

Miopatías hereditarias en Navarra: estudio
epidemiológico y valoración del impacto en la
capacidad funcional de los pacientes

María Inmaculada Pagola Lorz

TESIS DOCTORAL
2018

Miopatías hereditarias en Navarra: estudio epidemiológico y valoración del impacto en la capacidad funcional de los pacientes

Memoria presentada por Maria Inmaculada Pagola Lorz
para optar al grado de Doctora en Ciencias de la Salud en la Universidad Pública de
Navarra

Tesis realizada en el Servicio de Neurología del Complejo Hospitalario de Navarra
Dirigida por:

Dra. Ivonne Jericó Pascual
Dra. Berta Ibáñez Beroiz
Dra. Esther Vicente Cemborain

Tesis adscrita al Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud por la Universidad
Pública de Navarra

Programa de Ciencias de la Salud, 2016-2018

Dra. Ivonne Jericó Pascual
Dra. Berta Ibáñez Beroiz
Dra. Esther Vicente Cemborain
Directoras de Tesis

Dr. Ignacio Encío Martínez
Tutor de Tesis

Maria Inmaculada Pagola Lorz
Doctoranda

"Un camino de mil millas comienza con un paso."

Benjamin Franklin

A mis padres

A mi hermana

A Daniel

A Ariadna y Álvaro

ÍNDICE

1. AGRADECIMIENTOS.....	1
2. RESUMEN	3
3. INTRODUCCIÓN.....	5
3.1. HISTORIA.....	6
3.2. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS HEREDITARIAS	8
3.2.1. Distrofias musculares	9
3.2.2. Miopatías congénitas	14
3.2.3. Miopatías distales.....	17
3.2.4. Miopatías miofibrilares.....	18
3.2.5. Miopatías metabólicas.....	19
3.2.5.a. Glucogenosis.....	20
3.2.5.b. Miopatias lipídicas.....	21
3.2.5.c. Miopatías mitocondriales.....	23
3.3. TRATAMIENTO Y MANEJO DE LAS MIOPATÍAS HEREDITARIAS.....	25
3.4. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS MIOPATÍAS HEREDITARIAS.....	26
3.4.1. Estudios epidemiológicos internacionales	27
3.4.2. Epidemiología de las miopatías hereditarias en España	30
3.5. DISCAPACIDAD	31
3.5.1. Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud	31
3.5.2. Miopatías hereditarias: repercusión en la funcionalidad.....	31
3.5.3. Instrumentos de medición de la discapacidad.....	33
3.5.4. Cuestionario ACTIVLIM.....	34
3.6. IMPACTO SOCIAL	35
3.6.1. Impacto en el Estado de Salud.....	35
3.6.2. Impacto en el Sistema Sanitario	35
4. JUSTIFICACIÓN	37
5. OBJETIVOS.....	39
6. METODOLOGÍA	42

6.1. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE MIOPATÍAS HEREDITARIAS EN NAVARRA	43
6.1.1. Población de estudio, geografía y sistema de atención sanitaria	43
6.1.2. Recogida de casos de miopatías hereditarias.....	44
6.1.3. Fuentes de información, sistemas de clasificación y codificación.....	46
6.1.4. Definición de “caso potencial”, “caso confirmado” y “caso prevalente” .	50
6.1.5. Criterios de inclusión y de exclusión	53
6.1.6. Variables y estructura de la base de datos	56
6.1.7. Análisis de datos	57
6.1.8. Aspectos éticos	57
6.2. EVALUACIÓN DE LA DISCAPACIDAD, Y VALIDACIÓN DE LA TRADUCCIÓN Y ADAPTACIÓN TRANSCULTURAL AL CASTELLANO DEL CUESTIONARIO ACTIVLIM	58
6.2.1. Cuestionario ACTIVLIM y otros instrumentos de medición de discapacidad.....	58
6.2.2. Procedimiento de traducción y adaptación transcultural del cuestionario al castellano	63
6.2.3. Población de estudio y procedimiento.....	66
6.2.4. Análisis de los datos	66
7. RESULTADOS	70
7.1. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LAS MIOPATÍAS HEREDITARIAS EN NAVARRA	71
7.1.1. Recogida de datos: “casos potenciales”	71
7.1.2. Caracterización de las miopatías hereditarias en Navarra durante el periodo 2000-2015.....	72
7.1.2.a. Caracterización del tipo de confirmación diagnóstica.....	75
7.1.2.b. Caracterización molecular de las miopatías hereditarias identificadas	77
7.1.3. Prevalencia estimada de miopatías hereditarias en Navarra	80
7.1.4. Distribución geográfica.....	83
7.1.4.a. "Zonificación Navarra 2000"	83
7.1.4.b. "Zonificación Sanitaria de Navarra"	86
7.1.5. Valoración en consulta monográfica de enfermedades neuromusculares	91

7.2. ESTUDIO DE DISCAPACIDAD, Y VALIDACIÓN DE LA TRADUCCIÓN Y ADAPTACIÓN TRANSCULTURAL AL CASTELLANO DE UN INSTRUMENTO DE MEDICIÓN DE SALUD	92
7.2.1. Características demográficas y clínicas de la muestra.....	92
7.2.2. Evaluación del grado de discapacidad	94
7.2.3. Análisis de las propiedades psicométricas de la versión en castellano del ACTIVLIM	97
8. DISCUSIÓN	106
8.1. ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LAS MIOPATÍAS HEREDITARIAS EN NAVARRA	107
8.1.1. Recogida de datos.....	107
8.1.2. Miopatías hereditarias en la Comunidad Foral de Navarra y comparativa con lo observado en otras regiones geográficas	110
8.1.3. Miopatías hereditarias no filiadas	114
8.2. VALIDACIÓN DE LA TRADUCCIÓN Y ADAPTACIÓN TRANSCULTURAL AL CASTELLANO DEL CUESTIONARIO ACTIVLIM	117
8.2.1. Limitación funcional en las miopatías hereditarias.....	117
8.2.2. ACTIVLIM	118
8.3. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	121
8.3.1. Fortalezas	121
8.3.2. Limitaciones	122
8.4. RECOMENDACIONES	123
9. CONCLUSIONES	124
10. BIBLIOGRAFÍA	127
11. ANEXOS	148
ANEXO 1. DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN "PYTO2016/31" POR PARTE DEL CEIC.....	149
ANEXO 2. CÓDIGO ORPHA ASIGNADO A CADA CASO DE MIOPATÍA HEREDITARIA CONFIRMADO EN ESTE ESTUDIO	150

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1.1. CLASIFICACIÓN DE LAS DISTROFIAS MUSCULARES. SUBTIPOS DE DISTROFIAS MUSCULARES DE ACUERDO A LA VERSIÓN 2018 DE LA TABLA DE GENES DE ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES MONOGÉNICAS (BONNE, RIVIER, & HAMROUN, 2017).	11
TABLA 1.2. CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS CONGÉNITAS. SUBTIPOS DE MIOPATÍAS CONGÉNITAS DE ACUERDO A LA VERSIÓN 2018 DE LA TABLA DE GENES DE ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES MONOGÉNICAS (BONNE ET AL., 2017).	15
TABLA 1.3. CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS DISTALES. SUBTIPOS DE MIOPATÍAS DISTALES DE ACUERDO A LA VERSIÓN 2018 DE LA TABLA DE GENES DE ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES MONOGÉNICAS (BONNE ET AL., 2017).	17
TABLA 1.4. CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS MIOFIBRILARES. SUBTIPOS DE MIOPATÍAS MIOFIBRILARES DE ACUERDO A LA VERSIÓN 2018 DE LA TABLA DE GENES DE ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES MONOGÉNICAS (BONNE ET AL., 2017).	19
TABLA 1.5. GLUCOGENOSIS. SUBTIPOS DE GLUCOGENOSIS QUE CON MAYOR FRECUENCIA SE MANIFIESTAN COMO MIOPATÍA, DE ACUERDO A LA VERSIÓN 2018 DE LA TABLA DE GENES DE ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES MONOGÉNICAS (BONNE ET AL., 2017).	21
TABLA 1.6. MIOPATÍAS LIPÍDICAS. CLASIFICACIÓN SEGÚN LA ALTERACIÓN SUBYACENTE EN EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS.	21
TABLA 1.7. CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS LIPÍDICAS. SUBTIPOS DE MIOPATÍAS LIPÍDICAS DE ACUERDO A LA VERSIÓN 2018 DE LA TABLA DE GENES DE ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES MONOGÉNICAS (BONNE ET AL., 2017).	22
TABLA 1.8. SÍNDROMES CLÍNICOS RELACIONADOS CON DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL.....	24
TABLA 1.9. PREVALENCIA DE MIOPATÍAS HEREDITARIAS A NIVEL MUNDIAL. TODOS LOS DATOS QUE SE MUESTRAN PROCEDEN DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS EN LOS QUE LOS DIAGNÓSTICOS HAN SIDO VERIFICADOS (MODIFICADO DE THEADOM ET AL., 2014).	29
TABLA 2.1. CÓDIGOS CIE9MC UTILIZADOS EN LA BÚSQUEDA DE CASOS POTENCIALES EN EL REMA	50
TABLA 2.2. CÓDIGOS CIE10 UTILIZADOS EN LA BÚSQUEDA DE CASOS POTENCIALES EN LOS BOLETINES ESTADÍSTICOS DE DEFUNCIÓN DE NAVARRA.	51
TABLA 2.3. CÓDIGOS UTILIZADOS EN LA BÚSQUEDA DE CASOS EN RACEHNA.	52
TABLA 2.4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS UTILIZADOS SEGÚN CADA TIPO DE MIOPATÍA HEREDITARIA.	53

TABLA 2.5. ESCALA DE BROOKE. EVALÚA LA CAPACIDAD MOTRIZ DE MIEMBROS SUPERIORES.	60
TABLA 2.6. ESCALA DE VIGNOS. EVALÚA LA CAPACIDAD MOTRIZ DE MIEMBROS INFERIORES.	60
TABLA 2.7. PUNTUACIONES EN LA ESCALA MEDIDA DE INDEPENDENCIA FUNCIONAL. SE MUESTRA LA PUNTUACIÓN QUE SE PUEDE ASIGNAR A CADA UNO DE LOS ÍTEMS SEGÚN EL GRADO DE DEPENDENCIA DEL PACIENTE.....	61
TABLA 2.8. ÍTEMS EN LA ESCALA MEDIDA DE INDEPENDENCIA FUNCIONAL. SE DESCRIBEN LAS ACTIVIDADES A LAS QUE HACE REFERENCIA CADA UNO DE LOS ÍTEMS DE LA ESCALA.....	62
TABLA 2.9. ACTIVLIM. VERSIÓN EN CASTELLANO DEL ACTIVLIM PARA LA MEDICIÓN DE LA LIMITACIÓN DE LA ACTIVIDAD EN ADULTOS CON ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR.....	65
TABLA 3.1. MIOPATÍAS HEREDITARIAS EN NAVARRA DURANTE EL PERIODO 2000-2015. NÚMERO DE CASOS, PROPORCIÓN (%), NÚMERO DE FAMILIAS AFECTADAS, GÉNERO, PRUEBA DE SIGNIFICACIÓN DE LA DIFERENCIA DE PROPORCIONES ENTRE HOMBRES Y MUJERES, Y NÚMERO DE FALLECIDOS.....	74
TABLA 3.2. TIPO DE CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA DE LOS CASOS DE MIOPATÍA HEREDITARIA EN NAVARRA DURANTE EL PERIODO 2000-2015.....	75
TABLA 3.3. TIPO DE MUTACIÓN IDENTIFICADA EN CADA UNA DE LAS DISTROFINOPATÍAS CONFIRMADAS GENÉTICAMENTE.....	77
TABLA 3.4. DEFECTO MOLECULAR SUBYACENTE DE CADA UNA DE LAS MIOPATÍAS HEREDITARIAS CONFIRMADAS GENÉTICAMENTE.....	78
TABLA 3.5. MIOPATÍAS HEREDITARIAS EN NAVARRA A FECHA DE 1 DE ENERO DE 2016. NÚMERO DE CASOS, PROPORCIÓN, PREVALENCIA CON IC AL 95%, PREVALENCIA SEGÚN SEXO, PRUEBA DE SIGNIFICACIÓN DE LA DIFERENCIA DE PROPORCIONES ENTRE HOMBRES Y MUJERES, Y EDAD MEDIA CON DESVIACIÓN ESTÁNDAR.....	81
TABLA 3.6. PREVALENCIA DE LAS MIOPATÍAS HEREDITARIAS EN NAVARRA A 1 DE ENERO DE 2016 SEGÚN GRUPOS DE EDAD Y GÉNERO.	83
TABLA 3.7. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LAS MIOPATÍAS HEREDITARIAS EN NAVARRA. NÚMERO DE CASOS Y PREVALENCIA SEGÚN LA DISTRIBUCIÓN TERRITORIAL "NAVARRA 2000".	84
TABLA 3.8. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE SUBTIPOS DE MIOPATÍA HEREDITARIA EN NAVARRA. NÚMERO DE CASOS SEGÚN LA DISTRIBUCIÓN TERRITORIAL "NAVARRA 2000".....	84

TABLA 3.9. DISTRIBUCIÓN DE LAS MIOPATÍAS HEREDITARIAS SEGÚN LA ZONIFICACIÓN SANITARIA DE NAVARRA. NÚMERO DE CASOS Y PREVALENCIA SEGÚN ÁREA DE SALUD Y ZONA BÁSICA DE SALUD.	89
TABLA 3.10. MIOPATÍAS HEREDITARIAS VALORADAS EN CONSULTA MONOGRÁFICA DE ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES. NÚMERO DE CASOS DE CADA SUBTIPO DE MIOPATÍA HEREDITARIA Y PROPORCIÓN.	91
TABLA 3.11. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES, (N=135 PACIENTES).	93
TABLA 3.12. RESULTADOS PARA LAS ESCALAS DE BROOKE (MIEMBROS SUPERIORES), VIGNOS (MIEMBROS INFERIORES), TIEMPO DE GOWERS, FIM Y ACTIVLIM.....	94
TABLA 3.13. COMPARATIVA DE LA VALORACIÓN DE DISCAPACIDAD SEGÚN SEXO, EDAD Y TIPO DE MIOPATÍA HEREDITARIA.	96
TABLA 3.14. NÚMERO DE PACIENTES EN CADA CATEGORÍA DE ÍTEMS DEL ACTIVLIM.	98
TABLA 3.15. CALIBRACIÓN DEL ACTIVLIM ORDENADO SEGÚN EL PARÁMETRO DE DIFICULTAD PARA CADA ÍTEM Y ESTADÍSTICOS DE AJUSTE	100
TABLA 4.1. MIOPATÍAS HEREDITARIAS NO FILIADAS. SE MUESTRA EL DEFECTO MOLECULAR IDENTIFICADO, EN 13 DE LOS SUJETOS, A FECHA POSTERIOR A 1 DE ENERO DE 2016.	116

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1.1. GUILLAUME DUCHENNE DE BOULOGNE (1806-1875).....	6
FIGURA 1.2. GRUPOS DE ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES QUE SE INCLUYEN DENTRO DEL TÉRMINO DE MIOPATÍAS HEREDITARIAS.....	8
FIGURA 1.3. PROTEÍNAS CUYO TRASTORNO FUNCIONAL O ESTRUCTURAL SE ASOCIA A DISTROFIAS MUSCULARES (MODIFICADO DE SHIN, TAJRISHI, OGURA, & KUMAR, 2013).....	9
FIGURA 1.4. DIAGRAMA QUE MUESTRA EL IMPACTO DE LAS MIOPATÍAS HEREDITARIAS EN LA FUNCIONALIDAD Y DISCAPACIDAD SEGÚN LA CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DEL FUNCIONAMIENTO, DE LA DISCAPACIDAD Y DE LA SALUD.	33
FIGURA 2.1. CUESTIONARIO ACTIVLIM. VERSIÓN EN FRANCÉS. WWW.REHAB-SCALES.ORG	59
FIGURA 2.2. PROCESO DE TRADUCCIÓN-RETROTRADUCCIÓN.	64
FIGURA 3.1. DIAGRAMA QUE MUESTRA LA PROCEDENCIA DE "CASOS POTENCIALES"	71
FIGURA 3.2. NÚMERO DE CASOS DE MIOPATÍAS HEREDITARIAS EN NAVARRA A 1 DE ENERO DE 2016 SEGÚN GRUPOS DE EDAD Y GÉNERO.	82
FIGURA 3.3. MAPA DE NAVARRA. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA PREVALENCIA/100.000 DE DISTROFIA MUSCULAR DE STEINERT SEGÚN LAS DIFERENTES COMARCAS DE LA ZONIFICACIÓN NAVARRA 2000, A 1 DE ENERO DE 2016	85
FIGURA 3.4. A. MAPA DE NAVARRA. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA PREVALENCIA/100.000 DE MIOPATÍA HEREDITARIA SEGÚN LAS DIFERENTES ZONAS BÁSICAS DE SALUD, A 1 DE ENERO DE 2016.....	87
FIGURA 3.4. B. MAPA DE LA CUENCA DE PAMPLONA. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA PREVALENCIA/100.000 DE MIOPATÍA HEREDITARIA SEGÚN LAS DIFERENTES ZONAS BÁSICAS DE SALUD, A 1 DE ENERO DE 2016.....	88
FIGURA 3.5. CURVA DE PROBABILIDAD DE LAS CATEGORÍAS PARA LOS ÍTEMS DE ACTIVLIM	99
FIGURA 3.6. MAPA CONJUNTO DE DIFICULTADES PARA PERSONAS E ÍTEMS DEL ACTIVLIM	102
FIGURA 3.7. PLOTS DEL FUNCIONAMIENTO DIFERENCIAL (DIF) DE LOS ÍTEMS POR SUBGRUPOS DE PACIENTES SEGÚN SEXO (IZQUIERDA) Y EDAD (DERECHA).....	103

FIGURA 3.8. RELACIÓN ENTRE EL SCORE TOTAL DE ACTIVLIM Y LAS ESCALAS DE BROOKE , VIGNOS , TIEMPO DE GOWERS , FIM , TIPO DE DIAGNÓSTICO Y NECESIDAD DE AYUDA PARA LOS DESPLAZAMIENTOS	104
FIGURA 3.9. FIABILIDAD TEST RETEST DE LAS MEDIDAS DE LOS PACIENTES. PANEL IZQUIERDO: PLOT DEL FUNCIONAMIENTO DIFERENCIAL DE LOS ÍTEMS DE DIFICULTAD PERCIBIDA EN LA PRIMERA Y SEGUNDA EVALUACIÓN (TIEMPO TRANSCURRIDO: 3 SEMANAS 3 DÍAS). PANEL DERECHO: RELACIÓN ENTRE LA MEDIDA DE ACTIVIDAD DE LOS PACIENTES ENTRE LA PRIMERA Y LA SEGUNDA EVALUACIÓN.....	105

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ACTIVLIM: Cuestionario de limitación en la actividad para pacientes con afectación neuromuscular (ACTIVLIM por sus siglas en inglés *activity limitations for patients with upper and/or lower limb impairments*)

AD: Autosómica dominante

ADNn: ADN nuclear

ADNmt: ADN mitocondrial

AEH: Atención Especializada Hospitalaria

AR: Autosómica recesiva

ASEM: Federación Española de Enfermedades Neuromusculares

ATENEA: Historia Clínica Informatizada de Atención Primaria

AVD: Actividades de la vida diaria

CAV: Comunidad Autónoma Vasca

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra

CHN: Complejo Hospitalario de Navarra

CIAP-2: Clasificación Internacional de la Atención Primaria-2

CIBERER: Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

CIE9: Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión

CIE9MC: Modificación Clínica de la 9ª Clasificación Internacional de Enfermedades

CIE10: Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª Revisión

CIF: Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud

CIP-NA: Código de Identificación Personal propio de Navarra

CK: Creatin-cinasa

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos

COX: Citocromo C oxidasa

DBS: Dried Blood Spot

DFSH: Distrofia muscular facioescapulohumeral

DIF: Funcionamiento diferencial del ítem

DM1: Distrofia miotónica tipo 1 o enfermedad de Steinert

DM2: Distrofia miotónica tipo 2 o PROMM
DMB: Distrofia muscular de Becker
DMC: Distrofia muscular congénita
DMD: Distrofia muscular de Duchenne
DMED: Distrofia muscular de Emery Dreifuss
DOF: Distrofia oculofaríngea
EMG: Electromiograma
ENM: Enfermedad neuromuscular
FEDER: Federación Española de Enfermedades Raras
FIM: Medida de Independencia Funcional
HCI: Historia Clínica Informatizada
IC: Intervalo de Confianza
ICC: Coeficiente de Correlación Intraclase
IdM: Instrumento de Medición
IHQ: Inmunohistoquímica
INE: Instituto de Estadística de Navarra
IRATI: Historia Clínica Informatizada donde se registran los datos de la actividad de enfermería del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea
IRT: Teoría de respuesta al ítem
ISCIH: Instituto de Investigación en Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III
LGMD: Distrofia muscular de cinturas
LGMD2: Distrofia muscular de cinturas de herencia autosómica recesiva
LGMD2A: Calpainopatía
LGMD2B: Disferlinopatía
LGMD2C: γ -sarcoglicanopatía
LGMD2D: α -sarcoglicanopatía
LGMD2I: FKRP
LGMD2L: Anoctaminopatía proximal
MC: Miopatías congénitas
MD: Miopatía distal
MH: Miopatías hereditarias
MM: Miopatía miofibrilar

MSSSI: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
OMS: Organización Mundial de la Salud
PCA: Análisis de componentes principales
PR: Prevalencia
RACEHNA: Registro de Anomalías Congénitas y Enfermedades Hereditarias de
ReeR: Registro Estatal de Enfermedades Raras
REMA: Registro de Morbilidad Asistida de Navarra
RERNA: Registro de Enfermedades Raras de Navarra
RITA: Registro de Incapacidad Temporal de Navarra
RM: Resonancia magnética
SD: Desviación típica
SDH: Succinodeshidrogenasa
SIS: Sistemas de Información Sanitaria
SNS-O: Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea
SNV: Variante de un solo nucleótido
TIS: Tarjeta Individual Sanitaria
TK2: Tirocin-cinasa 2
X-R: Herencia ligada al cromosoma X
ZBS: Zona Básica de Salud

1. Agradecimientos

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento:

En primer lugar a mis directoras de tesis, la Dra. Ivonne Jericó Pascual, la Dra. Berta Ibáñez Beroiz y la Dra. Esther Vicente Cemborain, por haberme guiado en el desarrollo de este trabajo, y haberme dedicado siempre palabras de apoyo. Pero en especial quiero agradecer enormemente la confianza que cada una de ellas ha depositado en mí en todo momento.

A mis padres, Javier y Lourdes, quienes me han enseñado, con su ejemplo, que todo se alcanza con esfuerzo e ilusión.

A mi hermana Sara, con quien puedo contar incondicionalmente, por creer en mí.

A mi marido Daniel, por haber estado a mi lado en este camino, escuchándome y apoyándome. Sin su ayuda no hubiera sido posible mi dedicación a este trabajo.

A mis hijos Ariadna y Álvaro, porque sus miradas y sonrisas me dan fuerza e ilusión para seguir siempre adelante.

2. Resumen

Las miopatías hereditarias constituyen un grupo clínica y genéticamente heterogéneo de enfermedades que afectan al músculo. Su principal manifestación clínica es una debilidad de curso progresivo, lo que condiciona una notable discapacidad en las personas afectadas, y supone un gran impacto en la vida tanto de los pacientes como de sus cuidadores. Pertenecen a las llamadas enfermedades raras por su baja prevalencia (<5 casos/10.000 personas), lo que ha conllevado a una escasez de estudios epidemiológicos y al desconocimiento de dichas entidades.

El diagnóstico de esta patología es complejo. Debe orientarse desde la clínica, buscando un diagnóstico molecular que permita establecer un pronóstico, elaborar un consejo genético eficaz, y servir de punto de partida de futuras investigaciones. Actualmente no existe un tratamiento causal, y la actitud terapéutica se centra en estrategias de prevención de complicaciones.

En los últimos años está cobrando mayor interés el impacto de este grupo de enfermedades sobre la capacidad funcional de los pacientes, y se están desarrollando diferentes herramientas de medida de discapacidad específicas para este tipo de patologías.

En el presente trabajo se pretende mostrar el panorama de las miopatías hereditarias en Navarra. Para identificar los pacientes con este tipo de patología, se ha realizado una búsqueda de casos de miopatías hereditarias a través de diferentes fuentes de información. Tras verificar los diagnósticos se ha caracterizado la población afectada por este grupo de enfermedades entre los años 2000-2015, y se ha estimado su prevalencia a fecha 1 de enero de 2016 y su distribución geográfica.

Además, se ha realizado la validación de la traducción y adaptación transcultural al castellano de un cuestionario específico de medición de la limitación en las actividades en la vida diaria, en pacientes con afectación neuromuscular. A través de este cuestionario, y mediante otras escalas de evaluación de la capacidad motriz, se ha valorado la capacidad funcional en una muestra de pacientes con miopatías hereditarias.

3. Introducción

3.1. Historia

Probablemente la primera reseña en la literatura que hace referencia a miopatías hereditarias (MH) data de 1852, en la que *Edward Meryon* (1852) describió la degeneración granular en músculo postmortem. Sin embargo, no fue hasta 1868 cuando *Duchenne de Boulogne* (**Figura 1.1**) proporcionó una descripción clínica y patológica detallada de una forma de atrofia muscular progresiva en niños, a la que denominó “parálisis muscular pseudohipertrófica” (Duchenne, 1868), y que se corresponde con lo que hoy conocemos por distrofia muscular de Duchenne (DMD).

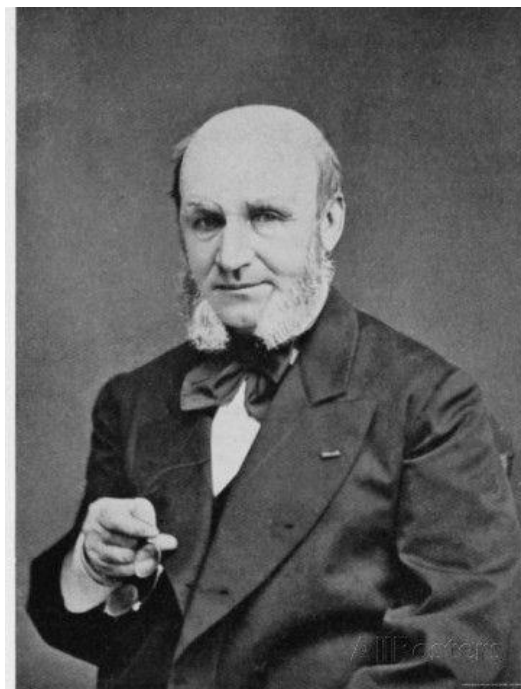


Figura 1.1. Guillaume Duchenne de Boulogne (1806-1875).

A partir de esta fecha se fueron identificando diferentes formas de distrofia muscular. *Landouzy y Dejerine* (1884) en Francia, y *Erb* (1886) en Alemania, describieron la forma de distrofia muscular facioescapulohumeral (DFSH). Cinco años después Erb propuso el término de “distrofia muscular progresiva” (Erb, 1891), que se corresponde con la distrofia muscular de cinturas (LGMD por sus siglas en inglés). *Steinert* (1909), y *Batten y Gibb* (1909), describieron lo que hoy conocemos por distrofia miotónica tipo 1 (DM1), y en 1908 *Howard* propuso el término de “distrofia muscular congénita” (DMC) (Howard, 1908). La primera descripción de una miopatía distal (MD) se atribuye a *Gowers* (1902), aunque la

primera MD claramente definida la publicó Welander en 1951 (Borg, Ahlberg, Anvret, & Edström, 1998; Oliván Usieto, 2017).

Varios años después de las primeras referencias a las distrofias musculares, *Oppenheim* (1900) describió un nuevo síndrome clínico que debutaba en los primeros meses de vida, y se caracterizaba por un trastorno del desarrollo motor e hipotonía muscular. En 1956 *Shy & Magee* describieron los hallazgos patológicos de un caso de miopatía que seguía ese mismo patrón clínico, en cuyo estudio histológico de las fibras musculares encontraron “central cores” (Shy & Magee, 1956). Desde esta fecha, y con la aplicación de nuevas técnicas diagnósticas en las biopsias musculares, se fueron identificando una gran variedad de miopatías congénitas (MC), denominadas “nuevas miopatías” por *Victor Dubowitz* (1969).

Asimismo, la introducción de nuevas técnicas diagnósticas contribuyó, en la década de los setenta, a la descripción de un nuevo tipo de miopatías crónicas con inclusiones anómalas en el citoplasma de las fibras musculares. Se describieron varios casos a los que se atribuyeron nombres diferentes (Engel, 1999), hasta que *Nakano S et al* (1996) revisaron los casos previamente descritos, y analizaron las alteraciones patológicas en nuevos pacientes desde el punto de vista histoquímico y ultraestructural (Olivé & Ferrer, 2001). La acuñaron con el término de miopatía miofibrilar (MM) por el hallazgo común de agregados de productos resultantes de la degradación miofibrilar.

En 1954 *Walton & Nattras* (1954) propusieron una primera clasificación para las enfermedades musculares hereditarias, la cual fue sometida a varias modificaciones por *Morton y Chung, Walton* (1961), y *Chung, Peters y Morton* (1963). Esta clasificación se basaba en la distribución clínica de la debilidad y en el tipo de herencia, y distinguía entre DMD, LGMD, DFSH, miopatía ocular, distrofia muscular distal y DMC (Walton, 1964). Posteriormente, conforme a la identificación de nuevas MH se fueron sucediendo diferentes clasificaciones. Desde finales del siglo XX los avances con el descubrimiento de los genes implicados en este tipo de enfermedades han supuesto una revolución en el campo de las MH y han abierto las puertas a nuevas reclasificaciones.

3.2. Concepto y clasificación de las miopatías hereditarias

Las MH constituyen un amplio grupo de enfermedades que tienen en común la afectación primaria del músculo. Se trata de enfermedades muy heterogéneas tanto clínica como molecularmente, que comparten una debilidad muscular progresiva. Cada enfermedad varía en severidad, edad de inicio, patrón de herencia, distribución de los músculos afectados y la posible afectación de otros órganos. Pertenecen a este grupo las distrofias musculares, MC, MD, MM, miopatías metabólicas y canalopatías (**Figura 1.2**).

DISTROFIAS MUSCULARES	MIOPATÍAS CONGÉNITAS	MIOPATÍAS DISTALES	MIOPATÍAS MIOFIBRILARES
Distrofinopatías DM1 DFSH LGMD DOF EDMD DMC	Miopatía nemalínica Miopatía core Miopatía centronuclear Miopatía por depósito de miosina Miopatía congénita con desproporción de fibras	Welander Miyoshi Udd Nonaka Laing ...	αB-cristalinopatía Desminopatía ZASPopatía Miotilinopatía Filaminopatía Bag3-miopatía ...
	MIOPATÍAS METABÓLICAS Glucogenosis Miopatías lipídicas Miopatías mitocondriales	CANALOPATÍAS Miotonías no distróficas Parálisis periódicas Síndromes miasténicos congénitos Hipertermia maligna	

Figura 1.2. Grupos de enfermedades neuromusculares que se incluyen dentro del término de miopatías hereditarias.

El amplio abanico de MH dificulta su clasificación. Se han utilizado diversos criterios para clasificarlas, como parámetros clínicos, edad de presentación, características anatomopatológicas o formas de transmisión. Además, los avances en la genética han permitido definiciones más precisas de muchas de ellas y clasificaciones basadas en la biología molecular. A pesar de todo ello, la gran heterogeneidad genética y fenotípica, así como el solapamiento clínico-patológico entre las diferentes entidades, complican notablemente su clasificación.

3.2.1. Distrofias musculares

Las distrofias musculares son un grupo muy diverso de enfermedades genéticas que comparten un patrón distrófico en la biopsia muscular (Emery, 2002). La mayor parte de estas entidades se producen por la deficiencia o ausencia de determinadas proteínas estructurales, o funcionales, de las fibras musculares. El déficit de proteínas de la matriz extracelular, sarcolemales, citosólicas, sarcoméricas y de la envoltura nuclear, ha demostrado producir diferentes formas de distrofia muscular (**Figura 1.3**) (Erazo-Torricelli, 2004). Existe cierta correlación entre el tipo de proteína alterada y el fenotipo clínico, de forma que un déficit de proteínas de la matriz extracelular y de la lámina basal se ha relacionado con una afectación clínica más generalizada, la alteración de proteínas citoplasmáticas y sarcolemales con fenotipo de cinturas, y la alteración de proteínas sarcoméricas con fenotipos más distales.

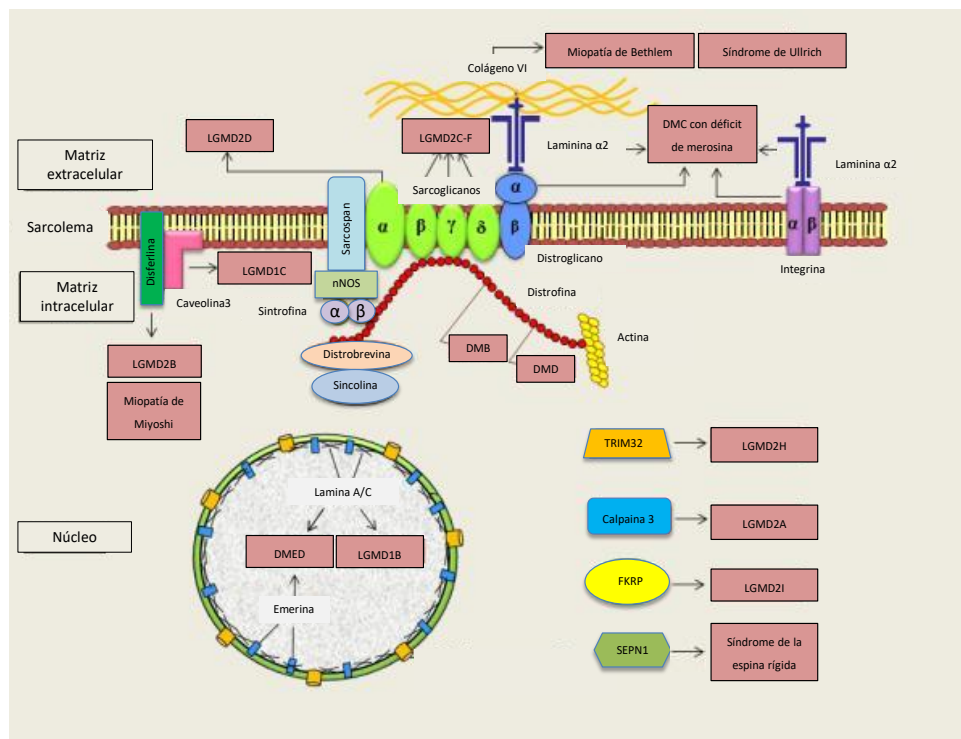


Figura 1.3. Proteínas cuyo trastorno funcional o estructural se asocia a distrofias musculares. (Modificado de Shin, Tajrishi, Ogura, & Kumar, 2013).

Estas enfermedades se caracterizan por debilidad progresiva que afecta en grado variable a la musculatura axial, facial y de las extremidades, viéndose comprometido principalmente el músculo estriado. Según la localización de la debilidad las distrofias musculares pueden clasificarse en LGMD, distrofia distal o MD, distrofia oculofaríngea (DOF), DFSH u otros tipos. Algunos rasgos fenotípicos son clave a la hora de enfocar el diagnóstico, como el fenómeno miotónico para la DM1, el fenómeno de rippling para las mutaciones en el gen de la caveolina 3, o las retracciones articulares en la distrofia de Emery Dreifuss (DMED) y en las colagenopatías. Otras formas específicas de distrofias musculares se acompañan de insuficiencia ventilatoria (DM1, LGMD2C-2F, LGMD2I), disfagia (DOF), miocardiopatía (distrofinopatía, LGMD2C-F, LGMD2I, DMED) y/o trastornos de la conducción cardíaca (DM1, DMED). En ocasiones se acompañan de afectación extramuscular (dérmica, ocular, o cerebral), tratándose de cuadros multisistémicos en los que predomina la afectación muscular. En la mayor parte de los casos las funciones cognitivas se encuentran preservadas. Existen otros datos que pueden orientar al diagnóstico como son el patrón de afectación en resonancia magnética (RM) muscular (Leung, 2017), o cifras muy elevadas de creatin kinasa (CK) en sangre que se relaciona con LGMD2B, LGMD2C-F, LGMD2I o LGMD2L. La edad de inicio, severidad, evolución, complicaciones y pronóstico son muy variables según el tipo miopatía. En las distrofias musculares la confirmación del diagnóstico es genética.

Existen diferentes enfoques en cuanto a su clasificación según la caracterización genética o fenotípica. En la **Tabla 1.1** se muestran diferentes tipos de distrofias musculares de acuerdo al defecto genético identificado, la proteína asociada o el modo de transmisión genética. Hay que tener en cuenta que existe una mala correlación genotipo-fenotipo, de modo que pacientes con una misma mutación en un gen pueden sufrir diferentes formas de la enfermedad, y a su vez, diferentes genes son capaces de producir fenotipos similares.

Tabla 1.1. Clasificación de las distrofias musculares. Subtipos de distrofias musculares de acuerdo a la versión 2018 de la tabla de genes de enfermedades neuromusculares monogénicas (Bonne, Rivier, & Hamroun, 2017).

Distrofinopatías

Tipo	Gen	Herencia	Locus	Proteína
DMD, DMB	DMD	X-R	Xq21.2	Distrofina

DMED

Tipo	Gen	Herencia	Locus	Proteína
Ligada al X, tipo1	EMD	X-R	Xq28	Emerina
Ligada al X, tipo2	FHL1	X-R	Xq27.2	Cuatro dominios y medio LIM1
Autosómica dominante	LMNA	AD	1q21.2	Lamina A/C
Autosómica recesiva	LMNA	AR	1q21.2	Lamina A/C
Defecto en nesprina-1	SYNE1	AD	6q25	Proteína con repetidos de espectrina, envoltura nuclear 1 (nesprina-1)
Defecto en nesprina-2	SYNE2	AD	14q23	Proteína con repetidos de espectrina, envoltura nuclear 2 (nesprina-2)
Defecto en LUMA	LUMA	AD	3p25.1	Proteína transmembrana 43 (LUMA)
Defecto en LAP1B	LAP1B	AR	1q25.2	Péptido 1B asociado a lamina

DFSH

Tipo	Gen	Herencia	Locus	Proteína
Tipo1	DUX4	AD	4q35	DUX4
Tipo2	SMCHD1	AD	18p11.32	SMCHD1

LGMD

Tipo	Gen	Herencia	Locus	Proteína
Tipo 1A	MYOT	AD	5q31	Miotilina
Tipo 1B	LMNA	AD	1q21.2	Lamina A/C
Tipo 1C	CAV3	AD	3p25	Caveolina-3
Tipo 1D	DNAJB6	AD	7q36	HSP-40
Tipo 1E	DES	AD	2q35	Desmina
Tipo 1F	TNPO3	AD	7q32.1- q32.2	Transportina 3
Tipo 1G	HNRPDL	AD	4q21	HNRPDL
Tipo 1H	Desconocido	AD	3p25.1- p23	Desconocido
Tipo 2A	CAPN3	AR	15q15.1	Calpaína-3
Tipo 2B	DYSF	AR	2p13.2	Disferlina
Tipo 2C	SGCG	AR	13q12	γ -sarcoglicano
Tipo 2D	SGCA	AR	17q21.33	α -sarcoglicano
Tipo 2E	SGCB	AR	4q12	β -sarcoglicano
Tipo 2F	SGCD	AR	5q33.3	δ -sarcoglicano
Tipo 2G	TCAP	AR	17q12	Teletonina (TCAP)
Tipo 2H	TRIM32	AR	9q31.2	Proteína de la región tripartita 32
Tipo 2I	FKRP	AR	19q13.3	Proteína relacionada con fukutina
Tipo 2J	TTN	AR	2q31	Titina
Tipo 2K	POMT1	AR	9q34.13	O-manosil-transferasa 1

Tabla 1.1. Continuación

LGMD (continuación)

Tipo	Gen	Herencia	Locus	Proteína
Tipo 2L	ANO5	AR	11p14.3	Anoctamina 5
Tipo 2M	FKTN	AR	9q31-q33	Fukutina
Tipo 2N	POMT2	AR	14q24.3	O-manosil-transferasa 2
Tipo 2O	POMGNT1	AR	1p34.1	O-manosa β -1,2-N-acetilglucosaminil-transferasa 1
Tipo 2P	DAG1	AR	3p21	Distroglicano 1
Tipo 2Q	PLEC	AR	8q24.3	Plectina
Tipo 2R	DES	AR	2q35	Desmina
Tipo 2S	TRAPPC11	AR	4q35.1	TRAPPC11
Tipo 2T	GMPPB	AR	3p21.31	GDP-manosa pirofosforilasa B
Tipo 2U	ISPD	AR	7p21.2	Dominio de sintasa isoprenoide
Tipo 2V	GAA	AR	17q25	α -glucosidasa ácida
Tipo 2W	LIMS2	AR	2q14.3	LIM y senescente, dominio 2
Tipo 2X	BVES	AR	6q21	Sustancia epicardial de los vasos sanguíneos
Tipo 2Y	TOR1AIP1	AR	1q25.2	Proteína 1 asociada a lamina
Tipo 2Z	POGLUT1	AR	3q13.33	Proteína O-glucosiltransferasa 1
Defecto de glicosilación, tipo I	DPM3	AR	1q22	Manosa dolicol-fosfato 3
Distrofia muscular escapuloperoneal y síndrome de cabeza caída	VCP	AR	9p13-p12	Proteína que contiene valosina
LGMD con oftalmoplejía	PLEC	AR	8q24.3	Plectina

DMC

Tipo	Gen	Herencia	Locus	Proteína
DMC con déficit de merosina	LAMA2	AR	6q2	Laminina α 2 (merosina)
Síndrome de Ullrich	COL6A1	AR	21q22.3	Subunidad α 1, colágeno VI
	COL6A2	AR	21q22.3	Subunidad α 2, colágeno VI
	COL6A3	AR	2q37	Subunidad α 3, colágeno VI
DMC con síndrome de espina rígida	SEPN1	AR	1p36	Selenoproteína N1
Síndrome de la espina rígida asociado a FHL1	FHL1	AR	Xq26.3	Cuatro y medio LIM1
DMC con defecto de la integrina alfa7	ITGA7	AR	12q13	Integrina α 7
DMC asociado a dinamina 2	DNM2	AD	19p13.2	Dinamina 2
DMC asociada a teletonina	TCAP	AR	17q12	Teletonina (TCAP)
DMC asociada a LMNA	LMNA	AD	1q21.2	Lamina A/C

Distrofias musculares congénitas por defecto de la glicosilación

DMC Fukuyama	FKTN	AR	9q31-q33	Fukutina
--------------	------	----	----------	----------

Tabla 1.1. Continuación

Distrofias musculares congénitas por defecto de la glicosilación (continuación)

Tipo	Gen	Herencia	Locus	Proteína
Síndrome de Walker-Warburg	FKTN	AR	9q31-q33	Fukutina
	POMT1	AR	9q34	O-manosiltransferasa 1
	POMT2	AR	14q24.3	O-manosiltransferasa 2
	FKRP	AR	19q13	Proteína relacionada con fukutina
	POMGNT1	AR	1p34.1	O-manosa β 1,2-N-Acetilglucosaminil transferasa
	ISPD	AR	7p21.2	Dominio de sintasa isoprenoide
	GTDC2	AR	3p22.2	Dominio de glicosiltransferasa 2
	B3GNT1	AR	11q13.2	UDP-GlcNAc α β Gal β -1,3-N-acetilglucosaminil-transferasa 1
Enfermedad músculo-ojo-cerebro	POMGNT1	AR	1p34.1	O-manosa β 1,2-N-acetilglucosaminil transferasa
	FKRP	AR	19q13.32	Proteína relacionada con fukutina
	POMT2	AR	14q24.3	O-manosil transferasa 2
	GMPPB	AR	3q21.31	GDP-manosa pirofosforilasa B
DMC con hipoglicosilación de distroglicanos	FKRP	AR	19q13	Proteína relacionada con fukutina
	LARGE	AR	22q12	LARGE
	DPM1	AR	20q13.13	Dolicol-fosfato manosiltransferasa 1, subunidad catalítica
	ALG13	X-R		UDP-N-acetilglucosaminiltransferasa
DMC con hipoglicosilación de distroglicanos y epilepsia severa	B3GALNT2	AR		Beta-1,3-N-acetilgalactosaminiltransferasa 2
	DPM2	AR	9q34.13	Dolicol-fosfato manosiltransferasa 2, subunidad reguladora
DMC con hipoglicosilación de distroglicanos y retraso mental	GMPPB	AR	3p21.31	GDP-manosa pirofosforilasa subunidad B
DMC con hipoglicosilación de distroglicano tipo A10	TMEM5	AR	12q14.2	Proteína transmembrana 5
DMC con hipoglicosilación de distroglicano tipo A,12	POMK	AR	8p11.21	Proteína-O-manosa kinasa

Otras DMC

DMC con hiperlaxitud articular	Desconocido	AR	3p23-21	Desconocido
DMC con alteración estructural mitocondrial (tipo megaconial)	CHKB	AR	22q13	Colina kinasa beta
DMC	Desconocido	AR	1q42	Desconocido
DMC con espina rígida asociada a ACTA1	ACTA1	AR	1q42.1	Alfa actina, músculo esquelético

Tabla 1.1. Continuación**Otras**

Tipo	Gen	Herencia	Locus	Proteína
Distrofia muscular con lipodistrofia generalizada	PTRF	AD	17q21-q23	Cavin-1

3.2.2. Miopatías congénitas

Este grupo de enfermedades se caracteriza por presentar alteraciones específicas estructurales en la biopsia muscular. Desde el punto de vista clínico la mayoría de los pacientes debutan con hipotonía y debilidad muscular proximal en el nacimiento o en los primeros meses de vida, con un curso estático o lentamente progresivo (North et al., 2014). Es muy común la afectación de los pares craneales, con debilidad facial y oftalmoparesia (signo orientador del tipo de MC). También suelen ser frecuentes las deformidades craneofaciales, como paladar ojival, cara alargada y dolicocefalia. Otras complicaciones que los pacientes pueden desarrollar son espina rígida, trastornos respiratorios, y trastornos alimentarios en los casos más graves. Las funciones cognitivas están respetadas, y en ocasiones la clínica no se manifiesta hasta la infancia o adolescencia.

Según el predominio de una particular alteración estructural se distinguen diferentes subtipos: miopatía nemalínica, miopatía core, miopatía centronuclear, miopatía por depósito de miosina y miopatía congénita por desproporción del tipo de fibras. Aun así, su clasificación es muy compleja por la implicación de diferentes genes y porque un mismo gen puede originar fenotipos y patrones histopatológicos diferentes. Los hallazgos en la biopsia muscular siguen siendo claves en el diagnóstico, pues ayudan a excluir otros tipos de miopatías y a orientar el estudio genético. Hay que tener en cuenta que en algunas MC las alteraciones histológicas características se hacen más evidentes durante la evolución del proceso, de forma que pueden ser necesarias varias biopsias hasta llegar al diagnóstico. En la **Tabla 1.2** se presentan diferentes tipos y subtipos de MC según el defecto molecular subyacente.

Tabla 1.2. Clasificación de las miopatías congénitas. Subtipos de miopatías congénitas de acuerdo a la versión 2018 de la tabla de genes de enfermedades neuromusculares monogénicas (Bonne et al., 2017).

Miopatía nemalínica

Tipo	Gen	Herencia	Locus	Proteína
NEM1	TPM3	AD	1q21.2	Tropomiosina 3
NEM2	NEB	AR	2q22	Nebulina
NEM3	ACTA1	AD	1q42.1	α -actina
NEM4	TPM2	AD	9p13	Tropomiosina 2 (β)
NEM5	TNNT1	AR	19q13	Troponina T, tipo1
NEM6	KBTBD13	AD	15q22.31	Familia BTB/Kelch
NEM7	CFL2	AR	14q12	Cofilina 2 (músculo)
NEM8	KLHL40	AR	2p22.1	KLHL40
NEM9	KLHL41	AR	2q31.1	KLHL41
NEM10	LMOD3	AR	3p14.1	Leiomodina 3(fetal)
Miopatía nemalina con cardiomiopatía	MYO18B	AR	22q12.1	Leiomodina 3(fetal)

Cap (variante de la miopatía nemalínica)

	TPM2	AD	9p13	Tropomiosina 2, (β)
	TPM3	AD	1q21.2	Tropomiosina 3
	ACTA1	AD	1q42.1	α 1actina

Miopatía core

Tipo	Gen	Herencia	Locus	Proteína
Dominante	RYR1	AD	19q13.1	Receptor de rianodina
Recesiva (miopatía multiminicore)	RYR1	AR	19q13.1	Receptor de rianodina
Multiminicore con oftalmoplejía externa	RYR1	AR	19q13.1	Receptor de rianodina
Multiminicore, forma clásica	SEPN1	AR	1p36	Selenoproteína N1
Miopatía de inicio temprano, arreflexia, distrés respiratorio y disfagia	MEGF10	AR	5q23.2	MEGF10
Recesiva, con minicores	MEGF10	AR	5q23.2	MEGF10

Miopatía centronuclear

Tipo	Gen	Herencia	Locus	Proteína
Miopatía miotubular	MTM1	X-R	Xq28	Miotubularina 1
Dominante	DNM2	AD	19,p13.2	Dinamina 2
Recesiva, relacionada a BIN1	BIN1	AR	2q14	Amfifisina
Dominante, relacionada a BIN1	BIN1	AD	2q14	Amfifisina
Relacionada a RYR1	RYR1	AR	19q13.1	Receptor de rianodina
Relacionada a TTN	TTN	AR	2q24.3	Titina
Con cardiomiopatía dilatada	SPEG	AR	2q35	SPEG

Tabla 1.2. Continuación**Miopatía por depósito de miosina o miopatía con cuerpos hialinos**

Tipo	Gen	Herencia	Locus	Proteína
Recesiva	Desconocido	AR	3p22.2- p21.32	Desconocido
Dominante (miopatía con depósito de miosina)	MYH7	AD	14q12	Miosina, cadena pesada 7, músculo cardiaco, b
Recesiva, miopatía y cardiomiopatía	MYH7	AR	14q12	Miosina, cadena pesada 7, músculo cardiaco, b
Miosina IIa dominante (miopatía con cuerpos de inclusión 3)	MYH2	AD	17p13.1	Miosina, cadena pesada 2, músculo esquelético, adulto
Miopatía proximal con oftalmoplejía dominante	MYH2	AD	17p13.1	Miosina, cadena pesada 2, músculo esquelético, adulto
Miopatía proximal con oftalmoplejía recesiva	MYH2	AR	17p13.1	Miosina, cadena pesada 2, músculo esquelético, adulto
Cuerpos de inclusión aislados	HNRPA1	AD	12q13.13	Ribonucleoproteína A1

Miopatía congénita con desproporción de fibras (CFTD)

Tipo	Gen	Herencia	Locus	Proteína
	ACTA1	AD	1q42.1	α 1actina
	SEPN1	AR	1p36	Selenoproteína N1
	TPM3	AD	1q21.2	Tropomiosina 3
	RYR1	AR	19q13.1	Receptor de rianodina
	MYH7	AD	14q12	Miosina, cadena pesada 7, músculo cardiaco
	ZAK	AR	2q31.1	Zipper de leucina

Otras miopatías congénitas

Tipo	Gen	Herencia	Locus	Proteína
ENM congénita con fibras tipo 1 uniformes	RYR1	AD, AR	19q13.1	Receptor de rianodina
Miopatía congénita letal	CNTN1	AR	12q11- q12	Contactina-1
Miopatía sacrotubular	TRIM32	AR	9q31	Ubicuitina ligasa
Miopatía relacionada a PTPLA	HACD1	AR	10p12.33	Proteína tirosina fosfatasa-like
Con oftalmoplejía asociada a CACNA1S	CACNA1S	AR	1q32.1	Subunidad 1S, tipo L, canal de calcio voltaje dependiente
Con neuropatía y sordera	SPTBN4	AR	19q13	Espectrina
No progresiva, con Moebius y Robin	MYMK	AR	9q34.2	Myomaker
Con exceso de husos musculares	HRAS	AD	11p15.5	HRAS

3.2.3. Miopatías distales

Como miopatías o distrofias musculares distales (MD) se conocen aquellas enfermedades musculares que presentan un patrón de debilidad distal predominante. Se trata de enfermedades muy heterogéneas en cuanto a fenotipo, genotipo e histopatología, por lo que actualmente tienden a clasificarse en base a su biología molecular (**Tabla 1.3**).

Tabla 1.3. Clasificación de las miopatías distales. Subtipos de miopatías distales de acuerdo a la versión 2018 de la tabla de genes de enfermedades neuromusculares monogénicas (Bonne et al., 2017).

Miopatías distales				
Tipo	Gen	Herencia	Locus	Proteína
Miopatía distal de Welander	TIA1	AD	2p13	TIA1
Miyoshi (recesiva distal)	DYSF	AR	2p12-14	Disferlina
Distrofia muscular tibial (miopatía de Udd)	TTN	AD	2q31	Titina
Miopatía distal con vacuolas ribeteadas (Nonaka) y miopatía con cuerpos de inclusión hereditaria	GNE	AR	9p12-p12	Glucosamina (UDP-N-acetil)-2-epimerasa/N-acetilmanosamina kinasa
Miopatía distal de Laing	MYH7	AD	14q11.2	Miosina, cadena pesada, músculo cardiaco, beta
Miopatía distal de inicio en el adulto	Desconocido	AD	8p22-q11	Desconocido
Con pies cavos y arreflexia (neuromiopatía vacuolar)	MYH7	AD	19p13	Miosina, cadena pesada, músculo cardiaco, beta
Faríngea y de cuerdas vocales	MATR3	AD	5q31	Matrina
Miotilino patía distal	MYOT	AD	5q31	Miotilina
Defecto nebulina	NEB	AR	2q22	Nebulina
Defecto caveolina	CAV3	AD	3p25	Caveolina-3
Zaspopatía (Markesbery-Griggs)	LDB3	AD	10q22	ZASP
Anoxtaminopatía distal	ANO5	AR	11p14-12	Anoxtamina 5
Inicio temprano con defecto KLHL9	KLHL9	AD	9p22	Kelch-like 9
Relacionada con dinamina 2	DNM2	AD	19p13.2	Dinamina 2
Filaminopatía-ABD distal	FLNC	AD	7q32	Filamina C, γ
Defecto de la proteína que contiene valosina (VCP)	VCP	AD	9p13-p12	Proteína que contiene valosina
Miopatía distal de inicio en la adolescencia	ADSSL1	AR	14q32-33	Adenilosuccinato sintasa-like

Las manifestaciones clínicas son muy variables incluso en una misma familia, aunque existen algunos signos que pueden orientar el diagnóstico: la debilidad del extensor del primer dedo del pie y la atrofia del esternocleidomastoideo en la miopatía distal de Laing, o la afectación bulbar en la miopatía distal con afectación faríngea y de la cuerda vocal. Algunos casos específicos se acompañan de trastornos de la conducción cardiaca, y en el caso de mutaciones del gen para la proteína que contiene valosina, puede coexistir afectación extramuscular (enfermedad de Paget ósea y demencia frontotemporal). Desde el punto de vista anatomopatológico se puede encontrar la presencia de vacuolas ribeteadas, o un patrón histológico propio de las miopatías miofibrilares (desminopatía, zaspopatía y miotilinopatía).

El diagnóstico es complejo. La combinación que considera la edad de inicio, la herencia y el patrón de afectación muscular, puede ayudar a orientar el estudio genético (Oliván Usieto, 2017).

3.2.4. Miopatías miofibrilares

Son un grupo de miopatías caracterizadas por el hallazgo común en la biopsia muscular de agregados de productos resultantes de la degradación miofibrilar. La mayoría de estas enfermedades son de herencia autosómica dominante (AD) y debutan en la edad adulta. Cursan con debilidad muscular lentamente progresiva, de predominio distal, aunque también puede haber formas con distribución en cinturas o escápulo-peroneal. Algunos casos se acompañan de afectación cardiaca (miocardiopatía o trastornos de la conducción), afectación de la musculatura respiratoria y neuropatía. El patrón de distribución de la debilidad puede orientar hacia el tipo de MM (Palmio & Udd, 2016):

$\alpha\beta$ A-cristalinopatía:	Debilidad muscular próximo-distal
Desminopatía:	Formas distal, proximal y escápulo-peroneal
ZASPopatía:	Debilidad distal
Miotilinopatía:	Debilidad distal
Filaminopatía:	Debilidad axial y próximo-distal
Bag3-miopatía:	Debilidad proximal y próximo-distal

Los genes que han sido identificados en relación con este tipo de miopatías (**Tabla 1.4**) codifican para proteínas estrechamente relacionadas con los discos Z, con un papel importante en el mantenimiento de la integridad estructural del sarcómero. Histopatológicamente en las MM se observa la desintegración de las miofibrillas y el acúmulo ectópico de múltiples proteínas en las regiones de fibras anormales, siendo estos rasgos fundamentales para el diagnóstico.

Tabla 1.4. Clasificación de las miopatías miofibrilares. Subtipos de miopatías miofibrilares de acuerdo a la versión 2018 de la tabla de genes de enfermedades neuromusculares monogénicas (Bonne et al., 2017).

Miopatías miofibrilares				
Tipo	Gen	Herencia	Locus	Proteína
α - β -cristalinopatía	CRYABAB	AD	11q22	$\alpha\beta$ -cristalina
Desminopatía	DES	AD	2q35	Desmina
ZASPopatía	LDB3	AD	10q22	ZASP
Miotilinopatía	MYOT	AD	5q31	Miotilina
Filaminopatía	FLNC	AD	7q32	Filamina-C
Bag3-miopatía	BAG3	AD	10q25-q26	BAG3
Miopatía con cuerpos de Mallory	SEPN1	AD	1p36	Selenoproteína N1
Miopatía con cuerpos esferoides	MYOT	AD	5q31	Miotilina
Miopatía microfibrilar tipo 7	KY	AR	3q22.2	Cifoscoliosis peptidasa
De inicio temprano con defecto PYRODX1	PYRODX1	AR	12p12.1	Piridina nucleótido-disulfuro oxidoreductasa

3.2.5. Miopatías metabólicas

Forman parte de este grupo aquellas enfermedades musculares causadas por un defecto en los mecanismos de producción de energía celular. Según la vía metabólica alterada (metabolismo de la glucosa, metabolismo de los ácidos grasos, o fosforilación oxidativa) se puede distinguir entre glucogenosis, miopatías lipídicas o miopatías mitocondriales respectivamente. Las manifestaciones clínicas son muy variables, desde enfermedades multisistémicas de comienzo infantil a enfermedades exclusivamente neuromusculares de inicio en la edad adulta, donde los síntomas pueden ser fluctuantes (intolerancia al ejercicio, mialgias, rabdomiólisis) o permanentes (debilidad muscular) (Martínez, Rivas, San Millán, & Bautista, 2017a).

3.2.5.a. Glucogenosis

Este término hace referencia a las enfermedades que resultan de una mutación en cualquiera de los enzimas que participan en el metabolismo de la glucosa. Se han descrito 16 tipos diferentes de glucogenosis, de los cuales 5 se manifiestan más habitualmente como miopatías: glucogenosis V (o enfermedad de Mc Ardle), II (o enfermedad de Pompe), IXd, III y VII según orden de frecuencia de mayor a menor.

- *Enfermedad de Mc Ardle* (déficit de miofosforilasa): Es el trastorno más común, suele debutar en la niñez y adolescencia, y cursa con clínica de intolerancia al ejercicio y mioglobinuria. El fenómeno de "second wind" o "segundo aliento" es muy sugestivo de esta entidad.
- *Enfermedad de Pompe* (déficit de α -glucosidasa ácida lisosomal): Se puede manifestar con diferentes fenotipos clínicos, desde una forma infantil multisistémica con hipotonía, macroglosia, cardiomegalia, hepatomegalia e insuficiencia respiratoria grave, a variantes más leves con afectación más puramente muscular y de comienzo en edad adulta. Se caracteriza por una debilidad muscular progresiva. La variabilidad en el fenotipo depende de la actividad residual de la α -glucosidasa, la cual correlaciona con el genotipo.
- *Glucogenosis tipo IXd* (déficit de fosforilasa-b-kinasa): Se han identificado cinco síndromes según el tipo de herencia y los tejidos que se ven afectados por el acúmulo de glucógeno, entre los que se incluyen un cuadro de miopatía pura y un cuadro de miopatía asociada a hepatopatía.

En la biopsia muscular se pueden observar vacuolas con acúmulo de glucógeno. Mediante técnicas histoenzimáticas se puede demostrar alteraciones en la actividad de algunas de las enzimas implicadas, como ausencia de actividad de miofosforilasa y fosfofructokinasa en las glucogenosis tipo V y tipo VII respectivamente. En el caso de la enfermedad de Pompe como screening es posible estudiar la actividad enzimática de la α -glucosidasa en sangre seca mediante el Dried Blood Spot (DBS), y confirmar el diagnóstico mediante la cuantificación de la actividad enzimática en linfocitos aislados y/o el estudio genético. En la **Tabla 1.5**

se representan aquellas glucogenosis que con mayor frecuencia se manifiestan como miopatías.

Tabla 1.5. Glucogenosis. Subtipos de glucogenosis que con mayor frecuencia se manifiestan como miopatía, de acuerdo a la versión 2018 de la tabla de genes de enfermedades neuromusculares monogénicas (Bonne et al., 2017).

Tipo	Gen	Herencia	Locus	Proteína
Glucogenosis tipo II (Pompe)	GA A	AR	17q25	α -glucosidasa ácida
Glucogenosis tipo III	AGL	AR	1p21	Enzima desramificante
Glucogenosis tipo V (McArdle)	PYGM	AR	11q13	Miofosforilasa
Glucogenosis tipo VII (Tarui)	PFKM	AR	12q13	Fosfofructokinasa
Glucogenosis tipo IXd (ex tipo VIII)	PHKA1	XR	Xq13	Fosforilasa b kinasa

3.2.5.b. Miopatías lipídicas

Dentro de este grupo se engloban aquellas enfermedades musculares debidas a defectos en el metabolismo de los lípidos (**Tabla 1.6**).

Tabla 1.6. Miopatías lipídicas. Clasificación según la alteración subyacente en el metabolismo de los lípidos.

<u>Defecto en la oxidación de AG</u>	
Transporte de AG de cadena larga a través de la membrana mitocondrial	Déficit de CPT I Déficit de CPT II*
Transporte de carnitina al interior de la célula	Déficit de carnitina * Déficit de acil carnitina translocasa
Beta-oxidación	Déficit de VLCAD* Déficit de proteína trifuncional* Déficit de MCAD Déficit de SCAD Déficit de MADD*
<u>Alteración del metabolismo de los triglicéridos</u>	NLSD*

AG, ácidos grasos; VLCAD, acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga; MCAD, acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media; SCAD, acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena corta; MADD, déficit múltiple de acil-coenzima A deshidrogenasa; NLSD, enfermedad por depósito de lípidos neutros.

* Se manifiestan con síntomas musculares.

Las miopatías lipídicas cursan con un fenotipo variable, desde una afectación multisistémica de inicio en la infancia (encefalopatía, hipoglucemia, cardiomiopatía o hepatopatía) hasta formas más leves del adulto puramente miopáticas. Así mismo se puede diferenciar entre cuadros que cursan con rabdomiólisis de repetición tras un desencadenante (déficit de CPTII, VLCAD, TFP, fosfatasa ácida fosfatídica), o cuadros de debilidad muscular progresiva (déficit primario de carnitina, MADD, miopatía por depósito de lípidos neutros) (Martínez, Rivas, San Millán, & Bautista, 2017b).

La determinación de la carnitina sérica y el perfil de acilcarnitinas en plasma pueden ayudar a orientar el diagnóstico. También existe la posibilidad de realizar screening de miopatías lipídicas en adultos mediante un perfil de acilcarnitinas en gota seca. La biopsia muscular puede ser normal o bien demostrar un aumento de lípidos, principalmente en aquellos cuadros que cursan con una debilidad muscular progresiva. El estudio genético confirma el diagnóstico (**Tabla 1.7**).

Tabla 1.7. Clasificación de las miopatías lipídicas. Subtipos de miopatías lipídicas de acuerdo a la versión 2018 de la tabla de genes de enfermedades neuromusculares monogénicas (Bonne et al., 2017).

Tipo	Gen	Herencia	Locus	Proteína
Déficit CPTII	CPT2	AR	1p32	Carnitina palmitoil transferasa II
Déficit primario de carnitina	SLC22A5	AR	5q31	Carnitina
Déficit acil carnitina translocasa	SLC25A20	AR	3p21.31	Acil carnitina translocasa
Déficit múltiple de Acil-Coenzima-A-deshidrogenasa (MADD)	ETFA	AR	15q23-q25	Flavoproteína transferente de electrones, polipéptido alfa
Déficit múltiple de Acil-Coenzima-A-deshidrogenasa (MADD)	ETFB	AR	19q13.3-q13.4	Flavoproteína transferente de electrones, polipéptido beta
Déficit múltiple de Acil-Coenzima-A-deshidrogenasa (MADD)	ETFDH	AR	4q32-q35	Flavoproteína transferente de electrones
Acil-CoA deshidrogenasa, cadena muy larga (VLCAD)	ACADVL	AR	17p13	Acil-coenzima A deshidrogenasa, cadena muy larga
Miopatía por déficit ACAD9	ACAD9	AR	3q21.3	Acil-coenzima A deshidrogenasa, miembro 9

Tabla 1.7. Continuación

Tipo	Gen	Herencia	Locus	Proteína
Depósito de triglicéridos con ictiosis	ABHD5	AR	3p25.3-p24.3	Dominio abhydrola
Mioglobinuria recurrente, recesiva	LPIN1	AR	2p25.1	Lipin 1
Miopatía por enfermedad por depósito de lípidos neutros y distrofia neuroaxonal infantil	PNPLA8	AR	7q31.1	Fosfolipasa similar a patatina
Miopatía por déficit de sintetasa flavin adenina dinucleótido	FLAD1	AR	1q21.3	Flavin adenina dinucleótido sintetasa
Enfermedad por depósito de lípidos neutros sin ictiosis	PNPLA2	AR	11p15.5	Lipasa de TGL de tejido adiposo

3.2.5.c. Miopatías mitocondriales

Pertencen a este grupo aquellas enfermedades musculares que resultan de una disfunción de la fosforilación oxidativa, proceso por el cual se obtiene la mayor parte de la energía de las células a través de la síntesis de ATP.

Este grupo de miopatías presenta un fenotipo muy heterogéneo ya que puede afectar a cualquier tejido, a cualquier edad y con cualquier tipo de herencia, debido al doble origen genético de los complejos de la cadena respiratoria (ADNn y ADNmt). Los síntomas más habituales se derivan de la disfunción de aquellos tejidos con mayor demanda energética (SNC, muscular, ocular, o cardiaco), desde formas monosintomáticas a síndromes complejos. La afectación muscular es variable, pudiendo presentarse como intolerancia al ejercicio o debilidad permanente y progresiva (Domínguez González, Martín Casanueva, & Hernández Laín, 2017).

En la **Tabla 1.8** se representan algunos de los principales síndromes mitocondriales, aunque es frecuente su solapamiento y que muchos cuadros clínicos multisistémicos no se encuadren en ninguno de ellos.

Tabla 1.8. Síndromes clínicos relacionados con disfunción mitocondrial

Síndrome	Clínica
CPEO	Ptosis, limitación variables de los movimientos oculares
KSS	PEO, retinitis pigmentosa, cardiopatía
MELAS	Stroke-like, crisis epilépticas, cefalea, episodios de encefalopatía, vómitos, miopatía
MERRF	Miopatía, epilepsia mioclónica, ataxia
NARP	Neuropatía sensitiva, ataxia, retinitis pigmentaria
Leigh	Multisistémica severa (regresión psicomotora, hipotonía, convulsiones, ataxia, atrofia óptica, vómitos)
Alpers	Polidistrofia, regresión psicomotora, crisis mioclónicas, microcefalia e insuficiencia hepatocelular
Pearson	Anemia macrocítica refractaria, disfunción pancreática
De Barth	Cardiomiopatía congénita severa, neutropenia, miopatía
Depleción del ADNmt forma hepatoencefalopática	Hepatopatía fatal, hipotonía generalizada, encefalopatía
SANDO	Ataxia sensitiva, oftalmoplejía y disartria
MIRAS	Ataxia sensitiva, hipo o arreflexia, neuropatía y epilepsia
LHON	Atrofia óptica severa bilateral, neuropatía retrobulbar
DIDMOAD	Diabetes mellitus, diabetes insípida, atrofia óptica, sordera neurosensorial
MNGIE	PEO, dismotilidad intestinal grave, caquexia, neuropatía periférica, leucoencefalopatía no sintomática

CPEO, oftalmoplejía externa progresiva crónica; KSS, Kearns-Sayre; MELAS, encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de stroke-like; MERRF, epilepsia mioclónica con fibras rojo rasgadas; SANDO, neuropatía atáxica sensitiva, disartria y oftalmoparesia; MIRAS, ataxia recesiva mitocondrial; LHON, neuropatía óptica hereditaria de Leber; DIDMOAD, diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera; MNGIE, encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial

Ante la sospecha el primer paso es definir correctamente el fenotipo clínico. Una elevación de lactato plasmático apoya el diagnóstico, y los niveles de CK sérica no suelen estar muy elevados excepto en síndromes producidos por mutaciones en tirosin-cinasa 2 (TK2). Los hallazgos histopatológicos en músculo pueden orientar el diagnóstico, aunque no hay un patrón completamente específico. Con la tinción

de tricrómico modificado de Gomori se observan fibras rojo-rasgadas. Son el reflejo de la proliferación de las mitocondrias al tratar de compensar su disfunción, pero no son patognomónica de esta entidad ya que también pueden verse en la miopatía por cuerpos de inclusión, algunas miopatías congénitas, la DOF y en el envejecimiento fisiológico. La técnica de citocromo c oxidasa (COX) es un buen marcador de la función mitocondrial, y la tinción con succinodeshidrogenasa (SDH) se utiliza para ver el funcionamiento del complejo II de la cadena respiratoria (único complejo codificado totalmente por ADNn) y es un excelente marcador de la proliferación mitocondrial. La microscopía electrónica permite confirmar la proliferación mitocondrial. Es posible realizar un estudio bioquímico de la cadena respiratoria para detectar posibles defectos enzimáticos, pero para obtener un diagnóstico definitivo es necesaria la confirmación genética.

3.3. Tratamiento y manejo de las miopatías hereditarias

A pesar de los avances en el conocimiento de la patogénesis de las MH y de la identificación de gran número de genes implicados, actualmente no existe un tratamiento causal para este grupo de enfermedades, con la excepción de la terapia de reemplazo enzimático en la enfermedad de Pompe (Angelini, Nascimbeni, & Semplicini, 2013). En la última década se han llevado a cabo estudios basados en diversos métodos terapéuticos (Malik, Rodino-Klapac, & Mendell, 2012), como terapia génica, trasplante de mioblastos, anticuerpos neutralizantes de miostatina, el uso de la hormona del crecimiento en la distrofia muscular de Becker (DMB), o programas de entrenamiento muscular, sin resultados concluyentes de eficacia (Narayanaswami et al., 2014). Dentro de la estrategia terapéutica en pacientes con DMD se utilizan corticoesteroides, los cuales han demostrado beneficio en cuanto a retrasar la pérdida en la deambulación, la afectación de miembros superiores y la función respiratoria (Lebel, Corston, McAdam, Biggar, & Alman, 2013).

Por lo tanto, el manejo de pacientes con MH se centra en la prevención de complicaciones, con el objetivo de disminuir la discapacidad y mejorar su calidad de vida. Las recomendaciones en el manejo de las distrofias musculares, MD o MM contemplan la evaluación cardiológica, pruebas de función respiratoria, rehabilitación, y la vigilancia de la aparición de disfagia o del desarrollo de

deformidades espinales (Narayanaswami et al., 2014; Birnkrant et al., 2018). En las MC se deben tratar de forma sintomática las complicaciones cardiológicas, respiratorias y osteoarticulares, proporcionar un adecuado soporte nutricional, y tomar las medidas oportunas ante el riesgo de desarrollar hipertermia maligna (Wang et al., 2012). Con respecto a las miopatías metabólicas, existe tratamiento enzimático sustitutivo para la enfermedad de Pompe, usando α -glucosidasa ácida recombinante, lo que ha cambiado el curso de la enfermedad (Angelini et al., 2013). Para el resto de miopatías metabólicas no existe tratamiento enzimático disponible, pero sí se ha demostrado que estrategias dietéticas y de entrenamiento físico son eficaces en mejorar el curso clínico de estas enfermedades (Martínez et al., 2017b; Quinlivan et al., 2017).

La identificación del diagnóstico genético en este grupo de enfermedades proporciona información acerca del pronóstico, y permite una actitud más activa y eficiente en la prevención de complicaciones. Por ejemplo, en función de si un tipo concreto de MH asocia afectación respiratoria o cardíaca, se monitorizará la función cardiorrespiratoria o se valorará la implantación de marcapasos. El diagnóstico genético también es esencial para poder proporcionar consejo genético que ayude en la decisión de tener descendencia o en el screening prenatal (Narayanaswami et al., 2014).

El manejo multidisciplinar ha sido establecido como el mejor modelo de asistencia sanitaria para este tipo de enfermedades neuromusculares (ENM), dado que mejora la calidad de vida de los pacientes y mejora la utilización de los recursos sanitarios. Este modelo permite un manejo coordinado por parte de diferentes especialistas, con una mejor calidad y eficiencia en la atención (Paganoni et al., 2017).

3.4. Epidemiología de las miopatías hereditarias

La heterogeneidad de este grupo de enfermedades dificulta su diagnóstico y su abordaje global. Su complejidad puede inducir a errores en la identificación y codificación de las MH en los registros, lo cual también puede variar de un país a otro (Camacho, Esteban, & Paradas 2014). Además, puesto que se trata de enfermedades crónicas, los avances en el diagnóstico y en el abordaje de las

complicaciones probablemente modifiquen su prevalencia (PR) al alza.

Siendo indiscutible el enorme impacto individual y social de estas patologías, es esencial conocer su frecuencia para optimizar la planificación asistencial y la organización de los recursos socio-sanitarios.

3.4.1. Estudios epidemiológicos internacionales

En la literatura no son muchos los estudios epidemiológicos que hacen referencia a las MH, y sus resultados son muy variados (Hughes, Hicks, Nevin, & Patterson, 1996; Ahlström, Gunnarsson, Leissner, & Sjöden, 1993; Merlini, Stagni, Marri, & Granata, 1992). El ámbito geográfico es fundamental para explicar estas diferencias entre los distintos trabajos, pero también la falta de homogeneidad en la metodología utilizada. El interés en potenciar la investigación epidemiológica ha llevado a proponer una serie de criterios para llevar a cabo estudios en este campo (Theadom et al., 2014). Se plantea establecer criterios diagnósticos estándar que permitan la verificación de los casos, una búsqueda a través de múltiples fuentes, y estándares en la presentación de los datos (PR de cada patología, PR de aquellos casos verificados bien genética o clínicamente por separado, PR por rangos de edad e intervalos de confianza (IC) del 95%)(Theadom et al., 2014).

El trabajo publicado por Emery (1991) estima una PR global de ENM hereditarias de 1/3.500 habitantes, teniendo en cuenta las distrofias musculares, la atrofia muscular espinal y las neuropatías hereditarias (Alan EH Emery, 1991). En cuanto a subgrupos de MH, la mayor parte de los trabajos se focalizan en las distrofias musculares. Según estudios de PR realizados a nivel mundial, sin restricciones en cuanto a la edad de la población de estudio, y en los que todos los diagnósticos han sido verificados (Theadom et al., 2014), la PR de las distrofias musculares se encuentra en el rango entre 19,8-25,1/100.000; la DM1 es la más frecuente (0,5-18,1/100.000), seguida por la DFSH (3,2-4,6/100.000), la DMD (1,7-4,2/100.000) y la DMB (0,4-3,6/100.000); las LGMD y las DMC son menos comunes, con una PR de 0,9-2,3/100.000 y de 0,6/100.000 respectivamente (Theadom et al., 2014). La DMED tiene una PR de 0,1-0,4/100.000 en el Norte de Inglaterra, donde la DOF presenta una PR de 0,1/100.000 (Norwood et al., 2009). Entre los trabajos epidemiológicos de distrofias musculares destacan por su bajo riesgo de sesgo

(Theadom et al., 2014) los precedentes de Reino Unido (Norwood et al., 2009; Bushby, Thambyayah, & Gardner-Medwin, 1991; Magee & Nevin, 1999; Hughes et al., 1996), Italia (Bertolotto et al., 1981; Fanin, Nascimbeni, Fulizio, & Angelini, 2005; Mostacciuolo et al., 2009; Pinessi, Bergamini, Cantello, & Di Tizio, 1982; Siciliano et al., 1999), Canadá (Mah et al., 2011), Taiwán (Hsiao et al., 2003), Nueva Zelanda (Ford, Kidd, & Hammond-Tooke, 2006), Eslovenia (Peterlin, Zidar, Meznaric-Petrusa, & Zupancic, 1997) y Croacia (Medica, Markovi, & Peterlin, 1997), cuyos resultados se recogen en la **Tabla 1.9**. De todos estos trabajos únicamente en dos se recogen datos de PR de todas las distrofias musculares, ambos realizados en el Reino Unido (Norwood et al., 2009; Hughes et al., 1996).

En cuanto al resto de las MH, los estudios en este campo son escasos. De las MC se ha estimado una PR de 1,3/100.000 en el Norte de Inglaterra (Norwood et al., 2009), 3,5/100.000 en el Norte de Irlanda (Hughes et al., 1996), 4,4/100.000 en Suecia Occidental (Darin & Tulinius, 2000a) y 3,8/100.000 en el Sureste de Michigan (Amburgey et al., 2011), siendo la más prevalente la miopatía central core (Norwood et al., 2009; Amburgey et al., 2011). En el estudio de Norwood et al. (2009) se estima una PR de MM y MD de 0,2/100.000 y 0,3/100.000 respectivamente. La PR de la enfermedad de McArdle ha sido reportada en EEUU (1/100.000), España (1/170.000) y Holanda (1/350.000), y se estima una PR de la enfermedad de Pompe de 1/283.000 en Europa (Schoser et al., 2015) y 1/350.914 en Austria (Löscher et al., 2018).

Estimar la PR de las miopatías mitocondriales es complicado dada su dificultad diagnóstica (Chinnery et al., 2000). No existen estudios epidemiológicos recientes, y los trabajos que se encuentran en la literatura estiman una PR de 10-15/100.000 (DiMauro & Schon, 2003; Chinnery & Turnbull, 2001).

Tabla 1.9. Prevalencia de miopatías hereditarias a nivel mundial. Todos los datos que se muestran proceden de estudios epidemiológicos en los que los diagnósticos han sido verificados (modificado de Theadom et al., 2014).

País (región)	Año	Tipo de miopatía	PR por 100.000	Referencia
Reino Unido				
Norte de Inglaterra	2009	DMD, portadoras, DFB, LGMD, DOF, MM, MD	DMB, DM1, DED, MC, (8,2)(7,2) (0,4)(10,4) (3,9)(2,2)(0,1) (0,1)(0,6)(1,3) (0,2) (0,3)	Norwood (2009)
Región del norte	1991	DMD, DMB	(2,4)(2,3)	Bushby (1991)
Norte de Irlanda	1999	DM1	(11,9)	Magee(1999)
Norte de Irlanda	1996	DMD, portadoras, DED, DFB, LGMD, DMC, MC	DMB, DM1, (4,2)(4,2) (1) (8,4) (0,4)(3,1)(1,1) (0,6)(3,5)	Hughes (1996)
Italia				
Turin	1981	DMD	(2,15)	Bertolotto (1981)
Región Noreste	2005	LGMD	(0,9)	Fanin (Fanin et al., 2005)
Padova	2009	DFSH	(4,4-4,6)	Mostacciuolo (2009)
Turin	1982	DM1	(2,1)	Pinessi(Pinessi et al., 1982)
Noroeste de la Toscana	1999	DMD, DMB	(3,4)(2,4)	Siciliano (Siciliano et al., 1999)
Nueva Zelanda				
Otago	2006	DM1	(11,6)	Ford(Ford et al., 2006)
Croacia				
Istria	1997	DM1	(8,5-18,1)	Medica (1997)
Eslovenia				
Eslovenia	1997	DMD, DMB	(2,9)(1,2)	Peterlin(Peterlin et al., 1997)
Taiwán				
Taiwán	2003	DM1	(0,5)	Hsiao (2003)
Canadá				
Canadá	2011	DMD, DMB	(1,7)(0,4)	Mah (2011)

3.4.2. Epidemiología de las miopatías hereditarias en España

Apenas hay datos en la literatura a cerca de la PR de las ENM en España. En los últimos años se está potenciando la investigación epidemiológica y fisiopatológica de estas enfermedades a través del Grupo de Estudio de Enfermedades Neuromusculares de la Sociedad Española de Neurología, del desarrollo del portal Orphanet y de la creación del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) (Camacho et al., 2014).

La mayoría de los trabajos existentes datan de hace más de 10 años. Los primeros trabajos epidemiológicos que se realizaron en España estudiaron la DM1. En 1992 en Mallorca se estimó una PR de 11,6/100.000 (Burdet, Canellas, Cavaller, & Vich, 1992), y en 1993 en el País Vasco se publicaron datos de 26,5/100.000 (de Munain et al., 1993). Cinco años después se recogieron todos los casos de LGMD del País Vasco, estimando una PR de 6,9/100.000 (Urtasun et al., 1998). En este estudio, la elevada PR respecto a otros trabajos Europeos (van der Kooi et al., 1996; Fardeau et al., 1996) se daba principalmente a expensas de la distrofia muscular autosómica recesiva (AR) por déficit de calpaína (LGMD2A), asociada al estado en homocigosis de la mutación 2362-2363AG (TCATCT) en el gen CAPN3, lo cual sugiere un efecto fundador en esta región (Cobo et al., 2004). También los datos de PR de la DM1 en el País Vasco resultaron significativamente mayores a los descritos en otros estudios internacionales (Theadom et al., 2014).

En cuanto a las miopatías mitocondriales se han realizado dos estudios epidemiológicos, con datos de PR de 5,7/100.000 en población adulta de una región de Madrid (Arpa et al., 2003), y de 7,5/100.000 en población menor de 18 años de Galicia (Castro-Gago et al., 2006). El último estudio realizado ha sido el de la enfermedad de McArdle, en el que se estima una PR de 1/167.000 (Lucia et al., 2012).

3.5. Discapacidad

3.5.1. Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud

En 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF) (World Health Organization, 2001). Con esta clasificación aporta un lenguaje unificado y estandarizado, y un marco conceptual para la descripción de la salud y los estados “relacionados con la salud” (como educación o trabajo) (Ayuso-Mateos, 2006). Abarca diferentes aspectos, ofreciendo una descripción de todos los componentes funcionales y la interacción entre diferentes factores involucrados en la discapacidad.

De acuerdo a la CIF el funcionamiento de un individuo se entiende como la interacción entre componentes funcionales y factores contextuales (factores ambientales y personales) (Jiménez, González, & Martín, 2002). Dentro de los componentes funcionales identifica 3 dimensiones: “funciones y estructuras corporales” (dimensión corporal), “actividad” (dimensión individual) y “participación” (dimensión social). Define a las “funciones y estructuras corporales” como aquellas funciones fisiológicas y anatómicas del cuerpo (incluyendo las funciones psicológicas). A la “actividad” la define como la realización de una tarea o acción por parte de un individuo, y como “participación” considera el acto de involucrarse en una situación vital. Cuando cada uno de estos componentes se ve afectado resulta en “deficiencias”, “limitaciones en la actividad” y “restricciones en la participación” respectivamente, y todos ellos se incluyen bajo el concepto global de “discapacidad” (Jiménez Buñuales et al., 2002).

3.5.2. Miopatías hereditarias : repercusión en la funcionalidad

A pesar de la heterogeneidad fenotípica y genética de las MH, todas ellas se caracterizan por presentar una debilidad muscular progresiva con distribución y severidad diferente de acuerdo al tipo concreto de enfermedad. Esta afectación funcional y estructural da lugar a “deficiencias” que repercuten en la función motora e implican dificultad en la movilidad (Fowler et al., 1995). También, otros

síntomas acompañantes como deformidades ortopédicas, insuficiencia ventilatoria o afectación cardiaca pueden repercutir en la funcionalidad de los pacientes. A día de hoy no existe un tratamiento curativo que permita una recuperación completa de dichos déficits, los cuales progresan y persisten a lo largo del tiempo.

En el día a día, son numerosas las actividades rutinarias que requieren de la participación de la funcionalidad motora, como el acostarse/levantarse de la cama, el vestirse, el aseo personal, utilizar los cubiertos, etc. Este amplio abanico de actividades, las cuales afectan a la movilidad, al cuidado personal y a la vida doméstica, han sido incluidos dentro del término 'actividades de la vida diaria' (AVD) (Andrén & Grimby, 2004; Coster et al., 2004). Es obvio que las MH pueden implicar una dificultad para desempeñar dichas tareas, lo que se conoce como "limitación en las AVD".

Del mismo modo, estos pacientes afectados pueden experimentar problemas al intentar participar en el ámbito laboral y en su vida social, todo ello derivado de limitaciones motoras, dificultad en los desplazamientos, y de la falta de reconocimiento de la sociedad en general de estas enfermedades, lo que contribuye al aislamiento.

Por lo tanto, la discapacidad ligada a las MH puede considerarse, de acuerdo a la CIF, como el resultado de la interacción entre la enfermedad muscular (considerando las tres dimensiones de la Salud) y los factores contextuales del medio ambiente y personales.

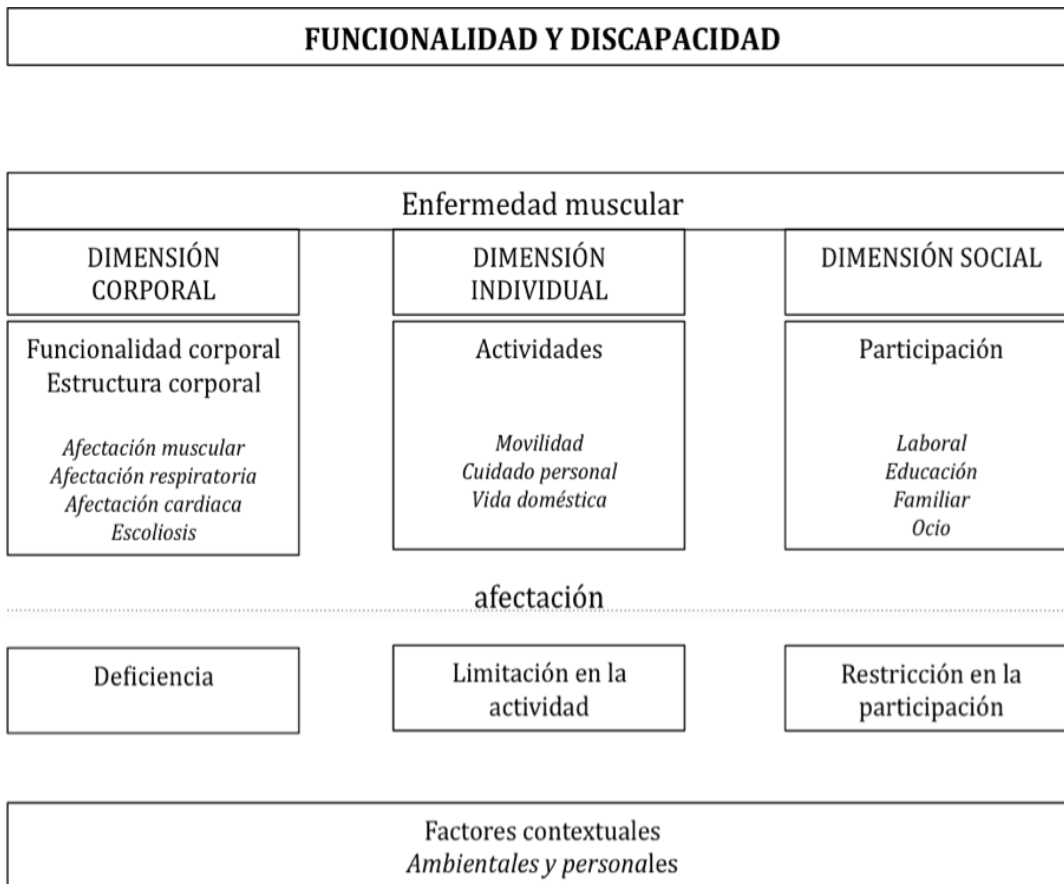


Figura 1.4. Diagrama que muestra el impacto de las miopatías hereditarias en la Funcionalidad y Discapacidad según la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud.

3.5.3. Instrumentos de medición de la discapacidad

Clásicamente la tendencia ha sido la de valorar clínicamente las ENM según la fuerza muscular (Brooke et al., 1981; Haigh et al., 2001). En los últimos años se ha dado un giro en este aspecto ante la necesidad de obtener medidas de resultados apropiadas para evaluar la progresión de este tipo de enfermedades y su respuesta a los tratamientos (Seedat, James, & Rose, 2014b). Esto ha centrado el interés en la evaluación de la funcionalidad de los pacientes (Marquis, Arnould, Acquadro, & Roberts, 2006; Cohen & Marino, 2000; Schepers, Ketelaar, van de Port, Visser-Meily, & Lindeman, 2007). De las 3 dimensiones que la CIF identifica como componentes de funcionalidad, el interés se ha centrado en la "actividad", de forma que la "limitación de la actividad" entendida como dificultad para ejecutar una acción ha tomado gran relevancia como medida de resultados (Seedat et al., 2014b).

Se han utilizado diferentes escalas para medir la "limitación en la actividad" en pacientes con ENM (Seedat et al., 2014b). Algunas de ellas son genéricas y otras específicas de ENM o bien de un tipo de ENM concreto. Actualmente no existe un consenso sobre el tipo de escala que debe de ser utilizada, lo cual complica la comparativa entre los diferentes estudios (Seedat et al., 2014b). A la hora de realizar un ensayo clínico se debe optar por escalas bien definidas, fiables, sensibles al cambio, fáciles de aplicar y que aporten información clínicamente significativa (Cano & Hobart, 2008; US Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, US Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research, & US Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health, 2006; Marquis et al., 2006). Dentro de las escalas utilizadas para evaluar "la limitación en la actividad" se encuentran Motor Function Measure (Bérard, Payan, Hodgkinson, & Fermanian, 2005), ACTIVLIM (Vandervelde, Van den Bergh, Goemans, & Thonnard, 2007), PLAN-Q (Pieterse et al., 2008), Neuromuscular Symptom Score, Walton-Gardner Medwin Score, y Adult Ambulatory Neuromuscular Assessment. De todas ellas, ACTIVLIM y PLAN-Q son consideradas dos de los mejores instrumentos de medición de la "limitación en la actividad" en ENM (Seedat, James, & Rose, 2014a). Ambas evalúan exclusivamente la funcionalidad del músculo (Bérard et al., 2005), e incluyen un amplio espectro de actividades para valorar la movilidad, el autocuidado y las tareas domésticas.

3.5.4. Cuestionario ACTIVLIM

ACTIVLIM (activity limitations for patients with upper and/or lower limb impairments) es un instrumento de medición (IdM) de la capacidad para llevar a cabo las AVD en pacientes con ENM. Se trata de un cuestionario autoadministrado, fácil de aplicar, que presenta una buena fiabilidad, validez de constructo, reproducibilidad, linealidad, unidimensionalidad, y una adecuada sensibilidad al cambio (Laure Vandervelde, Van den Bergh, Goemans, & Thonnard, 2009; Batcho et al., 2016). Originalmente fue elaborado en holandés y francés, y validado en niños y adultos a través de la metodología Rasch. Actualmente está disponible en las lenguas de francés, holandés e inglés (Vandervelde et al., 2009), pero no existe una versión en castellano validada.

Es considerado como uno de los mejores IdM de la "limitación en las actividades" en ENM (Seedat et al., 2014a), y su uso como "medida de resultados" en trabajos en este campo está aumentando (Meilleur et al., 2015). Esta herramienta permite un seguimiento del estado funcional de pacientes con diferentes ENM, y proporciona una cuantificación de la magnitud del cambio por paciente y por diagnóstico (Batcho et al., 2016).

3.6. IMPACTO SOCIAL

3.6.1. Impacto en el Estado de Salud

Las MH son enfermedades crónicas, con un curso progresivo, que provocan en los enfermos una disminución de su capacidad funcional pudiendo afectar la motricidad, la autonomía, la respiración, la función cardiaca o incluso la nutrición. Todo ello produce en las personas que las padecen importantes limitaciones personales, sociales, laborales, con una pérdida progresiva de su autonomía y un mayor grado de dependencia física de una tercera persona, de adaptaciones o de dispositivos de apoyo. La mayor parte de los pacientes con MH viven en sus casas y reciben asistencia diaria por parte de sus familiares (Anderson, Elliott, & Zurynski, 2013).

Así mismo, estas enfermedades tienen una gran repercusión en el entorno socio-familiar. Progresivamente los pacientes van presentando mayor grado de dependencia física de una tercera persona, lo que puede suponer un fuerte desgaste físico y emocional en el cuidador, denominado síndrome del cuidador quemado. A ello también contribuyen el sentimiento de impotencia ante un proceso degenerativo, la sobrecarga de trabajo, la sensación de abandono por posible desentendimiento de otros familiares y el sentimiento de culpabilidad. El impacto de las MH en los estándares de vida de los cuidadores es considerable (Boyer, Drame, Morrone, & Novella, 2006; Dawson & Kristjanson, 2003; Düger, Yilmaz, Aki, Kayihan, & Karaduman, 2003).

3.6.2. Impacto en el Sistema Sanitario

Se trata de enfermedades crónicas, por lo general de larga duración y lenta progresión. Los avances en el conocimiento de su evolución clínica han permitido

el desarrollo de dispositivos de adaptación para los pacientes, medidas para la prevención de complicaciones y la posibilidad de participar en programas de rehabilitación. Todo ello implica una mejora en cuanto al bienestar de los pacientes y un aumento en la esperanza de vida, pero al mismo tiempo implica una mayor demanda de recursos sanitarios.

Así mismo, las MH suponen un gran costo económico para la sociedad, el cual se incrementa proporcionalmente a la severidad de la enfermedad (Schepelmann et al., 2010; Kanters et al., 2011). Dentro de los recursos utilizados se encuentran los servicios médicos y de enfermería, servicios de rehabilitación, desplazamientos, adaptación del domicilio y adaptaciones sociales para procurar la participación social (Schreiber-Katz et al., 2014). También existen costos indirectos, como la pérdida de los ingresos tanto del propio paciente como de sus cuidadores, lo cual está directamente influenciado por la necesidad de cuidados del paciente (Larkindale et al., 2014).

Este impacto negativo de las ENM sobre el estado de salud y los recursos sanitarios ha llevado al desarrollo de unidades multidisciplinarias. Son consideradas como el mejor modelo de cuidado para pacientes y familiares (Paganoni et al., 2017), pues proporcionan expertos en el diagnóstico, un cuidado multidisciplinar y el acceso a la investigación. Además, aumentan la eficiencia en la utilización de los recursos disponibles, y probablemente reducen las visitas a los servicios de urgencias, mejoran la calidad de vida y aumentan la supervivencia (Rooney et al., 2015; Van den Berg et al., 2005; Traynor, Alexander, Corr, Frost, & Hardiman, 2003).

4. Justificación

Las MH son enfermedades crónicas y progresivas que afectan a millones de individuos. A pesar de ello son en gran parte desconocidas tanto entre la población general como entre el personal sanitario, lo cual a menudo conlleva un retraso en el diagnóstico.

En el momento actual apenas existen datos epidemiológicos en referencia a las MH en España. Destacan dos trabajos realizados en el País Vasco donde se presentan unas de las tasas de PR más elevadas de DM1 (de Munain et al., 1993) y LGMD (Urtasun et al., 1998) descritas a nivel mundial. La proximidad geográfica de este área con Navarra hace que la población de ambas regiones compartan grandes similitudes. Estos datos, junto con la experiencia asistencial, nos lleva a pensar en una elevada PR de las MH en Navarra.

El presente trabajo pretende estimar la PR de las MH diagnosticadas en esta región a partir de registros hospitalarios y bases de datos que nutren el Registro de Enfermedades Raras de Navarra (RERNA). Permitirá testar los actuales sistemas de registro para esta patología, y obtener una comparativa con respecto a datos epidemiológicos de las MH descritas en otros grupos nacionales e internacionales. Los datos obtenidos proporcionarán una estimación de la carga que supone este tipo de patología sobre el Sistema Sanitario.

Además, puesto que se trata de enfermedades crónicas con un curso progresivo, que suponen un importante impacto en el estado de salud de los pacientes afectados, el trabajo evalúa la repercusión funcional ocasionada por este tipo de patología. Se valida la versión en castellano del ACTIVLIM, un IdM de la limitación en las actividades específico para pacientes con patología neuromuscular. Con ello se pretende proporcionar a la comunidad científica de una versión en castellano del instrumento, tanto para su uso en la práctica clínica como en investigación.

Mejorar el conocimiento de estas enfermedades en nuestra región puede ayudar a mejorar la asistencia a los pacientes con un uso más eficiente de los recursos sanitarios, evitar intervenciones diagnósticas y terapéuticas innecesarias, identificar riesgos para la salud de este colectivo, evitar un pronóstico incierto, posibilitar el consejo genético, y proporcionar beneficios psicosociales para los pacientes y sus familias.

5. Objetivos

Los objetivos del presente estudio son:

1. Estudio de PR de las MH en Navarra a fecha 1 de enero de 2016.
 - a. Caracterización demográfica, molecular, y del tipo de diagnóstico de las MH identificadas en Navarra durante el periodo 2000-2015.
 - b. Identificación del número de familias independientes afectadas de MH en Navarra.
 - c. Estimación de la PR global y de la PR por subtipo de MH, por sexo y por grupos de edad, a fecha 1 de enero de 2016.
 - d. Evaluación de la variabilidad geográfica de la PR de MH según la distribución territorial "Navarra 2000", a fecha 1 de enero de 2016.
 - e. Evaluación de la variabilidad de la PR de MH según área de Salud y Zona Básica de Salud (ZBS), de acuerdo a la zonificación Sanitaria de Navarra.
 - f. Valoración de la asistencia de pacientes con MH en consulta específica de ENM.
2. Estudio de discapacidad, y validación de la traducción y adaptación transcultural al castellano de un IdM de Salud.
 - a. Evaluación de discapacidad en MH mediante la escala de Brooke para miembros superiores, la escala de Vignos para miembros inferiores, la Medida de Independencia Funcional (FIM), el cuestionario ACTIVLIM de limitación de la actividad, y el tiempo de Gowers, y comparar diferencias según sexo, género, y tipo de MH en pacientes atendidos en consulta de Neurología en el Complejo Hospitalario de Navarra (CHN).
 - b. Traducción, adaptación transcultural al castellano y validación de un cuestionario específico de medición de la limitación en las actividades en la vida diaria en pacientes con afectación neuromuscular (ACTIVLIM).

El trabajo se ha estructurado en dos subestudios. En el primero se recoge el

estudio de PR llevado a cabo en nuestra región. Muestra el panorama de las MH en Navarra durante el periodo 2000-2015, y los datos de PR a fecha 1 de enero de 2016. El segundo subestudio presenta la evaluación de la discapacidad en pacientes con MH, y la validación de un IdM de la limitación en las actividades, específica para este tipo de patología. Esta última sección ha sido aceptada para publicación en "*Neurología*". Finalmente se discuten los resultados de los dos subestudios y se exponen las conclusiones del trabajo.

6. Metodología

El presente trabajo se ha estructurado en dos sub-estudios: un estudio de PR de las MH en Navarra, y un segundo estudio de evaluación de la discapacidad, y validación de la traducción y adaptación transcultural al castellano del cuestionario ACTIVLIM.

6.1. Estudio epidemiológico de miopatías hereditarias en Navarra

6.1.1. Población de estudio, geografía y sistema de atención sanitaria

La Comunidad Foral de Navarra está situada en la parte septentrional de la Península. Limita con Francia, La Rioja, Aragón, y la Comunidad Autónoma Vasca (CAV), y ocupa una superficie de 10.391 km² (el 2,05% del territorio español). Según el Instituto de Estadística de Navarra (INE) tiene una población de 640.647 habitantes en el Padrón Municipal de Habitantes a 1 de enero de 2016 (Instituto de Estadística de Navarra, 2018).

En las últimas décadas se han realizado diferentes divisiones de Navarra en base a criterios administrativos, geográficos, sanitarios, o lingüísticos. Para la realización de este estudio se han elegido dos modelos:

- Zonificación “Navarra 2000” (Navarra, 1993; García Martínez, 2011): es una zonificación de carácter general que divide el territorio en 7 zonas o comarcas (Navarra Media Oriental, Noroeste, Pamplona, Pirineo, Ribera Alta, Tierra Estella y Tudela), las cuales a su vez se subdividen en 19 subzonas y 68 áreas. Fue definida en el estudio de prospectiva “Navarra 2000” y es reiteradamente utilizada, e incluso aceptada formalmente por diferentes instituciones (European Data Portal, 2018).
- Zonificación Sanitaria de Navarra (Navarra, 1985; Navarra 2002): se basa en la organización territorial para las prestaciones de la asistencia sanitaria. Establece tres áreas de Salud (Pamplona, Estella y Tudela), divididas en 57 ZBS. Las ZBS constituyen la demarcación geográfica y poblacional que sirve

de marco territorial a la atención primaria de salud, garantizando la accesibilidad de la población a los servicios sanitarios primarios.

En cada una de las áreas de Salud existe un hospital del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea (SNS-O), siendo el CHN el Centro de Referencia para los otros dos hospitales de la red pública que existen en nuestra Comunidad (Hospital Reina Sofía de Tudela y Hospital García Orcoyen de Estella) (Comisión de Docencia del CHN, 2014).

El SNS-O proporciona atención sanitaria especializada en Neurología a la población de las áreas de Salud de Estella y Pamplona a través del Servicio de Neurología del CHN. En cuanto al área de Salud de Tudela, la atención neurológica es proporcionada por tres facultativos especialistas en Neurología, los cuales forman parte del Servicio de Medicina Interna del Hospital Reina Sofía de Tudela. Además, todos aquellos pacientes que requieren de atención más especializada en algún campo concreto de la Neurología, son remitidos al CHN a consultas monográficas según el tipo de patología concreta. En el año 2007 se puso en marcha en el CHN una consulta específica de ENM, la cual es de referencia para toda la población afectada por este grupo de enfermedades en la Comunidad Foral de Navarra.

El presente estudio se centra en la población afecta de MH que ha sido valorada por parte del SNS-O en algún momento del período 2000-2015. Para la estimación de la PR se han incluido todos los pacientes vivos a fecha 1 de enero de 2016 y residentes en Navarra. Cada paciente ha sido asignado a una comarca (zonificación "Navarra 2000") o a una ZBS ("Zonificación Sanitaria de Navarra") según el lugar de residencia a fecha 1 de enero de 2016.

6.1.2. Recogida de casos de miopatías hereditarias

Desde 2013 Navarra cuenta con un Registro Poblacional de Enfermedades Raras (RERNA), creado y regulado según la Orden Foral 69/2013, de 19 de junio (Navarra, 2013). La implementación de este Registro tuvo lugar en el marco del proyecto de investigación "Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación (SpainRDR)", dirigido y coordinado por el Instituto de Investigación en Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII),

entre 2012 y 2015 (Alonso et al., 2014; de la Paz et al., 2014). Tras la finalización de dicho proyecto, se publicó el Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre, por el que se creó y reguló el Registro Estatal de Enfermedades Raras (ReeR). Desde esta fecha, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) es el organismo responsable de la coordinación de los distintos registros autonómicos de enfermedades raras (España, 2015a).

El RERNA es un registro de base poblacional que realiza la búsqueda activa de casos a través de todos los Sistemas de Información Sanitaria (SIS) disponibles, y que también contempla el registro voluntario por parte de los propios pacientes. Dado que se estima que existen entre 6.000 y 8.000 enfermedades raras distintas, y ante la dificultad de incluir los casos de todas ellas al mismo tiempo, la estrategia pactada para trabajar en cada registro autonómico es la de incluir casos de las enfermedades de una a una o por grupos, de forma progresiva. Esto viene determinado por consenso entre los diferentes registros autonómicos que componen el ReeR, donde también participan las principales asociaciones de pacientes como la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y la Federación Española de Enfermedades Neuromusculares (ASEM).

En el MSSSI existe un grupo de trabajo en el que participan, entre otros, representantes de RERNA y de asociaciones de pacientes, y se encarga de confeccionar un listado de enfermedades raras de forma priorizada a la que se van incorporando periódicamente más entidades. Los casos recogidos de estas enfermedades por parte de los registros autonómicos son aportados al ReeR, lo que permite calcular indicadores epidemiológicos a nivel estatal.

El listado actual de enfermedades raras todavía no incluye las MH. Para poder llevar a cabo este trabajo y estudiar la PR de este grupo de enfermedades en Navarra, se ha procedido según la metodología que utiliza el RERNA, la cual comprende las siguientes etapas:

- 1) extracción de “casos potenciales” de los distintos SIS disponibles (en función de los códigos correspondientes y según los diferentes sistemas de clasificación de enfermedades utilizados por cada SIS);

- 2) cruce de datos a través de identificadores sanitarios y eliminación de casos duplicados obtenidos a partir de más de un SIS;
- 3) validación de los diagnósticos a través de la revisión de la Historia Clínica Informatizada (HCI), teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión definidos para cada enfermedad;
- 4) codificación de los diagnósticos validados utilizando otros sistemas de clasificación de enfermedades más específicos para las raras;
- 5) obtención de las variables sociodemográficas necesarias de los “casos confirmados”;
- 6) revisión del estado vital y el lugar de residencia para la cuantificación de “casos prevalentes”.

6.1.3. Fuentes de información, sistemas de clasificación y codificación

La identificación de los “casos potenciales” se ha realizado a través de todos los SIS que aportan casos al RERNA, y también de la explotación de las fichas de la HCI de Atención Especializada en Neurología pertenecientes al SNS-O.

Los SIS utilizados en este trabajo como fuentes de detección de casos de MH son los siguientes:

- **Registro de Morbilidad Asistida de Navarra (REMA)**, regulado por el Decreto Foral 11/2003, de 13 de enero (Navarra, 2003), donde se establece que todos los centros y establecimiento sanitarios, públicos y privados, radicados en la Comunidad Foral de Navarra, están obligados a realizar la recogida sistemática, la elaboración y posterior comunicación a la Dirección General de Salud de las altas relativas a todos los pacientes que hayan tenido un episodio de hospitalización o procesos de cirugía mayor ambulatoria. Así, el REMA contiene el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de hospitalización y Cirugía Mayor Ambulatoria de los centros sanitarios públicos (desde el año 2000) y privados (desde 2008) de la

Comunidad Foral de Navarra. El CMBD recoge, al alta hospitalaria, la información clínica relativa al paciente y su proceso de atención. Entre esta información se codifica el diagnóstico principal que motivó el ingreso y hasta 20 diagnósticos secundarios, de acuerdo a la Modificación Clínica de la 9ª Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9MC) (Navarra, 2006b); desde enero de 2016 este Registro utiliza la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª Revisión (CIE10) (España, 2015b).

La CIE9MC es una clasificación basada en la versión oficial de la 9ª Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9) de la OMS (Slee, 1978), diseñada para clasificar los datos sobre morbilidad y mortalidad recogidos con fines estadísticos. En 1989 el Ministerio de Sanidad publicó la 1ª edición en castellano de la CIE9MC, y desde esta fecha y de forma periódica, se fueron realizando sucesivas ediciones de actualización en castellano que incluían tanto las modificaciones y revisiones de los códigos existentes como los de nueva aparición (Servicio Andaluz de Salud, 2006). Desde 2013, el Centro Nacional de Estadísticas de Salud de Estados Unidos, fuente original de dicha clasificación, decidió realizar un cambio adoptando una modificación clínica de la CIE10, y dejando de actualizar la CIE9MC. En España, en enero de 2016 entró en vigor la nueva clasificación de diagnósticos y procedimientos CIE10ES para la codificación clínica (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2018).

- **Boletines estadísticos de defunción de Navarra**, que recogen la causa básica de defunción de los residentes en Navarra que han fallecido bien en Navarra, o bien en otras Comunidades Autónomas. Estos datos son publicados por el INE, y utilizados por organismos internacionales (Moreno-Iribas, Floristán, & Egüés, 2006). La codificación de la causa básica de defunción se realiza, desde 1999, utilizando la CIE10 (Moreno-Iribas et al., 2006).
- **Registro de Incapacidad Temporal de Navarra (RITA)**, creado en 1998 para el tratamiento informático de los datos de los partes de baja y alta médica por enfermedad común y accidente no laboral de las personas

afiliadas a los Regímenes de la Seguridad Social. Utiliza CIE9MC (Ancín, Erce, Extramiana, & Izcue, 2014) para codificar el diagnóstico que figura en el parte médico de baja. Los responsables de extender dichos partes son profesionales de Atención Primaria del SNS-O.

- **Sistema de Información de consultas y estudios genéticos**, del Servicio de Genética Médica del CHN. En Navarra, el Servicio de Genética comenzó su actividad asistencial en el año 1990, realizando consultas médicas y encargándose también de los estudios de laboratorio de toda la población navarra. Las peticiones de estudios provienen tanto de las propias consultas de Genética como de otras especialidades médicas. Los datos resultantes se almacenan, agrupados por familias, en un sistema de información propio del Servicio; y, de forma individual, también se recogen en la Historia Clínica general de cada pacientes. Este sistema permite, entre otras cosas, la explotación de información en función de la indicación por la cual se ha solicitado el estudio genético.
- **Registro de Anomalías Congénitas y Enfermedades Hereditarias de Navarra (RACEHNA)**, regulado por la Orden Foral 56/2006, de 29 de mayo, de la Consejera de Salud (Navarra, 2018), y adscrito al Servicio de Genética Médica del CHN. Se trata de un registro de base poblacional que recoge la declaración de todos los casos de personas nacidas en la Comunidad Foral de Navarra desde el año 1991 que presentan alguna anomalía congénita y/o enfermedad hereditaria diagnosticada antes, durante o después del nacimiento, hasta que el individuo cumpla los 15 años.
- La **HCI**, que permite el registro informatizado de los datos clínicos recogidos durante la asistencia sanitaria. La HCI tiene tres aplicaciones: IRATI, donde se registran los datos de la actividad de enfermería del SNS-O; ATENEA, la HCI de Atención Primaria (Medicina, Enfermería y Trabajo Social); y la HCI de Atención Especializada Hospitalaria (HCI AEH). Como fuentes de detección de casos para este trabajo se han utilizado ATENEA y la HCI AEH.

a) ATENEA utiliza la Clasificación Internacional de la Atención Primaria-2 (CIAP-2) para codificar el motivo de consulta. Esta clasificación fue publicada en 1999 en español (Comité Internacional de Clasificación de la WONCA, 1999), e incluye la correspondencia con la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades que la OMS editó en 1992 (CIE-10). Permite seleccionar los posibles "casos potenciales" tanto por el código CIAP-2 como por el texto incluido en la descripción del motivo de consulta (Ancín et al., 2014). Para cada código CIAP-2 tiene una serie de descriptores literales que aparecen en un desplegable cuando el médico de atención primaria comienza a escribir un diagnóstico; se puede seleccionar ese descriptor o bien sobrescribirlo.

b) HCI AEH, recoge información clínica introducida por los servicios médicos, quirúrgicos o de urgencias, y siempre tomando como unidad al paciente identificado con un número de historia. A partir de los datos clínicos se elaboran y almacenan informes derivados de los procesos asistenciales de los pacientes. Este programa posibilita la explotación de la información utilizando palabras clave, y realizando una búsqueda entre las diferentes fichas de AEH.

Todos los "casos potenciales" extraídos automáticamente desde los SIS fueron revisados uno a uno para validar los diagnósticos, a través del análisis de la HCI AEH y ATENEA de cada paciente. La validación fue realizada por una misma Neuróloga, la doctoranda, con la colaboración del equipo médico de la consulta de Neuromuscular en aquellos casos en los que surgían dudas en torno al diagnóstico.

Los datos obtenidos a partir de las diferentes fuentes de información fueron cruzados con la Base de Datos de la Tarjeta Individual Sanitaria (TIS) de Navarra para extraer las referencias sociodemográficas de cada paciente. La Base de Datos de la TIS de Navarra contiene los registros de los ciudadanos pertenecientes al ámbito sanitario de esta Comunidad. La TIS, regulada según la Orden Foral 117/2011, de 20 de octubre, por la que se modifica la Orden Foral, de 31 de octubre de 1991, del Consejero de Salud (Navarra, 2011), es el documento establecido legalmente para la identificación de cada ciudadano en el acceso y uso

de los servicios del SNS-O, y cada persona con TIS posee un Código de Identificación Personal propio de Navarra denominado CIP-NA.

6.1.4. Definición de “caso potencial”, “caso confirmado” y “caso prevalente”

Se han considerado como “caso potencial” de MH todos aquellos pacientes que presentaban alguno de los siguientes requisitos:

1. Contener en alguno de sus diagnósticos al alta (principal o secundarios) del REMA, o en sus diagnósticos motivo de incapacidad temporal del RITA, alguno de los códigos de CIE9MC recogidos en la **Tabla 2.1**.

Tabla 2.1. Códigos CIE9MC utilizados en la búsqueda de casos potenciales en el REMA.

Código CIE9MC	Descriptor del código CIE9MC	Miopatías hereditarias incluidas
359.0	Distrofia muscular hereditaria congénita	<i>Códigos que incluyen todas aquellas MH recogidas en la Tabla 1.1</i>
359.1	Distrofia muscular progresiva hereditaria	
359.2*	Trastorno miotónico (hasta 2010)	
359.21**	Distrofia muscular miotónica	
359.22**	Miotonía congénita	
359.29**	Otro trastorno miotónico especificado	
359.89	Otras miopatías	<i>Códigos en los que puede incluirse cualquier tipo de MH</i>
359.9	Miopatía no especificada	
271.0	Glucogenosis	<i>Códigos que incluyen las MH recogidas en las Tablas 1.5 y 1.7</i>
272.7	Lipidosis	

*Código incluido en la CIE9MC hasta su 7ª edición, utilizado hasta el año 2009 inclusive

**Códigos incluidos en la 8ª edición de la CIE9MC, utilizados a partir del año 2010

El apartado 359 de la CIE9MC recoge las "distrofias musculares y otras miopatías". Los códigos específicos que pueden ser utilizados para detectar los casos de MH son los siguientes: 359.0, 359.1, 359.2, 359.21, 359.29, 359.89, 359.9. El código 359.22 surge a partir del año 2010, y se corresponde con patologías excluidas del estudio (canalopatías). A pesar de ello, ante la posibilidad de que se pudieran

haber codificado con este código casos de DMB, o bien distrofia muscular miotónica, se decidió incluirlo en el estudio. Además, se revisaron los códigos 271.0 y 272.7 por considerar que también podrían incluir algún caso de miopatías metabólicas.

2. Tener algún episodio en ATENEA con un descriptor literal de "Distrofia Muscular" y/o "Miopatía no especificada", incluidos en el código CIAP2 N99, el cual hace referencia a "otras enfermedades neurológicas". Además, para revisar posibles miopatías metabólicas se seleccionaron los episodios que incluían en su descripción los términos "glucogenosis" o "lipidosis".

3. Tener como causa básica de defunción en los boletines estadísticos de defunción de Navarra alguno de los siguientes códigos de CIE10 (**Tabla 2.2**): G71.0, G71.1, G71.2, G71.3, G71.8, G71.9, G72.8, G72.9, y G73.6.

Tabla 2.2. Códigos CIE10 utilizados en la búsqueda de casos potenciales en los boletines estadísticos de defunción de Navarra.

Código CIE10	Descriptor código CIE10	Miopatías hereditarias incluidas
G71.0	Distrofia muscular	<i>Incluye MH recogidas en la Tabla 1.1</i>
G71.1	Trastornos miotónicos	<i>Incluye MH recogidas en la Tabla 1.1</i>
G71.2	Miopatías congénitas	<i>Incluye MH recogidas en la Tabla 1.2</i>
G71.3	Miopatía mitocondrial, no clasificada en otra parte	<i>Incluye MH recogidas en la Tabla 1.8</i>
G71.8	Otros trastornos primarios de los músculos	<i>Puede recoger cualquier tipo de MH</i>
G71.9	Trastorno primario del músculo, tipo no especificado	<i>Puede recoger cualquier tipo de MH</i>
G72.8	Otras miopatías especificadas	<i>Puede recoger cualquier tipo de MH</i>
G72.9	Miopatía, no especificada	<i>Puede recoger cualquier tipo de MH</i>
G73.6	Miopatía en enfermedades metabólicas	<i>Incluye MH recogidas en las Tablas 1.5, 1.7, 1.8</i>

4. Contener los términos de "distrofia", "miopatía", "miotónico/a", "Steinert", "LGMD", "glucogenosis", o "lipidosis" en el motivo de consulta recogido en el Sistema de Información de consultas y estudios genéticos.

5. Estar incluidos los términos de "miopatía", "distrofia", "Steinert", "LGMD", o "miotonía" en el contenido de las diferentes fichas de consulta y de hospitalización recogidas en la HCI de AEH de Neurología.

Además, también se consideraron como "caso potencial" de MH aquellos diagnósticos recogidos en el RACEHNA que hacían referencia a MH (**Tabla 2.3**).

Tabla 2.3. Códigos utilizados en la búsqueda de casos en RACEHNA.

Código	Síndrome	
87	Distrofia Miotónica de Steinert	<i>Recogida en la Tabla 1.1</i>
110	Distrofia Muscular Congenita de Ullrich	<i>Recogida en la Tabla 1.1</i>
123	Déficit del Complejo I de la Cadena Respiratoria	<i>En referencia a miopatías mitocondriales</i>
168	Distrofia Muscular de Duchenne	<i>Recogida en la Tabla 1.1</i>
260	Walker-Warburg	<i>Recogida en la Tabla 1.1</i>
282	Distrofia de Emery Dreifuss	<i>Recogida en la Tabla 1.1</i>
288	Glucogenosis Tipo IX	<i>Recogida en la Tabla 1.5</i>
328	Déficit del Complejo III de la Cadena Respiratoria	<i>En referencia a miopatías mitocondriales</i>
335	Distrofia de cinturas tipo 2A	<i>Recogida en la Tabla 1.1</i>
341	Déficit de carnitin-palmitil-transferasa II	<i>Recogida en la Tabla 1.7</i>
373	Miopatía nemalínica	<i>Recogida en la Tabla 1.2</i>
393	Enfermedad de McArdle	<i>Recogida en la Tabla 1.5</i>

Se consideró que los descriptores utilizados para la búsqueda de "casos potenciales", tanto en el Sistema de Información de Genética como para la explotación de la HCI de AEH de Neurología, eran los más apropiados para discriminar el grupo de enfermedades a estudio.

Como "caso confirmado" se han considerado todos aquellos pacientes afectados de MH (de acuerdo a los criterios de inclusión descritos en el apartado 7.1.5), que han sido valorados por parte del SNS-O en algún momento del periodo 2000-2015.

Para cada caso confirmado se ha establecido un diagnóstico específico que ha sido codificado con un número Orpha. El sistema de códigos Orpha es el utilizado por "Orphanet", una plataforma online sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos, cuyo objetivo es proporcionar información de alta calidad sobre enfermedades raras. Cada una de las casi 7000 enfermedades raras incluidas en la web de Orphanet tiene un código Orpha (Orphanet, 2018).

Los "casos prevalentes" hacen referencia a aquellos pacientes afectados de MH (de acuerdo a los criterios de inclusión descritos previamente), y residentes en Navarra a fecha del 1 de enero de 2016.

6.1.5. Criterios de inclusión y de exclusión

Han sido incluidos en el estudio todos aquellos pacientes, sin límite de edad, que cumplieran criterios diagnósticos definidos para este trabajo, los cuales se recogen en la **Tabla 2.4**. Todas las confirmaciones genéticas se han realizado de acuerdo a la última versión de la tabla de genes de ENM monogénicas propuesta por Gisèle Bonne (2017). Las canalopatías y los síndromes miasténicos congénitos han sido excluidos.

Tabla 2.4. Criterios diagnósticos utilizados según cada tipo de miopatía hereditaria.

Tipo de miopatía	Criterios diagnósticos
Distrofias musculares	
DM1 y DM2	Confirmación genética o, fenotipo clínico característico + mutación patogénica confirmada en el árbol genealógico
FSHD, LGMD, DOF, DMED	Confirmación genética o, fenotipo clínico característico + mutación patogénica confirmada en el árbol genealógico
Distrofinopatías <i>DMD</i> <i>Portadoras</i>	Confirmación genética o, fenotipo clínico con ausencia de distrofina en Western-blot madres de pacientes con distrofinopatía confirmada genéticamente + biopsia muscular con patrón IHQ en mosaico
DMC <i>Distroglicanopatías</i> <i>No filiada</i>	Confirmación genética o, fenotipo clínico + biopsia muscular con déficit de alfa-distroglicano (Bönnemann et al., 2014) fenotipo clínico característico de inicio en los primeros 2 años de vida + biopsia muscular con patrón distrófico
Miopatías metabólicas	
Enfermedad por depósito de glucógeno <i>McArdle</i> <i>Glucogenosis no filiada</i>	Confirmación genética o, fenotipo clínico + aumento de CK + biopsia muscular con acúmulo de glucógeno y ausencia de actividad de miofosforilasa (McArdle, 1951) Fenotipo clínico + aumento de CK + biopsia muscular con acúmulo de glucógeno
Enfermedad por trastorno en la degradación de la glucosa	Confirmación genética
Enfermedad por depósito de lípidos	Confirmación genética
Miopatía mitocondrial	Fenotipo clínico con afectación muscular + confirmación genética o, + criterios clínicos/histopatológicos/bioquímicos propuestos por Bernier et al (2002)

Tabla 2.4. *Continuación*

Tipo de miopatía	Criterios diagnósticos
Miopatías congénitas	
Central core	Confirmación genética o, fenotipo clínico + biopsia muscular con presencia de central cores con falta de actividad enzimática oxidativa y predominio de fibras tipo 1 (Jungbluth, Sewry, & Muntoni, 2011)
Centronuclear	Confirmación genética o, fenotipo clínico + biopsia muscular con presencia de núcleos centrales (Bornemann & Goebel, 2001)
Acúmulo de miosina	Confirmación genética o, fenotipo clínico + biopsia muscular con acúmulos subsarcolemales de cuerpos hialinos (North et al., 2014; Tajsharghi et al., 2003)
Nemalínica	Confirmación genética o, fenotipo clínico + biopsia muscular con presencia de bastones o nemalinas en las fibras musculares (Wallgren-Pettersson, Sewry, Nowak, & Laing, 2011)
Desproporción de tipos de fibras	Confirmación genética o, fenotipo clínico + biopsia muscular con disminución del tamaño de las fibras tipo I respecto a las tipo 2 (con una diferencia de al menos 35-40%), en la ausencia de otras alteraciones estructurales (Clarke & North, 2003)
Miopatías miofibrilares	
	Confirmación genética
Miopatía distal	
	Confirmación genética o, fenotipo clínico con hallazgo en la biopsia muscular de signos miopáticos + EMG miopático + RM muscular compatible (Udd, 2014)
Miopatía no filiada	
	Fenotipo clínico con una debilidad y atrofia muscular progresivas + antecedentes familiares de fenotipo clínico similar o, fenotipo clínico con una debilidad y atrofia muscular progresivas + biopsia muscular con un patrón distrófico

IHQ: inmunohistoquímico; EMG: electromiograma; RM: resonancia muscular

6.1.6. Variables y estructura de la base de datos

Las variables que se han recogido para el estudio son:

- datos sociodemográficos: sexo; fecha de nacimiento; lugar de nacimiento (provincia para españoles y país para extranjeros); municipio de residencia; ZBS; fecha de fallecimiento. Estos datos han sido extraídos desde la Base de Datos de la TIS.
- información sobre el caso: códigos de diagnóstico aportados por los SIS; fuentes de identificación del caso; tipo de MH tras la validación del diagnóstico por revisión de las HCI (distrofia muscular y subgrupos, miopatías metabólicas y subgrupos, miopatías congénitas y subgrupos, miopatía distal, miopatía miofibrilar, miopatías no filiadas); códigos del diagnóstico validado (ORPHA y SNOMED-CT); códigos de agrupación familiar; antecedentes familiares de fenotipo clínico de MH, caracterización molecular (tipo de mutación), y hallazgos histopatológicos de la biopsia muscular, según figuran en las HCI de cada uno de ellos; valoración en consulta monográfica de Neuromuscular (si/no), valoración en consulta de Neurología general (si/no), o valoración por otros Servicios (si/no), datos también recogidos mediante la revisión de las HCI.

Toda la información relativa a los pacientes se recogió en una base de datos creada para el proyecto en el programa Microsoft Excel. La información de cada paciente fue anonimizada al haberse creado un identificador personal único y específico para el proyecto que garantiza la confidencialidad de la información y el anonimato de los casos.

Todos los datos fueron manejados de manera totalmente confidencial según lo previsto en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99 (Jefatura del Estado, 1999). Se realizó el estudio cumpliendo los requisitos del RD 223/04 y las Normas de Buena Práctica Clínica (España, 2004).

6.1.7. Análisis de datos

La descripción de las características sociodemográficas (edad, sexo, mortalidad, lugar de residencia) y clínicas (tipo de miopatía, antecedentes familiares, alteración molecular) se ha realizado mediante estadísticos descriptivos tales como frecuencias y porcentajes, medias y desviaciones, según la naturaleza de las variables.

La PR de MH se ha estimado a fecha 1 de enero de 2016, tomando como referencia la población obtenida del Padrón Municipal de Habitantes del INE (Instituto de Estadística de Navarra, 2018). La estimación de la PR con IC al 95% y la estimación de proporciones se han realizado mediante la plataforma Openepi (Estadísticas epidemiológicas de código abierto para Salud Pública, 2013).

6.1.8. Aspectos éticos

Este trabajo forma parte del proyecto de investigación “Pyto2016/31”, aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra con fecha del 26 de mayo de 2016 (**ANEXO 1**).

6.2. Evaluación de la discapacidad, y validación de la traducción y adaptación transcultural al castellano del cuestionario ACTIVLIM

Las MH repercuten en la función motora de los pacientes, lo que deriva en dificultad a la hora de ejecutar una acción. La evaluación de la funcionalidad en estos pacientes requiere de IdM que permitan un seguimiento de la progresión de la enfermedad, y proporcionen una cuantificación de la magnitud del cambio.

6.2.1. Cuestionario ACTIVLIM y otros instrumentos de medición de discapacidad

Entre las medidas de resultado apropiadas para evaluar la funcionalidad en pacientes con ENM, ACTIVLIM (por sus siglas en inglés "*activity limitations for patients with upper and/or lower limb impairments*") es considerada como una de las mejores herramientas de medición de la "limitación en la actividad". Se trata de un cuestionario autoadministrado para pacientes con ENM. Contiene 22 ítems (4 específicos para niños y 4 específicos para adultos) que describen actividades de la vida cotidiana. Proporciona la percepción de dificultad para lograr realizar cada actividad sin ayuda técnica o humana. Utiliza una escala ordinal en tres niveles: imposible (0), difícil (1), o fácil (2). Aquellas actividades en las cuales el paciente no sabe precisar una respuesta por desconocimiento, son puntuadas como respuestas faltantes (*missing data*). Se trata de un cuestionario con buena fiabilidad, precisión, validez de constructo y reproducibilidad (Vandervelde et al., 2009). En los últimos años está aumentando el uso de este cuestionario como "medida de resultado" en estudios de investigación en el campo de las ENM. Está disponible en las lenguas de francés, holandés e inglés, pero no existe una versión en castellano validada (**Figura 2.1**).

ACTIVLIM- Une mesure des limitations d'activité. French version.

Quelle est la difficulté des activités suivantes?	Impossible	Difficile	Facile	?
1	S'asseoir sur les toilettes			
2	Habiller le bas du corps			
3	Sortir de la baignoire			
4	Prendre une douche			
5	Monter les escaliers			
6	Prendre un bain			
7	Prendre une veste à un porte-manteau			
8	Marcher à l'extérieur sur sol plat			
9	Se laver la figure			
10	Descendre les escaliers			
11	Mettre un T-shirt			
12	Ouvrir une porte			
13	Se laver le haut du corps			
14	S'essuyer le haut du corps			

Pour évaluer un adulte (16-80 ans), veuillez répondre aux questions suivantes.
 Pour évaluer un enfant (6-15 ans), veuillez cocher le "?" des questions suivantes.

15	Porter une charge lourde			
16	Rentrer dans une voiture			
17	Rester debout longtemps (+ 10 min)			
18	Marcher plus d'1 kilometre			

Pour évaluer un enfant (6-15 ans), veuillez répondre aux questions suivantes.
 Pour évaluer un adulte (16-80 ans), veuillez cocher le "?" des questions suivantes.

19	Sauter à cloche-pied			
20	Courir			
21	Mettre un sac à dos			
22	Fermer une porte			

Figura 2.1. Cuestionario ACTIVLIM. Versión en francés. www.rehab-scales.org

En el proceso de validación de las propiedades psicométricas del cuestionario ACTIVLIM (Vandervelde et al., 2007) se utilizaron las escalas de Brooke y Vignos, y la FIM, como herramientas de referencia para la evaluación de la discapacidad en ENM:

La escala de Brooke (Tabla 2.5) valora la capacidad motriz de miembros superiores en una escala del 1 al 5, donde el valor más alto representa la afectación progresiva más severa. Fue desarrollada inicialmente para pacientes con DMD (Brooke et al., 1981), pero ha sido utilizada en la evaluación de la funcionalidad de diferentes tipos de ENM (Bergsma, Cup, Geurts, & de Groot, 2015).

Tabla 2.5. Escala de Brooke. Evalúa la capacidad motriz de miembros superiores.

ESCALA DE BROOKE (Miembros superiores)	
1	Partiendo de la posición de brazos colocados a lo largo del cuerpo, puede abducir los brazos en un círculo completo hasta que se tocan por encima de la cabeza
2	Puede elevar los brazos por encima de la cabeza, pero sólo flexionando los codos
3	No puede levantar las manos sobre la cabeza, pero puede llevar un vaso de agua a la boca (usando dos manos si es necesario)
4	No puede llevar la mano a la boca pero puede sostener un bolígrafo o coger una moneda de una mesa
5	No tiene ninguna función útil con la mano

La escala de Vignos (Tabla 2.6) es una clasificación de la funcionalidad de miembros inferiores en una escala del 1 al 10, donde la cifra más alta representa la afectación progresiva más intensa. Al igual que la escala de Brooke, fue desarrollada inicialmente para DMD (Brooke et al., 1981), y ha sido utilizada como herramienta de referencia en la construcción de diferentes IdM de la funcionalidad en ENM (Vuillerot et al., 2013; Hukuda, Escorcio, Fernandes, de Carvalho, & Caromano, 2013).

Tabla 2.6. Escala de Vignos. Evalúa la capacidad motriz de miembros inferiores.

1	Camina y sube escaleras sin ayuda
2	Camina y sube escaleras con ayuda de la barandilla
3	Camina y sube escaleras despacio con ayuda de la barandilla
4	Camina sin ayuda y se levanta de una silla pero no puede subir escaleras
5	Camina sin ayuda pero no puede levantarse de una silla ni subir escaleras
6	Camina solo con ayuda o camina independientemente con un aparato ortopédico de piernas largas
7	Camina con un aparato ortopédico de piernas largas, pero necesita ayuda para mantener el equilibrio
8	Se aguanta de pie con un aparato ortopédico de piernas largas, pero es incapaz de caminar incluso con ayuda
9	Está en silla de ruedas. Puede flexionar los codos contra la gravedad
10	Está en silla de ruedas o en la cama. No puede flexionar los codos contra la gravedad

La FIM es una escala genérica para la evaluación funcional, no específica de ENM. Consta de 18 ítems que describen seis áreas de funcionamiento. Cuatro de estas áreas - autocuidado, control de esfínteres, movilidad y locomoción- son medidas con 13 ítems y comprenden la función motora, y las áreas de cognición social y comunicación son medidas con 5 ítems y conciernen a la esfera cognitiva. La máxima puntuación de cada ítem es de 7 y la mínima de 1 (**Tabla 2.7** y **Tabla 2.8**). Estas puntuaciones miden el peso del cuidado requerido, y así las puntuaciones altas FIM representan altos niveles de independencia. La puntuación FIM total se obtiene sumando las clasificaciones de los 18 ítems (Keith, Granger, Hamilton, & Sherwin, 1987). Este IdM ha sido utilizado ampliamente en diferentes patologías, demostrando ser un instrumento válido, sensible y confiable (Granger, Deutsch, & Linn, 1998; Ravaud, Delcey, & Yelnik, 1999; Kidd et al., 1995).

Tabla 2.7. Puntuaciones en la escala Medida de Independencia Funcional. Se muestra la puntuación que se puede asignar a cada uno de los ítems según el grado de dependencia del paciente.

INDEPENDIENTE	PUNTOS
Independiente total	7
Independiente con adaptaciones	6

DEPENDIENTE	PUNTOS
Sólo requiere supervisión. No se asiste al paciente	5
Sólo requiere mínima asistencia. Paciente aporta el 75% o más	4
Requiere asistencia moderada. Paciente aporta el 50% o más	3
Requiere asistencia máxima. Paciente aporta el 25% o más	2
Requiere asistencia total. Paciente aporta menos del 25%	1

Tabla 2.8. Ítems en la escala Medida de Independencia Funcional. Se describen las actividades a las que hace referencia cada uno de los ítems de la escala.

ITEM	ACTIVIDAD	DESCRIPCIÓN DE LAS ACTIVIDADES
	Autocuidado	
1	Alimentación	Implica el uso de utensilios, masticar y tragar la comida
2	Aseo personal	Implica lavarse la cara y manos, peinarse, afeitarse o maquillarse, lavarse los dientes
3	Baño	Implica aseo desde el cuello hacia abajo, en bañera, ducha o baño de esponja en la cama
4	Vestido parte superior	Implica vestirse desde la cintura hacia arriba, así como colocar órtesis y prótesis
5	Vestido parte inferior	Implica vestirse desde la cintura hacia abajo, incluye ponerse zapatos, abrocharse y colocárselos
6	Uso del baño	Implica mantener la higiene perineal y ajustar las ropas antes y después del uso del baño
	Control de esfínteres	
7	Control de intestinos	Implica el control completo e intencional de la evaluación intestinal, y el uso de equipo o agentes necesarios para la evaluación (catéteres o dispositivos de ostomía). Frecuencia
8	Control de vejiga	Implica el control completo e intencional de la evaluación vesical, y el uso de equipos o agentes necesarios para la evaluación (sondas o dispositivos absorbentes). Frecuencia
	Transferencias	
9	Transferencia a la cama, silla o silla de ruedas	Implica pasarse hacia la cama, silla, silla de ruedas, y volver a la posición inicial. Si camina lo debe hacer a pie. Grado de participación del paciente
10	Transferencia al baño	Implica sentarse y salir del inodoro. Grado de participación del paciente
11	Transferencia a la ducha o bañera	Implica entrar y salir de la bañera o ducha
	Locomoción	
12	Marcha o silla de ruedas	Implica caminar sobre una superficie llana una vez que está en pie o propulsar su silla de ruedas si no puede caminar
13	Escaleras	Implica subir y bajar escaleras
	Comunicación	
14	Comprensión	Implica el entendimiento de la comunicación auditiva o visual (escritura, gestos, signos)
15	Expresión	Implica la expresión clara del lenguaje verbal y no verbal
	Conexión	
16	Interacción social	Implica habilidades relacionadas con hacerse entender; participar con otros en situaciones sociales, y respetar límites
17	Resolución de problemas	Implica resolver problemas cotidianos
18	Memoria	Implica habilidad para el reconocimiento y memorización de actividades simples y/o rostros familiares
	Puntaje FIM Total	

Se conoce como **tiempo de Gowers** al tiempo cronometrado utilizado para levantarse desde el suelo (Gowers, 1895). En patología neuromuscular ha sido utilizado como herramienta de evaluación de la función motora (Manzur, Kuntzer, Pike, & Swan, 2008).

6.2.2. Procedimiento de traducción y adaptación transcultural del cuestionario al castellano

Tras obtener el permiso del autor original del cuestionario ACTIVLIM, la versión francesa destinada a adultos con ENM fue traducida al castellano de acuerdo a las guías estandarizadas de adaptación transcultural de medidas de calidad de vida propuestas por Guillemin et al (Guillemin, Bombardier, and Beaton, 1993).

Inicialmente se estableció un Comité de Revisión, formado por dos neurólogos especialistas (uno de ellos especialista en ENM), dos traductores profesionales bilingües para francés/castellano (nativos de castellano), y un traductor profesional bilingüe para el francés/castellano (nativo de francés). El proceso de traducción consistió en una traducción y adaptación del cuestionario original a la cultura española por dos personas bilingües profesionales independientes (nativos de castellano). Ambas versiones traducidas fueron revisadas por los dos neurólogos del Comité de Revisión, quienes desarrollaron una tercera versión en castellano. Posteriormente, esta versión fue traducida del castellano al francés por otro traductor profesional (nativo en francés) totalmente ciego a la versión original. De esta manera, fue posible identificar cualquier malinterpretación para disminuir un sesgo cultural y social. La versión traducida fue revisada por el Comité de Revisión y por el autor original del cuestionario, dando lugar a una versión final en castellano. Finalmente se llevó a cabo un estudio piloto en 10 pacientes con ENM para asegurar la comprensibilidad y facilidad para completar el cuestionario. Como resultado de este proceso (**Figura 2.2**) se obtuvo la versión en castellano del ACTIVLIM (**Tabla 2.9**), cuyas propiedades psicométricas fueron evaluadas posteriormente.

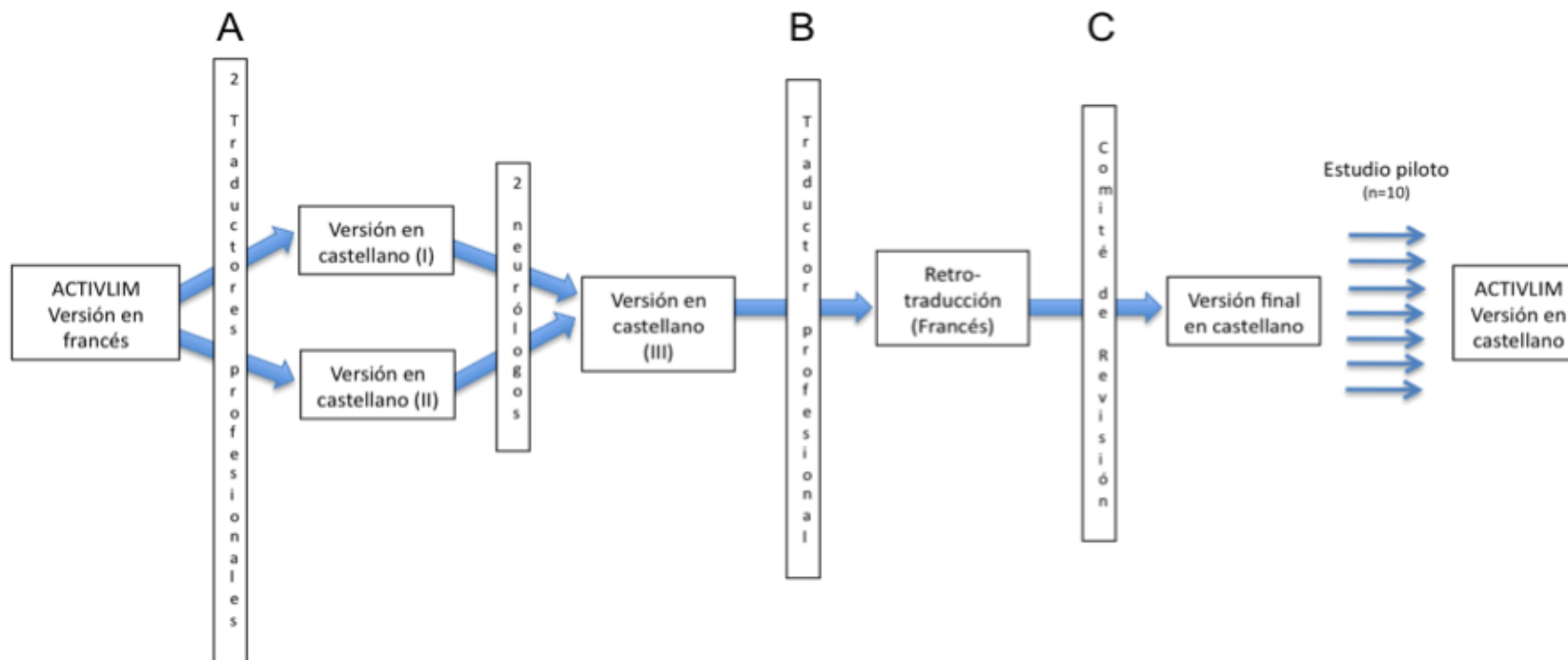


Figura 2.2. Proceso de traducción-retrotraducción.

Tabla 2.9. ACTIVLIM. Versión en castellano del ACTIVLIM para la medición de la limitación de la actividad en adultos con enfermedad neuromuscular.

	¿Cómo de difícil le resulta realizar las siguientes actividades?	Imposible	Difícil	Fácil	?
1	Sentarse en el inodoro				
2	Vestirse la mitad inferior del cuerpo				
3	Salir de la bañera				
4	Ducharse				
5	Subir escaleras				
6	Bañarse				
7	Coger una chaqueta de un perchero				
8	Caminar por el exterior en suelo llano				
9	Lavarse la cara				
10	Bajar escaleras				
11	Ponerse una camiseta				
12	Abrir una puerta				
13	Lavarse la mitad superior del cuerpo				
14	Secarse la mitad superior del cuerpo				
15	Llevar una carga pesada				
16	Entrar en un vehículo				
17	Permanecer de pie mucho tiempo (+ 10 min)				
18	Caminar más de un kilómetro				

6.2.3. Población de estudio y procedimiento

Los pacientes fueron reclutados a partir de los 353 casos de MH identificados previamente en el estudio epidemiológico, prevalentes a fecha 1 de enero de 2016, y que habían sido valorados en alguna ocasión en consultas de Neurología del SNS-O. Tras excluir aquellos sujetos que presentaban otras enfermedades que pudieran interferir en las evaluaciones, los pacientes fueron incluidos en el estudio de forma consecutiva, adaptándonos a sus posibilidades.

De un total de 168 (47,59%) pacientes, con edad ≥ 16 años, con diagnóstico de ENM, que fueron invitados a participar, 80,3% (n=135) aceptaron. Tras firmar el consentimiento informado, los pacientes fueron evaluados individualmente por un mismo neurólogo en el CHN entre Noviembre de 2016 y Junio de 2017. Las evaluaciones incluían la escala de Brooke, la escala de Vignos, la FIM, y el tiempo de Gowers. Finalmente, cada paciente completó la versión en castellano del ACTIVLIM. Los ítems del cuestionario fueron presentados de forma aleatoria (10 órdenes diferentes) para evitar un sesgo causado por la repetición sistemática de cada ítem. Para analizar la fiabilidad test-retest de la escala 64 pacientes volvieron a completar el cuestionario tres semanas después de la primera evaluación.

6.2.4. Análisis de los datos

En el estudio de evaluación de discapacidad en pacientes con MH se utilizaron estadísticos descriptivos, para resumir las características sociodemográficas de la muestra. El grado de discapacidad se valoró mediante los resultados de las escalas Brooke, Vignos, FIM, ACTIVLIM, y tiempo de Gowers para la muestra total, y se realizó una comparativa de las mismas según sexo, grupo de edad y diagnóstico mediante el test chi-cuadrado, el test de tendencias en las proporciones, el test de Mann-Withney y el test de Kruskal-Wallis, según la naturaleza de las variables para cada caso. Con los datos del tiempo de Gowers no se realizaron comparaciones, debido a que la presencia de *missings* informativos en cada grupo podría sesgar los resultados.

Para la valoración de las propiedades de la escala ACTIVLIM se estudió el porcentaje de datos perdidos para cada ítem del total de la muestra, para valorar el grado de completitud de la información. Para determinar si el rango de limitación en la actividad definido por el ACTIVLIM era el apropiado, se estimó el porcentaje de la muestra que había obtenido las puntuaciones más bajas posibles (efecto suelo) y las más altas (efecto techo), considerando <10% escaso efecto, 10-20% efecto moderado, y >20% efecto sustancial (McHorney, Ware, Lu, & Sherbourne, 1994).

La validación de la traducción al castellano del ACTIVLIM fue llevada a cabo en el marco de la teoría de respuesta al ítem (IRT por sus siglas en inglés), utilizando el modelo Rasch (Rasch, 1960; Smith, Conrad, Chang, & Piazza, 2002). Este modelo estima la dificultad del ítem y el nivel de actividad del paciente en una escala lineal común, utilizando las respuestas dadas para cada ítem en un marco probabilístico (Vandervelde et al., 2007; Tennant & Conaghan, 2007). Se evaluó el funcionamiento de las categorías de respuesta (*response category functioning* en inglés) comparando el umbral entre categorías adyacentes (0=imposible, 1=difícil, 2=fácil), los cuales deben de estar localizados en orden ascendente para todos los ítems. Los umbrales se corresponden con los niveles de actividad requeridos para tener mayor probabilidad de seleccionar una categoría que la anterior. La unidimensionalidad fue evaluada mediante el análisis de componentes principales (PCA por sus siglas en inglés) de los residuales obtenidos mediante el modelo Rasch. Se consideró como incumplimiento de la unidimensionalidad si en adición al primer factor, había otros factores con autovalores mayores a 3 (Linacre, 2009a). Además del PCA, el ajuste del modelo se evaluó mediante la estimación de los estadísticos infit y outfit considerando los valores entre 0,5 y 1,5 para ambos índices como buen ajuste (Se Hussein, Akram, Mamat, Majeed, & Ismail, 2015), y menor de 0,33 o mayor de 3 un pobre ajuste.

Para valorar la presencia de dependencia local se estimó la correlación entre los residuales de los ítems. Correlaciones >0.5 entre los residuales de ítem pueden indicar que las respuestas para un ítem puedan estar determinadas por las respuestas para otro ítem (Cole, Rabin, Smith, & Kaufman, 2004). Se identificaron todas las correlaciones >0.3 y se evaluó su relevancia clínica para decidir si quitar

un ítem de la escala o no. La fiabilidad de la escala se estimó utilizando el "índice de separación de las personas", que es la proporción de la varianza para las personas que no se debe a error aleatorio, el equivalente Rasch de Cronbach's α . Un valor ≥ 0.7 indica que la escala puede diferenciar al menos dos grupos de pacientes, y generalmente se considera aceptable (Fischer, G. H., and Scheiblechner, 1970).

Se analizó la invarianza de la jerarquización de la dificultad de cada ítem mediante la estimación del funcionamiento diferencial del ítem (DIF por sus siglas en inglés)(Wright, B.D., and Stone, n.d.). DIF ocurre cuando la probabilidad de respuesta a un ítem es sistemáticamente diferente entre grupos con igual nivel de discapacidad pero con diferencias en otras características (ej. Edad). Para analizar DIF se consideraron dos factores dicotómicos relacionados con el paciente, género (masculino o femenino) y edad (<60 y ≥ 60 años) utilizando el ítem-level Wald-test (Fischer, G. H., and Scheiblechner, 1970), e ilustrado utilizando DIF plots.

La validez de constructo externa fue testada examinando el grado de asociación entre la medida ACTIVLIM de los pacientes y el resto de escalas utilizadas: FIM (Linacre, Heinemann, Wright, Granger, & Hamilton, 1994), tiempo de Gowers (Gowers, 1895), escala de Vignos (Vignos, Spencer, & Archibald, 1963), y escala de Brooke (Brooke et al., 1981). Además, también se estudió la relación entre ACTIVLIM y características demográficas y clínicas (edad, sexo y tipo de ENM) para examinar la consistencia con la hipótesis plausible. Se hipotetizó que un adecuado IdM de limitación en la actividad debería estar fuertemente correlacionado con las puntuaciones globales para FIM, tiempo de Gowers, escalas de Vignos y Brooke. También se esperaba correlación con la edad, con la necesidad de dispositivos de ayuda para caminar, y con el tipo de ENM, considerando que aquellas ENM con mayor afectación proximal tendrían menor nivel de actividad que otros tipos de ENM, y no se esperaba relación con el sexo (Vandervelde et al., 2007). Se utilizaron los test de Mann-Whitney o Kruskal Wallis para comparar grupos según variables categóricas, y el coeficiente de correlación de Spearman para estudiar la relación con variables continuas.

Finalmente, para comprobar si los resultados eran consistentes a lo largo del tiempo se determinó la fiabilidad test-retest para una submuestra de pacientes,

quienes repitieron el cuestionario después de tres semanas. Para ello se utilizó el Coeficiente de Correlación Intraclase (ICC), y se ilustró con plots del DIF.

Todos los análisis fueron realizados en R version 3.1.0, utilizando la biblioteca eRm (Mair P and Hatzinger, 2007). Notar que los resultados de esta librería no son idénticos a los obtenidos por los programas WINSTEPS (Linacre, 2009b) o RUMM 2020 (Andrich, Lyne, Sheridan, & Luo, 2003) pero son una transformación lineal de ellos.

7. Resultados

7.1. Estudio epidemiológico de las miopatías hereditarias en Navarra

7.1.1. Recogida de datos: "casos potenciales"

A través de los diferentes SIS, utilizando los códigos seleccionados, se extrajeron un total de 2729 "casos potenciales" de MH, de los cuales 1822 (66,76%) procedían de las fuentes de información que nutren el RERNA, y 907 (33,23%) de la explotación de las fichas de la HCI de AEH de Neurología pertenecientes al SNS-O. En el siguiente diagrama (**Figura 3.1**) se muestra el número de "casos potenciales" obtenidos de cada una de las fuentes de información, en función de los códigos o descriptores utilizados para la búsqueda.

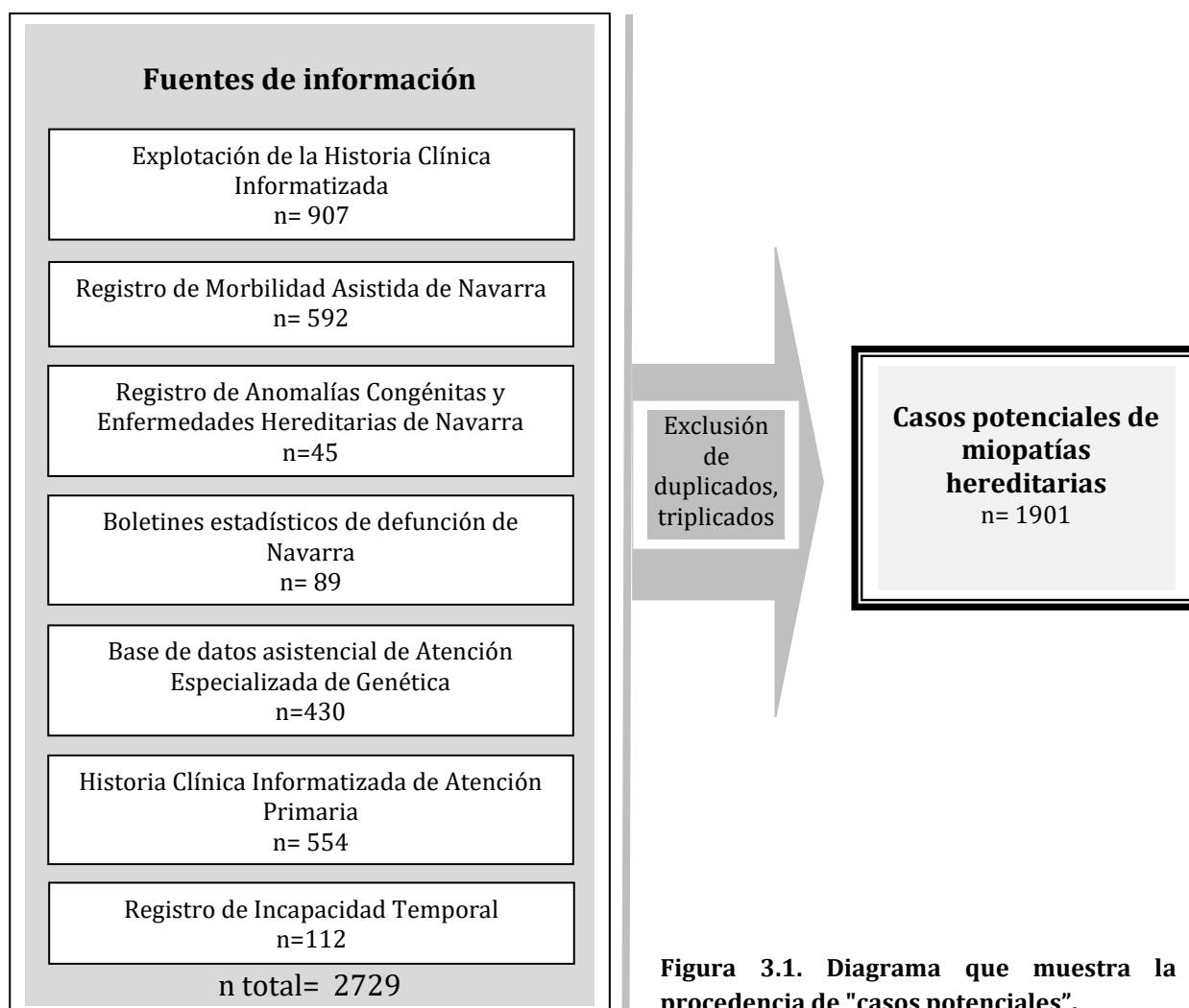


Figura 3.1. Diagrama que muestra la procedencia de "casos potenciales".

Al cruzar los 2729 datos procedentes de las diferentes fuentes de información, 828 casos (30,34%) fueron excluidos por aparecer en diferentes fuentes (duplicados, triplicados, etc.). Finalmente se revisaron las HCI de 1901 casos para verificar el diagnóstico.

Para cada caso confirmado se estableció un diagnóstico específico que fue codificado con un número Orpha (**ANEXO 2**), lo cual quedó recogido en el RERNA.

7.1.2. Caracterización de las miopatías hereditarias en Navarra durante el periodo 2000-2015

De los 1901 “casos potenciales” un total de 547 (28,77%) cumplían los criterios de inclusión. De estos, 295 (53,93%) eran hombres, y 252 (46,07%) eran mujeres, con un ratio de 1,17:1. Un 23,03% (63 hombres y 63 mujeres) fallecieron durante el periodo de estudio.

En la **Tabla 3.1** se recoge el número de casos, familias independientes afectadas, género y número de fallecidos durante el periodo transcurrido entre los años 2000-2015. El tipo de MH más común es la distrofia muscular, con 437 casos (79,89%) de un total de 547 pacientes afectados, y con un ratio de casos por familia de 1,74:1. Entre las mujeres, la proporción de distrofia muscular es del 81,75% (206/252), mientras que entre los hombres es del 78,30% (231/295), siendo la diferencia de proporciones no significativa ($p=0.319$). Dentro de las distrofias musculares, la más frecuente es la DM1 con 322 pacientes (73,68%) (pertenecientes a 161 familias), seguido por 41 DFSH (9,38%) (26 familias), 33 LGMD2 (7,55%) (27 familias) y 26 distrofinopatías (5,95%) (25 familias). De entre los 41 pacientes con DFSH, 34 (82,93%) son tipo 1 (24 familias), y 7 (17,07%) son tipo 2 (2 familias). En cuanto al grupo de LGMD2, de 33 pacientes, 19 (57,57%) son tipo 2A. El cuarto grupo de distrofia muscular más común es el de las distrofinopatías con un total de 26 casos, en el que 15 pacientes (57,69%) son DMD y 7 pacientes (26,92%) DMB, todos ellos varones; por contra, los 4 pacientes portadores de distrofinopatía (15,38%) son mujeres. De entre las mujeres con MH, la proporción de DM1 es 65,48%, mientras que en hombres es de 53,22%, con una

diferencia de proporciones significativa ($p=0,004$). Durante el periodo de estudio fallecieron el 24,26% (106 pacientes) de las distrofias musculares.

El resto de grupos de MH no supera el 10% del total de la población afectada, con un 7,49% ($n=41$) de miopatías metabólicas (pertenecientes a 40 familias), seguido por 2,01% ($n=11$) de MC (10 familias), 1,10% ($n=6$) de MM (1 familia), y 0,55% ($n=3$) de MD (3 familias). Dentro de las miopatías metabólicas, 30 (73,17%) son miopatías mitocondriales y 10 (24,39%) son glucogenosis, siendo la Enfermedad de McArdle la glucogenosis más común con 6 casos (60%). Un total de 49 pacientes (8,96%) fueron considerados afectados de MH no filiada de acuerdo al fenotipo clínico, antecedentes familiares y/o hallazgos en biopsia muscular.

Tabla 3.1. Miopatías hereditarias en Navarra durante el periodo 2000-2015. Número de casos, proporción (%), número de familias afectadas, género, prueba de significación de la diferencia de proporciones entre hombres y mujeres, y número de fallecidos.

Tipo de miopatía	Nº de casos	Proporción (%) de la población afectada (con IC95%)		Nº de familias	Hombre/Mujer	p	Fallecidos
Distrofia muscular	437	79,89	(76,33-83,04)	251	231/206	0,319	106
DM1	322	58,87	(54,70-62,91)	161	157/165	0,004	83
DFSH	41	7,49	(5,57-10,01)	26	26/15	0,210	6
DFSH1	34	6,21	(4,48-8,56)	24	23/11	0,100	6
DFSH2	7	1,28	(0,62-2,62)	2	3/4	0,579	0
LGMD2	33	6,04	(4,33-8,35)	27	18/15	0,945	5
LGMD2A	19	3,47	(2,23-5,36)	17	9/10	0,568	2
LGMD2B	1	0,18	(0,03-1,03)	1	1/0	0,539	0
LGMD2C	6	1,10	(0,50-2,37)	3	4/2	0,568	3
LGMD2D	1	0,18	(0,03-1,03)	1	0/1	0,460	0
LGMD2I	1	0,18	(0,03-1,03)	1	1/0	0,539	0
LGMD2L	5	0,91	(0,39-2,12)	4	3/2	0,813	0
DOF	5	0,91	(0,39-2,12)	4	2/3	0,567	3
DMED	5	0,91	(0,39-2,12)	4	3/2	0,813	0
DMED emerina	1	0,18	(0,03-1,03)	1	1/0	0,539	0
DMED lamina	4	0,73	(0,28-1,86)	3	2/2	0,882	0
Distrofinopatía	26	4,75	(3,26-6,87)	25	22/4	0,001	9
DMD	15	2,74	(1,67-4,47)	15	15/0	0,001	7
DMB	7	1,28	(0,62-2,62)	7	7/0	0,013	2
Portadoras	4	0,73	(0,28-1,86)	4	0/4	0,044	0
DMC	5	0,91	(0,39-2,12)	4	3/2	0,813	4
Defectos de la glicosilación	3	0,55	(0,19-1,60)	2	2/1	0,715	2
DMC no filiada	2	0,36	(0,10-1,32)	2	1/1	0,921	2
Miopatías metabólicas	41	7,49	(5,57-10,01)	40	30/21	0,968	7
Glucogenosis	10	1,83	(1,00-3,33)	10	8/2	0,105	0
GSD-II	2	0,36	(0,10-1,32)	2	2/0	0,290	0
GSD-V	6	1,10	(0,50-2,37)	6	4/2	0,569	0
No clasificadas	2	0,36	(0,10-1,32)	2	2/0	0,290	0
Depósito de lípidos	1	0,18	(0,03-1,03)	1	0/1	0,461	0
Miopatías mitocondriales	30	5,48	(3,87-7,72)	29	14/16	0,419	7
Miopatías congénitas	11	2,01	(1,13-3,56)	10	7/4	0,538	2
Central Core	2	0,36	(0,10-1,32)	2	2/0	0,290	0
Depósito de miosina	3	0,55	(0,19-1,60)	2	3/0	0,156	0
Nemalínicas	3	0,55	(0,19-1,60)	3	0/3	0,097	2
Desproporción del tipo de fibras	3	0,55	(0,19-1,60)	3	2/1	0,715	0
Miopatía distal	3	0,55	(0,19-1,60)	3	2/1	0,715	0
Miopatía miofibrilar: ZASP	6	1,10	(0,50-2,37)	1	5/1	0,173	1
Miopatías no filiadas	49	8,96	(6,84-11,65)	47	28/21	0,642	10
Total	547	100	(99,30-100)	364	295/252		126

7.1.2.a. Caracterización del tipo de confirmación diagnóstica

De un total de 547 diagnósticos de MH, el 83,21 % (n=337) fueron confirmados genéticamente. En 9 de estos diagnósticos había constancia en la HCI de confirmación genética, pero no fue posible obtener datos del defecto molecular subyacente (5 casos de DMD, 2 de DMB, 1 portadora de distrofinopatía, 1 de GSD-V, y 3 miopatías mitocondriales).

En el 21,21% (n=116) de las MH existía una mutación patogénica confirmada en el árbol genealógico del paciente junto con un fenotipo clínico compatible, en el 8,41% (n=46) los hallazgos de la biopsia muscular contribuyeron en la confirmación diagnóstica, y en el 0,55% (n=3) se consideró fundamental el patrón de afectación muscular en RM (**Tabla 3.2**).

Tabla 3.2. Tipo de confirmación diagnóstica de los casos de miopatía hereditaria en Navarra durante el periodo 2000-2015.

Tipo de miopatía	Tipo de diagnóstico	Nº casos
DM1	Confirmación genética	225
	Fenotipo + árbol genealógico	97
DFSH	Confirmación genética	32
	Fenotipo + árbol genealógico	9
LGMD2	Confirmación genética	27
	Fenotipo + árbol genealógico	4
LGMD2C	Fenotipo + biopsia muscular	2
DOF	Confirmación genética	5
DMED	Confirmación genética	5
Distrofinopatía		
DMD	Confirmación genética	13
	Fenotipo + biopsia muscular	2
DMB	Confirmación genética	7
Portadoras	Confirmación genética	2
	Fenotipo + árbol genealógico	1
	Fenotipo + biopsia muscular	1

Tabla 3.2. Continuación

Tipo de miopatía	Método diagnóstico	Nº casos
DMC		
Distroglicanopatías	Confirmación genética	1
	Fenotipo + árbol genealógico	1
	Fenotipo + biopsia muscular	1
DMC no filiadas	Fenotipo + biopsia muscular	2
Miopatías metabólicas		
GSD-II	Confirmación genética	2
GSD-V	Confirmación genética	4
	Fenotipo + biopsia	2
Glucogenosis no clasificadas	Fenotipo + biopsia	2
Enfermedad por depósito de lípidos	Confirmación genética	1
Miopatías mitocondriales	Confirmación genética	5
	Fenotipo + biopsia	25
MC		
Central Core	Fenotipo + biopsia muscular	2
Depósito de miosina	Confirmación genética	2
	Fenotipo + biopsia muscular	1
Nemalínica	Confirmación genética	1
	Fenotipo + biopsia muscular	2
Desproporción de tipos de fibras	Fenotipo + biopsia muscular	3
MM (ZASP)	Confirmación genética	4
	Fenotipo + árbol genealógico	2
MD	Fenotipo + RM muscular	3

7.1.2.b. Caracterización molecular de las miopatías hereditarias identificadas

En 329 (60,15%) casos de los 547 diagnósticos de MH fue posible conocer el defecto molecular en el que se había basado la confirmación genética. En la **Tabla 3.3** se muestra el defecto molecular identificado en cada uno de los casos de distrofinopatía confirmado genéticamente. Con respecto al resto de MH, en la **Tabla 3.4** se recoge el defecto molecular junto con el número de casos y el número de familias independientes en los que se identificaron dichos cambios.

Dentro del grupo de las MH no filiadas se incluyeron 2 pacientes con fenotipo de debilidad y atrofia muscular progresivas portadores en heterocigosis de la mutación c.2362_2363delinsAG/TCATCT en el gen CAPN3, y un paciente con clínica de intolerancia al ejercicio y portador de la mutación c.1094C>T en el gen PYGM en heterocigosis.

Tabla 3.3. Tipo de mutación identificada en cada una de las distrofinopatías confirmadas genéticamente.

Nº caso	Tipo de distrofinopatía	Gen	Tipo de mutación	Posición
1	DMD	DMD	Delección	Exones 44-55
2	DMD	DMD	Delección	Exones 18-28
3	DMD	DMD	Duplicación	Exones 18-48
4	DMD	DMD	Delección	Exones 49 y 50
5	DMD	DMD	Delección	Exones 45-53
6	DMD	DMD	Delección	Exones 45-49
7	DMD	DMD	Duplicación	Exón 3
8	DMD	DMD	SNV	c.353G>A
9	DMB	DMD	Delección	Exón 52
10	DMB	DMD	Delección	Intrón 49
11	DMB	DMD	Delección	Exones 3-7
12	DMB	DMD	Delección	Exones 45-55
13	DMB	DMD	Duplicación	Exón 2
14	Portadora	DMD	Delección	Exón 45

Tabla 3.4. Defecto molecular subyacente de cada una de las miopatías hereditarias confirmadas genéticamente.

Tipo de miopatía	Gen	Tipo de mutación	Cambio de base	Posición	Estado	Nº de casos	Nº de familias
Distrofia muscular							
DM1	DMPK	Expansión CTG (>40)		3'-UTR		225	116
DFSH1	DUX	Deleción D4Z4				25	21
DFSH2	SMCHD1	SNV	c.5602C>T	Exón 45	Het	6	1
	SMCHD1	SNV	c.2329A>T	Exón 18	Het	1	1
LGMD2A	CAPN3	Variante <i>frameshift</i>	c.2362_2363delinsAG/TCATCT	Exón 22	Hom	16	15
	CAPN3	SNV	G222R	Exón 5	Het	1	1
	CAPN3	Variante <i>frameshift</i>	c.2362_2363delinsAG/TCATCT	Exón 22	Het		
LGMD2B	DYSF	SNV	c.895G>A	Exón 9	Hom	1	1
LGMD2C	SGCG	SNV	c.848G>A	Exón 8	Hom	2	2
LGMD2D	SGCA	SNV	c.293G>A	Exón 3	Hom	1	1
LGMD2I	FKRP	SNV	c.826C>A	Exón 4	Hom	1	1
LGMD2L	ANO5	Variante <i>frameshift</i>	c.1627dupA	Exón 15	Hom	1	1
	ANO5	Variante <i>frameshift</i>	c.191dupA	Exón 5	Hom	2	1
	ANO5	Variante <i>frameshift</i>	c.191dupA	Exón 5	Het	1	1
	ANO5	SNV	c.1664G>T	Exón 16	Het		
	ANO5	SNV	c.172C>T	Exón 4	Het	1	1
	ANO5	Variante <i>splice</i>	c.1119+1G>T	Intrón 12	Het		
OPMD	PABPN1	Expansión GCN (>10)		Exón 1		5	4
DMED-X	EMD	Deleción completa				1	1
DMED-AD	LMNA	SNV	c.1130G>A	Exón 6	Het	2	1
	LMNA	SNV	c.215G>T	Exón 1	Het	1	1
	LMNA	SNV	c.65C>A	Exón 1	Het	1	1
DMC-Distroglicanopatía	GMPPB	SNV	c.553C>T	Exón 5	Hom	1	1

Tabla 3.4. Continuación

Tipo de miopatía	Gen	Tipo de mutación	Cambio de base	Posición	Estado	Nº de casos	Nº de familias
Miopatías metabólicas							
GSD-II	GAA	Variante intrónica	c.-32-13T>G	Intrón 1	Het	1	1
	GAA	SNV	c.1933G>T	Exón 14	Het		
	GAA	Variante intrónica	c.-32-13T>G	Intrón 1	Het	1	1
	GAA	SNV	c.1724A>G	Exón 12	Het		
GSD-V	PYGM	Stop gained	c.148C>T	Exón 1	Hom	1	1
	PYGM	Stop gained	c.148C>T	Exón 1	Het	1	1
	PYGM	SNV	c.1468C>T	Exón 12	Het		
Enfermedad por depósito de lípidos	CPT2	SNV	c.359A>G	Exón 4	Het	1	1
		SNV	c.1547T>C	Exón 4	Het		
Miopatía mitocondrial							
MELAS-MERFF overlap	ADNmt	SNV	C3256T			2	2
MELAS	ADNmt	SNV	A3243G			1	1
NARP	ADNmt	SNV	T9032C			2	1
Miopatías congénitas							
Miosina	MYH-7	SNV	c.5533C>T	Exón 37	Het	1	1
	MYH-7	SNV	c.1314G>A	Exón 14	Het	1	1
Nemalínica	ACTA1	SNV	c.808G>C	Exón 5	Het	1	1
Miopatía miofibrilar							
Zaspopatía	LDB3	SNV	c.494C>T	Exón 5	Het	4	1

Hom= Homocigoto; Het= Heterocigoto; ADNmt= DNA mitocondrial; SNV= Variante de un solo nucleótido; Stop gained= mutación sin sentido

7.1.3. Prevalencia estimada de miopatías hereditarias en Navarra

A fecha 1 de enero de 2016, residían en Navarra 405 pacientes con MH (227 hombres y 178 mujeres), con una PR de 63,22/100.000 (IC 95% 57,35-69,68). En la **Tabla 3.5** se representan los datos de PR por subtipo de MH, y PR de MH según género.

Dentro del grupo de las distrofias musculares (n=316), la DM1 representa el grupo más común con una PR de 35,90/100.000 (IC 95% 31,55-40,85), seguida de la DFSH (PR 5,15/100.000 con IC 95% de 3,67-7,23) y de la LGMD2 (PR 4,21/100.000 con IC 95% 0,90-6,13). De los 27 casos de LGMD 16 son LGMD2A, lo que supone una PR de 2,50/100.000 (IC 95% 1,54-4,05). Un total de 15 distrofias musculares eran distrofinopatías, con una PR de 2,34/100.000 (IC 95% 1,42-3,86).

La PR de las miopatías metabólicas es de 5,31/100.000 habitantes (IC 95% 3,80-7,42). De un total de 34 pacientes con este tipo de MH, 23 eran miopatías mitocondriales, 10 glucogenosis, y una enfermedad por depósito de lípidos. Los 8 casos de MC suponían una PR de 1,25/100.000 (IC 95% 0,63-2,46), los tres de MD una PR de 0,47/100.000 (IC 95% 0,16-1,38) y los 5 de MM una PR de 0,78/100.000 (IC 95% 0,33-1,83). Del total de 413 pacientes con MH, 39 fueron incluidos en el grupo de miopatías no filiadas, con un PR de 6,09/100.000 (IC 95% 4,45-8,32).

La PR en hombres es mayor que en mujeres en los grupos de DMD, DMB y de miopatías congénitas, con diferencias significativas ($p < 0,05$).

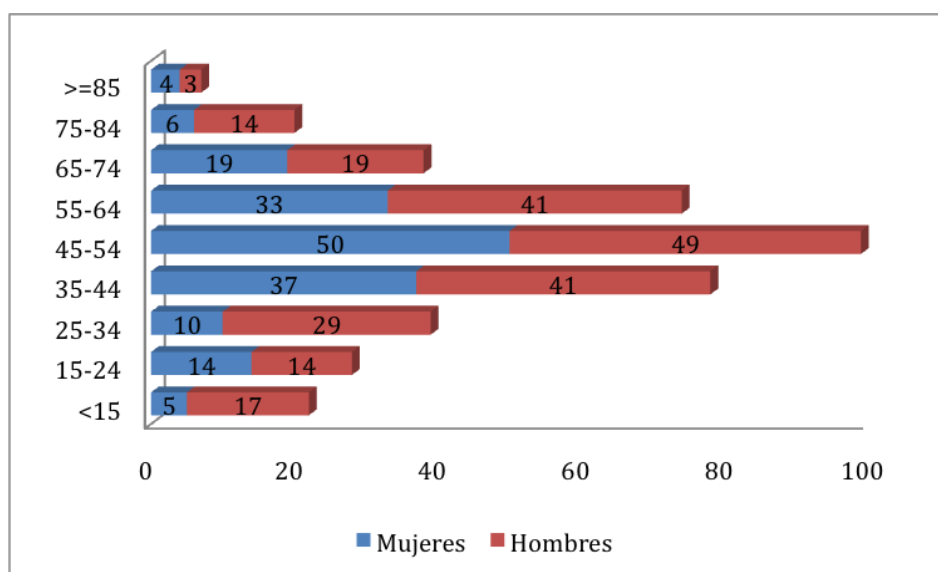
Las edades medias para cada tipo de MH varían entre 8,33, con una desviación típica (SD) de 4,80, y 65,67 (SD17,78), siendo la más baja la de DMD y la más elevada la correspondiente a la MD.

Tabla 3.5. Miopatías hereditarias en Navarra a fecha 1 de enero de 2016. Número de casos, proporción, prevalencia con IC al 95%, prevalencia según sexo, prueba de significación de la diferencia de proporciones entre hombres y mujeres, y edad media con desviación estándar.

Tipo de miopatía	Nº de casos	PRx10-5 (con IC95%)	PR hombres	PR mujeres	p	Edad media (Sd)
Distrofia muscular	316	49,32 (44,18-55,07)	53,80	44,92	0,11	46,40 (17,05)
DM1	230	35,90 (31,55-40,85)	36,18	35,63	0,906	47,06 (15,39)
DFSH	33	5,15 (3,67-7,23)	6,92	3,41	0,052	55,51 (14,44)
DFSH1	27	4,21 (2,90-6,13)	5,98	2,48	0,32	58,15 (13,06)
DFSH2	6	0,94 (0,43-2,04)	0,94	0,93	0,985	43,67 (15,54)
LGMD2	27	4,21 (0,90-6,13)	5,03	3,41	0,325	45,04 (17,67)
LGMD2A	16	2,50 (1,54-4,05)	2,52	2,48	0,975	43,81 (14,63)
LGMD2B	1	0,16 (0,03-0,88)	0,31	0,00	0,496	56 (-)
LGMD2C	3	0,47 (0,16-1,38)	0,94	0,00	0,122	21,33 (24,45)
LGMD2D	1	0,16 (0,03-0,88)	0,00	0,31	0,503	46 (-)
LGMD2I	1	0,16 (0,03-0,88)	0,31	0,00	0,496	53 (-)
LGMD2L	5	0,78 (0,33-1,83)	0,94	0,62	0,675	59,20 (16,51)
DOF	2	0,31 (0,08-1,14)	0,63	0,00	0,246	72 (15,56)
DMED	5	0,78 (0,33-1,83)	0,94	0,62	0,675	41,80 (19,32)
DMED emerina	1	0,16 (0,03-0,88)	0,31	0,00	0,496	19 (-)
DMED lamina	4	0,62 (0,24-1,60)	0,63	0,62	0,988	47,5 (16,76)
Distrofinopatía	15	2,34 (1,42-3,86)	3,46	1,24	0,072	25,67 (19,89)
DMD	6	0,94 (0,43-2,04)	1,89	0,00	0,015	8,33 (4,80)
DMB	5	0,78 (0,33-1,83)	1,57	0,00	0,03	31,2 (21,18)
Portadoras	4	0,62 (0,24-1,60)	0,00	1,24	0,064	44,75 (8,54)
DMC	4	0,62 (0,24-1,60)	0,63	0,62	0,988	13,25 (6,34)
Defectos de la glicosilación	3	0,47 (0,16-1,38)	0,63	0,31	0,616	10,67 (4,51)
DMC no filiada	1	0,16 (0,03-0,88)	0,00	0,31	0,503	21 (-)
Miopatías metabólicas	34	5,31 (3,80-7,42)	6,61	4,03	0,161	51,91 (20,53)
Glucogenosis	10	1,56 (0,85-2,87)	2,52	0,62	0,062	49,10 (16,80)
GSD-II	2	0,31 (0,08-1,14)	0,63	0,00	0,246	43 (12,73)
GSD-V	6	0,94 (0,43-2,04)	1,26	0,62	0,442	5,15 (20,83)
No filiada	2	0,31 (0,08-1,14)	0,63	0,00	0,246	48 (9,90)
Depósito de lípidos	1	0,16 (0,03-0,88)	0,00	0,31	0,503	14 (-)
Miopatías mitocondriales	23	3,59 (2,39-5,39)	4,09	3,10	0,517	54,78 (20,95)
Miopatías congénitas	8	1,25 (0,63-2,46)	2,20	0,31	0,037	36,12 (14,20)
Central Core	2	0,31 (0,08-1,14)	0,63	0,00	0,246	22,50 (24,75)
Depósito de miosina	3	0,47 (0,16-1,38)	0,94	0,00	0,122	44,67 (9,07)
Desproporción del tipo de fibras	3	0,47 (0,16-1,38)	0,63	0,31	0,616	36,67 (4,62)
Miopatía distal	3	0,47 (0,16-1,38)	0,63	0,31	0,616	65,67 (17,78)
Miopatías miofibrilares:						
ZASP	5	0,78 (0,33-1,83)	1,26	0,31	0,212	63,40 (4,88)
Miopatías no filiadas	39	6,09 (4,45-8,32)	6,92	5,27	0,402	59,92 (21,86)
Total	405	63,22 (57,35-69,68)	71,42	55,14	0,009	47,35 (17,96)

El rango de edad de la muestra se encontraba entre 1 y 89 años, con una edad media de 47,35 años (SD 17,96). La media de edad en los hombres fue 46,19 años (SD 19,07) y 48,84 años en las mujeres (SD 16,37), y el 42,72% (n=173) de los pacientes se encontraba en el rango de edad comprendido entre los 45 y los 65 años. En el **Figura 3.2.** se representa el número de casos de MH prevalentes a fecha 1 de enero de 2016, agrupados por sexo y edad.

Figura 3.2. Número de casos de miopatías hereditarias en Navarra a 1 de enero de 2016 según grupos de edad y género.



También se obtuvieron los datos de PR según sexo y grupos de edad a fecha 1 de enero de 2016 (**Tabla 3.6**). El valor máximo de PR estimada de MH lo encontramos en el rango de edad de 45-54 años, con una PR de 100,46/100.000 (IC 95% 82,5-122,3), seguido por los grupos de edad de 55-64 años (PR 95,37/100.000) y de 35-44 años (PR 74,02/100.000). La PR en varones es mayor que en mujeres en los grupos de edad de menores de 15 años y de edad entre 25 y 34 años, con diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 3.6. Prevalencia de las miopatías hereditarias en Navarra a 1 de enero de 2016 según grupos de edad y género.

Grupos de edad	PR/100.000 (con IC 95%)	PR/100.000 (con IC 95%) según género		
		Mujeres	Hombres	p
<15	21,87 (14,44-33,11)	10,20 (4,36-23,87)	32,97 (20,59-52,80)	0,007
15-24	45,06 (31,18-65,12)	46,14 (27,49-77,43)	44,03 (26,23-73,90)	0,902
25-34	53,08 (38,83-72,54)	27,41 (14,89-50,45)	79,39 (54,59-112,6)	0,002
35-44	74,02 (59,32-92,37)	72,49 (52,6-99,89)	75,47 (55,64-102,40)	0,469
45-54	100,46 (82,53-122,30)	103,74 (78,7-136,7)	97,32 (73,63-128,60)	0,907
55-64	95,37 (75,98-119,70)	85,27 (60,73-119,7)	105,42 (77,72-143,00)	0,344
65-74	62,70 (45,69-86,05)	60,71 (38,87-94,8)	64,84 (41,52-101,3)	0,84
75-84	58,85 (31,63-75,44)	25,71 (11,78-56,08)	79,53 (47,38-133,50)	0,25
>=85	32,74 (15,86-67,56)	27,85 (10,83-71,59)	42,73 (14,53-125,60)	0,208
	63,22 (57,35-69,68)	55,14 (47,62-63,86)	71,42 (62,72-81,33)	0,023

7.1.4. Distribución geográfica

7.1.4.a. "Zonificación Navarra 2000"

De los 405 casos de MH prevalentes en Navarra a fecha 1 de enero de 2016, el 53,33% (216 casos) residía en la zona de Pamplona, el 14,81% (60 casos) en la zona de Tudela, el 9,62% (39 casos) en Tierra Estella, el 9,38% (38 casos) en la zona Noroeste, el 6,17% (25 casos) en Navarra Media Oriental, el 4,94% (20 casos) en Ribera Alta, y el 1,73% (7 casos) en Pirineo.

En la **Tabla 3.7** se representa la PR de MH según las distribución territorial "Navarra 2000". Tierra Estella es el área con mayor PR de MH (PR 105,25/100.000), con diferencias significativas respecto a la PR del resto de comarcas, excepto con el área Navarra Media Oriental.

Tabla 3.7. Distribución geográfica de las miopatías hereditarias en Navarra. Número de casos y prevalencia según la distribución territorial "Navarra 2000".

ÁREA 2000	Número de casos	Población	PR/100.000 (IC 95%)
Navarra Media Oriental	25	31.534	79,28 (53,71-117)
Noroeste	38	56.192	67,62 (49,28-92,80)
Pamplona	216	356.973	60,51 (52,96-69,13)
Pirineo	7	14.963	46,78 (22,66-96,54)
Ribera Alta	20	56.976	35,10 (22,73-54,22)
Tierra Estella	39	37.054	105,25 (77,01-143,80)
Tudela	60	86.955	69,00 (53,62-88,80)
Total general	405	640.647	63,22 (57,35-69,68)

En el área de Pamplona residen el 56,25% (n=9) de las LGMD2A, el 54,85% (n=130) de las DM1, y el 51,85% (n=14) de las DFSH.

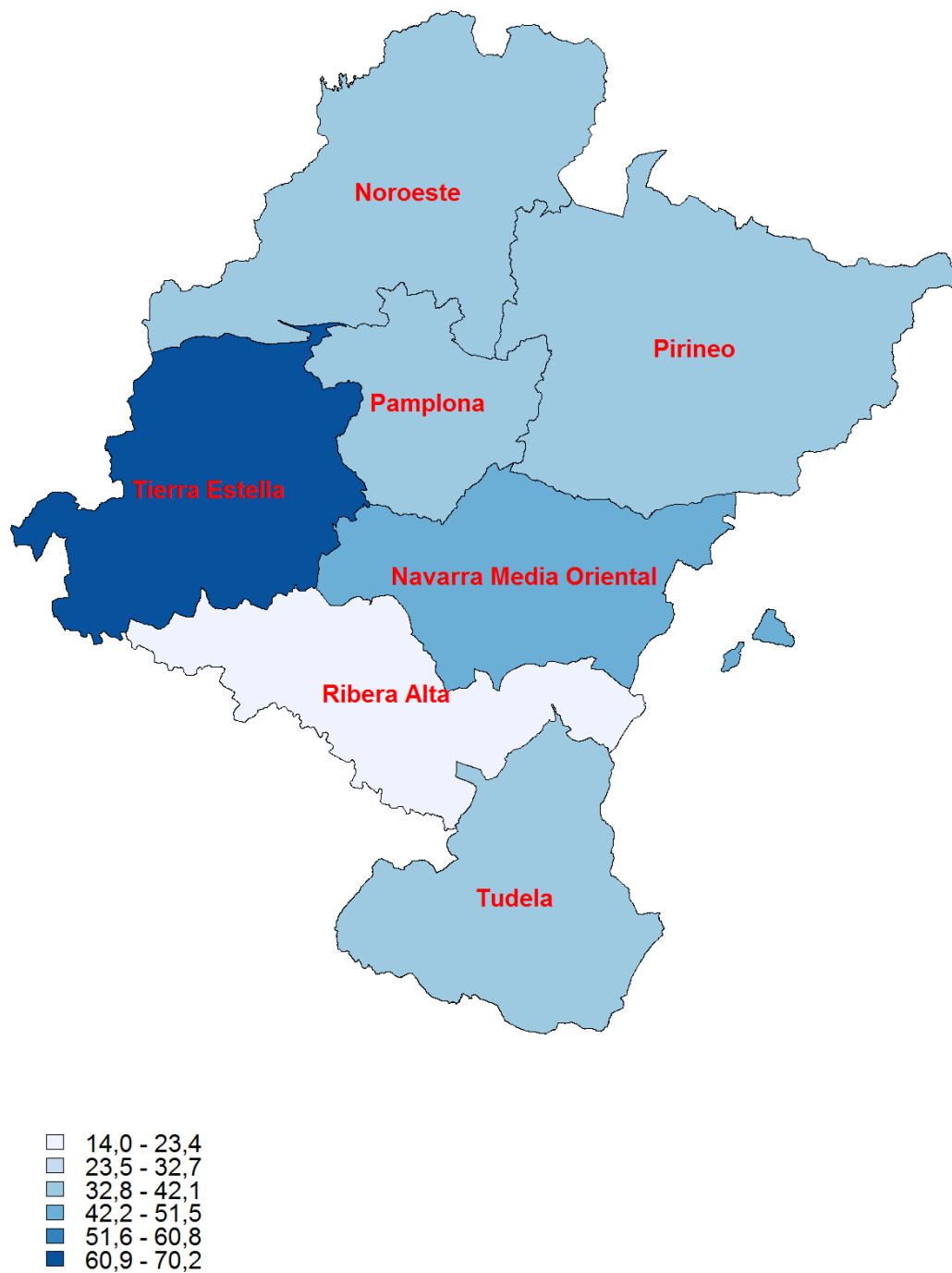
En la **Tabla 3.8** se muestra el número de casos de cada subtipo de MH residentes en cada una de las 7 zonas geográficas a fecha 1 de enero de 2016. Pamplona y Tudela son las dos comarcas donde se concentra una mayor variabilidad de tipos de MH. En el área de Pamplona residen el 56,25% (n=9) de las LGMD2A, el 54,85% (n=130) de las DM1, y el 51,85% (n=14) de las DFSH. En Tierra Estella, el área con mayor PR de MH en Navarra, el 67,5% (n=27) de los pacientes afectados son DM1. La DM1 es la MH más prevalente en todas las comarcas de Navarra (**Figura 3.3**).

Tabla 3.8. Distribución geográfica de subtipos de miopatía hereditaria en Navarra. Número de casos según la distribución territorial "Navarra 2000".

Tipo de MH	Navarra Media Oriental	Noroeste	Pamplona	Pirineo	Ribera Alta	Tierra Estella	Tudela
LGMD2	<3	3	15		4		4
DFSH	<3	8	15		<3		7
DM1	16	19	124	6	8	26	31
DMC			3				<3
DOF	<3		<3				
Distrofinopatías	<3	<3	7		<3		4
DMED	<3	<3	3				
MC			6			<3	<3
MD			3				
MMetabólicas		<3	20		3	4	6
MM		<3	<3				3
Miopatía no filiada	3	3	18	<3	3	8	3
Total	25	38	216	7	20	39	60

<3= menos de 3 casos

Figura 3.3. Mapa de Navarra. Representación gráfica de la prevalencia/100.000 de distrofia muscular de Steinert según las diferentes comarcas de la zonificación "Navarra 2000", a 1 de enero de 2016.



7.1.4.b. "Zonificación Sanitaria de Navarra"

De las tres áreas de Salud de Navarra, la PR de MH en el área de Salud de Estella era la más elevada con 76,71/100.000 habitantes (IC 95% 57,87-101,7), seguida por el área de Salud de Tudela (PR 66,20/100.000 con IC 95% 51,76-84,69), y por el área de Salud de Pamplona (PR 60,88 con IC 95% 54,31-68,25). No existen diferencias significativas entre la PR de MH en cada una de las diferentes áreas de Salud.

En el área de Salud de Estella los pacientes quedaban distribuidos en 7 ZBS, siendo las ZBS de Estella (PR 158,78 con IC 95% 109,20-230,90) y de Ancín-Améscoa (PR 140,45 con IC 95% 64,39-306,10) las de mayor PR. Existen diferencias significativas entre la PR de la ZBS de Estella con respecto a ZBS de Lodosa, Los Arcos, San Adrián, Viana y Villatuerta.

En el área de Salud de Pamplona existe gran variabilidad de la PR estimada entre las diferentes ZBS. La PR más elevada se encuentra en la ZBS Auritz/Burguete con 170,43/100.000 (IC 95% 66,30-437,40), seguida por Etxarri-Aranatz (PR 135,28 con IC 95% 71,19-256,90), Tafalla (PR 135,26/100.000 con IC 95% 84,48-216,50), y San Jorge 112,72/100.000 (IC 95% 65,89-192,80). La Rochapea es la ZBS donde se concentra el mayor número de pacientes afectos de MH (n=25), con una PR de 99,71/100.000 (IC 95% 67,55-147,20).

Los datos de PR en el área de Salud de Tudela son más homogéneos entre las diferentes ZBS, siendo la PR más elevada la de Cintruénigo (PR 81,84/100.000 con IC 95% 41,48-161,40) y la más baja la de Cascante (PR 34,51 con IC 95% 13,42-88,69).

En la **Figura 3.4** se representa gráficamente la PR de MH en Navarra a 1 de enero de 2016, y la **Tabla 3.9** recoge el número de casos y PR de MH según las ZBS de Navarra a 1 de enero de 2016.

Figura 3.4.a. Mapa de Navarra. Representación gráfica de la prevalencia/100.000 de miopatía hereditaria según las diferentes Zonas Básicas de Salud, a 1 de enero de 2016.

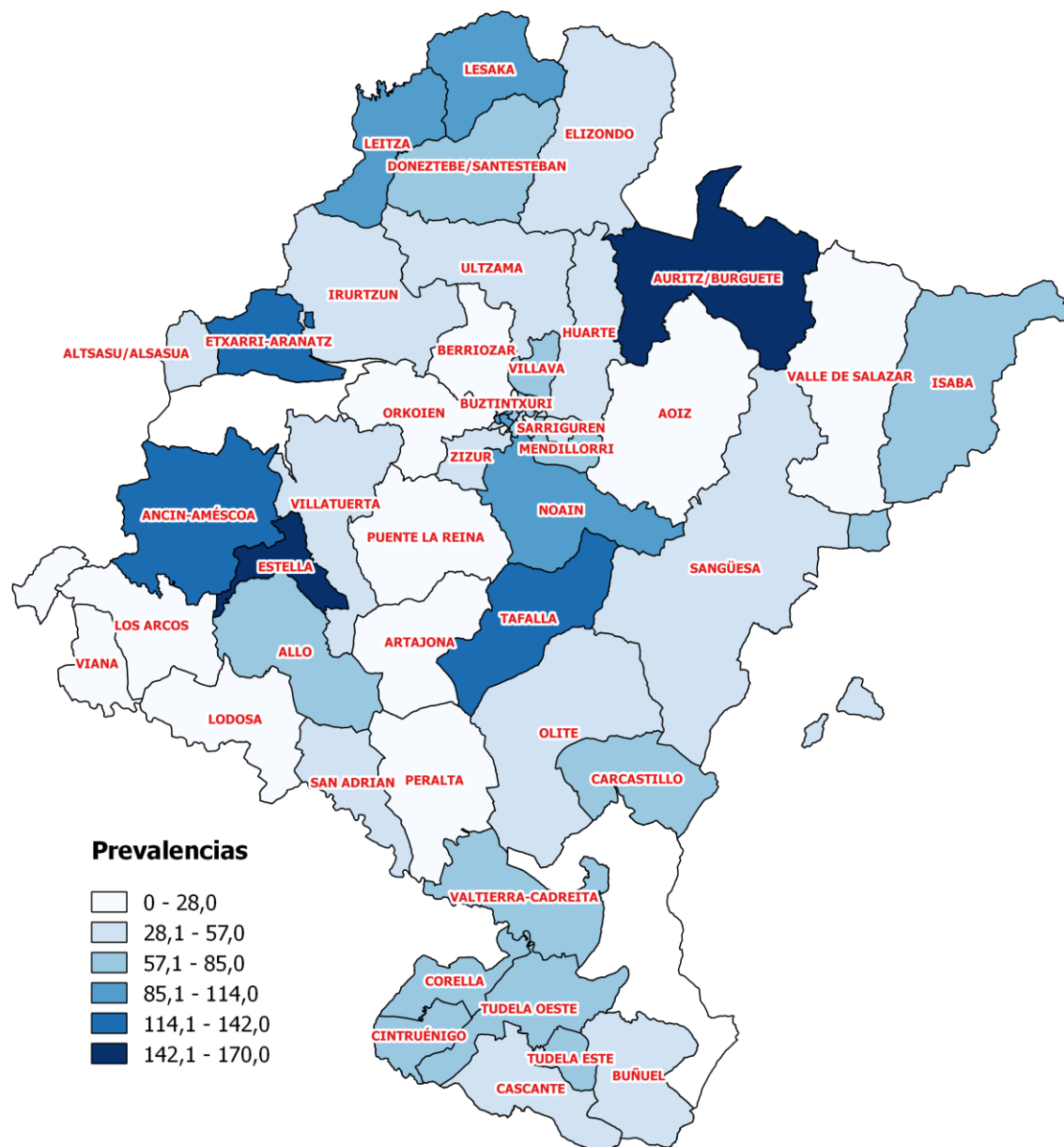


Figura 3.4.b. Mapa de la Cuenca de Pamplona. Representación gráfica de la prevalencia/100.000 de miopatía hereditaria según las diferentes Zonas Básicas de Salud, a 1 de enero de 2016.

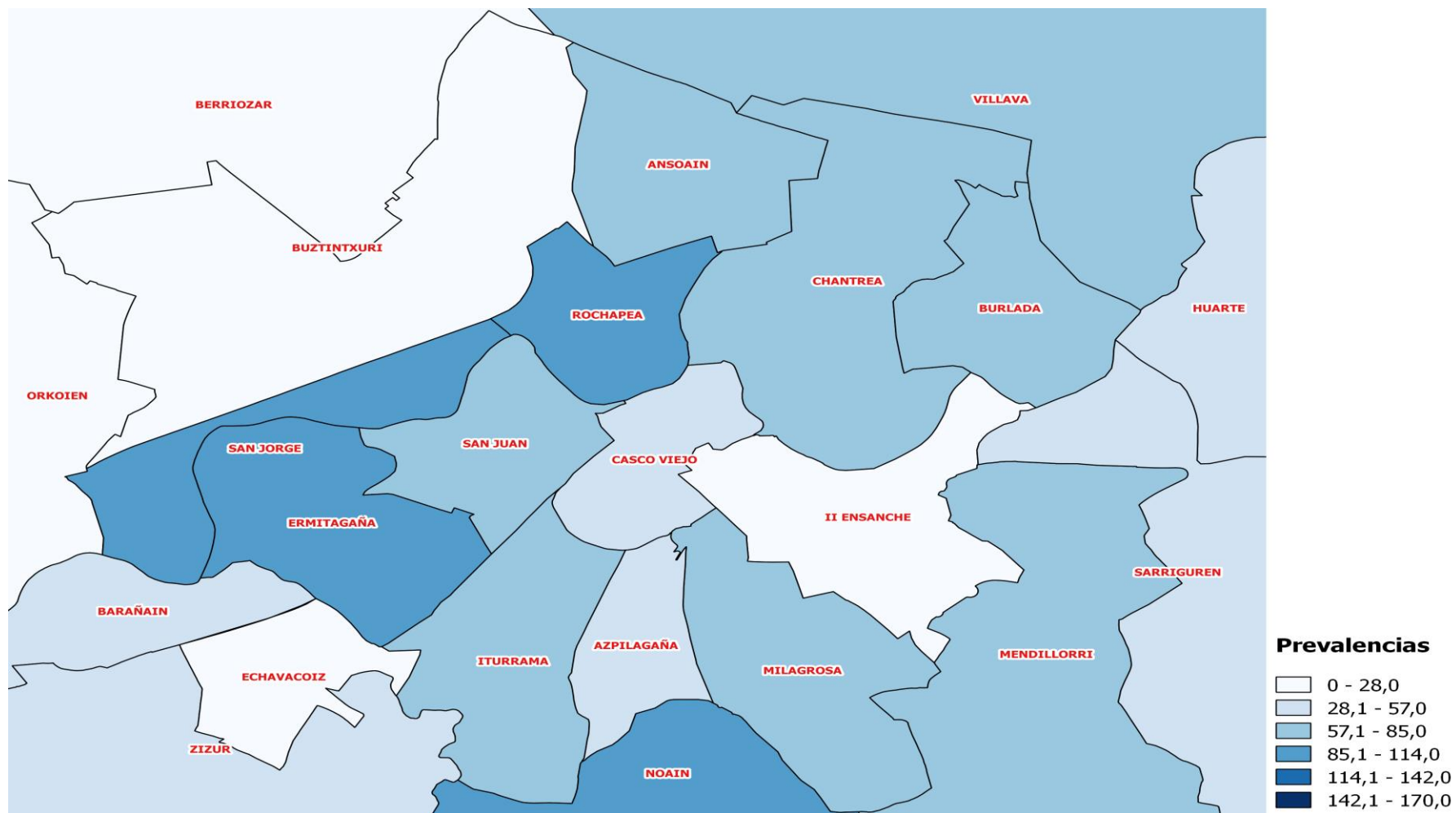


Tabla 3.9. Distribución de las miopatías hereditarias según la Zonificación Sanitaria de Navarra. Número de casos y prevalencia según área de Salud y Zona Básica de Salud.

Área de Salud	ZBS	Nº casos	Población	PR/100.000
Estella		48	62572	76,71
	ALLO	<5	4746	63,21
	ANCIN-AMÉSCOA	6	4272	140,45
	ESTELLA	27	17005	158,78
	LODOSA	<5	11080	27,08
	LOS ARCOS	0	2275	0,00
	SAN ADRIAN	6	13864	43,28
	VIANA	<5	4551	21,97
Tudela	VILLATUERTA	<5	4779	41,85
		63	95159	66,20
	BUÑUEL	7	13019	53,77
	CASCANTE	<5	11592	34,51
	CINTRUÉNIGO	8	9775	81,84
	CORELLA	9	11735	76,69
	TUDELA ESTE	18	22624	79,56
	TUDELA OESTE	9	13519	66,57
Pamplona	VALTIERRA-CADREITA	8	12895	62,04
		294	482916	60,88
	ALTSASU/ALSASUA	5	9347	53,49
	ANSOAIN	8	10817	73,96
	AOIZ	<5	4360	22,94
	ARTAJONA	0	5212	0,00
	AURITZ/BURGUETE	<5	2347	170,43
	AZPILAGAÑA	6	13977	42,93
	BARAÑAIN	8	20325	39,36
	BERRIOZAR	<5	14059	21,34
	BURLADA	13	18338	70,89
	BUZTINTXURI	<5	12422	24,15
	CARCASTILLO	<5	4713	63,65
	CASCO VIEJO	5	14624	34,19
	CHANTREA	14	19479	71,87
	DONEZTEBE/SANTESTEBAN	<5	5455	73,33
	ECHAVACOIZ	<5	5126	19,51
	ELIZONDO	<5	8355	47,88
	ERMITAGAÑA	14	15358	91,16
	ETXARRI-ARANATZ	9	6653	135,28
	HUARTE	6	14916	40,23
	II ENSANCHE	5	18962	26,37
	IRURTZUN	<5	8134	36,88
	ISABA	<5	1365	73,26
	ITURRAMA	11	16075	68,43
	LEITZA	<5	3949	101,29
	LESAKA	8	8539	93,69
	MENDILLORRI	13	20879	62,26

Tabla 3.9. Continuación

Área de Salud	ZBS	Nº casos	Población	PR/100.000
Pamplona	MILAGROSA	11	14754	74,56
	NOAIN	16	15792	101,32
	OLITE	<5	8605	46,48
	ORKOIEN	<5	7778	25,71
	PERALTA	<5	13454	22,30
	PUENTE LA REINA	<5	7665	26,09
	ROCHAPEA	25	25072	99,71
	SAN JORGE	13	11533	112,72
	SAN JUAN	14	21457	65,25
	SANGÜESA	<5	10033	39,87
	SARRIGUREN	8	14615	54,74
	TAFALLA	17	12568	135,26
	ULTZAMA	<5	3431	29,15
	VALLE DE SALAZAR	0	1596	0,00
	VILLAVA	8	12404	64,50
	ZIZUR	10	18373	54,43

<5= menos de 5 casos

7.1.5. Valoración en consulta monográfica de enfermedades neuromusculares

En la **Tabla 3.10** se recoge el número de casos valorados en consulta específica de ENM según el tipo de miopatía. El total de casos de DMC, DOF, DMED, MD y MM habían pasado por la consulta específica de patología neuromuscular; en cambio, el 46,95% (n=108) de las DM1 y el 47% (n=16) de las miopatías metabólicas nunca habían sido valoradas en esta consulta. De estos casos no valorados en consulta específica de ENM, el 66,67% de las DM1 (n=72) y el 93,75% de las miopatías metabólicas (n=15) acudían a consultas de Neurología general.

Tabla 3.10. Miopatías hereditarias valoradas en consulta monográfica de enfermedades neuromusculares. Número de casos de cada subtipo de miopatía hereditaria y proporción.

Diagnóstico	Total general	Si valorados
LGMD2	27	24 (88,89%)
DFSH	33	25 (75,76%)
DM1	230	122 (53%)
DMC	4	4 (100%)
DOF	2	2 (100%)
Distrofinopatía	15	11 (73,33%)
DMED	5	5 (100%)
MC	8	7 (87,5%)
MD	3	3 (100%)
Miopatía metabólica	34	18 (52,94%)
MM	5	5 (100%)
Miopatía no filiada	39	34 (87,18%)

7.2. Estudio de discapacidad, y validación de la traducción y adaptación transcultural al castellano de un Instrumento de Medición de Salud

7.2.1. Características demográficas y clínicas de la muestra

Un total de 135 pacientes con diagnóstico de ENM y con edad ≥ 16 años, identificados a partir del estudio epidemiológico de MH recogido en el presente trabajo, aceptaron participar en el estudio de validación del ACTIVLIM. En la **Tabla 3.11** se presentan las características demográficas y clínicas de los pacientes. Más de la mitad (55%) eran hombres, el 56% eran menores de 50 años, el 56% estaban casados o con pareja, y una mayoría (51%) tenían estudios superiores. Más de la mitad estaban diagnosticados de DM1 (54,9%), el 51,8% habían presentado el primer síntoma entre los 10 y los 30 años (51,8%), y la mayoría de sujetos no necesitaba ayuda para caminar (67%).

Tabla 3.11. Características demográficas y clínicas de los pacientes, (n=135 pacientes).

VARIABLES	CATEGORÍAS	ESTADÍSTICOS
Género	Hombres n(%)	74(54.8%)
	Mujeres n(%)	61(45.2%)
Edad (años)	Media(ds)	47.6(13.1%)
Educación	Ninguna	2(1.5%)
	Primaria	32(23.9%)
	Secundaria	20(14.9%)
	Educación especial	1(0.7%)
	Bachillerato	11(8.2%)
	Formación profesional	39(29.1%)
	Estudios universitarios	29(21.6%)
	Actividad laboral	Estudiante
	Empleado	45(33.3%)
	Desempleado	3(2.2%)
	Tareas del hogar	12(8.9%)
	Jubilado (por enfermedad)	65(48.1%)
	Jubilado (por edad)	4(3%)
Cuidador/persona a su cargo	No	120(88.9%)
	Niños menores de 4 años	6(4.4%)
	Anciano dependiente	8(5.9%)
Tipo de miopatía	DFSH	24(17.8%)
	DM1	73(54.1%)
	DMB/LGMD	18(13.7%)
	Otros	20(14.4%)
Edad al inicio de los síntomas (grupos de edad)	Desconocida	2(1.5%)
	Al nacimiento	2(1.5%)
	2-10 años	18(13.3%)
	11-20 años	35(25.9%)
	21-30 años	35(25.9%)
	31-40 años	18(13.3%)
	41-50 años	12(8.9%)
	≥ 50 años	13(9.6%)
	Ayuda para caminar	Andador
Bastón		12(8.9%)
Ninguna		91 (67.4%)
Órtesis antiequino		12(8.9%)
Silla de ruedas		18(13.3%)

7.2.2. Evaluación del grado de discapacidad

La evaluación del grado de discapacidad de la muestra mostró que la mayoría de los pacientes (70%) tenían grado 1 en la escala de Brooke para miembros superiores, y casi la mitad (44%) tenían grado 1 en la escala de Vignos para miembros inferiores. Ambas escalas evalúan la capacidad motriz, siendo el valor más alto el que representa la afectación más severa. La mediana del total de las puntuaciones para FIM fue de 125, y el tiempo medio para levantarse del suelo fue de 3,54 segundos, con 38 pacientes (28%) que no completaron esta prueba (ver detalles en la **Tabla 3.12**).

Tabla 3.12. Resultados para las escalas de Brooke (miembros superiores), Vignos (miembros inferiores), tiempo de Gowers, FIM y ACTIVLIM

Escalas	Estadísticos/categorías	n(%)
Brooke	Mediana(rango)	1.0 (1.0-3.0)
	1	94(69.6%)
	2	18(13.3%)
	3	16(11.9%)
	4	7(5.2%)
Vignos	Mediana(rango)	1.0 (1.0-3.0)
	1	60(44.4%)
	2	18(13.3%)
	3	32(23.7%)
	≥4	25 (18.5%)
Gowers (milésimas de segundo)	Datos disponibles: n=97 (72%)	
	Media(rango)	3540 (1550-17501)
FIM		
Autocuidado	Mediana(rango)	42 (34-42)
Control de esfínteres	Mediana(rango)	14 (9-14)
Movilidad	Mediana(rango)	21 (18-21)
Ambulación	Mediana(rango)	14 (12-14)
Comunicación	Mediana(rango)	14 (9-14)
Conocimiento social	Mediana(rango)	21 (14-21)
FIM Global	Mediana(rango)	125 (119-126)
ACTIVLIM	Mediana(rango)	31(1-36)

En la **Tabla 3.13** se representa la valoración de discapacidad de la muestra según sexo, edad (<60 años o ≥60 años) o tipo de miopatía. En la comparativa realizada según sexo no se encuentran diferencias significativas, excepto en la escala de Brooke para evaluar la funcionalidad de miembros superiores, donde la afectación de los hombres es mayor a la de las mujeres ($p= 0,031$). En cuanto a la edad, a mayor edad mayor afectación funcional de los pacientes en todas las escalas utilizadas. Por último se comparó la discapacidad de la muestra según el tipo de MH, donde los pacientes afectados de DMB o LGMD2 fueron los que presentaban mayor limitación funcional en la valoración según las escalas de Brooke, Vignos, FIM y ACTIVLIM ($p<0,05$). Respecto al tiempo de Gowers, no se han realizado comparaciones debido a que la presencia de *missings* informativos en cada grupo podría sesgar los resultados.

Tabla 3.13. Comparativa de la valoración de discapacidad según sexo, edad y tipo de miopatía hereditaria.

Escala	Estadístico/ categorías	Sexo			Edad			Tipo de miopatía					
		Hombres	Mujeres	p	<60 años	≥ 60 años	p	DM1	DFSH	Becker/LGMD	Otros	p	
Brooke	N (%)												
	1	46 (62,2%)	48 (78,7%)	0,031	79 (73,8%)	15 (53,6%)	0,017	64 (87,7%)	7 (29,2%)	6 (33,3%)	17 (85%)	0,013	
	2	11 (14,9%)	7 (11,5%)		10 (9,3%)	8 (28,6%)		3 (4,1%)	12 (50%)	1 (5,6%)	2 (10%)		
	3	14 (18,9%)	2 (3,3%)		14 (13,1%)	2 (7,1%)		5 (6,8%)	5 (20,8%)	5 (27,8%)	1 (5%)		
	4	3 (4,1%)	4 (6,6%)		4 (3,7%)	3 (10,7%)		1 (1,4%)	0 (0%)	6 (33,3%)	0 (0%)		
Vignos	Mediana (rango IC)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,619	1 (1-3)	3 (2-6)	0,001	2 (1-3)	1,5 (1-3)	9 (1-9,25)	2 (1-3)	0,003	
FIM	Mediana (rango IC)	125 (117-126)	124 (119-126)	0,821	125 (120-126)	123 (111,5-125)	0,022	125 (120-126)	125 (121,25-126)	98,5 (75,75-126)	125 (122,25-126)	0,031	
ACTIVLIM	Mediana (rango IC)	31 (24-34)	30 (24-35)	0,664	32 (25-35)	28 (17,75-32)	0,045	31 (25,5-35)	31,50 (26,50-35,75)	13,50 (1-33,75)	32 (26,5-34,0)	0,045	

Rango IC= rango intercuartílico

7.2.3. Análisis de las propiedades psicométricas de la versión en castellano del ACTIVLIM

En cuanto a la calidad en los datos del ACTIVLIM, la tasa de valores perdidos para todos los ítems fue igual a 0%. No hubo efecto suelo ya que ningún paciente tuvo una puntuación igual a cero, mientras que 22 pacientes puntuaron el máximo valor de 36 (16%), sugiriendo la presencia de un efecto techo moderado. La frecuencia de respuesta de cada categoría por ítem se presenta en la **Tabla 3.14**. Cinco ítems tenían a más del 80% de los pacientes en la categoría “fácil”, y hay dos ítems, "AC9: abrir una puerta" y "AC11: lavarse la cara" en los que menos de 10 pacientes respondieron “imposible”.

El análisis Rasch de los 18 ítems del total de respuestas señala que ninguno de los ítems presenta umbrales invertidos, lo que significa que los niveles de aumento de actividad representados en categorías adyacentes fueron localizadas en el orden esperado (**Figura 3.5**), indicando un buen funcionamiento de las categorías de los ítems para todos los ítems. La evaluación de unidimensionalidad utilizando el análisis PCA mostró que, aparte del primer factor en el que la carga factorial fue igual a 8,8, no había otros factores con carga factorial superior a 3, teniendo el segundo factor una carga de 2,9, indicando unidimensionalidad.

Tabla 3.14. Número de pacientes en cada categoría de ítems del ACTIVLIM.

Item	Imposible	Difícil	Fácil
AC1 Ponerse una camiseta	10 (7.4%)	13(10.4%)	111(82.2%)
AC2 Lavarse la mitad superior del cuerpo	12 (8.9%)	16(11.8%)	107(79.3%)
AC3 Vestirse la mitad inferior del cuerpo	14(10.4%)	23(17.0%)	98(72.6%)
AC4 Ducharse	15(11.1%)	16(11.8%)	104(77.0%)
AC5 Sentarse en el inodoro	11(8.2%)	15(11.1%)	109(80.7%)
AC6 Bañarse	28(20.7%)	15(11.1%)	92(68.2%)
AC7 Bajar escaleras	25(18.5%)	45(33.3%)	65(48.2%)
AC8 Salir de la bañera	27(20.0%)	34(25.2%)	74(54.8%)
AC9 Abrir una puerta	3(2.2%)	12(8.9%)	120(88.9%)
AC10 Caminar por el exterior en suelo llano	14(10.4%)	22(16.3%)	99(73.3%)
AC11 Lavarse la cara	4(3.0%)	12(8.9%)	119(88.1%)
AC12 Coger una chaqueta de un perchero	13(9.6%)	12(8.9%)	110(81.5%)
AC13 Secarse la mitad superior del cuerpo	11(8.1%)	19(14.1%)	105(77.8%)
AC14 Subir escaleras	24(17.8%)	58(43.0%)	53(39.3%)
AC15 Llevar una carga pesada	57(42.2%)	48(35.6%)	30(22.2%)
AC16 Entrar en un vehículo	14(10.4%)	36(26.7%)	85(62.9%)
AC17 Permanecer de pie mucho tiempo	25(18.5%)	48(35.6%)	62(45.9%)
AC18 Caminar más de 1 kilómetro	30(22.2%)	36(26.7%)	69(51.1%)

Figura 3.5. Curva de probabilidad de las categorías para los ítems de ACTIVLIM

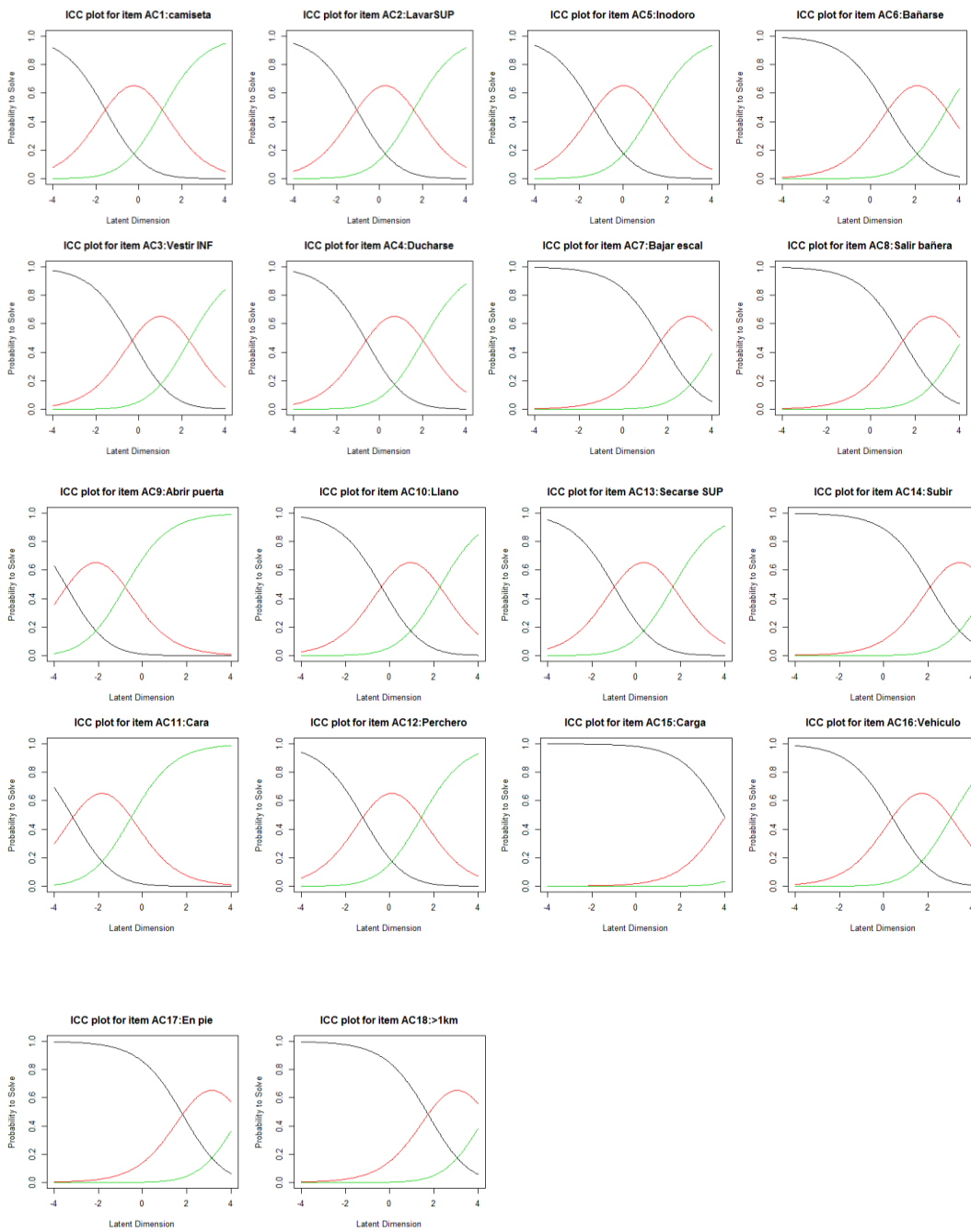


Tabla 3.15. Calibración del ACTIVLIM ordenado según el parámetro de dificultad para cada ítem y estadísticos de ajuste.

	Dificultad (logits)	SE (logits)	Posición (logits)	Umbral1	Umbral2	X2	gl	Valor p	Infit MSQ	Outfit MSQ
AC15 Llevar una carga pesada	4.02	0.24	5.34	4.02	6.66	88.86	113	0.948	0.66	0.79
AC14 Subir escaleras	2.11	0.20	3.43	2.11	4.75	93.69	113	0.895	0.73	0.83
AC17 Permanecer de pie mucho tiempo	1.82	0.20	3.14	1.82	4.46	140.89	113	0.034	1.12	1.25
AC18 Caminar más de 1 kilómetro	1.75	0.20	3.06	1.75	4.38	80.98	113	0.988	0.90	0.72
AC7 Bajar escaleras	1.71	0.20	3.03	1.71	4.34	84.05	113	0.977	0.92	0.74
AC8 Salir de la bañera	1.44	0.20	2.76	1.44	4.08	62.64	113	1.000	0.74	0.55
AC6 Bañarse	0.73	0.21	2.05	0.73	3.37	91.22	113	0.925	1.13	0.81
AC16 Entrar en un vehículo	0.40	0.22	1.72	0.40	3.04	77.10	113	0.995	0.82	0.68
AC3 Vestirse la mitad inferior del cuerpo	-0.31	0.24	1.01	-0.31	2.33	95.52	113	0.868	0.89	0.85
AC10 Caminar por el exterior en suelo llano	-0.37	0.24	0.95	-0.37	2.27	114.66	113	0.413	0.90	1.01
AC4 Ducharse	-0.62	0.25	0.69	-0.62	2.01	55.99	113	1.000	0.84	0.50
AC13 Secarse la mitad superior del cuerpo	-0.98	0.27	0.34	-0.98	1.66	318.64	113	<0.001	1.05	2.82
AC2 Lavarse la mitad superior del cuerpo	-1.05	0.27	0.26	-1.05	1.58	87.15	113	0.961	0.83	0.77
AC12 Coger una chaqueta de un perchero	-1.21	0.28	0.11	-1.21	1.42	141.65	113	<0.001	0.93	1.25
AC5 Sentarse en el inodoro	-1.29	0.28	0.02	-1.29	1.34	39.00	113	1.000	0.69	0.35
AC1 Ponerse una camiseta	-1.56	0.19	-0.24	-1.56	1.08	92.62	113	0.909	1.07	0.82
AC11 Lavarse la cara	-3.15	0.39	-1.84	-3.15	-0.52	235.86	113	<0.001	1.34	2.09
AC9 Abrir una puerta	-3.43	0.40	-2.11	-3.43	-0.79	968.98	113	<0.001	1.46	8.58

La calibración de los 18 ítems de la escala ACTIVLIM se representa en la **Tabla 3.15**. Los ítems están clasificados en orden de dificultad decreciente desde la parte superior a la parte inferior (media de dificultad estimada: 0,0; rango: -3,4 a 4,0 logits), con mayores valores de logit representando mayor dificultad de los ítems. La tabla también muestra el residual estándar (media: 0,25; rango 0,19-0,40) y los estadísticos infit y outfit. Hay 5 ítems que muestran valores p para el X^2 menores de 0,05, cuatro con outfit MSQ sobre 1,5, y ninguno de los infit MSQ por debajo de 0,5 o sobre 1,5. El ítem “AC9: abrir una puerta” es el único con outfit MSQ sobre 3, indicando mal ajuste. Teniendo en cuenta los resultados del análisis PCA y los resultados de los estadísticos fit de los residuales, que son aceptables para todos los ítems excepto para el ítem AC9 para el cual la inestabilidad podría deberse a que sólo tres pacientes lo consideraron como “imposible”, se puede concluir que los ítems definen una escala unidimensional y que el ajuste al modelo es razonable. En la **Figura 3.6** se representa el mapa conjunto de dificultades para personas e ítems del ACTIVLIM, que puede utilizarse para comparar el rango y posición de la distribución de los ítems de medida (parte central del panel), y el rango y posición de la distribución de los sujetos (parte superior del panel). Se muestra que los ítems están localizados a lo largo de toda la escala, lo cual indica que pueden medir la capacidad de todos los sujetos. Por ejemplo, para poder ponerse una camiseta fácilmente se espera que se requieran 1,08 logits, mientras que cualquier paciente con una medición menor de -1,56 no podría completar la actividad. Inversamente, un paciente con una medida de 0 logits se espera que pueda realizar fácilmente las dos actividades más fáciles, y que sea capaz de llevar a cabo las ocho actividades de dificultad moderada, pero no se espera que pueda realizar las ocho actividades más difíciles. Mientras que el ítem más complicado “AC15: llevar una carga pesada” es fácil para un 25% de los pacientes, sólo un 4% de los pacientes tienen menor capacidad que la requerida para realizar el ítem más fácil “AC9: abrir la puerta”. Comparando la parte superior y central del gráfico, parece que los ítems tienden a ser bastante fáciles para los pacientes. La parte inferior muestra la relación funcional que hace posible convertir el orden de las puntuaciones totales en una medida de actividad lineal, donde se puede ver que aunque hay relación quasi-

lineal en la parte central, un incremento unitario en la puntuación total abarca grandes diferencias en ambos extremos de la escala.

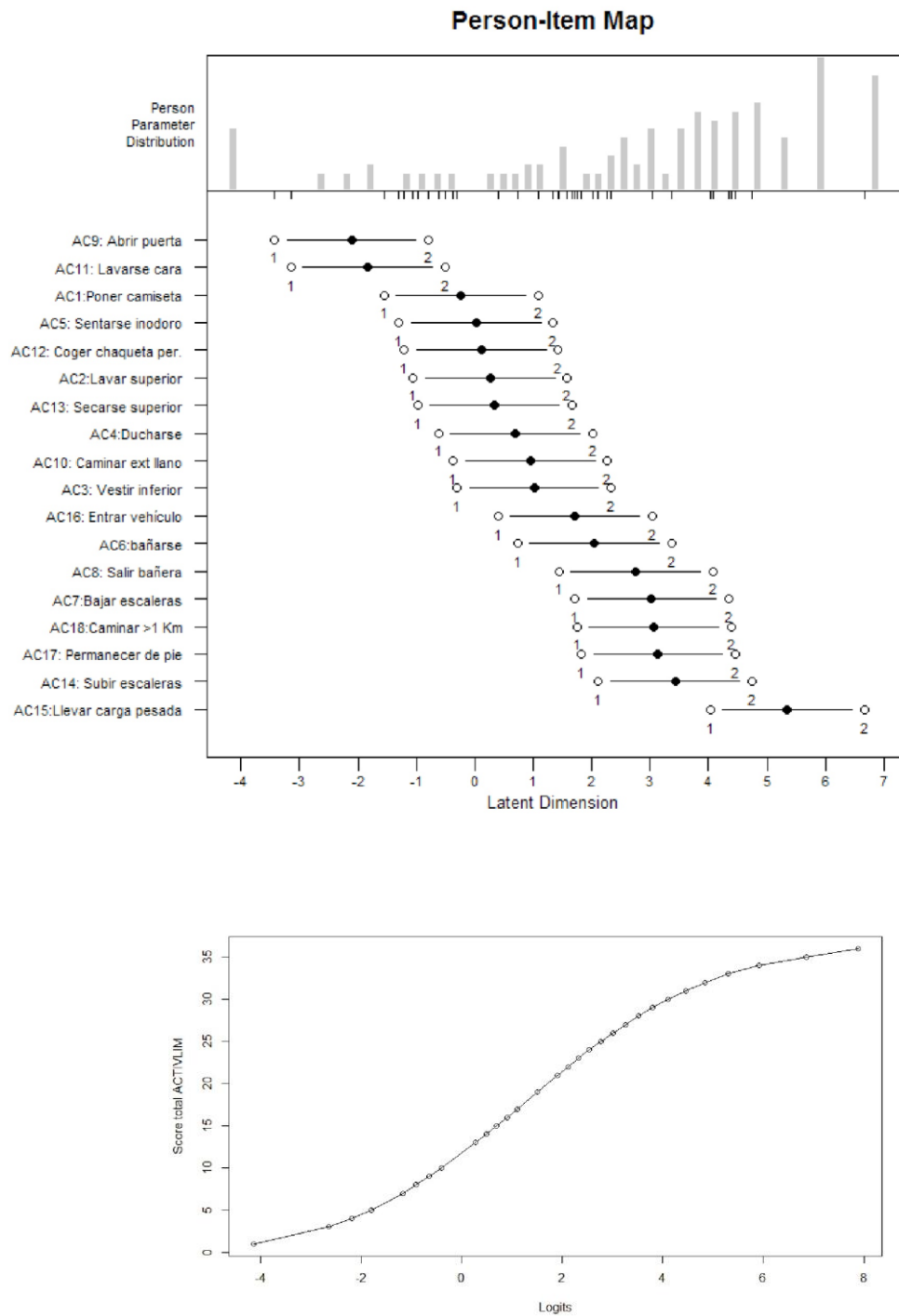


Figura 3.6. Mapa conjunto de dificultades para personas e ítems del ACTIVLIM. Distribución de los scores para personas (panel superior) en la misma métrica que las dificultades de cada ítem (panel central) y relación funcional que permite convertir el score ordinal total en una medida lineal de actividad (panel inferior).

La estimación del índice de separación de las personas fue de 0,95, indicando una buena fiabilidad. Las inter-correlaciones entre residuales para los ítems fueron menores de 0,5 (rango -0,34 a 0,31), y el único par de ítems con correlación por encima de 0,3 fue “AC2: lavarse la parte superior del cuerpo” y “AC13: secarse la parte superior del cuerpo” ($r=0,31$), lo cual se corresponde con un efecto moderado, por lo que podemos asumir ausencia de dependencia local. En la **Figura 3.7** se representa el DIF considerando sexo (masculino o femenino) y edad (<60 y ≥ 60). Sugiere que la jerarquía de los ítems difiere ligeramente para AC2 y AC6 por sexo ($p=0,043$ y $p=0,049$) y para AC6 también para edad ($p=0,021$), sin diferencias relevantes.

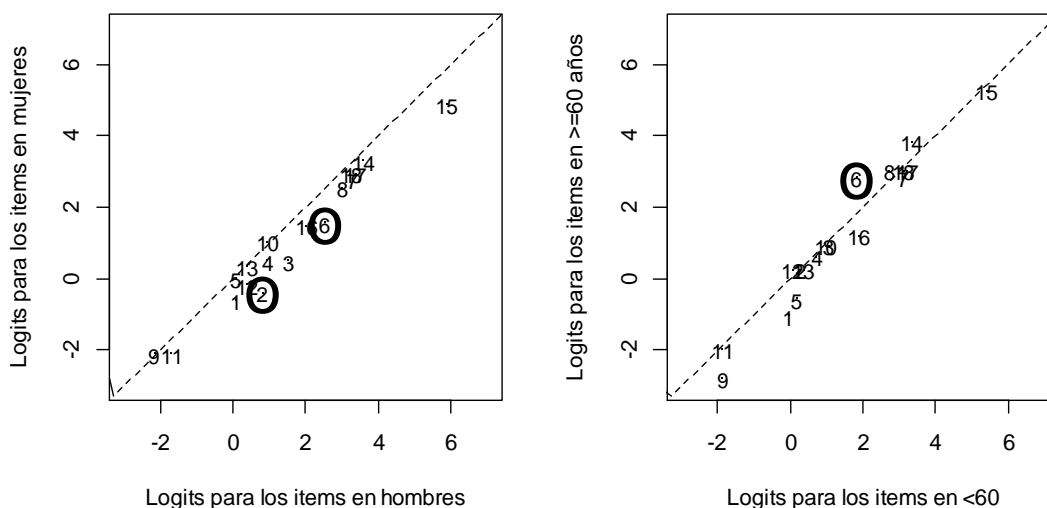


Figura 3.7. Plots del funcionamiento diferencial (DIF) de los ítems por subgrupos de pacientes según sexo (izquierda) y edad (derecha).

La estimación de la correlación entre las puntuaciones de ACTIVLIM y el resto de escalas consideradas para evaluar la funcionalidad (escalas de Brooke y de Vignos, FIM y tiempo de Gowers) se utilizó como medida resumen para evaluar la validez de constructo. Ésta representa en qué medida ACTIVLIM tiene un comportamiento similar que otras escalas con similares objetivos y en qué medida es capaz de discriminar entre pacientes con mayor nivel de dependencia, y está representada en la **Figura 3.8**. La correlación de ACTIVLIM con la escala de Brooke fue de $r=0,54$ ($p<0,001$), con la escala de Vignos de $r=-0,83$ ($p<0,001$), con el tiempo de

Gowers de $r=-0.50$ ($p<0.001$), y con la escala de FIM fue de $r=0.87$ ($p<0.001$), reflejando una buena validez de constructo. También se asoció las puntuaciones de ACTIVLIM con el tipo de diagnóstico ($p=0.045$, con unos 10-12 puntos menor para el grupo DMB/LGMD que para el resto de pacientes), con el uso de órtesis o silla de ruedas ($p<0,001$, con 5 puntos menor para el grupo de órtesis y 25 para el grupo de silla de ruedas respecto al grupo sin ayuda), y con la edad ($r=-0.32$, $p<0.001$), indicando capacidad discriminatoria (**Figura 3.8**). No se observaron diferencias según sexo ($p=0,659$).

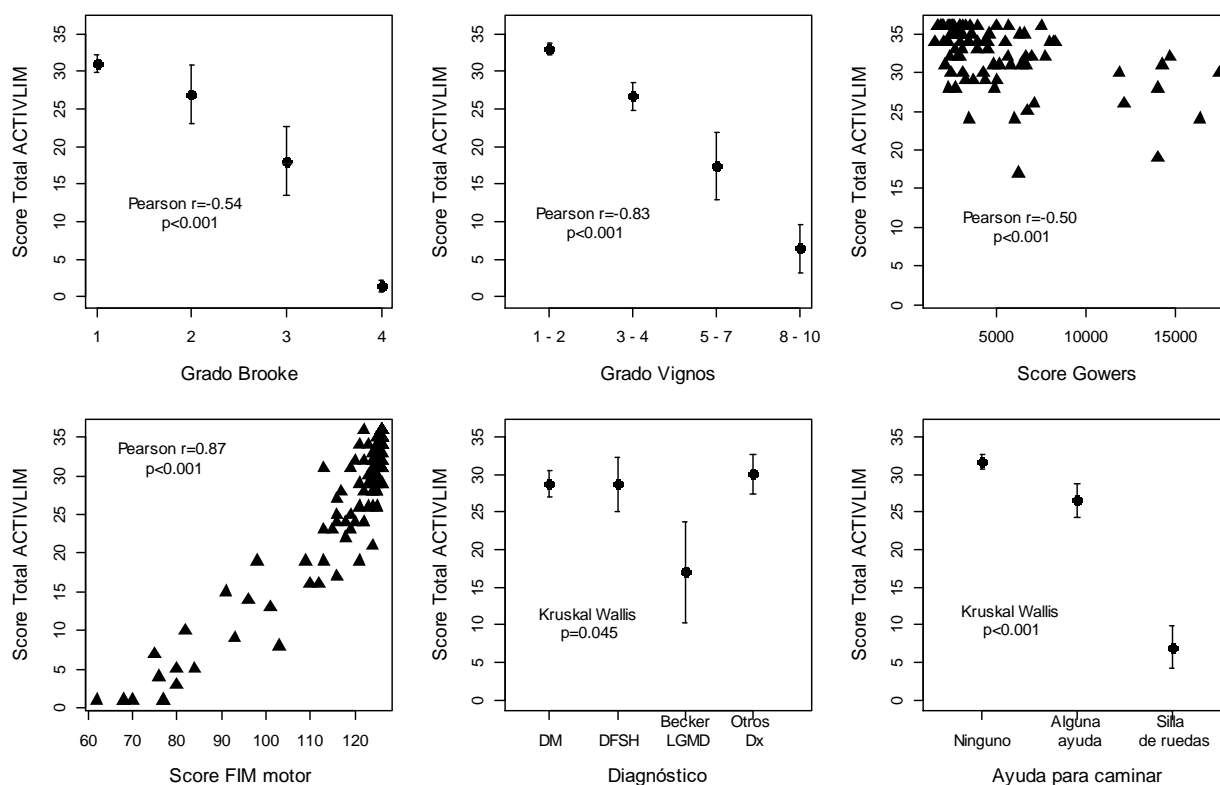


Figura 3.8. Relación entre el score total de ACTIVLIM y las escalas de Brooke, Vignos, tiempo de Gowers, FIM, tipo de diagnóstico y necesidad de ayuda para los desplazamientos.

La fiabilidad test-retest de las medidas de los pacientes se muestra en la **Figura 3.9** (panel de la derecha). El ICC para las medidas de los pacientes recogidas, en media 3 meses más tarde, en la submuestra de tamaño $n= 64$ es igual a 0,96. El plot del

DIF para la jerarquía del parámetro de dificultad entre la primera y segunda evaluación se muestra en el panel de la izquierda de la **Figura 3.9**. El ICC de los ítems estimados es también igual a 0,96, indicando una buena reproducibilidad en la jerarquía de los ítems.

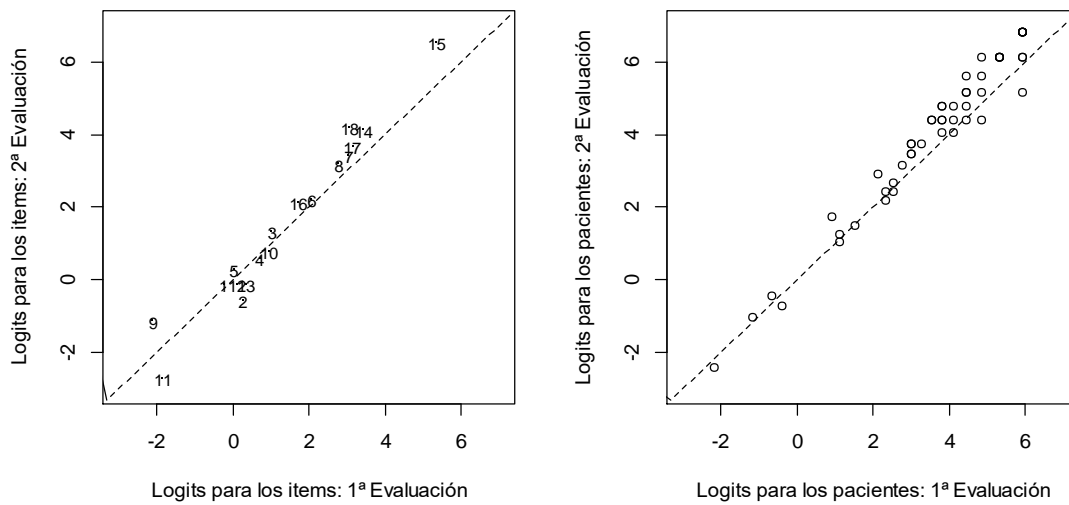


Figura 3.9. Fiabilidad test retest de las medidas de los pacientes. Panel izquierdo: Plot del funcionamiento diferencial de los ítems de dificultad percibida en la primera y segunda evaluación (tiempo transcurrido: 3 semanas 3 días). Panel derecho: Relación entre la medida de actividad de los pacientes entre la primera y la segunda evaluación.

8. Discusión

Esta tesis se ha estructurado en dos estudios de investigación originales con diferentes enfoques metodológicos y objetivos. Se ha realizado un estudio epidemiológico de las MH, y un estudio de validación de un IdM para valorar la limitación funcional en este grupo de enfermedades. Ambos trabajos han surgido motivados por el interés en conocer el estado de las MH en Navarra.

En los últimos años se han publicado numerosos trabajos científicos a cerca de aspectos fisiopatológicos, diagnósticos o terapéuticos de las ENM, pero el estudio epidemiológico de este grupo de enfermedades sigue siendo una tarea pendiente. En España hay pocos datos acerca de la PR de las MH. El conocimiento de la frecuencia de estas enfermedades y del impacto que suponen en la funcionalidad de los pacientes es esencial para la organización de recursos sociosanitarios.

Los hallazgos de este trabajo permiten profundizar en el conocimiento de algunas de las características propias de la población afectada por MH, ayudan a identificar limitaciones en su abordaje, y aportan una herramienta de evaluación de la funcionalidad.

8.1. Estudio de prevalencia de las miopatías hereditarias en Navarra

En la primera parte de este trabajo se ha estudiado la epidemiología de las MH en Navarra. Los hallazgos ilustran un panorama en el que una proporción considerable de la población está afectada por este grupo de enfermedades, y permiten realizar una comparativa con datos de MH descritos en otras regiones.

8.1.1. Recogida de datos

La obtención de datos epidemiológicos acerca de la patología neuromuscular no resulta fácil. La gran heterogeneidad y complejidad en el estudio de este tipo de enfermedades, y la falta de registros específicos, dificultan el reconocimiento y diagnóstico de las MH, y también la búsqueda de casos reales.

En este trabajo se ha procurado una estimación precisa y veraz de la PR de las MH en Navarra, para lo cual se han utilizado todos los SIS que pudieran aportar datos.

La identificación de casos a través del RERNA junto con la explotación de las fichas de la HCI de AEH de Neurología otorgan una gran exhaustividad en la búsqueda de “casos potenciales”.

El RERNA se nutre de diferentes registros cuya información en ocasiones se solapa entre sí, pero que ofrecen una amplia cobertura de toda la población que ha sido asistida en alguna ocasión por el SNS-O.

Con respecto a la explotación de la HCI, la búsqueda de diagnósticos se realizó entre las diferentes fichas del servicio de Neurología que recogen toda la información correspondiente a la asistencia clínica. No existe una codificación de los diagnósticos realizados durante el periodo de estudio, por lo que se optó por utilizar criterios de búsqueda sensibles a detectar todos los posibles casos existentes. Uno de los términos utilizados fue "miopatía", de manera que cualquier paciente valorado en Neurología por una sospecha de miopatía fue detectado, y su diagnóstico tuvo que ser verificado.

La explotación de la HCI se ve entorpecida por la ausencia de codificación de los diagnósticos y la amplia variabilidad en el tipo de información redactada por cada profesional. Esto reafirma la necesidad e importancia de un sistema de codificación competente que permita búsquedas sistemáticas y facilite la actividad investigadora.

Entre las limitaciones en la veracidad de los datos aportados por estudios epidemiológicos se encuentran las fuentes de información utilizadas en la búsqueda de casos, y la verificación de los diagnósticos (Theadom et al., 2014). En varios de los trabajos reportados en la literatura se utiliza una única fuente de información para la búsqueda de casos, y/o no se hace referencia a la verificación de los diagnósticos, con el posible riesgo de sesgo de selección que todo ello implica (Yates & Emery, 1985; Araki, Uchino, & Kumamoto, 1987; Tangsrud & Halvorsen, 1988; Merlini et al., 1992; Ballo, Viljoen, & Beighton, 1994; Darin & Tulinius, 2000a; Darin & Tulinius, 2000b; Chung, B., Wong, & Ip, 2003). En el presente estudio se han utilizado una serie de criterios de inclusión bien definidos para cada tipo de MH. Además, se ha revisado la HCI de cada uno de los “casos potenciales”

por un equipo de Neurología experto en la temática que ha verificado los diagnósticos.

A través de las fuentes que nutren el RERNA se han recogido 1326 “casos potenciales”, de los cuales ha sido posible verificar el diagnóstico en 490 (especificidad de 36,95% y sensibilidad del 89,58%). Por otro lado, del total de 547 casos de MH identificados en el estudio, 225 fueron aportados únicamente por el RERNA, lo que significa que de no disponer de estas fuentes de información se habrían perdido el 41,13% de los casos. Estos datos muestran la importancia de disponer de registros de enfermedades raras para la identificación de casos potenciales de este tipo de enfermedades.

Durante la revisión de las HCI de los “casos potenciales” se han observado frecuentes errores en la asignación de un caso a un código. Principalmente esto se ha dado en el registro ATENEA-AP. Por ejemplo, un número considerable de pacientes diagnosticados de “miopía” están codificados como “miopatía no especificada”. También se ha observado que en este mismo código se recogen numerosos falsos positivos, al codificarse como “miopatía no especificada” contracturas musculares o traumatismos. A su vez, la generalidad de este término hace que en él se incluyan todo tipo de MH y adquiridas. Estos errores probablemente se deban a la similitud entre términos que aparecen en un desplegable cuando el médico de atención primaria comienza a escribir un diagnóstico, al poco tiempo del que se dispone en consulta, y a una falta de conocimiento de la patología neuromuscular por profesionales de otros campos.

Con respecto a los 907 “casos potenciales” procedentes de la explotación de la HCI, ha sido confirmado el diagnóstico de MH en 322 pacientes (especificidad del 35,50% y sensibilidad del 59%). De estos casos aportados por la HCI, 57 no habían sido identificados previamente por el RERNA (10,42% de los 547 casos totales).

Los casos de MH identificados en el estudio y no recogidos en la explotación de la HCI probablemente proceden, bien de bases de datos facilitados por los centros y establecimientos sanitarios privados, o bien desde el Sistema de Información de consultas y estudio genéticos. Desde esta última fuente de información se han

podido obtener casos de MH oligosintomáticos que no han sido valorados previamente por Neurología.

Todo ello ratifica la importancia de utilizar múltiples fuentes de información en estudios epidemiológicos, pues apoyarse en una sola fuente puede conllevar importantes errores. Además, la gran heterogeneidad y complejidad de este tipo de enfermedades dificulta enormemente la codificación de los diagnósticos. Los resultados obtenidos en este trabajo inspiran a utilizar nuevos sistemas de codificación de enfermedades (como los números ORPHA) para el registro de la patología neuromuscular, dado que los códigos utilizados más habitualmente (los CIE) son muy inespecíficos para este tipo de enfermedades.

8.1.2. Miopatías hereditarias en la Comunidad Foral de Navarra y comparativa con lo observado en otras regiones geográficas

Este trabajo es el primer estudio de PR realizado en una región de España que incluye todos los tipos de MH. Los hallazgos muestran una PR de MH en Navarra de 64,47/100.000 (IC 95% 58,54-70,99), una cifra importante si tenemos en cuenta que se trata de enfermedades crónicas con un gran impacto personal y sociosanitario. Realizar una comparativa con datos de PR recogidos en otras regiones resulta complicado dada la falta de homogeneidad en la metodología utilizada, y que la gran mayoría de los estudios se centran en un tipo de patología concreta. Emery, tras realizar una revisión de más de 150 publicaciones sobre la frecuencia de varias ENM hereditarias, donde se incluían además de las MH las miotonías congénitas, la atrofia muscular espinal y las neuropatías sensitivo-motoras hereditarias, publicó datos de una PR global de ENM hereditarias de 1/3.500 habitantes (PR 28,57/100.000) (Emery, 1991). Más recientemente, en el Norte de Inglaterra se ha estimado una PR de MH de 37/100.000 (Norwood et al., 2009), y en Irlanda una PR de 24,45/100.000 (Lefter, Hardiman, & Ryan, 2017). En ambos estudios la recogida de datos se realizó a través de la búsqueda en diferentes fuentes de información, y los diagnósticos fueron validados, pero en el estudio realizado en el Norte de Inglaterra se excluyeron las miopatías mitocondriales, las miopatías metabólicas y las canalopatías, y en el estudio realizado en Irlanda se incluyeron las canalopatías pero no se consideraron las

miopatías mitocondriales. A pesar de las diferencias en la metodología, nuestros resultados sugieren un elevado ratio de PR de las MH en Navarra.

Dentro de las MH el abanico de patologías es muy variado. En nuestra serie predomina la DM1 con un 57,38% del total de los casos identificados, y una PR de 36,99/100.000 (IC 95% 32,58-42,01). En la literatura los datos de frecuencia poblacional de este tipo de MH reflejan una gran variabilidad geográfica, desde las cifras más bajas observadas en Japón (PR de 0,2/100.000)(Araki et al., 1987), a una PR de 172/100.000 descrita en Quebec (Mathieu & Prévost, 2012) y relacionada con un efecto fundador. Con respecto a datos aportados por estudios nacionales la PR encontrada en Navarra es la mayor, en comparación con una PR de 10,9/100.000 descrita en Mallorca (Burcet et al., 1992) o una PR de 26,5/100.000 estimada en Guipúzcoa (de Munain et al., 1993). En los dos primeros estudios los datos fueron obtenidos exclusivamente de la revisión de historias clínicas, y en cuanto a la PR en Guipúzcoa, ésta se obtuvo a través de la historia clínica y la búsqueda de posibles casos en clínicas privadas, antecedentes familiares o asociaciones de pacientes. Estos datos sugieren una infraestimación de la PR en relación con la metodología utilizada, reafirmando la necesidad del uso de múltiples fuentes para lograr una estimación lo más realista posible.

Sin embargo, creemos que únicamente la metodología utilizada no explica la elevada PR descrita en Guipúzcoa. Esta tasa de PR se ha relacionado con un posible gen fundador en esa zona geográfica combinado con tasas de fecundidad muy elevadas en las generaciones inmediatamente precedentes (de Munain et al., 1993). Geográficamente Navarra se encuentra situada al lado de Guipúzcoa, y residentes de ambas regiones comparten similitudes tanto culturales como de procedencia. Los hallazgos de este estudio estiman una PR de DM1 en Navarra aún mayor a la descrita, lo que también sugiere la existencia de un gen fundador en esta región, posiblemente común. Además, probablemente el uso de múltiples fuentes de información junto al aumento de diagnósticos genéticos pre-sintomáticos hayan contribuido a ello. Por último, los avances en el manejo de esta patología, junto al aumento de la supervivencia de los pacientes por una mejora en la prevención de complicaciones, también hayan contribuido a ello.

En lo que respecta a la LGMD, tras realizar una revisión sistemática de la literatura Theadom et al (Theadom et al., 2014) reportó una PR global de LGMD de 0,9 a 2,3/100.000 habitantes. En cambio, nuestros hallazgos recogen una PR de LGMD mayor a estas cifras (PR de 4,21/100.000, con IC 95% 2,90-6,13), y más cercana a la PR de 4,8/100.000 estimada por Fardeu et al. en una pequeña comunidad de Rèunion donde describían elevadas tasas de endogamia (Fardeau et al., 1996). Al igual que ocurre con la DM1, en Guipúzcoa, limítrofe con Navarra, se ha descrito una PR de LGMD mayor (PR de 6,9/100.000)(Urtasun et al., 1998). Tanto en nuestro estudio como en el realizado en Guipúzcoa, más del 50% de los casos de LGMD pertenecían a LGMD2A (59,26% y el 61,29% respectivamente), y en ambos casos el defecto molecular más común era la mutación c.2362_2363delinsAG/TCATCT en el exón 22 del gen CAPN3, la cual ha sido observada principalmente en cromosomas de población nativa vasca y excepcional en otras partes del mundo. Todo ello vuelve a sugerir un efecto gen fundador en ambas regiones que comparten un ancestro común, posiblemente de origen en la CAV dada la elevada PR en esta región, y extendido en Navarra como fruto de las relaciones que comparten ambas comunidades debido a un ancestro común.

La PR estimada de distrofinopatías (PR de 1,09/100.000 de DMD y PR de 0,78/100.000 de DMB) en Navarra es baja respecto a las cifras de PR de DMD (4,78 con IC95% 1,94-11,81) y PR de DMB (1,53 con IC95% 0,26-8,94) por cada 100.000 habitantes, estimadas en un metanálisis de distrofias musculares a nivel mundial (Mah et al., 2014). La mayor parte de los estudios epidemiológicos en este tipo de patología datan de antes de 2005 (Hughes MI, 1996; Siciliano et al., 1999; El-Tallawy, Khedr, Qayed, Helliwell, & Kamel, 2005; Darin & Tulinius, 2000b; Bushby, 1991). Probablemente la tendencia en la última década es a un descenso de la PR de las distrofinopatías por la detección de portadoras y por la práctica de consejo genético, al tratarse de una de las MH más incapacitantes y con menor supervivencia. Creemos que es posible que en nuestra serie la PR de portadoras de distrofinopatía quede infraestimada, dada la dificultad de encontrar unos criterios de búsqueda específicos para el estado de protadora. Otra de las limitaciones de nuestro estudio es que la explotación de la HCI de AEH se ha realizado únicamente en la asistencia dada en Neurología. A pesar de que el trabajo ha sido muy

exhaustivo utilizando múltiples fuentes de información, la falta de una explotación de la HCI de la atención especializada en Pediatría puede estar sesgando la PR de las MH que se manifiestan en la infancia, entre ellas la DMD, lo que supone una de las limitaciones más importantes del estudio.

En la comparativa de PR globales de MH según sexo se observan diferencias significativas con preferencia por los varones. Probablemente estas diferencias se deban a la afectación exclusiva de varones en la DMD/DMB, en relación a un patrón de herencia ligado al sexo. La comparativa de PR según sexo también muestra diferencias en el caso de las MC, lo cual no se ratifica en el análisis por subgrupos de este tipo de patología ni existe evidencia científica a cerca de ello. Dado el pequeño tamaño de la muestra de subtipos de MH, podría resultar interesante realizar una comparativa entre sexo con una muestra de mayor tamaño.

Con respecto a la comparativa de PR por grupos de edad y sexo los resultados apoyan una mayor afectación de varones en los grupos de edad de < 15 años y de entre 25 y 34 años. En el grupo de <15 años la mayor afectación de varones posiblemente se deba a la DMD, la cual se manifiesta en edades tempranas de la vida y con una supervivencia media de 19 años (Birnkran et al., 2018). En el grupo de entre 25 y 34 años los subtipos de MH prevalentes son muy variados (DFSH, DM1, DMED, MC, miopatía metabólica, miopatía mitocondrial, LGMD2A y distrofinopatía), sin poder explicar las diferencias encontradas en la comparativa por sexo.

Por otra parte, los datos aportados por el estudio de PR muestran que la mayor parte de la población afectada (53%, n=219) se encuentra en edad laboral máxima (entre los 25 y los 54 años de edad). Teniendo en cuenta el impacto que supone la patología neuromuscular en la funcionalidad del paciente, con el consecuente absentismo laboral por incapacidad, estos hallazgos sugieren una importante repercusión en el sistema socio-económico.

En cuanto a la distribución geográfica, hubiera sido interesante determinar la frecuencia de MH según el lugar de procedencia, lo cual no ha sido posible ya que se trata de un estudio retrospectivo y no disponemos de esta información. Dado

que las tres áreas de Salud del modelo de “zonificación Sanitaria de Navarra” son muy amplias geográficamente, se incluyó en el estudio la distribución “Navarra 2000” (García Martínez, 2011) para realizar una comparativa geográfica. La comarca de Tierra Estella es la zona con mayor PR de MH en Navarra (PR 107,95 con IC 95% 79,29-147). Esta región limita al oeste con la CAV, con lo que la elevada PR podría guardar relación con un efecto gen fundador ya comentado previamente, y compartido con Navarra por proximidad geográfica. La otra región de Navarra limítrofe con la CAV es la comarca Noroeste, donde los datos de PR, sin ser tan elevados como los de Tierra Estella, también son considerables (PR 67,62/100.000 con IC 95% 49,28-92,80). Cabe resaltar que en la primera mitad del siglo XX una porción considerable de los habitantes de las comarcas de Noroeste, Pirineo, Navarra Media Oriental y Tierra Estella se trasladaron a la CAV y a Pamplona en busca de trabajo (saldo migratorio de 16%) (Pejenaute, 2002). Actualmente en Navarra abunda el municipio pequeño, y en la Comarca de Pamplona residen aproximadamente la mitad de los navarros. Esto supone una limitación a la hora de realizar una comparativa entre la PR de MH en las diferentes áreas geográficas.

Con respecto a la “zonificación Sanitaria de Navarra” (Navarra, 2002) se han identificado aquellas regiones con mayor cúmulo de pacientes, como las ZBS de la Rochapea o Estella, un dato importante que puede ayudar a orientar a las autoridades sanitarias en la planificación asistencial y distribución de los recursos sociosanitarios.

Por último se ha estimado la proporción de casos de MH que han sido valorados en consulta especializada de ENM. Los datos de nuestra serie sugieren que en aquellas MH menos prevalentes, como son la DMC, DOF, DMED, MD, y MM, es más habitual la valoración en una unidad especializada para alcanzar un diagnóstico.

8.1.3. Miopatías hereditarias no filiadas

Durante el proceso de verificación se identificaron un total de 49 pacientes (8,83%) cuyo fenotipo clínico, evolución y antecedentes familiares orientaban al diagnóstico de MH, pero que no cumplían los criterios de inclusión de cada tipo de MH definidos para el estudio. En dicho momento, y ante la alta sospecha diagnóstica, se decidió incluir a este grupo de pacientes en el estudio, conformando

un grupo que se denominó “MH no filiadas”. Durante el periodo transcurrido desde el 1 de enero de 2016 hasta el momento actual, en 11 (28,20%) de los 39 pacientes con MH sin filiar y vivos a fecha del 1 de enero de 2016, se ha llegado a un diagnóstico molecular (**Tabla 4.1**). Todos estos pacientes están afectados por MH poco comunes, y todos ellos han sido valorados en la consulta específica de patología neuromuscular. Esto apoya la necesidad de consultas específicas con personal cualificado que guíe el diagnóstico molecular, dada la complejidad de la patología. Algunos de estos pacientes han sido diagnosticados gracias a las nuevas tecnologías de secuenciación masiva empleadas en el campo de la investigación.

En tres de los pacientes incluidos como MH no filiadas se ha identificado la variante patogénica común vasca c.2362_2363delinsAG/TCATCT en el gen CAPN3 en heterocigosis. Uno de ellos ha sido diagnosticado de *DMED-like* al tener una mutación en el gen SYNE2; en los otros dos casos el fenotipo clínico es compatible con una LGMD2A, pero no se ha encontrado una segunda mutación exónica.

Tabla 4.1. Miopatías hereditarias no filiadas. Se muestra el defecto molecular identificado, en 13 de los sujetos, a fecha posterior a 1 de enero de 2016.

Nº caso	Tipo de miopatía	Gen	Tipo de mutación	Cambio de base	Posición	Estado
1	DMC-Relacionada con el colágeno VI	COL6A3	SNV	c.7447A>G	Exón 36	Homocigoto
2	DMC-Relacionada con el colágeno VI	COL6A3 COL6A3	Variante splice SNV	c.8567+2T>A c.7447A>G	Intrón 39 Exón 36	Heterocigoto Heterocigoto
3	DMC-Relacionada con el colágeno VI	COL6A3 COL6A3	Variante splice SNV	c.8567+2T>A c.7447A>G	Intrón 39 Exón 36	Heterocigoto Heterocigoto
4	MC central core	RYR1	SNV	c.15016G>A	Exón 105	Heterocigoto
5	MC central core	RYR1	SNV	c.15016G>A	Exón 105	Heterocigoto
6	MC centronuclear	DNM-2	SNV	c.1105C>T	Exón 8	Heterocigoto
7	LGMD2L	ANO-5 ANO-5	SNV SNV	c.692G>T c.172C>T	Exón 8 Exón 4	Heterocigoto Heterocigoto
8	LGMD2B	DYSF	Variante splice	c.855+1delG	Intrón 8	Homocigoto
9	DMED-like	SYNE2	Variante splice	c.11671-1G>C	Intrón 58	Heterocigoto
10	DMED-like	SYNE2	Variante splice	c.11671-1G>C	Intrón 58	Heterocigoto
11	Déficit de la fosfoglicerato kinasa	PGK1	SNV	c.1114G>A175816	Exón 9	Heterocigoto

8.2. Validación de la traducción y adaptación transcultural al castellano del cuestionario ACTIVLIM

En el segundo estudio se presenta la validación de un instrumento de medición de la “limitación de la actividad” específico para ENM. Entre los datos de este estudio, se recogen resultados de evaluación de la funcionalidad en pacientes con MH.

8.2.1. Limitación funcional en las miopatías hereditarias

La evaluación de la “limitación en la actividad” en pacientes con ENM es un tema en auge. De las diferentes herramientas existentes se ha considerado ACTIVLIM como la más adecuada, dado que incluye un amplio espectro de actividades para evaluar y valora exclusivamente la funcionalidad del músculo (Pieterse et al., 2008) . En cuanto al resto de escalas de discapacidad utilizadas (Brooke, Vignos, y FIM), se han seleccionado en base a que fueron las utilizadas en la construcción del cuestionario ACTIVLIM original (Vandervelde et al., 2007).

En este trabajo el 56,6% de los 135 pacientes evaluados refirieron algún grado de limitación funcional en miembros inferiores y el 31,4% en miembros superiores según las escalas de Vignos y de Brooke respectivamente, y en ACTIVLIM, el 84% de los pacientes mencionaron limitación funcional para alguno de los ítems. Con respecto al FIM, éste se mide en términos de intensidad de asistencia dada por una tercera persona al paciente. En este trabajo, el 34,81% (n=47) de la muestra no requería de asistencia, lo cual no implica que no sufrieran limitación funcional en mayor o menor grado. Además, al 48,1% de la muestra se le había otorgado la jubilación anticipada por enfermedad.

Por lo tanto, los datos obtenidos de la evaluación de la funcionalidad en pacientes con MH reafirman la limitación que implica padecer este grupo de enfermedades. Una de las limitaciones en la interpretación de estos datos es un posible sesgo en la selección de paciente. Ésta se realizó incluyendo sujetos de forma consecutiva, adaptándonos a sus posibilidades, y de un total de 168 pacientes invitados a participar, 135 (80,3%) aceptaron. Además, posiblemente en ese 19,7% que no

aceptaron a participar se encuentren aquellos pacientes con mayor dependencia de una tercera persona o dificultad para los desplazamientos.

Los hallazgos también revelan una mayor limitación funcional en aquellos pacientes con mayor edad (>60 años), y en los sujetos con DMB o LGMD2. Posiblemente la afectación preferente de la musculatura proximal en estos subtipos de MH sea la responsable de esta mayor discapacidad con respecto al resto de MH.

Este conocimiento acerca de la limitación funcional intrínseca a este tipo de patología puede ayudar a identificar las necesidades de los sujetos y orientar el desarrollo de intervenciones que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

8.2.2. ACTIVLIM

En lo que respecta al ACTIVLIM los resultados del estudio demuestran que los 18 ítems comparten una única estructura escalar ordenada, se ajustan a una escala unidimensional, presentan una buena consistencia interna, validez de constructo y una buena fiabilidad test-retest, y no muestran ni dependencia local ni presencia de DIF relevante en características demográficas como edad y sexo.

Ninguno de los ítems del ACTIVLIM presenta umbrales invertidos, indicando que los participantes están bien discriminados en las tres categorías de respuesta. La falta de datos perdidos en los ítems, un indicador de la calidad del cuestionario (de Leeuw ED and Hox J, 2003), asegura ausencia de posibles sesgos inducidos por la no respuesta al ítem. No hubo pacientes que no pudieran realizar al menos una actividad, pero el 16% de los pacientes pudieron completar fácilmente todas las actividades, lo que sugiere la presencia de un efecto techo moderado (McHorney et al., 1994) probablemente por el formato de tres posibles respuestas por categoría. El alto porcentaje de pacientes que pudieron llevar a cabo todas las actividades podría estar relacionado con el alto porcentaje de pacientes con DM1 de la muestra (54,1%). Esta patología se caracteriza por una debilidad distal lentamente progresiva durante años, mientras que la debilidad proximal habitualmente es una característica tardía. Las tareas del ACTIVLIM están más relacionadas con la funcionalidad de la musculatura proximal que de la musculatura distal, lo cual

podría explicar los hallazgos (Vandervelde et al., 2007; Vandervelde, Van den Bergh, Renders, Goemans, & Thonnard, 2009).

Los resultados del análisis Rasch apoyan la unidimensionalidad de la escala, e indican que las puntuaciones de los ítems pueden ser sumadas para crear una única puntuación total. El ítem "AC9: abrir una puerta", la acción considerada más fácil por los pacientes, es el único que presenta un mal ajuste. Este ítem fue también identificado en la construcción de la escala original ACTIVLIM (Vandervelde et al., 2007) como uno de los que presentaba funcionamiento diferencial en la evaluación del test-retest. Aunque no hay suficiente evidencia para eliminarlo de las puntuaciones globales, debería ser revisado en otras muestras para evaluar la conveniencia de su retirada. Los errores estándar asociados con la dificultad estimada a cada ítem (media: 0,25 logits) son lo suficientemente bajos como para sugerir alta precisión (Linacre, 2009a), aunque aquellos para los dos ítems más bajos ("AC11: lavarse la cara" y "AC9: abrir una puerta") están en el límite (0,39-0,40). Esto podría estar relacionado con el hecho de que estas actividades son tan comunes que los pacientes han desarrollado diferentes habilidades para realizarlas.

La escala presenta una buena fiabilidad ($R=0,95$), ya que los 44 umbrales representan un amplio rango del estado funcional. A pesar de la presencia de un efecto techo modesto y el hecho de que varios de los ítems son fáciles de realizar por muchos pacientes, el amplio rango de la gradación en la escala para los 22 ítems es suficiente para medir la limitación en las actividades de todos los pacientes. La ausencia de dependencia local sugiere que no hay redundancia o multidimensionalidad en los ítems. La jerarquía de los ítems es prácticamente invariable a través de edad o género, indicando que el ACTIVLIM puede ser usado para cualquier paciente con miopatía hereditaria. El elevado coeficiente de correlación intraclase encontrado con la evaluación tras tres semanas ($ICC=0,96$), junto con la invarianza en la jerarquía de los ítems entre las evaluaciones, indican que el cuestionario es reproducible a lo largo del tiempo.

El análisis de la relación entre la medición de la discapacidad con otras escalas como la escala de Brooke, la escala de Vignos, el tiempo de Gowers y la escala FIM

muestran una buena validez de constructo, con coeficientes de correlación de magnitud sobre 0,5 para Brooke y el tiempo de Gowers, y sobre 0,8 para Vignos y para FIM, muy similar a los obtenidos en el desarrollo de la escala (Vandervelde et al., 2007). Cada categoría de Brooke y de Vignos representa un rango amplio de las medidas logit del ACTIVLIM, lo que sugiere que esta escala permite diferenciar grupos de pacientes en una misma categoría de Vignos y de Brooke. Comparado con FIM, el ACTIVLIM parece ser más preciso para distinguir grupos de pacientes en niveles altos de puntuaciones motoras. El efecto techo del FIM en esta muestra es más severo que para el ACTIVLIM, con 35% de los pacientes puntuando el valor máximo (126), comparado con el 16% de los pacientes que puntúan el máximo valor en el ACTIVLIM. El tiempo de Gowers no tiene efecto suelo, pero el 28% de los pacientes no pudieron realizar la actividad, así que son datos perdidos para la escala, un problema que no se da en el ACTIVLIM. Este instrumento tiene también capacidad de discriminar según la necesidad de algún tipo de ayuda para caminar, no sólo entre aquellos que utilizan silla de ruedas comparados con aquellos que no la usan. Además, ACTIVLIM está asociado con el tipo diagnóstico, con puntuaciones bajas en el grupo de DMB/LGMD. Esto puede explicarse por la diferente distribución de los músculos afectados según el tipo de miopatía, dado que la debilidad de los músculos flexores y proximales está más relacionada con una mayor limitación en la actividad.

A pesar del alto ratio de respuestas, dado el pequeño tamaño de la muestra y el relativo alto número de pacientes con altas puntuaciones en el ACTIVLIM, los resultados deberían interpretarse con cautela, y futuros estudios deberían examinar la sensibilidad al cambio de esta escala en la versión en castellano, lo cual ha sido probado en la versión original (Vandervelde et al., 2009). Notar también que el estudio se centra en pacientes adultos, por lo que sería conveniente llevar a cabo estudios futuros en niños incluyendo los cuatro ítems específicos para ellos de la puntuación original del ACTIVLIM.

Todo ello confirma que la versión en castellano de ACTIVLIM es una medida de la limitación en la actividad válida y fiable en pacientes con MH. Es un cuestionario autoadministrado y muy fácil de completar que puede ser usado como

complemento a los métodos de evaluación clínica que miden la discapacidad en estos pacientes.

8.3. Fortalezas y limitaciones del estudio

8.3.1. Fortalezas

1. Uso de múltiples fuentes de información para la identificación de casos de MH (REMA, boletines estadísticos de defunción de Navarra, RITA, sistema de información de consultas y estudios genéticos, RACEHNA, y la HCI).
2. Selección de todos aquellos códigos utilizados en cada una de las fuentes de información que se corresponden con MH.
3. Búsqueda de casos potenciales durante un intervalo de tiempo amplio (período 2000-2015).
4. Verificación de los diagnósticos mediante la revisión de la HCI, de acuerdo a una serie de criterios de inclusión y exclusión bien definidos para cada tipo de MH. Los criterios de inclusión se han establecido en base a estudios epidemiológicos relevantes en el campo de las MH (Norwood et al., 2009; Lefter, Hardiman, & Ryan, 2017)
5. Análisis descriptivo de los datos obtenidos según características sociodemográficas (edad, sexo, mortalidad, lugar de residencia) y clínicas (tipo de miopatía, antecedentes familiares y alteración molecular).
6. Caracterización molecular de las MH confirmadas genéticamente, con el número de familias afectadas.
7. Presentación de la PR de cada patología, PR por rangos de edad, y PR según distribución geográfica, con IC al 95%.
8. Representación de la distribución de las MH según la Zonificación Sanitaria de Navarra.
9. Evaluación de la funcionalidad en pacientes con MH utilizando diferentes herramientas de medición,

10. Validación de la traducción y adaptación transcultural al castellano del cuestionario ACTIVLIM, un IdM de la limitación en la actividad válida y fiable en pacientes con MH.

8.3.2. Limitaciones

1. Una de las mayores limitaciones del presente estudio es la falta de una explotación de la HCI de la AEH en Pediatría, lo cual podría estar sesgando la PR de las MH que se manifiestan en la infancia.

2. La gran heterogeneidad y dificultad en el diagnóstico de este tipo de patología complica su identificación.

- La dificultad en establecer unos criterios de búsqueda específicos para el estado de portadora de distrofinopatía hace que la PR obtenida pueda estar infraestimada.
- La gran heterogeneidad clínica en las enfermedades mitocondriales hace que parte de los pacientes sean valorados en otras áreas específicas diferentes a la Neurología, con lo que posiblemente la PR de este tipo de MH sea mayor a la obtenida.
- Se presenta un grupo de "miopatías hereditarias no filiadas", en las que a fecha 1 de enero de 2016 la sospecha diagnóstica de MH era elevada. Por lo tanto, la dificultad diagnóstica en este tipo de patología hace que posiblemente las cifras de PR obtenidas estén infraestimadas.

3. Resulta difícil realizar una comparativa con datos de PR recogidos en otras regiones, dada la falta de homogeneidad en la metodología utilizada.

4. El reclutamiento de casos para evaluar la funcionalidad en MH se realizó de forma consecutiva, de acuerdo a las posibilidades de los pacientes, lo cual puede suponer un sesgo de selección. Además, entre aquellos pacientes que no aceptaron participar posiblemente se encuentren los casos de MH con mayor limitación funcional.

5. Dada la considerable mayor PR de la DM1 respecto al resto de subgrupos de MH, más de la mitad de la muestra de MH en que se evaluó la funcionalidad tenían este diagnóstico. Esto puede suponer que los datos globales obtenidos de limitación funcional en MH no sean representativos para el resto de subtipos de MH.

6. El estudio de validación del ACTIVLIM se ha realizado en pacientes adultos, por lo que serían convenientes estudios futuros en niños incluyendo los cuatro ítems específicos para ellos.

8.4. Recomendaciones

1. Homogeneizar los sistemas de clasificación y codificación utilizados por los diferentes SIS, lo cual permita simplificar y facilitar la búsqueda de casos.

2. Utilizar un sistema de codificación más específico para las MH, pudiendo ser el más apropiado el de números Orpha. Para asegurar la homogeneidad en los sistemas de codificación de los diferentes SIS podría aplicarse una equivalencia directa entre los números Orpha y un sistema de codificación más general y extendido, aunque menos específico (como la CIE).

3. Codificar los diagnósticos en la HCI de AEH en Neurología de acuerdo al sistema utilizado en el resto de SIS para MH, proponiendo en este caso el de números Orpha.

4. Tener en cuenta el cúmulo de casos de MH en las diferentes ZBS para distribuir de forma eficiente los recursos sociosanitarios.

5. Hacer hincapié en la importancia del manejo de esta patología en la consulta especializada de ENM, con una mayor eficiencia en la búsqueda activa del diagnóstico y en la atención global al paciente.

6. Evaluar en la práctica clínica habitual de la limitación funcional de los pacientes.

7. Usar ACTIVLIM como IdM de la limitación funcional de los pacientes con MH.

9. Conclusiones

1. A la hora de desarrollar un estudio epidemiológico es importante el uso de múltiples fuentes de información para que los datos aportados sean rigurosos.
2. Los actuales sistemas de clasificación y codificación de enfermedades utilizados en los SIS son muy inespecíficos para el grupo de MH.
3. La explotación de la HCI complementa los casos recogidos que aportan las fuentes de información habituales del RERNA.
4. La codificación de los diagnósticos en la HCI de AE de Neurología mejoraría la especificidad de la explotación de la HCI de AE.
5. La PR de MH en Navarra a 1 de Enero de 2016 es de 64,47/100.000 (IC 58,54-70,99).
6. La PR de la DM1 en Navarra en Enero de 2016 es de 36,99/100.000 (IC 32,58-42,01), siendo una de las tasas comunicadas más altas del mundo.
7. La LGMD2A es el tipo de LGMD más frecuente en Navarra, siendo la mutación c.2362_2363delinsAG/TCATCT en el exón 22 la más común en esta población.
8. La elevada PR de la DM1 y de la LGMD2A sugieren la existencia de un gen fundador en Navarra.
9. La PR de distrofinopatías en Navarra es una de las tasas más bajas descritas a nivel mundial.
10. La PR global de MH es significativamente más elevada en varones que en mujeres.
11. La distribución de las MH según grupos de edad no es uniforme, siendo más frecuente en el rango de edad entre los 35-64 años.
12. La distribución de las MH por las diferentes zonas geográficas no es uniforme, siendo significativamente más frecuente en la comarca de Tierra Estella con una PR de 107,95/100.000 (IC 79,29-147).

13. Las ZBS de Estella y la Rochapea son las zonas con mayor cúmulo de pacientes con MH.
14. Las MH implican una limitación funcional importante en los pacientes, y a mayor edad la afectación es mayor.
15. Los pacientes con DMB o LGMD2 tienen mayor limitación funcional respecto a aquellos sujetos con DM1 u otras MH de nuestra muestra.
16. El ACTIVLIM es una escala unidimensional con una buena consistencia interna, validez de constructor, y una buena fiabilidad test-retest.
17. Las puntuaciones de ACTIVLIM se correlacionan con las escalas de Brooke, Vignos, FIM, con el tiempo de Gowers, con el tipo de diagnóstico, con el uso de órtesis o silla de ruedas, y con la edad.
18. La versión en castellano de ACTIVLIM es una medida de limitación de la actividad autoadministrada, fácil de completar, válida y fiable.

10. Bibliografía

- Ahlström, G., Gunnarsson, L. G., Leissner, P., & Sjødén, P. O. (1993). Epidemiology of neuromuscular diseases, including the postpolio sequelae, in a Swedish county. *Neuroepidemiology*, 12(5), 262-269.
- Alonso, V., Abaitua, I., Zurriaga, Ó., Astray, J., Errezola, M., Aldana-Espinal, J. M., ... & Ramalle-Gomarra, E. (2014). National rare diseases registry in Spain: pilot study of the Spanish Rare Diseases Registries Research Network (SpainRDR). *Orphanet journal of rare diseases*, 9(1), P5.
- Amburgey, K., McNamara, N., Bennett, L. R., McCormick, M. E., Acsadi, G., & Dowling, J. J. (2011). Prevalence of congenital myopathies in a representative pediatric united states population. *Annals of neurology*, 70(4), 662-665.
- Ancín, J., Erce, S., Extramiana, E., & Izcue, A. (2014). Correlación de códigos CIE-9-MC (8ª edic) - CIAP-2 para la gestión de Incapacidad Temporal. *Instituto de Salud Pública Y Laboral de Navarra*.
- Anderson, M., Elliott, E. J., & Zurynski, Y. A. (2013). Australian families living with rare disease: experiences of diagnosis, health services use and needs for psychosocial support. *Orphanet journal of rare diseases*, 8(1), 22.
- Andrés, E., & Grimby, G. (2004). Activity limitations in personal, domestic and vocational tasks: a study of adults with inborn and early acquired mobility disorders. *Disability and rehabilitation*, 26(5), 262-271.
- Andrich, D. (1996). Category ordering and their utility. *Rasch Measurement Transactions*, 9(4), 464-465.
- Andrich, D., Lyne, A., Sheridan, B., & Luo, G. (2003). RUMM 2020. *Perth: RUMM Laboratory*.
- Angelini, C., Nascimbeni, A. C., & Semplicini, C. (2013). Therapeutic advances in the management of Pompe disease and other metabolic myopathies. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 6(5), 311-321.
- Araki, S., Uchino, M., & Kumamoto, T. (1987). Prevalence studies of multiple sclerosis, myasthenia gravis, and myopathies in Kumamoto district, Japan. *Neuroepidemiology*, 6(3), 120-129.
- Arpa, J., Cruz-Martínez, A., Campos, Y., Gutiérrez-Molina, M., García-Rio, F.,

- Pérez-Conde, C., ... & Arenas, J. (2003). Prevalence and progression of mitochondrial diseases: a study of 50 patients. *Muscle & nerve*, 28(6), 690-695.
- Ayuso-Mateos, J. L., Nieto-Moreno, M., Sánchez-Moreno, J., & Vázquez-Barquero, J. L. (2006). Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud (CIF): aplicabilidad y utilidad en la práctica clínica. *Med Clin (Barc)*, 126(12), 461-6.
- Ballo, R., Viljoen, D., & Beighton, P. (1994). Duchenne and Becker muscular dystrophy prevalence in South Africa and molecular findings in 128 persons affected. *South African Medical Journal*, 84(8), 494-497.
- Batcho, C. S., Van den Bergh, P. Y., Van Damme, P., Roy, A. J., Thonnard, J. L., & Penta, M. (2016). How robust is ACTIVLIM for the follow-up of activity limitations in patients with neuromuscular diseases?. *Neuromuscular Disorders*, 26(3), 211-220.
- Batten, F. E., & Gibb, H. P. (1909). Myotonia atrophica. *Brain*, 32(2), 187-205.
- Bérard, C., Payan, C., Hodgkinson, I., Fermanian, J., & MFM Collaborative Study Group. (2005). A motor function measure scale for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscular disorders*, 15(7), 463-470.
- Bergsma, A., Cup, E. H., Geurts, A. C., & de Groot, I. J. (2015). Upper extremity function and activity in facioscapulohumeral dystrophy and limb-girdle muscular dystrophies: a systematic review. *Disability and rehabilitation*, 37(12), 1017-1032.
- Bernier, F. P., Boneh, A., Dennett, X., Chow, C. W., Cleary, M. A., & Thorburn, D. R. (2002). Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology*, 59(9), 1406-1411.
- Bertolotto, A., De Marchi, M., Doriguzzi, C., Mongini, T., Monnier, C., Palmucci, L., ... & Verzé, L. (1981). Epidemiology of Duchenne muscular dystrophy in the province of Turin. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, 2(1), 81-84.
- Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Apkon, S. D., Blackwell, A., Brumbaugh, D., ... & Street, N. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine,

- and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet Neurology*, 17(3), 251-267.
- Bonne, G., Rivier, F., & Hamroun, D. (2017). The 2018 version of the gene table of monogenic neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromuscular Disorders*, 27, 1152-1183.
- Bönnemann, C. G., Wang, C. H., Quijano-Roy, S., Deconinck, N., Bertini, E., Ferreiro, A., ... & Moore, S. A. (2014). Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscular disorders*, 24(4), 289-311.
- Borg, K., Åhlberg, G., Anvret, M., & Edström, L. (1998). Welander distal myopathy—an overview. *Neuromuscular Disorders*, 8(2), 115-118.
- Bornemann, A., & Goebel, H. H. (2001). Congenital myopathies. *Brain Pathology*, 11(2), 206-217.
- Boyer, F., Drame, M., Morrone, I., & Novella, J. L. (2006). Factors relating to carer burden for families of persons with muscular dystrophy. *Journal of rehabilitation medicine*, 38(5), 309-315.
- Brooke, M. H., Griggs, R. C., Mendell, J. R., Fenichel, G. M., Shumate, J. B., & Pellegrino, R. J. (1981). Clinical trial in Duchenne dystrophy. I. The design of the protocol. *Muscle & nerve*, 4(3), 186-197.
- Burcet, J., Canellas, F., Cavaller, G., & Vich, M. (1992). Epidemiologic study of myotonic dystrophy on the island of Mallorca. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 7(2), 61-64.
- Bushby, K. M. D., Thambyayah, M., & Gardner-Medwin, D. (1991). Prevalence and incidence of Becker muscular dystrophy. *The Lancet*, 337(8748), 1022-1024.
- Camacho, A., Esteban, J., & Paradas, C. (2014). Informe de impacto social de la ELA y las enfermedades neuromusculares. Fundación española de enfermedades neurológicas.
- Cano, S. J., & Hobart, J. C. (2008). Watch out, watch out, the FDA are about. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 50(6), 408-409.
- Castro-Gago, M., Blanco-Barca, M. O., Campos-González, Y., Arenas-Barbero, J., Pintos-Martínez, E., & Eirís-Puñal, J. (2006). Epidemiology of pediatric

- mitochondrial respiratory chain disorders in northwest Spain. *Pediatric neurology*, 34(3), 204-211.
- Chinnery, P. F., Johnson, M. A., Wardell, T. M., Singh-Kler, R., Hayes, C., Brown, D. T., ... & Turnbull, D. M. (2000). The epidemiology of pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 48(2), 188-193.
- Chinnery, P. F., & Turnbull, D. M. (2001). Epidemiology and treatment of mitochondrial disorders. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 106(1), 94-101.
- Chung, B., Wong, V., & Ip, P. (2003). Prevalence of neuromuscular diseases in Chinese children: a study in southern China. *Journal of child neurology*, 18(3), 217-219.
- Chung, C. S., Peters, H. A., & Morton, N. E. (1963). Chapter VIII Genetics of Muscular Dystrophy. In *Muscular dystrophy in man and animals* (pp. 323-365). Karger Publishers.
- Clarke, N. F., & North, K. N. (2003). Congenital fiber type disproportion—30 years on. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 62(10), 977-989.
- Cobo, A. M., Saenz, A., Poza, J. J., Urtasun, M., Indakoetxea, B., Urtizbera, J. A., ... & Calafell, F. (2004). A Common Haplotype Associated with the Basque 2362AG-TCATCT Mutation in the Muscular Calpain-3 Gene. *Human biology*, 76(5), 731-741.
- Cohen, M. E., & Marino, R. J. (2000). The tools of disability outcomes research functional status measures. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 81, S21-S29.
- Cole, J. C., Rabin, A. S., Smith, T. L., & Kaufman, A. S. (2004). Development and validation of a Rasch-derived CES-D short form. *Psychological assessment*, 16(4), 360.
- Comisión de Docencia del CHN. (2014). Guía formativa de Neurología. Retrieved from <http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/FDB796ED-211E-4F85-8FFC-9CA909D287EF/304851/NEUROLOGIACHN.pdf>

- Comité Internacional de Clasificación de la WONCA. (1999). Clasificación Internacional de la Atención Primaria (CIAP-2). Retrieved from <http://files.sld.cu/arteydiscapacidad/files/2009/07/clasificacion-internacional-de-atencion-primaria.pdf>
- Coster, W. J., Haley, S. M., Andres, P. L., Ludlow, L. H., Bond, T. L., & Ni, P. S. (2004). Refining the conceptual basis for rehabilitation outcome measurement: personal care and instrumental activities domain. *Medical Care*, 162-172.
- Chung, C. S., Peters, H. A., & Morton, N. E. (1963). Chapter VIII Genetics of Muscular Dystrophy. In *Muscular dystrophy in man and animals* (pp. 323-365). Karger Publishers.
- Darin, N., & Tulinius, M. (2000). Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscular Disorders*, 10(1), 1-9.
- Dawson, S., & Kristjanson, L. J. (2003). Mapping the journey: family carers' perceptions of issues related to end-stage care of individuals with muscular dystrophy or motor neurone disease. *Journal of palliative care*, 19(1), 36.
- DiMauro, S., & Schon, E. A. (2003). Mitochondrial respiratory-chain diseases. *New England Journal of Medicine*, 348(26), 2656-2668.
- Domínguez González, C., Martín Casanueva, M. Á., & Hernández Laín, A. (2017). Enfermedades mitocondriales. In E. Gutiérrez-Rivas (Ed.), *Manual de enfermedades neuromusculares* (pp. 461-469). Madrid: Ergon.
- Dubowitz, V. (1969). The "new" myopathies. *Neuropädiatrie*, 1(02), 137-148.
- Duchenne, G. B. (1868). *De la paralysie musculaire pseudo-hypertrophique ou paralysie myo-sclérosique* (Vol. 6). P. Asselin.
- Düger, T., Yılmaz, Ö., Akı, E., Kayıhan, H., & Karaduman, A. (2003). The environmental barriers of children with Muscular Dystrophies and its effect on mother's low back pain. *Disability and rehabilitation*, 25(20), 1187-1192.
- El-Tallawy, H. N., Khedr, E. M., Qayed, M. H., Helliwell, T. R., & Kamel, N. F. (2005). Epidemiological study of muscular disorders in Assiut, Egypt. *Neuroepidemiology*, 25(4), 205-211.

- Emery, A. E. (1991). Population frequencies of inherited neuromuscular diseases— a world survey. *Neuromuscular disorders*, 1(1), 19-29.
- Emery, A. E. (2002). The muscular dystrophies. *The Lancet*, 359(9307), 687-695.
- Engel, A. G. (1999). Myofibrillar myopathy. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 46(5), 681-683.
- Erazo-Torricelli, R. (2004). Actualización en distrofias musculares. *Rev Neurol*, 39(9), 860-871.
- Erb, W. (1886). *Muskelbefund bei der juvenilen Form der Dystrophia muscularis progressiva*.
- Erb, W. (1891). Dystrophia muscularis progressiva. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 1(3-4), 173-261.
- España. Gobierno. (1999). Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. *Boletín Oficial del Estado*, 298, 43088-43099. Retrieved from <https://doi.org/BOE-A-1999-23750>
- España. Gobierno. (2004). Real Decreto 223/2004 de 6 de Febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE. 2004. p. 5429–43. *Boe*, 5429–5443.
- España. Gobierno. (2015a). Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras. *Boletín Oficial Del Estado*, 307, 121965–121970.
- España. Gobierno. (2015b). Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada. *Boletín Oficial Del Estado*, 68555–68559.
- Estadísticas epidemiológicas de código abierto para Salud Pública. Versión 3.01. (2013). Retrieved from http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm
- European Data Portal. (2018). *Zonificación Navarra 2000. Subzonas*. Retrieved from

https://www.europeandataportal.eu/data/en/dataset/spasitnaestadi_pol_szonna_v2000-xml01

Fanin, M., Nascimbeni, A. C., Fulizio, L., & Angelini, C. (2005). The frequency of limb girdle muscular dystrophy 2A in northeastern Italy. *Neuromuscular Disorders*, 15(3), 218-224.

Fardeau, M., Hillaire, D., Mignard, C., Feingold, N., Feingold, J., Mignard, D., ... & Beckmann, J. (1996). Juvenile limb-girdle muscular dystrophy: clinical, histopathological and genetic data from a small community living in the Reunion Island. *Brain*, 119(1), 295-308.

Fischer, G. H., & Scheiblechner, H. (1970). ALGORHYTHMS AND PROGRAMMES FOR PROBABILISTIC TEST-MODEL OF RASCH. *Psychologische Beiträge*, 12(1), 23-51.

Ford, C., Kidd, A., & Hammond-Tooke, G. (2006). Myotonic dystrophy in Otago, New Zealand. *The New Zealand Medical Journal (Online)*, 119(1241).

Fowler Jr, W. M., Abresch, R. T., Aitkens, S., Carter, G. T., Johnson, E. R., Kilmer, D. D., ... & Wright, N. C. (1995). Profiles of neuromuscular diseases. Design of the protocol. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 74(5 Suppl), S62-9.

García Martínez, M. (2011). *Observaciones Territoriales de Navarra*. Retrieved from <http://www.nasuvinsa.es/sites/default/files/pdfs/OTNZonificacionesdeNavarra.pdf>

Gowers, W. R. (1895). A manual of nervous system. *Blakiston, Philadelphia*.

Gowers, W. R. (1902). A Lecture on Myopathy and a Distal Form: Delivered at the National Hospital for the Paralysed and Epileptic. *British medical journal*, 2(2167), 89.

Granger, C. V., Deutsch, A., & Linn, R. T. (1998). Rasch analysis of the Functional Independence Measure (FIM™) mastery test. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 79(1), 52-57.

Guillemin, F., Bombardier, C., & Beaton, D. (1993). Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed

- guidelines. *Journal of clinical epidemiology*, 46(12), 1417-1432.
- Haigh, R., Tennant, A., Biering-Sorensen, F., Grimby, G., MarinCek, C., Phillips, S., ... & Thonnard, J. L. (2001). The use of outcome measures in physical medicine and rehabilitation within Europe. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 33(6), 273-278.
- Howard, R. (1908). A case of congenital defect of the muscular system (Dystrophia muscularis congenita) and its association with congenital talipes equinovarus.
- Hsiao, K. M., Chen, S. S., Li, S. Y., Chiang, S. Y., Lin, H. M., Pan, H., ... & Ro, L. S. (2003). Epidemiological and genetic studies of myotonic dystrophy type 1 in Taiwan. *Neuroepidemiology*, 22(5), 283-289.
- Hughes, M. I., Hicks, E. M., Nevin, N. C., & Patterson, V. H. (1996). The prevalence of inherited neuromuscular disease in Northern Ireland. *Neuromuscular disorders*, 6(1), 69-73.
- Hukuda, M. E., Escorcio, R., Fernandes, L. A. Y., de Carvalho, E. V., & Caromano, F. A. (2013). Evaluation scale development, reliability for sitting and standing from the chair for Duchenne muscular dystrophy. *Journal of motor behavior*, 45(2), 117-126.
- Hussein, M. S., Akram, W., Mamat, M. N., Majeed, A. B. A., & Ismail, N. E. B. (2015). Validation of the Malaysian Versions of Parents and Children Health Survey for Asthma by Using Rasch-Model. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9(4), OC14.
- Instituto de Estadística de Navarra. (2018). *Instituto de Estadística de Navarra*. Retrieved from <https://administracionelectronica.navarra.es/GN.InstitutoEstadistica.Web/informacionestadistica.aspx?R=1&E=1>
- Jiménez Buñuales, M., González Diego, P., & Martín Moreno, J. M. (2002). La clasificación internacional del funcionamiento de la discapacidad y de la salud (CIF) 2001. *Revista española de salud pública*, 76(4), 271-279.
- Jungbluth, H., Sewry, C. A., & Muntoni, F. (2011, December). Core myopathies.

- In *Seminars in pediatric neurology* (Vol. 18, No. 4, pp. 239-249). Elsevier.
- Kanters, T. A., Hagemans, M. L., van der Beek, N. A., Rutten, F. F., van der Ploeg, A. T., & Hakkaart, L. (2011). Burden of illness of Pompe disease in patients only receiving supportive care. *Journal of inherited metabolic disease*, *34*(5), 1045-1052.
- Keith, R. A. (1987). The functional independence measure: a new tool for rehabilitation. *Adv Clin Rehabil*, *1*, 6-18.
- Kidd, D., Stewart, G., Baldry, J., Johnson, J., Rossiter, D., Petruckevitch, A., & Thompson, A. J. (1995). The Functional Independence Measure: a comparative validity and reliability study. *Disability and rehabilitation*, *17*(1), 10-14.
- Landouzy, L., & Dejerine, J. J. (1885). *De la myopathie atrophique progressive: myopathie sans neuropathie débutant d'ordinaire dans l'enfance par la face*. F. Alcan.
- Larkindale, J., Yang, W., Hogan, P. F., Simon, C. J., Zhang, Y., Jain, A., ... & Cwik, V. A. (2014). Cost of illness for neuromuscular diseases in the United States. *Muscle & nerve*, *49*(3), 431-438.
- Lebel, D. E., Corston, J. A., McAdam, L. C., Biggar, W. D., & Alman, B. A. (2013). Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up. *JBJS*, *95*(12), 1057-1061.
- de Leeuw, D., & Huisman, M. (2003). Prevention and treatment of item nonresponse. *Journal of Official Statistics*, *19*(2), 153.
- Lefter, S., Hardiman, O., & Ryan, A. M. (2017). A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland. *Neurology*, *88*(3), 304-313.
- Leung, D. G. (2017). Magnetic resonance imaging patterns of muscle involvement in genetic muscle diseases: a systematic review. *Journal of neurology*, *264*(7), 1320-1333.
- Linacre, J. M. (1994). Sample size and item calibration stability. *Rasch measurement transactions*, *7*(4), 328.
- Linacre, J. M., Heinemann, A. W., Wright, B. D., Granger, C. V., & Hamilton, B. B.

- (1994). The structure and stability of the Functional Independence Measure. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 75(2), 127-132.
- Linacre, J. M. (2009a). A User's Guide to Winstep. Rasch-Model Computer Programs. 2006.
- Linacre, J. M. (2009b). Winsteps (Version 3.68. 0)[Computer software]. *Chicago, IL: winsteps.com*.
- Löscher, W. N., Huemer, M., Stulnig, T. M., Simschitz, P., Iglseder, S., Eggers, C., ... & Grinzinger, S. (2018). Pompe disease in Austria: clinical, genetic and epidemiological aspects. *Journal of neurology*, 265(1), 159-164.
- Lucia, A., Ruiz, J. R., Santalla, A., Nogales-Gadea, G., Rubio, J. C., García-Consuegra, I., ... & Navarro, C. (2012). Genotypic and phenotypic features of McArdle disease: insights from the Spanish national registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, jnnp-2011.
- Magee, A., & Nevin, N. C. (1999). The epidemiology of myotonic dystrophy in Northern Ireland. *Public Health Genomics*, 2(4), 179-183.
- Mah, J. K., Korngut, L., Dykeman, J., Day, L., Pringsheim, T., & Jette, N. (2014). A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscular disorders*, 24(6), 482-491.
- Mah, J. K., Selby, K., Campbell, C., Nadeau, A., Tarnopolsky, M., McCormick, A., ... & Buckley, D. (2011). A population-based study of dystrophin mutations in Canada. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 38(3), 465-474.
- Mair, P., & Hatzinger, R. (2007). Extended Rasch modeling: The eRm package for the application of IRT models in R. *Journal of Statistical Software*, 20(9), 1-20.
- Malik, V., Rodino-Klapac, L. R., & Mendell, J. R. (2012). Emerging drugs for Duchenne muscular dystrophy. *Expert opinion on emerging drugs*, 17(2), 261-277.
- Manzur, A. Y., Kuntzer, T., Pike, M., & Swan, A. (2004). Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst*

Rev, 2(2).

- Marquis, P., Arnould, B., Acquadro, C., & Roberts, W. M. (2006). Patient-reported outcomes and health-related quality of life in effectiveness studies: Pros and cons. *Drug Development Research*, 67(3), 193-201.
- Martínez, E., Rivas, E., San Millán, B., & Bautista, J. (2017a). Miopatía metabólicas. In E. Gutiérrez-Rivas (Ed.), *Manual de enfermedades neuromusculares* (pp. 479–484). Madrid: Ergon.
- Martínez, E., Rivas, E., San Millán, B., & Bautista, J. (2017b). Miopatías metabólicas. In E. Gutiérrez-Rivas (Ed.), *Manual de enfermedades neuromusculares* (pp. 484–490). Madrid: Ergon.
- Mathieu, J., & Prévost, C. (2012). Epidemiological surveillance of myotonic dystrophy type 1: a 25-year population-based study. *Neuromuscular Disorders*, 22(11), 974-979.
- Mathis, S., Tazir, M., Magy, L., Duval, F., Le Masson, G., Duchesne, M., ... & Goizet, C. (2018). History and current difficulties in classifying inherited myopathies and muscular dystrophies. *Journal of the neurological sciences*, 384, 50-54.
- McArdle, B. (1951). Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci*, 10, 13-33.
- McHorney, C. A., Ware Jr, J. E., Lu, J. R., & Sherbourne, C. D. (1994). The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Medical care*, 40-66.
- Medica, I., Markovi, D., & Peterlin, B. (1997). Genetic epidemiology of myotonic dystrophy in Istria, Croatia. *Acta neurologica scandinavica*, 95(3), 164-166.
- Meilleur, K. G., Jain, M. S., Hynan, L. S., Shieh, C. Y., Kim, E., Waite, M., ... & Rose, K. (2015). Results of a two-year pilot study of clinical outcome measures in collagen VI-and laminin alpha2-related congenital muscular dystrophies. *Neuromuscular Disorders*, 25(1), 43-54

- Merlini, L., Stagni, S. B., Marri, E., & Granata, C. (1992). Epidemiology of neuromuscular disorders in the under-20 population in Bologna Province, Italy. *Neuromuscular disorders*, 2(3), 197-200.
- Meryon, E. (1852). On granular and fatty degeneration of the voluntary muscles. *Medico-chirurgical transactions*, 35, 73.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2018). *CIE-10-ES Diagnósticos*. Retrieved from <https://eciemaps.msssi.gob.es/ecieMaps/browser/metabuscador.html>
- Moreno-Iribas, C., Floristán, Y., & Egüés, N. (2006). Tendencias recientes de las principales causas de muerte en Navarra: 1995-2004. In *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*(Vol. 29, No. 3, pp. 399-414).
- Morton, N. E., & Chung, C. S. (1959). Formal genetics of muscular dystrophy. *American journal of human genetics*, 11(4), 360
- Mostacciolo, M. L., Pastorello, E., Vazza, G., Miorin, M., Angelini, C., Tomelleri, G., ... & Trevisan, C. P. (2009). Facioscapulohumeral muscular dystrophy: epidemiological and molecular study in a north-east Italian population sample. *Clinical genetics*, 75(6), 550-555.
- de Munain, A. L., Blanco, A., Emparanza, J. I., Poza, J. J., Massó, J. M., Cobo, A., ... & Lage, J. M. (1993). Prevalence of myotonic dystrophy in Guipuzcoa (Basque country, Spain). *Neurology*, 43(8), 1573-1573.
- Nakano, S., Engel, A. G., Waclawik, A. J., Emslie-Smith, A. M., & Busis, N. A. (1996). Myofibrillar myopathy with abnormal foci of desmin positivity. I. Light and electron microscopy analysis of 10 cases. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 55(5), 549-562.
- Narayanaswami, P., Weiss, M., Selcen, D., David, W., Raynor, E., Carter, G., ... & Gronseth, G. (2014). Evidence-based guideline summary: Diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the

Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology*, 83(16), 1453-1463.

Navarra. Gobierno. (1985). Ley Foral 22/1985, de 13 de noviembre, de zonificación sanitaria de Navarra. *Boletín Oficial de Navarra nº140*. Retrieved from <http://www.lexnavarra.navarra.es/detalle.asp?r=1308>

Navarra. Gobierno. (1993). Decreto Foral 253/1993, de 6 de septiembre, sobre la composición y denominaciones de la zonificación 'Navarra 2000'. *Boletín Oficial de Navarra nº 122*. Posteriormente se dictó la 'Orden Foral 89/2001, de 5 de abril, del Consejero. Retrieved from http://www.navarra.es/home_es/Actualidad/BON/Boletines/2001/69/Anuncio-0/

Navarra. Gobierno. (2002). Decreto Foral 108/2002, de 27 de mayo, por el que se modifica la delimitación territorial de diversas Zonas Básicas de Salud y Sectores de Salud Mental. *Boletín Oficial de Navarra nº 82*. Retrieved from http://www.navarra.es/home_es/Actualidad/BON/Boletines/2002/82/Anuncio-0/

Navarra. Gobierno. (2003). Decreto Foral 11/2003, de 13 de enero, por el que se regula el Conjunto Mínimo Básico de Datos en los centros y establecimientos sanitarios y se crea el Registro de Morbilidad Asistida en la Comunidad Foral de Navarra. Retrieved from <http://www.lexnavarra.navarra.es/detalle.asp?r=28046>

Navarra. Gobierno. (2006a). Orden Foral 56/2006, de 29 de mayo, por la que se crea el Registro de Anomalías Congénitas y Enfermedades Hereditarias de Navarra. *Boletín Oficial de Navarra, número 87*.

Navarra. Gobierno. (2006b). Orden Foral 92/2006, de 29 de septiembre, por la que se establece la comisión de referencia de la CIE-9-MC en Navarra. *Boletín Oficial de Navarra*. Retrieved from <http://www.lexnavarra.navarra.es/detalle.asp?r=29265>

Navarra. Gobierno. (2011). Orden Foral 117/2011, de 20 de octubre, por la que se

modifica la Orden Foral de 31 de octubre de 1991 , del Consejero de Salud , por la que se regula la tarjeta individual sanitaria . *Boletín Oficial de Navarra*, número 231.

Navarra. Gobierno. (2013). Orden Foral 69/2013, de 19 de junio, por la que se crea y regula el Registro Poblacional de Enfermedades Raras de Navarra y se crea el fichero de datos de carácter personal correspondiente. *Boletín Oficial de Navarra*, 130, 7737-7739.

North, K. N., Wang, C. H., Clarke, N., Jungbluth, H., Vainzof, M., Dowling, J. J., ... & Laing, N. G. (2014). Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscular Disorders*, 24(2), 97-116.

Norwood, F. L., Harling, C., Chinnery, P. F., Eagle, M., Bushby, K., & Straub, V. (2009). Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*, 132(11), 3175-3186.

Oliván Usieto, J. A. (2017). Miopatías distales. In E. Gutiérrez-Rivas (Ed.), *Manual de enfermedades neuromusculares* (pp. 435-441). Madrid: Ergon.

Olivé, M., & Ferrer, I. (2001). [Myofibrillar myopathies: another complex myopathic syndrome]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 16(5), 191-4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11412717>

Oppenheim, H. (1900). Ueber allgemeine und localisierte Atonie der Muskulatur (Myatonie) im frühen Kindesalter. *European Neurology*, 8(3), 232-233.

Paganoni, S., Nicholson, K., Leigh, F., Swoboda, K., Chad, D., Drake, K., ... & Berry, J. D. (2017). Developing multidisciplinary clinics for neuromuscular care and research. *Muscle & nerve*.

Palmio, J., & Udd, B. (2016). Myofibrillar and distal myopathies. *Revue neurologique*, 172(10), 587-593.

de la Paz, M. P., Alonso, V., Zurriaga, O., Astray, J., Aldana-Espinal, J. M., Margolles, M. J., ... & Ramos, J. M. (2014). National Rare Disease Registries: overview from Spain. *Orphanet journal of rare diseases*, 9(1), 08.

- Pejenaute, J.M. (2002). Evolución de la población Navarra. In Dirección General de Cultura-Institución Príncipe de Viana (Ed.), *Navarra-Geografía* (Primera ed, pp. 108–109).
- Peterlin, B., Zidar, J., Meznarič-Petruša, M., & Zupančič, N. (1997). Genetic epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy in Slovenia. *Clinical genetics*, 51(2), 94-97.
- Pieterse, A. J., Cup, E. H., Knuijt, S., Hendricks, H. T., van Engelen, B. G., van der Wilt, G. J., & Oostendorp, R. A. (2008). Development of a tool to guide referral of patients with neuromuscular disorders to allied health services. Part one. *Disability and rehabilitation*, 30(11), 855-862.
- Pinessi, L., Bergamini, L., Cantello, R., & Di Tizio, C. (1982). Myotonia congenita and myotonic dystrophy: descriptive epidemiological investigation in Turin, Italy (1955–1979). *The Italian Journal of Neurological Sciences*, 3(3), 207-210.
- Plan de Salud de Navarra. (2014-2020). In *Portal de la Salud de Navarra*. Retrieved from http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Ciudadania/Nuevo+Modelo+asistencial/Plan+Salud+Navarra/Plan+de+Salud+de+Navarra+2014-2020.htm
- Orphanet. 2018. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Retrieved from <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=ES>
- Quinlivan, R., Andreu, A. L., Marti, R., & Workshop, P. (2017). 211th ENMC International Workshop: Development of diagnostic criteria and management strategies for McArdle Disease and related rare glycogenolytic disorders to improve standards of care. 17-19 April 2015, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular disorders: NMD*, 27(12), 1143.
- Rasch, G. (1960). Probabilistic models for some intelligence and achievement tests. *Copenhagen: Danish Institute for Educational Research*, 1980.
- Ravaud, J. F., Delcey, M., & Yelnik, A. (1999). Construct validity of the functional

independence measure (FIM): Questioning the unidimensionality of the scale and the "value" of FIM scores. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*, 31(1), 31-42.

Rooney, J., Byrne, S., Heverin, M., Tobin, K., Dick, A., Donaghy, C., & Hardiman, O. (2015). A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: a comparative study of ALS in Ireland and Northern Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86(5), 496-501.

Schepelmann, K., Winter, Y., Spottke, A. E., Claus, D., Grothe, C., Schröder, R., ... & Schrank, B. (2010). Socioeconomic burden of amyotrophic lateral sclerosis, myasthenia gravis and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Journal of neurology*, 257(1), 15.

Schepers, V. P. M., Ketelaar, M., Van de Port, I. G. L., Visser-Meily, J. M. A., & Lindeman, E. (2007). Comparing contents of functional outcome measures in stroke rehabilitation using the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Disability and rehabilitation*, 29(3), 221-230.

Schoser, B., Laforêt, P., Kruijshaar, M. E., Toscano, A., van Doorn, P. A., van der Ploeg, A. T., & European POMpe Consortium. (2015). Minutes of the European POMpe Consortium (EPOC) Meeting March 27 to 28, 2015, Munich, Germany. *Acta Myologica*, 34(2-3), 141.

Schreiber-Katz, O., Klug, C., Thiele, S., Schorling, E., Zowe, J., Reilich, P., ... & Walter, M. C. (2014). Comparative cost of illness analysis and assessment of health care burden of Duchenne and Becker muscular dystrophies in Germany. *Orphanet journal of rare diseases*, 9(1), 210.

Seedat, F., James, M. K., & Rose, M. R. (2014a). Activity rating scales in adult muscle disease: how well do they actually measure?. *Muscle & nerve*, 50(1), 24-33.

Seedat, F., James, M. K., & Rose, M. R. (2014b). Activity rating scales in adult muscle disease: What do they actually measure?. *Muscle & nerve*, 50(1), 14-23.

Servicio Andaluz de Salud. (2006). *Versiones CIE9MC*. Retrieved from

<http://www.cie9.com/CIE9MC.pdf>

- Shin, J., Tajrishi, M. M., Ogura, Y., & Kumar, A. (2013). Wasting mechanisms in muscular dystrophy. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 45(10), 2266-2279.
- Shy, G. M., & Magee, K. R. (1956). A new congenital non-progressive myopathy. *Brain*, 79(4), 610-621.
- Siciliano, G., Tessa, A., Renna, M., Manca, M. L., Mancuso, M., & Murri, L. (1999). Epidemiology of dystrophinopathies in North-West Tuscany: a molecular genetics-based revisit. *Clinical genetics*, 56(1), 51-58.
- Slee, V. N. (1978). The International classification of diseases: ninth revision (ICD-9). *Annals of internal medicine*, 88(3), 424-426.
- Smith, E. V., Conrad, K. M., Chang, K., & Piazza, J. (2002). An introduction to Rasch measurement for scale development and person assessment. *Journal of nursing measurement*, 10(3), 189-206.
- Tajsharghi, H., Thornell, L. E., Lindberg, C., Lindvall, B., Henriksson, K. G., & Oldfors, A. (2003). Myosin storage myopathy associated with a heterozygous missense mutation in MYH7. *Annals of neurology*, 54(4), 494-500.
- Tangsrud, S. E., & Halvorsen, S. (1988). Child neuromuscular disease in Southern Norway: Prevalence, age and distribution of diagnosis with special reference to "non-Duchenne muscular dystrophy". *Clinical genetics*, 34(3), 145-152.
- Tennant, A., & Conaghan, P. G. (2007). The Rasch measurement model in rheumatology: what is it and why use it? When should it be applied, and what should one look for in a Rasch paper?. *Arthritis Care & Research*, 57(8), 1358-1362.
- Theadom, A., Rodrigues, M., Roxburgh, R., Balalla, S., Higgins, C., Bhattacharjee, R., ... & Feigin, V. (2014). Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*, 43(3-4), 259-268.

- Traynor, B. J., Alexander, M., Corr, B., Frost, E., & Hardiman, O. (2003). Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996–2000. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(9), 1258-1261.
- Udd, B. (2014). Distal myopathies. *Current neurology and neuroscience reports*, 14(3), 434.
- Urtasun, M., Saenz, A., Roudaut, C., Poza, J. J., Urtizbera, J. A., Cobo, A. M., ... & Marti Masso, J. F. (1998). Limb-girdle muscular dystrophy in Guipúzcoa (Basque Country, Spain). *Brain: a journal of neurology*, 121(9), 1735-1747.
- US Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, US Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research, & US Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. (2006). Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health and Quality of Life Outcomes*, 4, 1-20.
- Van den Berg, J., Kalmijn, S., Lindeman, E., Veldink, J. H., De Visser, M., Van der Graaff, M. M., ... & Van den Berg, L. H. (2005). Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. *Neurology*, 65(8), 1264-1267.
- Van der Kooi, A. J., Barth, P. G., Busch, H. F. M., de Haan, R., Ginjaar, H. B., Van Essen, A. J., ... & Oosterhuis, H. J. G. H. (1996). The clinical spectrum of limb girdle muscular dystrophy A survey in the Netherlands. *Brain*, 119(5), 1471-1480.
- Vandervelde, L., Van den Bergh, P. Y., Goemans, N., & Thonnard, J. L. (2007). ACTIVLIM: a Rasch-built measure of activity limitations in children and adults with neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disorders*, 17(6), 459-469
- Vandervelde, L., Van den Bergh, P. Y., Goemans, N., & Thonnard, J. L. (2009a). Activity limitations in patients with neuromuscular disorders: a responsiveness study of the ACTIVLIM questionnaire. *Neuromuscular Disorders*, 19(2), 99-103.

- Vandervelde, L., Van den Bergh, P. Y., Renders, A., Goemans, N., & Thonnard, J. L. (2009b). Relationships between motor impairments and activity limitations in patients with neuromuscular disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *80*(3), 326-332.
- Vignos, P. J., Spencer, G. E., & Archibald, K. C. (1963). Management of progressive muscular dystrophy of childhood. *Jama*, *184*(2), 89-96.
- Vuillerot, C., Rippert, P., Roche, S., Bérard, C., Margirier, F., de Lattre, C., ... & Bouhour, F. (2013). Development and validation of a motor function classification in patients with neuromuscular disease: the NM-Score. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, *56*(9-10), 673-686.
- Wallgren-Pettersson, C., Sewry, C. A., Nowak, K. J., & Laing, N. G. (2011, December). Nemaline myopathies. In *Seminars in pediatric neurology* (Vol. 18, No. 4, pp. 230-238). Elsevier.
- Walton, J. N., & Nattrass, F. J. (1954). On the classification, natural history and treatment of the myopathies. *Brain*, *77*, 169-231.
- Walton, J. N. (1961). The prognosis and management of some muscular diseases. *Rheumatology*, *6*(3), 116-134.
- Walton, J. N. (1964). Muscular dystrophy: some recent advances in knowledge. *British medical journal*, *1*(5394), 1336-4.
- Wang, C. H., Dowling, J. J., North, K., Schroth, M. K., Sejersen, T., Shapiro, F., ... & Apkon, S. (2012). Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *Journal of child neurology*, *27*(3), 363-382.
- World Health Organization. (2001). *International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF*. World Health Organization.
- Wright, B. D., & Stone, M. H. (1999). *Measurement Essentials . Wilmington, DE: Wide Range*
- Yates, J. R., & Emery, A. E. (1985). A population study of adult onset limb-girdle

muscular dystrophy. *Journal of medical genetics*, 22(4), 250-257.

11. Anexos

ANEXO 1. Documento de aprobación del proyecto de investigación "Pyto2016/31" por parte del CEIC.



Comité Ético
de Investigación Clínica
Pabellón de Docencia
Irulnarrea, 3
31008 PAMPLONA
Tlfno. 848 42 24 95
Fax 848 42 20 09

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña OLGA DÍAZ DE RADA PARDO, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra

CERTIFICA

Que este Comité, de conformidad con la Orden Ley 14/2007, de 4 de julio, de Investigación Biomédica, por la que se regulan los proyectos de investigación, y con el resto de la normativa aplicable, ha evaluado en sesión plenaria del día 25 de mayo de 2016, la propuesta para la realización del estudio:

Pyto2016/31	
Miopatías hereditarias en Navarra: estudio de prevalencia, caracterización clínico-molecular y valoración del impacto de la enfermedad neuromuscular en la calidad de vida y en el grado de discapacidad	
Proyecto v.2 de 17may2016	
Presentado por: María Inmaculada Pagola Lorz	Centro: Hospital Reina Sofía

Procede emitir **INFORME FAVORABLE** para la realización de dicho proyecto, dado que el Comité ha considerado que se ajusta a las normas éticas esenciales y a los criterios deontológicos necesarios para el desarrollo del mismo.

El CEIC, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

Que a la fecha de aprobación de dicho ensayo, la composición del CEIC era la siguiente:

Presidente:	Jesús M ^a Arteaga Coloma	Nefrología
Vicepresidente:	Gonzalo Morales Blaquez	Neurofisiología
Secretaría:	Olga Diaz de Rada Pardo	Med. Prevent. y Salud Pública
Vocales:	Idoia Gaminde Inda	Sociología
	Belén Sádaba Díaz de Rada	Farmacología Clínica
	Daniel Aliseda Pérez de Madrid	Oftalmología
	M ^a José Lecumberri Biurrun	Oncología
	José Juan Rifón Roca	Hematología
	Victoria Gonzalez Toda	Asoc. Cons. Sta. M ^a la Real
	Sonsoles Martín Pérez	Enfermería
	Marta Fernández Lana	Derecho

Y para que así conste, expido el presente certificado en Pamplona, a 26 de mayo de 2016,

Fdo.: 

 **Nafarroako Gobernua**
Gobierno de Navarra
Ikerteta Klinikorako Batzorde Etikoa
Comité Ético de Investigación Clínica

01 JUN 2016

Irteera zk.: 156
Salida N^o.: 156

ANEXO 2. Código Orpha asignado a cada caso de miopatía hereditaria confirmado en este estudio.

Diagnósticos	Número ORPHA
Distrofia miotónica tipo 1	273
Distrofia facioescapulohumeral	269
Tipo 1	
Tipo 2	
Distrofia muscular de cinturas AR	263
LGMD2A	267
LGMD2B	268
LGMD2C	353
LGMD2D	62
LGMD2I	34515
LGMD2L	206549
Distrofia oculofaríngea	270
Distrofia muscular Emery-Dreifuss	261
DMED emerina	
DMED lamina	
DMED nesprina-2	
Distrofinopatía	262
DMDuchenne	98896
DMBecker	98895
Portadoras	206546
Distrofia muscular congénita	97242
Defectos Del colágeno VI	207090
Defectos de la glicosilación	370953
Glucogenosis	
Enfermedad de Pompe	365
Enfermedad de McArdle	368
Déficit de la fosfoglicerato kinasa	713
Enfermedad por depósito de lípidos: Déficit CPTII	228302
Miopatía mitocondrial	206966
Miopatías congénitas	97245
Central Core	597
Centronuclear	172979
Depósito de miosina	
Nemalínicas	457074
Desproporción del tipo de fibras	2020
Miopatía distal	599
Miopatía miofibrilar: ZASP	98912

