

## Distrofia Miotónica tipo 1 en la Región de Murcia. Estudio a partir del Sistema de Información de Enfermedades Raras (SIER)

### Introducción

La enfermedad de Steinert o distrofia miotónica tipo 1 (DM1) es una enfermedad hereditaria, de patrón autosómica dominante, producida por una expansión anómala del trinucleótido citosina-timina-guanina (CTG), en la región no traducida del gen *DMPK* (Proteína Quinasa de la DM1) localizado en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.32)<sup>1</sup>.

La DM1 constituye la distrofia muscular más prevalente en el adulto, afectando entre 0,5-18,1/100.000 individuos en todo el mundo y entre 3-15/100.000 personas en Europa<sup>1</sup>. En España, diferentes autores han descrito prevalencias en torno a 11-13 casos/100.000 habitantes<sup>2,3</sup>, siendo escasa la información existente en nuestro ámbito geográfico.

Esta enfermedad presenta una alta variabilidad fenotípica entre los afectados, siendo también la edad de inicio de síntomas muy variable, aunque en un alto porcentaje suele darse alrededor de la segunda y tercera década de la vida<sup>4,5</sup>. No obstante, en generaciones sucesivas puede debutar de forma más precoz por el fenómeno de anticipación, por el cual los descendientes de personas afectas presentan un incremento de expansiones del triplete CTG, asociando una mayor gravedad y un debut más temprano de la enfermedad<sup>1</sup>.

La DM1 es multisistémica y progresiva, pudiendo verse implicados varios sistemas, como el muscular, cardíaco, respiratorio, ocular, sistema nervioso central o endocrino<sup>1,6,7</sup>. Entre las manifestaciones clínicas más características destacan la miotonía (relajación retardada tras contracción muscular) y la pérdida progresiva de fuerza muscular de predominio distal. Otras afectaciones comunes son las respiratorias, trastornos del ritmo y conducción del músculo cardíaco, cataratas precoces, ptosis palpebral, facies miopática o alteraciones cognitivas, entre otras<sup>6,7</sup>.

### ARTÍCULO

Distrofia miotónica tipo 1 en la Región de Murcia. Estudio a partir del Sistema de Información de Enfermedades Raras (SIER).

### NOTICIAS BREVES

Tumores del Estroma Gastro-Intestinal (GIST) en la Región de Murcia.

### Semanas epidemiológicas EDO:

Semanas 21 a 24 de 2023.



El comienzo de los síntomas suele ser insidioso y el curso de la enfermedad lentamente progresivo, lo que puede dificultar el diagnóstico y conllevar largos periodos de tiempo hasta su confirmación<sup>4</sup>, el cual se obtiene a partir de estudios genéticos moleculares<sup>5</sup>.

La enfermedad de Steinert es una enfermedad discapacitante cuyo peor pronóstico (peores resultados funcionales y menores tasas de supervivencia) parece relacionarse con una edad de aparición más temprana causada por un número mayor de repeticiones CTG<sup>8</sup>. Además, se ha descrito cómo aquellos casos cuyo progenitor transmisor de la enfermedad es la madre se encuentran más gravemente afectados<sup>6</sup>.

Hasta ahora, diversos autores han descrito la frecuencia de esta enfermedad, como también las diferentes características clínicas y factores relacionados con un pronóstico desfavorable. Sin embargo, la mayoría de ellos han empleado información proveniente de grupos de población concretos, y ninguno de ellos ha analizado la discapacidad y dependencia asociadas a la enfermedad.

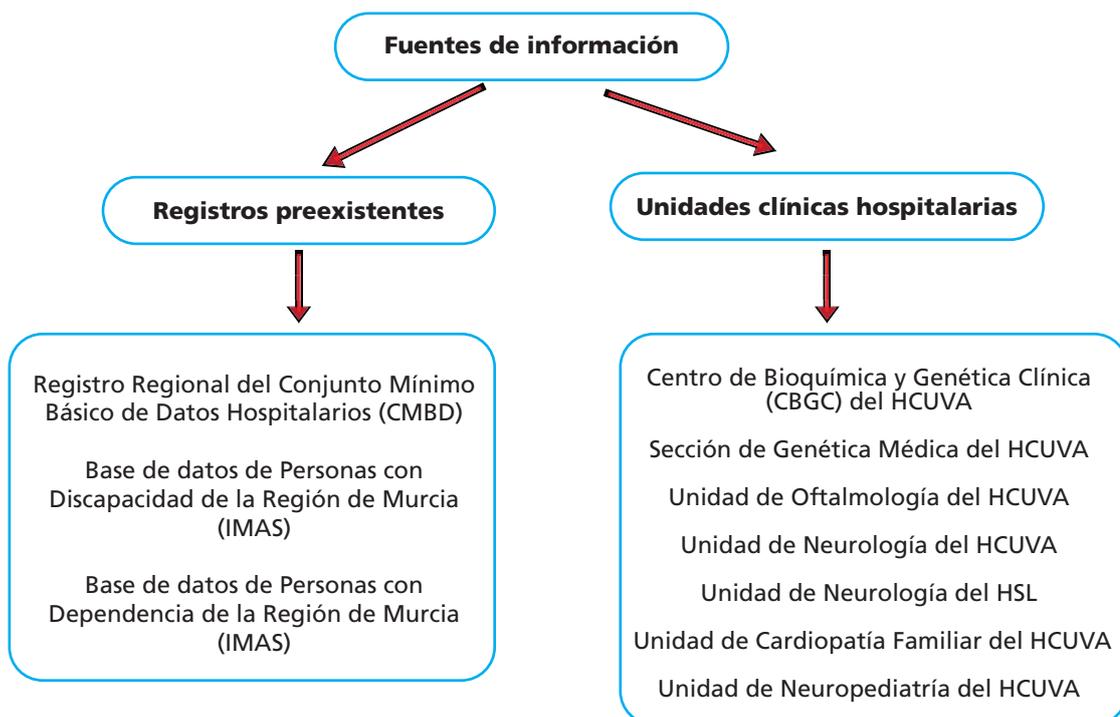
Por ello, el objetivo de este trabajo es aportar información sobre la prevalencia, las características clínicas, diagnósticas y genéticas de los pacientes, así como la discapacidad y dependencia por DM1, a partir de la información del registro poblacional de enfermedades raras de la Región o Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIER).

## Material y método

Se realizó un estudio transversal de las personas registradas en el Sistema de Información sobre Enfermedades Raras (SIER) con un diagnóstico confirmado de Distrofia miotónica de Steinert a 31 de diciembre del 2021.

No fue necesario el consentimiento informado individual, dado que el SIER está incluido en las excepciones recogidas por la normativa de protección de datos de carácter personal sobre actuaciones en materia de salud pública, relacionadas con las enfermedades raras e incluidas en la Ley de Salud Pública. Por otro lado, está habilitado para ello por su propia normativa regulatoria.

Figura 1. Fuentes de información que incorporan pacientes con DM1 al Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Región de Murcia.



Abreviaturas: IMAS: Instituto Murciano de Acción Social. HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. HSL: Hospital Santa Lucía de Cartagena. Fuente: Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud de la Región de Murcia.

El SIER es un registro de base poblacional puesto en marcha en 2010. Para la incorporación de personas con una posible enfermedad rara se utiliza un listado de códigos seleccionados de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), empleándose para la captación de DM1 el 359.21 de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión, Modificación Clínica (CIE9-MC) hasta 2015, y el G71.11 de la décima versión de la Modificación Clínica Española (CIE10-ES) a partir del 2016. El registro emplea 50 fuentes de información para incorporar pacientes con alguna ER. Las que aportaron casos de DM1 se muestran en la figura 1.

Una vez incorporados los casos, se someten a un proceso de validación y confirmación del diagnóstico mediante la revisión de la historia clínica electrónica.

La información recopilada de cada paciente incluyó lo siguiente:

- Datos básicos: sexo, nacionalidad, fecha de nacimiento, área de salud de residencia a fecha de prevalencia, fallecido (Sí/No), causa del fallecimiento y fecha de la defunción. Las causas de fallecimiento se clasificaron en pulmonares (incluyendo en éstas las neumonías, broncoaspiraciones y/o insuficiencias respiratorias), cardíacas (se incluyeron alteraciones del ritmo y conducción del músculo cardíaco, muerte súbita en el domicilio por parada cardio-respiratoria, aneurismas e ictus isquémicos), y neoplasias<sup>9</sup>.
- Historia familiar y manifestaciones clínicas del paciente: Historia familiar de la enfermedad (positiva/negativa), progenitor afecto o transmisor de la enfermedad (materno o paterno), forma de diagnóstico (sintomático o test predictivo), fecha de inicio de manifestaciones clínicas, síntomas de inicio, fecha de diagnóstico, manifestaciones clínicas presentes a fecha de prevalencia, y número de repeticiones del triplete CTG. Las formas clínicas se clasificaron según la edad de presentación de los síntomas en congénita (<1 mes), infantil (1

mes-10 años), juvenil (11 años-20 años), adulto (21 años-40 años) o tardía ( $\geq 41$  años)<sup>7</sup>.

- Evolución de la enfermedad: De cada paciente se recogieron los distintos grados reconocidos de discapacidad y dependencia por la enfermedad, así como las fechas de dichas valoraciones hasta el 31 de diciembre de 2021. Se consideró que una persona presentaba la condición de discapacitado cuando la valoración alcanzó un resultado  $\geq 33\%$ , diferenciando entre grado 3 (del 33% al 64%), grado 4 (entre el 65% y el 74%) y grado 5 ( $\geq$  al 75%). Para la dependencia, se consideró reconocida dicha situación cuando el resultado de la valoración fue de grado 1 (dependencia moderada), grado 2 (dependencia severa), o grado 3 (gran dependencia).

Método de análisis: Se calcularon las tasas de prevalencia crudas y ajustadas por sexo y área de salud de residencia. Para las tasas crudas se utilizó la población del Padrón Municipal del Portal Estadístico de la Región de Murcia, y para el ajuste de tasas el método de estandarización directo a partir de la población europea estándar de 2013 (PEE). Se describieron las variables demográficas, clínicas y genéticas de las personas mediante estadística descriptiva (frecuencias absolutas y relativas, mediana, rango intercuartílico (RIC), media y desviación estándar (DE).

Se emplearon test de contraste de hipótesis según el tipo de variables y su normalidad. Para las variables cuantitativas se utilizó la prueba T Student si los datos tenían una distribución normal y la prueba de U de Mann-Whitney en caso contrario. Para las variables cualitativas se utilizó la prueba de chi-cuadrado o exacta de Fisher cuando correspondía. La relación entre diferentes variables cuantitativas se examinó empleando el coeficiente de correlación de Spearman o de Pearson según correspondiera.

Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico IBM SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, EE. UU.) y el nivel de significación estadística se estableció en  $\leq 0,05$ .

## Resultados

En el SIER se registraron un total de 197 personas con diagnóstico confirmado de distrofia miotónica de Steinert, de los cuales 53 habían fallecido y 6 no residían en la Región de Murcia a 31 de diciembre del 2021. Por tanto, constaba un total de 138 casos prevalentes a fecha de estudio.

La tasa bruta de prevalencia fue de 9,01 y la tasa estandarizada de 8,64/100.000 personas (IC95%: 7,2–10,1) muy similar entre ambos sexos (tabla 1).

Por áreas de salud de residencia, las tasas más elevadas se observaron en el Noroeste, Mar Menor y Murcia Oeste. No obstante, cabe tener en cuenta el bajo número de casos que forman parte del estudio.

Del total de casos prevalentes, la razón hombre - mujer fue de 1 y la edad media de los pacientes de 45,4±14,3 (RIC 36,0-55,0), sin diferencias significativas entre sexos ( $p=0,53$ ) (tabla 2).

De los 138 estudiados, 115 casos (83,3%) tenían antecedentes familiares de DM1, ya sea con sintomatología compatible o confirmada mediante

estudio genético. En cuanto al progenitor transmisor de la enfermedad, 37 casos (26,8% del total) fueron por herencia materna y en 62 (44,9%) constaba herencia paterna, sin diferencias entre hombres y mujeres ( $p=0,61$ ). En los 39 casos restantes (28,3%) el tipo de transmisión fue incierta o desconocida por no disponer de información suficiente sobre los progenitores o porque todavía no se había determinado en el momento del estudio (tabla 2).

Del total de pacientes, en el 68,1% el diagnóstico se realizó por la presencia de síntomas compatibles con la enfermedad y en el 26,8% a partir de test predictivos. En el 5,1% restante no se pudo determinar esta información.

Según la edad de comienzo de síntomas, la forma clínica más común fue la adulta (39,8% de todos los estudiados), seguida de la juvenil (18,8%) y la tardía (16,7%). La forma menos frecuente fue la congénita (2,9%). Cabe mencionar que en el 8,7% no se obtuvo información para clasificar la edad de inicio de síntomas de los afectados (tabla 2).

La edad promedio del inicio de las manifestaciones clínicas fue de 27,0 ± 15,7 años, sin diferencias

Tabla 1. Tasa de prevalencia de DM1 según sexo y área de salud de residencia. Región de Murcia, 31 de diciembre del 2021.

	Hombres	Mujeres	Total
<b>Tasa de prevalencia (IC95%*)</b>			
<b>Casos</b>	69	69	138
<b>Tasa bruta prevalencia</b>	8,99 (6,87-11,11)	9,03 (6,90-11,16)	9,01 (7,51-10,50)
<b>Tasa estandarizada<sup>a</sup></b>	8,62 (6,63-10,81)	8,66 (6,57-10,75)	8,64 (7,17-10,11)
<b>Tasa estandarizada por área de salud de residencia<sup>a</sup></b>			
Murcia Oeste	14,80 (8,34-21,26)	11,22 (5,61-16,8)	12,99 (8,72-17,26)
Cartagena	6,16 (2,14-10,18)	7,93 (3,4-12-51)	7,00 (3,96-10,04)
Lorca	5,93 (0,99-10,86)	3,01 (0,57-6,59)	4,50 (1,43-7,57)
Noroeste	14,91 (2,14-27,68)	29,70 (11,60-47,79)	22,23 (11,16-33,24)
Altiplano	6,27(0,20-13,99)	19,54 (3,78-35,31)	12,70 (3,81-21,58)
Vega Media del Segura	3,97 (0,63-7,31)	6,03 (1,96-10,10)	4,87 (2,26-7,47)
Murcia Este	5,61 (1,01-10,21)	6,09 (1,33-10,84)	5,74 (2,46-9,01)
Mar Menor	23,74 (11,21-34,26)	8,81 (1,07-16,56)	16,59 (9,13-24,05)
Vega Alta del Segura <sup>b</sup>	–	–	–

(\*) Intervalo de confianza al 95%.

a. Tasas de prevalencia ajustadas a la Población Europea Estándar de 2013 (PEE) /100.000 habitantes.

b. Sin casos

Fuente: Sistema de Información sobre Enfermedades Raras (SIER). Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud de la Región de Murcia.

significativas entre sexos ( $p=0,424$ ). Sin embargo, al estudiar la edad de inicio de síntomas respecto al tipo de herencia se observó que los pacientes con transmisión materna presentaron síntomas a una edad más temprana que aquellos con transmisión paterna ( $20,5 \pm 16,5$  (RIC; 7,5–33,0) frente a  $28,1 \pm 15,2$  (RIC; 17–40),  $p=0,026$ ). De hecho, en todos los casos clasificados como DM1 congénita se constató transmisión materna de la enfermedad.

Respecto a la edad media al diagnóstico, fue de  $32,4 \pm 15,3$  (RIC 20,0–44,2), sin existir diferencias

significativas entre hombres ( $34,0 \pm 14,7$ , RIC 22,0 – 45,5) y mujeres ( $30,8 \pm 15,7$ , RIC 19,0 – 44,0) ( $p=0,225$ ), y el tiempo medio desde el inicio de la clínica hasta la confirmación diagnóstica fue de 7,0 años (RIC 0–12 años),  $6,4 \pm 7,6$  en hombres y  $7,8 \pm 8,9$  en mujeres ( $p=0,38$ ).

Solo en 42 pacientes se obtuvo el número exacto de repeticiones del trinucleótido CTG. Entre los casos informados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la expansión del triplete y el tipo de herencia ( $p=0,66$ ) ni

Tabla 2. Características de los pacientes con DM1. Región de Murcia, 31 de diciembre del 2021.

	Hombres	Mujeres	Total
<b>Características de los pacientes</b>	<b>N.º pacientes/N.º de pacientes con información (%)</b>		
<b>Sexo</b>	69/138 (50,0)	69/138 (50,0)	138/138 (100,0)
<b>Nacionalidad española</b>	68/69 (98,6)	66/69 (95,7)	134/138 (97,1)
<b>Edad a fecha de prevalencia (años)</b>			
Mediana (25-75) <sup>a</sup>	48,0 (36,0-54,0)	47,0 (36,0-56,0)	47,5 (36,0-55,0)
Media $\pm$ DE <sup>b</sup>	46,1 $\pm$ 14,5	44,6 $\pm$ 14,2	45,4 $\pm$ 14,3
<b>Historia familiar de enfermedad</b>			
Sí	55/69 (79,7)	60/69 (87,0)	115/138 (83,3)
No/No consta	14/69 (20,3)	9/69 (13,0)	23/138 (16,7)
<b>Progenitor afecto o portador</b>			
Madre	16/48 (33,3)	21/51 (41,2)	37/99 (37,4)
Padre	32/48 (66,6)	30/51 (58,8)	62/99 (62,6)
<b>Forma de diagnóstico</b>			
Sintomático	51/66 (77,3)	43/65 (66,1)	94/131 (71,8)
Test predictivo	15/66 (22,7)	22/65 (33,9)	37/131 (28,2)
<b>Forma de presentación según edad inicio de síntomas</b>			
Congénita (<1 mes)	1/65 (1,5)	3/61 (4,9)	4/126 (3,2)
Infantil (<11 años)	9/65 (13,8)	9/61 (14,7)	18/126 (14,3)
Juvenil (11-20 años)	12/65 (18,5)	14/61 (23,0)	26/126 (20,6)
Adulto (21-40 años)	32/65 (49,2)	23/61 (37,7)	55/126 (43,6)
Tardío (> 40 años)	11/65 (16,9)	12/61 (19,7)	23/126 (18,3)
<b>Edad inicio de síntomas (años)</b>			
Mediana (25-75) <sup>a</sup>	27,0 (17,5 – 39,5)	25,0 (14,0 – 40,0)	26,0 (14,7– 40,0)
Media $\pm$ DE <sup>b</sup>	28,1 $\pm$ 16,1	25,9 $\pm$ 15,4	27,0 $\pm$ 15,7
<b>Edad al diagnóstico (años)</b>			
Mediana (25-75) <sup>a</sup>	34,0 (22,0 – 45,5)	32,0 (19,0 – 44,0)	32,0 (20,0 – 44,2)
Media $\pm$ DE <sup>b</sup>	34,0 $\pm$ 14,7	30,8 $\pm$ 15,7	32,4 $\pm$ 15,3
<b>Tiempo desde inicio de síntomas al diagnóstico (años)<sup>c</sup></b>			
Mediana (25-75) <sup>a</sup>	3,5 (0,0 – 10,0)	5,0 (0,0 – 12,0)	4,0 (0,0 – 12,0)
Media $\pm$ DE <sup>b</sup>	6,4 $\pm$ 7,6	7,8 $\pm$ 8,9	7,0 $\pm$ 8,3

a. (25-75): Percentil 25 – Percentil 75; rango intercuartílico.

b. DE: Desviación Estándar.

c. Se excluyen los casos con diagnóstico presintomático o cuya clínica se inicia tras detección de la enfermedad.

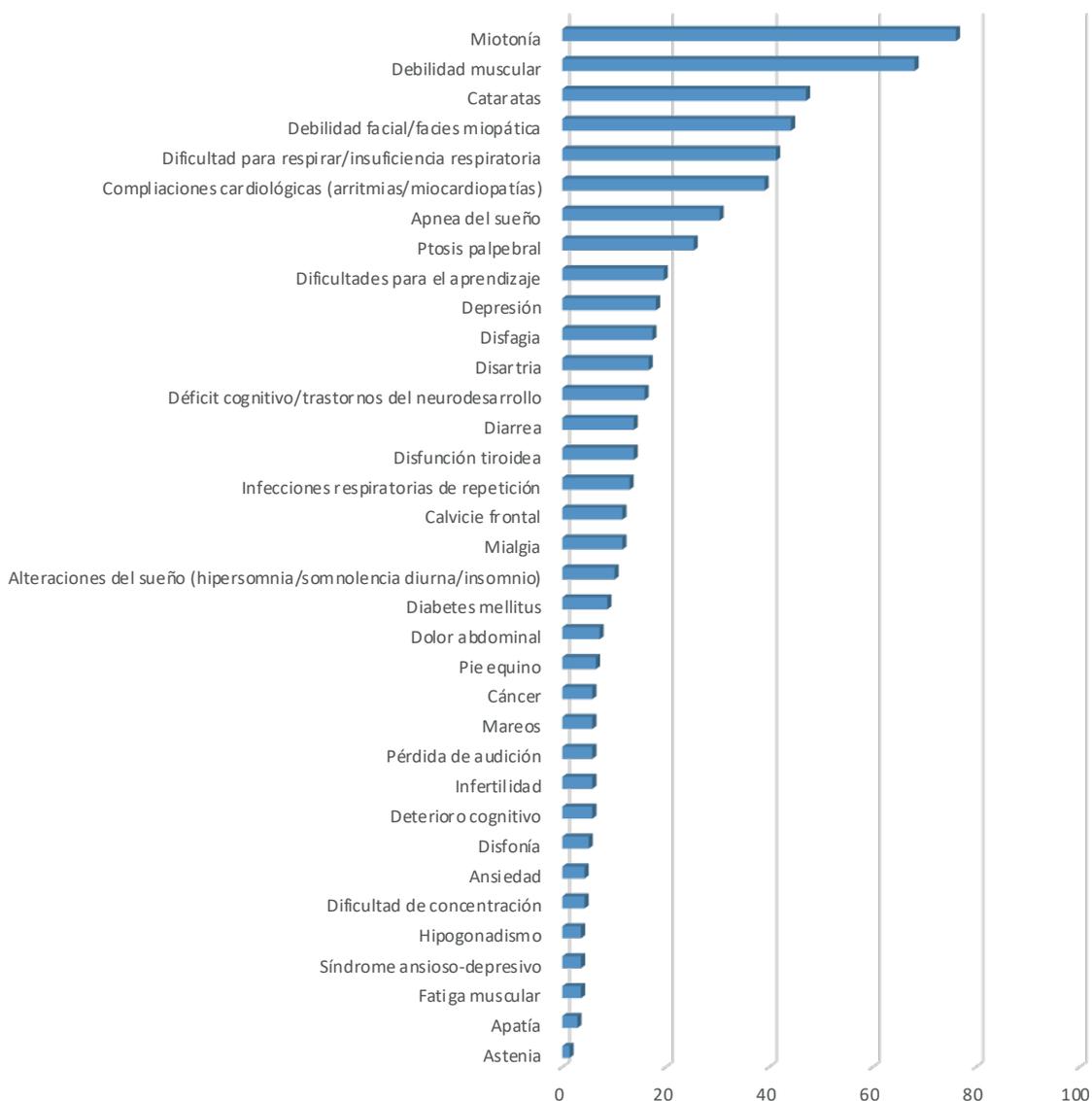
Fuente: Sistema de Información sobre Enfermedades Raras (SIER). Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud de la Región de Murcia.

tampoco con el sexo del paciente ( $p=0,56$ ). Sin embargo, sí se evidenció una correlación moderada inversa entre el número de repeticiones CTG y la edad al inicio de síntomas ( $-0,42$ ;  $p<0,05$ ).

Respecto a los síntomas de comienzo más frecuentes de aquellos pacientes con información disponible ( $n=117$ ), destacaron la miotonía (49,6% de los casos) y la debilidad muscular (41,9%). No obstante, éstos variaron según la forma de presentación, siendo la hipotonía al nacimiento, sufrimiento fetal y dificultades en la alimentación aquellas más descritas en las formas congénitas (100,0% de los casos), mientras que en las formas infantiles se describieron con frecuencia el déficit cognitivo y retraso psicomotor (55,5%).

A continuación, en la figura 2 se muestran los principales signos y síntomas registrados en los pacientes a fecha de prevalencia. Destacan por su mayor frecuencia la miotonía (76,1%), debilidad muscular (68,1%), o cataratas (47,1%). La facies miopática (44,2%), la dificultad respiratoria o insuficiencia respiratoria (41,3%), las complicaciones cardiocirculatorias como alteraciones del ritmo y la conducción y/o miocardiopatías (39,1%), o las alteraciones respiratorias relacionadas con el sueño (SAHS) (30,4%), también fueron manifestaciones comunes. Otras como la dificultad en el aprendizaje y el déficit cognitivo constaban en el 19,6% y 15,9% respectivamente de las personas estudiadas.

Figura 2. Porcentaje de los principales signos y síntomas registrados en los pacientes con DM1. Región de Murcia, 31 de diciembre del 2021.



Fuente: Sistema de Información sobre Enfermedades Raras (SIER). Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud de la Región de Murcia.

De los afectados por la enfermedad de Steinert, en 94 personas (68,1%) constaba que habían sido valorados por el Servicio de Valoración de la Discapacidad de la Región de Murcia hasta el 31 de diciembre del 2021. De ellos, 13 habían obtenido un resultado inferior al 33%, siendo 81 (58,7%) aquellos a quienes se les había reconocido la situación de discapacidad (grado mayor o igual al 33%) (tabla 3). De éstos, 38 (46,9%) obtuvieron un grado comprendido entre el 33-64%, 20 (24,7%) entre el 65-74%, y 23 (28,4%) el grado máximo de discapacidad ( $\geq 75\%$ ).

Por sexos, el porcentaje de hombres con discapacidad reconocida fue de 62,3% y 55,1% en mujeres, sin diferencias significativas ( $p=0,39$ ).

Cabe señalar que, de los 81 pacientes con discapacidad, 44 fueron valorados en más de una ocasión, con un incremento del grado reconocido en el 88,6% de los casos ( $n=39$ ). Así, la cifra media de discapacidad del total de pacientes estudiados en la primera valoración fue de  $48,3 \pm 19$ , siendo de  $58,3 \pm 17,5$  a fecha de prevalencia.

Además, el tiempo desde la confirmación diagnóstica de la enfermedad hasta la obtención de discapacidad por la misma fue de  $7,6 \pm 10,4$  años, sin diferencias entre hombres y mujeres ( $p=0,54$ ). Para este cálculo se excluyeron aquellas personas en los que se obtuvo la condición de discapacidad por problemas asociados a la DM1 previamente a su confirmación diagnóstica ( $n=12$ ).

Respecto a la dependencia, en 30 personas (21,7%) existía constancia de valoración por Servicio de Reconocimiento de Dependencia, y en 29 de ellos se les reconoció un grado igual o superior a 1. De éstos, 5 (17,2%) obtuvieron un grado 1, 16 (55,2%) grado 2, y 8 (27,6%) grado 3. El porcentaje de hombres con dependencia reconocida fue de 18,8% y 23,2% en mujeres, sin diferencias significativas ( $p=0,53$ ). En 10 de estos casos (34,4%) pasaron más de una vez por valoración, viéndose incrementado dicho grado en todos ellos.

En cuanto al tiempo desde el diagnóstico de DM1 hasta el reconocimiento de condición de dependiente fue de  $15,1 \pm 8,6$  años, sin diferencias entre sexos ( $p=0,51$ ). Para este cálculo se excluyeron aquellas personas en los que se obtuvo la condición de dependiente anterior a la confirmación del diagnóstico de DM1 por problemas derivados de la misma ( $n=6$ ).

No se evidenció correlación entre el grado de discapacidad o dependencia obtenida con el número de repeticiones CTG ni con la edad al diagnóstico. No obstante, sí se obtuvo una correlación débil próxima a la significación estadística entre la edad al inicio de síntomas y el grado obtenido en la primera valoración de discapacidad ( $-0,19$ ;  $p=0,08$ ). De hecho, se observó mayor discapacidad reconocida en aquellos que iniciaron síntomas antes de los 10 años, frente aquellos cuya clínica comenzó de forma más tardía, tanto en

Tabla 3. Discapacidad y dependencia en los pacientes con DM1. Región de Murcia, 31 de diciembre del 2021.

	Hombres	Mujeres	Total
<b>Características de los pacientes</b>	<b>N.º pacientes/N.º de pacientes con información (%)</b>		
<b>Discapacidad reconocida</b>	43/69 (62,3)	38/69 (55,1)	81/138 (58,7)
<b>Tiempo desde diagnóstico hasta reconocimiento discapacidad (años)<sup>c</sup></b>			
Mediana (25-75) <sup>a</sup>	2,0 (1,0-8,0)	4,5 (1,0-12,0)	4,0 (1,0-12,0)
Media $\pm$ DE <sup>b</sup>	6,9 $\pm$ 9,9	8,4 $\pm$ 10,9	7,6 $\pm$ 10,4
<b>Dependencia reconocida</b>	13/69 (18,8)	16/69 (23,2)	29/138 (21,0)
<b>Tiempo desde diagnóstico hasta reconocimiento dependencia (años)<sup>d</sup></b>			
Mediana (25-75) <sup>a</sup>	11,0 (8,0-14,0)	14,0 (11,0-22,0)	12,0 (10,0-22,0)
Media $\pm$ DE <sup>b</sup>	13,8 $\pm$ 9,0	16,2 $\pm$ 8,4	15,1 $\pm$ 8,6

a. (25-75): Percentil 25 – Percentil 75; rango intercuartílico.

b. DE: Desviación Estándar.

c. Se excluyen 12 personas con reconocimiento de discapacidad anterior al diagnóstico de DM1.

d. Se excluyen 6 personas con reconocimiento de dependencia anterior al diagnóstico de DM1.

Fuente: Sistema de Información sobre Enfermedades Raras (SIER). Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud de la Región de Murcia.

el primer reconocimiento (media de discapacidad de  $54,5 \pm 15,5$  frente a  $39,7 \pm 23,10$ ,  $p=0,012$ ) como a fecha de estudio ( $64,2 \pm 17,2$  frente a  $47,8 \pm 23,5$ ,  $p=0,002$ ). De igual manera, en aquellos cuya enfermedad fue transmitida por la madre presentaron mayor grado de discapacidad frente aquellos de transmisión paterna, tanto en su primera valoración (media de  $55,3 \pm 19,4$  frente a  $43,8 \pm 17,5$ ,  $p=0,021$ ), como al 31 de diciembre del 2021 ( $63,2 \pm 17,7$  frente a  $53,6 \pm 16,8$ ,  $p=0,040$ ).

Por otra parte, en cuanto a los pacientes fallecidos, fueron un total de 53, de los cuales 31 (58,5%) eran hombres y 22 (41,5%) mujeres. La media de edad a la defunción fue de  $58,3 \pm 13,4$  años, superior en mujeres respecto a los hombres ( $63,0 \pm 8,3$  años respecto a  $54,9 \pm 15,3$ ;  $p=0,027$ ) (tabla 4).

El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el fallecimiento fue de  $10,9 \pm 9,1$  años, con resultados similares en ambos sexos ( $p=0,92$ ).

El 71,7% de los pacientes fallecidos tenían reconocido un grado de discapacidad mayor o igual al 33% (un 64,5% de los hombres y un 81,8% de las mujeres  $p=0,17$ ). Entre ellos, el 47,4% presentaban grado 5 o máximo de discapacidad ( $\geq 75\%$ ).

La dependencia reconocida estaba presente en el 47,2% de los difuntos (35,5% hombres y 63,6% mujeres,  $p=0,063$ ) (Tabla 4). El 12,0% tenían reconocido el grado 1 de dependencia, el 36,0% el grado 2 y el 52,0% grado 3.

No se pudo estudiar la correlación entre el número de repeticiones CTG con la edad al fallecimiento, así como tampoco con la edad al inicio de síntomas o diagnóstico por falta de información genética en estos casos. Además, no se observó correlación respecto al grado de discapacidad o dependencia reconocida con la edad de inicio de los síntomas.

Por último, entre las principales causas de fallecimiento destacaron las pulmonares (46,4% de los casos con información) seguido de las cardíacas (28,6%). En 25 personas (47,2% del total de fallecidos) no se obtuvo este dato (tabla 4).

Tabla 4. Características de los pacientes con DM1 fallecidos al 31 de diciembre del 2021. Región de Murcia.

	Hombres	Mujeres	Total
<b>Características de los pacientes</b>	<b>N.º pacientes/N.º de pacientes con información (%)</b>		
<b>Sexo</b>	31/53 (58,5)	22/53 (41,5)	53/53 (100,0)
<b>Edad al fallecimiento (años)</b>			
Mediana (25-75) <sup>a</sup>	55,0 (48,0 – 66,0)	65,0 (59,7 – 68,2)	60,0 (50,0–68,0)
Media $\pm$ DE <sup>b</sup>	54,9 $\pm$ 15,3	63,0 $\pm$ 8,3	58,3 $\pm$ 13,4
<b>Tiempo desde el diagnóstico al fallecimiento (años)</b>			
Mediana (25-75) <sup>a</sup>	8,0 (4,0 – 16,0)	8,0 (4,5 – 15,2)	8,0 (4,0–15,0)
Media $\pm$ DE <sup>b</sup>	11,0 $\pm$ 9,6	10,8 $\pm$ 8,5	10,9 $\pm$ 9,1
<b>Causas de fallecimiento</b>			
Pulmonar	5/13 (38,5)	8/15 (53,3)	13/28 (46,4)
Cardíaca	5/13 (38,5)	3/15 (20,0)	8/28 (28,6)
Neoplasia	1/13 (7,7)	1/15 (6,7)	2/28 (7,1)
Otros	2/13 (15,4)	3/15 (20,0)	5/28 (17,9)
<b>Discapacidad reconocida por la enfermedad al fallecimiento</b>	20/31 (64,5)	18/22 (81,8)	38/53 (71,7)
<b>Dependencia reconocida por la enfermedad al fallecimiento</b>	11/31 (35,5)	14/22 (63,6)	25/53 (47,2)

a. (25-75): Percentil 25 – Percentil 75; rango intercuartílico b. DE: Desviación Estándar.

Fuente: Sistema de Información sobre Enfermedades Raras (SIER). Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud de la Región de Murcia.

## Discusión/conclusiones

Este estudio es el primero hasta el momento en informar sobre la prevalencia y las características demográficas, clínicas y pronósticas de los pacientes con Distrofia Miotónica tipo 1 o enfermedad de Steinert en la Región de Murcia.

La prevalencia a 31 de diciembre del 2021 fue de 9,01 casos/100.000 habitantes, cifra similar a las reportada a nivel europeo, y ligeramente inferior a las obtenidas por otras CC.AA., donde se sitúan entre los 11-13 casos/100.000 habitantes<sup>2,3</sup>.

En nuestro estudio no observamos diferencia de frecuencia entre sexos, respaldando así lo descrito previamente por otros autores<sup>5,10</sup>. Además, la mayoría presentó historia familiar previa y el progenitor transmisor de la enfermedad fue mayoritariamente el padre, en consonancia con un estudio llevado a cabo por Sánchez Marín y cols<sup>10</sup>, donde cifran la transmisión paterna en torno al 60%. Según los autores, esto podría deberse a que la herencia materna provoca mayor expansión de repeticiones CTG, que conduce a una descendencia con clínica más agresiva o casos congénitos que probablemente no alcancen la vida adulta<sup>10</sup>.

En relación a las formas clínicas, la del adulto fue la más frecuente y la congénita la que registró el menor porcentaje, tal y como recoge en su estudio Illa y cols<sup>7</sup>. Además, el 100% de las formas congénitas fueron por herencia materna, acorde con el 90% informado por otros estudios<sup>6</sup>.

En cuanto a la edad media de inicio de la clínica fue de  $27,0 \pm 15,7$  años, prácticamente igual a la obtenida en otros estudios que la sitúan alrededor de 26-27 años<sup>4,5</sup>. Además, se observó cómo aquellos cuyo progenitor transmisor de la enfermedad era la madre y los que presentaban un mayor número de expansión del triplete CTG desarrollaban síntomas a una edad más temprana, lo que concuerda con estudios previos que informan de un inicio más precoz y síntomas más graves cuando la enfermedad se hereda de la madre<sup>5</sup>.

La edad media del diagnóstico se situó en torno a la tercera década (32,4 años), tal y como se

afirma en otros estudios nacionales e internacionales<sup>5,10</sup>. Además, se ha descrito la dificultad y lentitud para alcanzar un diagnóstico correcto de la DM1, con una media de 7,0 años en nuestro estudio, similares a las reportadas por Hilbert JE y cols<sup>4</sup>, con una media de 7,3 años, e incluso inferior al de Georgios Papadimas<sup>5</sup> cuya mediana de tiempo en alcanzar el diagnóstico fue de 8 años.

Por otra parte, la miotonía y debilidad muscular fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes con DM1, coincidiendo con la bibliografía existente<sup>5,6,7,10</sup>, y otras como las cataratas, facies miopática, y las alteraciones o complicaciones pulmonares y cardíacas, también se presentaron en frecuencias similares a las descritas con anterioridad<sup>4,6</sup>.

Los pacientes con DM1 suelen tener limitaciones funcionales y diferentes tipos de discapacidades<sup>4,7</sup>. Según nuestros datos cerca del 60% de los pacientes tenían reconocido un grado de discapacidad mayor o igual al 33% y de ellos, casi un 30% un grado  $\geq 75\%$ . Además, muchos de los pacientes fueron valorados en varias ocasiones, viendo incrementando su grado de discapacidad, y requirieron una media de 7 años desde el diagnóstico hasta la obtención de discapacidad por la enfermedad.

Otros trabajos han descrito cómo mayores expansiones del triplete, y por tanto menor edad al inicio de síntomas, se asocian con peor pronóstico<sup>1,8</sup>. En nuestro estudio no se observó ningún resultado significativo entre las expansiones CTG y el grado de discapacidad, aunque sí se determinó que aquellos con formas neonatales e infantiles y aquellos con herencia materna de la enfermedad obtenían un grado de discapacidad mayor.

La edad media al fallecimiento fue de 58,3 años, ligeramente superior a la analizada en otros estudios como el llevado a cabo por Die-Smulders<sup>9</sup>, donde obtuvieron una media de edad de 54 años. No obstante, cabe tener en cuenta que, aunque se trata de un amplio estudio sobre la edad y las causas de muerte en pacientes con distrofia miotónica tipo 1, se realizó hace años, pudiendo haber mejorado la esperanza de vida de estos pacientes en las últimas décadas. Ade-

más, al comparar por sexos, observamos que las mujeres fallecieron a una mayor edad que los hombres y con mayores grados de discapacidad y dependencia, siendo necesario futuros estudios para respaldar y conocer las posibles causas detrás de estos hallazgos.

Por último, la principal causa de fallecimiento de los pacientes fue la pulmonar, seguida por las causas cardíacas, las cuales han sido descritas por la literatura como las más frecuentes<sup>7,9</sup>. No obstante, en muchos de los casos estudiados no fue posible obtener la causa de fallecimiento al no estar disponible en la historia clínica electrónica del paciente.

En cuanto a las principales limitaciones de este trabajo, el tamaño de la población fue relativamente pequeño, obteniendo aun así resultados significativos. Sin embargo, no podemos descartar que este aspecto haya influido en algunos de los resultados que no alcanzaron la significación estadística.

También cabe mencionar que no todas las personas del estudio tenían el mismo tiempo de evolución de la enfermedad, lo que puede influir en el reconocimiento de discapacidad y dependencia al requerir un tiempo desde el diagnóstico. De hecho, el tiempo medio desde el diagnóstico hasta la primera valoración fue 6,9 años, por lo que, es posible que algunos pacientes sean valorados con posterioridad a la fecha de estudio.

Por último, no se pudo abordar aspectos de interés como la posible correlación entre las repeticiones CTG y la edad a la defunción, o la discapacidad y dependencia al fallecimiento por falta de dicha información genética en estos pacientes. Sin embargo, sería interesante profundizar en estos aspectos en futuros estudios.

Por el contrario, una de las principales fortalezas de nuestro trabajo es la utilización de datos provenientes de un registro de base poblacional, lo que ofrece información representativa y actualizada de los afectados por esta enfermedad permitiendo conocer la frecuencia, distribución y características de los pacientes con DM1.

Así, los resultados obtenidos permiten conocer el impacto de la enfermedad y planificar los recursos que los servicios de salud deben proporcionar, contribuyendo al desarrollo de estrategias que ayuden a optimizar la atención sanitaria de estos pacientes.

De hecho, conocer las características clínicas de estas personas, obtener un diagnóstico precoz o contar con el apoyo de un equipo multidisciplinar y valorar las limitaciones funcionales secundarias, son algunos de los aspectos principales que se han descrito que pueden mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los afectados por esta enfermedad<sup>6,10</sup>.

## Agradecimientos

A todas las personas que han aportado datos al Sistema de Información de Enfermedades Raras (SIER), haciendo posible este trabajo.

## Autoría

Martínez-Mondéjar E, Cayuela JM, Ciller P, Maceda LA, Mikulasuva E, Mira P, Oliva C, Sánchez-Escámez A, Palomar JA. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud de la Región de Murcia.

## Bibliografía

- 1- Turner C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Apr;81(4):358-67.
- 2- Hernández L, Zoni AC, Domínguez MF, Esteban MD, Domínguez C, Prior C, et al. Distrofia miotónica tipo 1 en la Comunidad de Madrid: complementariedad y rentabilidad de diversas fuentes de información. *Gac Sanit*. 2019;33 (Espec Congr):6-125.
- 3- Burcet J, Cañellas F, Cavaller G, Vich M. Estudio epidemiológico de la distrofia miotónica en la isla de Mallorca [Epidemiologic study of myotonic dystrophy on the island of Mallorca]. *Neurologia*. 1992 Feb;7(2):61-4.
- 4- Hilbert JE, Ashizawa T, Day JW, Luebke EA, Martens WB, McDermott MP, Tawil R, Thornton CA, Moxley RT 3rd. Diagnostic odyssey of patients with myotonic dystrophy. *J Neurol*. 2013 Oct;260(10):2497-504.
- 5- Papadimas GK, Papadopoulos C, Kekou K, Kartanou C, Kladi A, Nitsa E, et al. A Greek National Cross-Sectional Study on Myotonic Dystrophies. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 7;23(24):15507.
- 6- Gutiérrez Gutiérrez G, Díaz-Manera J, Almen-drote M, Azriel S, Eulalio Bárcena J, Cabezudo García P, et al. Clinical guide for the diagnosis and follow-up of myotonic dystrophy type 1, MD1 or Steinert's disease. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020 Apr;35(3):185-206.
- 7- Rosado-Bartolomé A, Gutiérrez-Gutiérrez G, Prieto-Matos J. Actualización en distrofia miotónica tipo 1 del adulto [Adult myotonic dystrophy type 1: an update]. *Semergen*. 2020 Jul-Aug;46(5):355-362.
- 8- Groh WJ, Groh MR, Shen C, Monckton DG, Bodkin CL, Pascuzzi RM. Survival and CTG repeat expansion in adults with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve*. 2011 May;43(5):648-51.
- 9- de Die-Smulders CE, Höweler CJ, Thijs C, Mirandolle JF, Anten HB, Smeets HJ, Chandler KE, Geraedts JP. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain*. 1998 Aug;121 (Pt 8):1557-63.
- 10-Sánchez Marín JP, Sienes Bailo P, Lahoz Alonso R, Capablo Liesa JL, Gazulla Abio J, Giménez Muñoz JA, et al. Myotonic dystrophy type1: 13years of experience at a tertiary hospital. Clinical and epidemiological study and genotype-phenotype correlation. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 May 7:S0213-4853(21)00050-5.



## Situación regional. Semanas 21 a 24 (Del 22/05/2023 al 18/06/2023).

ENFERMEDAD	CASOS NOTIFICADOS												CASOS NOTIFICADOS		
	SEMANA 21			SEMANA 22			SEMANA 23			SEMANA 24			SEMANA 21 a 24		
	2023	2022	MEDIANA	2023	2022	MEDIANA	2023	2022	MEDIANA	2023	2022	MEDIANA	2023	2022	MEDIANA
Shigelosis	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0
Legionelosis	0	1	1	0	2	2	2	2	2	3	0	0	5	5	5
Meningitis víricas	1	0	1	0	0	0	3	0	0	2	0	0	6	0	2
Varicela	3	9	9	9	8	9	8	6	6	10	9	9	30	32	32
Tos ferina	0	1	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1	3	1
Infección gonocócica	18	8	1	13	12	2	11	5	4	7	9	3	49	34	7
Sífilis	0	3	3	3	4	2	0	2	2	1	0	1	4	9	7
Leishmaniasis	0	2	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	4	1
Dengue	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0
Giardiasis	0	3	0	1	0	0	0	2	0	2	0	0	3	5	0
Invasora por Haemophilus influenzae	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	2	1	0
STEC/VTEC	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
Yersiniosis	0	0	0	0	2	0	0	1	0	1	0	0	1	3	0
Enfermedad Neumocócica Invasora	0	0	0	1	3	0	0	2	0	2	0	0	3	5	2
Listeriosis	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
Hepatitis E	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0
Linfogranuloma venéreo	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2	2	0
Infección por Chlamydia trachomatis	18	12	0	10	10	2	19	5	1	6	8	0	53	35	4
Tuberculosis	2	1	1	1	0	3	2	2	3	4	2	1	9	5	9
Salmonelosis	23	11	3	18	7	7	29	16	4	36	13	8	106	47	25
Campilobacteriosis	18	19	7	10	13	7	23	9	9	20	26	8	71	67	31

La mediana se calcula sobre el último quinquenio. No se incluyen las enfermedades sin casos notificados en la cuatrisesmana actual.

## Distribución por áreas de salud. Semanas 21 a 24 (Del 22/05/2023 al 18/06/2023).

ENFERMEDAD	MURCIA OESTE		CARTAGENA		LORCA		NOROESTE		ALTIPLANO		VEGA MEDIA DEL SEGURA		MURCIA ESTE		MAR MENOR		VEGA ALTA DEL SEGURA		TOTAL			
	Población (Padrón 2022)		273.622		291.412		183.557		69.975		61.830		276.459		205.420		114.532		54.971		1.531.878	
	Casos	Acum.	Casos	Acum.	Casos	Acum.	Casos	Acum.	Casos	Acum.	Casos	Acum.	Casos	Acum.	Casos	Acum.	Casos	Acum.	Casos	Acum.	Casos	Acum.
Shigelosis	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	1	1	1	15	0	0	0	0	2	21		
Legionelosis	2	6	1	6	1	6	0	0	0	0	1	3	0	2	0	0	0	0	5	23		
Meningitis víricas	2	5	0	1	2	3	0	1	0	0	1	2	0	2	1	1	0	0	6	15		
Varicela	4	22	5	38	4	27	3	9	0	10	4	35	1	23	7	23	2	4	30	191		
Tos ferina	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2		
Infección gonocócica	16	57	4	18	4	14	0	5	1	6	11	48	8	45	4	20	0	3	48	216		
Sífilis	1	8	0	1	2	10	0	0	0	2	1	10	0	15	0	3	0	2	4	51		
Leishmaniasis	0	4	0	0	1	1	0	1	0	0	0	4	0	4	0	1	0	0	1	15		
Dengue	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4		
Giardiasis	1	3	1	2	0	7	0	0	0	0	0	4	1	5	0	0	0	1	3	22		
Invasora por Haemophilus influenzae	0	2	2	7	0	4	0	1	0	1	0	3	0	6	0	2	0	0	2	26		
STEC/VTEC	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	11	0	0	0	0	1	12		
Yersiniosis	0	7	0	1	0	0	0	0	0	0	0	5	1	9	0	0	0	0	1	22		
Enfermedad Neumocócica Invasora	0	16	1	8	0	10	1	3	0	2	0	15	1	11	0	8	0	2	3	75		
Listeriosis	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	2	0	1	0	1	0	0	1	6		
Hepatitis E	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	1	5		
Linfogranuloma venéreo	0	7	0	3	0	0	0	0	0	0	2	6	0	0	0	1	0	0	2	17		
Infección por Chlamydia trachomatis	11	88	9	34	6	23	0	4	1	7	6	17	11	52	7	37	0	6	51	268		
Tuberculosis	2	5	3	8	1	8	0	2	1	1	1	4	0	6	0	3	0	0	8	37		
Salmonelosis	30	120	26	81	2	35	2	23	0	9	19	92	22	79	2	31	1	11	104	481		
Campilobacteriosis	7	47	15	27	5	24	0	15	0	27	21	117	19	123	1	62	1	24	69	466		

No se incluyen las enfermedades sin casos notificados en la cuatrisesmana actual.



Article

## Incidence Trends and Main Features of Gastro-Intestinal Stromal Tumours in a Mediterranean Region: A Population-Based Study

Ricardo J. Vaamonde-Martín <sup>1,2,\*</sup>, Mónica Ballesta-Ruiz <sup>1,2,3</sup>, Antonia Sánchez-Gil <sup>1,4</sup>, Juan Ángel Fernández <sup>3,5</sup>, Enrique Martínez-Barba <sup>3,5</sup>, Jerónimo Martínez-García <sup>5</sup>, Gemma Gatta <sup>6</sup> and María D. Chirlaque-López <sup>1,2,3,7</sup>

### Tumores del Estroma Gastro-Intestinal (GIST) en la Región de Murcia

Recientemente se ha publicado en la revista médica internacional "Cancers" el artículo "Incidence Trends and Main Features of Gastro-Intestinal Stromal Tumours in a Mediterranean Region: A Population-Based Study" sobre los Tumores del Estroma Gastrointestinal (o "GIST", acrónimo según sus iniciales en inglés) en la Región de Murcia; dichos tumores son un tipo de cáncer considerado "raro" por su baja frecuencia de presentación, y que suelen tener un pronóstico bueno, gracias en parte a las nuevas farmacoterapias dirigidas. Por su rareza, existen muy pocos estudios realizados en España al respecto que los hayan analizado desde un punto de vista poblacional, por lo que esta publicación tiene carácter pionero; en su elaboración se ha contado con los datos presentes en el Registro de Cáncer de Murcia y la colaboración de profesionales médicos del Servicio de Epidemiología y el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, así como una experta internacional reconocida en el campo de los registros oncológicos. El estudio ha aportado datos relevantes sobre la supervivencia e incidencia de este tipo de cánceres en la Región de Murcia. Puede acceder al artículo completo en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/11/2994>.



**Edita:**

Servicio de Epidemiología  
D.G. de Salud Pública y Adicciones  
Consejería de Salud  
Ronda de Levante, 11. 30008 Murcia  
Tel.: 968 36 20 39 - Fax: 968 36 66 56  
bolepi@carm.es  
<http://www.murciasalud.es/bem>

**Comité Editorial:**

M.ª Isabel Barranco,  
M.ª Dolores Chirlaque,  
Jesús Humberto Gómez,  
Joaquín Granados,  
Daniel Rodríguez,  
Carmen Santiuste,  
Ricardo J. Vaamonde

**Coordinación de Edición:**

Ricardo José Vaamonde

**Coordinación Administrativa:**

Bárbara Lorente

**Suscripción:** Envío Gratuito

**Solicitudes:** bolepi@carm.es

e-issn: 2173-9269 Bol Epidemiol Murcia  
D.L. MU-395-1987