicante (MioAlic)”



COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL
C/. Pintor Baeza, 12 - 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-913-921
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

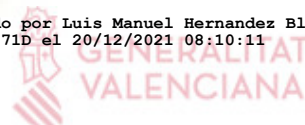
Ref. CEIm: PI2021-168 - Ref. ISABIAL: 2021-376

INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON
MEDICAMENTOS

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General, en su sesión del día 10 de noviembre de 2021 (Acta 2021-11), y una vez estudiada la documentación presentada por D. Pablo Ros Arlanzon del Servicio de Neurología del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado “Caracterización etiológica de las miopatías en el departamento de salud de alicante (MIOALIC)”, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante con fecha 17 de diciembre de 2021.

Firmado por Luis Manuel Hernandez Blasco -
21424371D el 20/12/2021 08:10:11



Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de
Salud de Alicante – Hospital General

ANEXO 2

**INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFG
(Trabajo Fin de Grado)**



Elche, a 15 de marzo del 2022

Nombre del tutor/a	Ángel C. Pérez Sempere (cotutor Carmina Díaz Marín)
Nombre del alumno/a	Lucía Pelegrín Durá
Tipo de actividad	11. Uso de datos procedentes de humanos
Título del 2. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Caracterización etiológica de las miopatías en el Departamento de Salud de Alicante
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	Conforme (autodeclaración)
Evaluación Ética	Favorable
Registro provisional	211021150609
Código de Investigación Responsable	TFG.GME.ACPS(CDM.LPD.211021
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: "Caracterización etiológica de las miopatías en el Departamento de Salud de Alicante", ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose presentado autorización ética del CEIm del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General. Dicha información se adjunta en el presente informe.

Por todo lo anterior, se **autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Yolanda Miralles López
Secretaria del CEIm
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEIm
Vicerrectorado de Investigación