



## ARTÍCULO ORIGINAL

### Fenotipo asociado al diagnóstico clínico precoz de la distrofia miotónica tipo 1

Phenotype associated with early clinical diagnosis of myotonic dystrophy type 1

Deysi Licourt-Otero <sup>1</sup>✉ , Miladys Orraca-Castillo <sup>2</sup> , Teddy Osmin Tamargo-Barbeito <sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río Hospital Pediátrico Provincial Docente Pepe Portilla. Departamento Provincial de Genética Médica. Pinar del Río, Cuba.

<sup>2</sup>Sociedad Cubana para el Desarrollo de la Familia. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Hospital Clínico Quirúrgico Docente Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba

**Recibido:** 03 de septiembre de 2024

**Aceptado:** 01 de octubre de 2024

**Publicado:** 31 octubre de 2024

**Citar como:** Licourt-Otero D, Orraca-Castillo M, Tamargo-Barbeito TO. Fenotipo asociado al diagnóstico clínico precoz de la distrofia miotónica tipo 1. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2024 [citado: fecha de acceso]; 28(2024): e6536. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/6536>

#### RESUMEN

**Introducción:** en la distrofia miotónica tipo 1 existe amplia variabilidad fenotípica que dificulta llegar al diagnóstico definitivo y este se retrasa más allá de un año, lo que se conoce como odisea diagnóstica.

**Objetivo:** identificar el fenotipo asociado al diagnóstico clínico precoz de la distrofia miotónica tipo 1.

**Métodos:** el estudio observacional de casos y controles, incluyó 97 casos enfermos y 194 personas sanas de Pinar del Río, Cuba. Se comparó las características fenotípicas por sistemas de órganos y se ajustó un modelo de regresión logística multivariado por el método paso a paso y árbol de clasificación.

**Resultados:** la odisea diagnóstica en la enfermedad es de 7,2 años. Las dismorfias de la región cráneo facial tienen una alta probabilidad de asociación con la enfermedad con OR 116,681 (IC de 95 %: 49,134-277,090), le sigue las alteraciones del Sistema osteomioarticular con OR de 78,076 (IC de 95 %: 29,636-205,687). En el grupo de casos, las dismorfias más frecuentes son: debilidad muscular (80 / 82,5 %) seguida de miotonía (71 / 73,2 %), escoliosis y alteración de la marcha (69 / 71,1 %). Por el modelo de regresión logística algunas de las variables asociadas a la enfermedad fueron: dos o más manifestaciones del Sistema osteomioarticular, ptosis palpebral, mejillas hundidas, alteración en la disposición dental, así como las alteraciones de la glicemia.

**Conclusiones:** existe una odisea diagnóstica en la enfermedad que deriva en aumento de las comorbilidades y la discapacidad. Para el diagnóstico precoz es fundamental, complementar al método clínico las herramientas estadísticas.

**Palabras clave:** Enfermedad Rara; Distrofia Miotónica; Distrofia Miotónica.

## ABSTRACT

**Introduction:** in myotonic dystrophy type 1 there is wide phenotypic variability that makes it difficult to reach a definitive diagnosis and this is delayed beyond one year, which is known as diagnostic odyssey.

**Objective:** to identify the phenotype associated with early clinical diagnosis of myotonic dystrophy type 1.

**Methods:** the observational study of cases and controls, included 97 sick cases and 194 healthy persons from Pinar del Río, Cuba. Phenotypic characteristics were compared by organ systems and a multivariate logistic regression model was adjusted by the step-by-step method and classification tree.

**Results:** the diagnostic odyssey in the disease is 7,2 years. Dysmorphies of the craniofacial region have a high probability of association with the disease with OR 116,681 (95 % CI: 49,134-277,090), followed by alterations of the osteomyoarticular system with OR 78,076 (95 % CI: 29.636-205,687). In the case group, the most frequent dysmorphies are: muscle weakness (80 / 82,5 %) followed by myotonia (71 / 73,2 %), scoliosis and gait disturbance (69 / 71,1 %). By the logistic regression model some of the variables associated with the disease were: two or more manifestations of the osteomyoarticular system, palpebral ptosis, sunken cheeks, alteration in dental arrangement, as well as alterations in glycemia.

**Conclusions:** there is a diagnostic odyssey in the disease that leads to an increase in comorbidities and disability. For early diagnosis it is essential to complement the clinical method with statistical tools.

**Keywords:** Rare Diseases; Myotonic Dystrophy; Myotonic Dystrophy.

## INTRODUCCIÓN

La distrofia miotónica tipo 1 (DM1) es la más frecuente de las distrofias musculares de aparición en la edad adulta,<sup>(1)</sup> Se incluye en el grupo de las enfermedades neuromusculares, sus síntomas y signos son secundarios al compromiso de un componente de la unidad motora: el músculo. Es una enfermedad crónica, multisistémica y hereditaria.<sup>(2,3)</sup> Tiene un origen genético con herencia autosómica dominante, asociada a la repetición anormalmente elevada del triplete CTG (Citocina, Timina, Guanina) del  *cromosoma 19q13.3* en el locus genómico de la *Dystrophy Myotonic Protein Kinase (DMPK)*, los alelos mutados sobrepasan un umbral de aproximadamente 50 repeticiones CTG y pueden llegar hasta 4000.<sup>(4,5,6)</sup>

Las tasas de prevalencia detectadas en estudios epidemiológicos varían entre 2,1 y 5,5 casos por 100 000 habitantes pero probablemente esta cifra esté infraestimada, ya que existen individuos presintomáticos o con sintomatología leve que no se contabilizan, así como la baja frecuencia de pesquisajes poblacionales.<sup>(7,8)</sup> Es posible que la frecuencia de la enfermedad tenga un subregistro que podría estar influenciada por problemas en el diagnóstico, sobre todo de las formas más leves de la enfermedad, así como por el alto grado de pérdidas fetales por aborto espontáneo, parto prematuro y muerte neonatal precoz que ocasiona. Se ha demostrado que existe una mayor cantidad de individuos con el trastorno cuando se aplican técnicas de diagnóstico molecular.<sup>(9)</sup>

La DM1 clínicamente se caracteriza por una expresividad variable generalmente se presenta entre la tercera o cuarta década de la vida. De acuerdo con la edad de comienzo y la severidad de la enfermedad, se pueden delimitar algunas formas clínicas entre estas se encuentran la congénita y la clásica, esta última de manera general es caracterizada por cataratas, miotonía y debilidad muscular generalizada y progresiva, acompañada de una mayor o menor implicación de otros sistemas e incluye varios subtipos, entre estos se encuentran el infantil, juvenil, del adulto y la forma clínica tardía.<sup>(6)</sup>

El diagnóstico en la forma congénita e infantil, debe sospecharse ante los antecedentes familiares de DM1 y/o que se presente una o más de las siguientes características: hipotonía, debilidad muscular facial o generalizada, deformidades de posición que incluye pies varo equino, y/o insuficiencia respiratoria.<sup>(6)</sup> El diagnóstico clínico en el adulto, se establece ante la tríada dada por: debilidad muscular fundamentalmente distal, miotonía y catarata subcapsular posterior presenil.<sup>(4,5)</sup>

Cuando estas manifestaciones clínicas se constatan no es difícil la aproximación al diagnóstico de DM1. En caso contrario sucede el retraso en el diagnóstico también conocido como odisea diagnóstica que es el tiempo que transcurre entre el momento en que se observan los signos clínicos y cuando se realiza el diagnóstico definitivo. En la DM1, algunos autores describen la odisea diagnóstica entre  $7,3 \pm 8,2$  años e incluso puede retrasarse hasta 48 años.<sup>(10)</sup>

El presente trabajo tiene como objetivo identificar el fenotipo asociado a la distrofia miotónica tipo 1, que contribuye al diagnóstico clínico precoz.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de casos y controles, en pacientes con DM1 registrados en el Departamento de Genética Médica perteneciente al Hospital Pediátrico Provincial Docente Pepe Portilla de Pinar del Río, Cuba, entre enero de 2019 y diciembre del 2023.

El universo de estudio del grupo de casos estuvo conformado por 109 personas con DM1 de la provincia de Pinar del Río. La muestra la integraron 97 personas, pertenecientes a 12 familias, que cumplieron con los siguientes criterios: pacientes de ambos sexos y de todas las edades, haber nacido vivo, tener historia clínica completa, residir en cualquier municipio de la provincia de Pinar del Río.

Para la selección de los controles, se recurrió a los 11 servicios municipales de Genética Médica y a la visita a los consultorios médicos de la familia donde pertenecen los pacientes con DM1. Para la inclusión se tuvo en cuenta los siguientes criterios: tener igual sexo y edad con una diferencia de  $\pm$  dos años con respecto al caso, pertenecer a la misma zona de residencia según cada caso, no tener relaciones consanguíneas ni tampoco padecer o estar en estudio de alguna enfermedad neuromuscular y también brindar el consentimiento para participar en el estudio. Se les realizó examen físico y exámenes complementarios. El universo y la muestra del grupo control, coinciden y quedó conformada por 194 personas seleccionadas aleatoriamente a razón de (1:2).

El desarrollo del estudio caso control se caracterizó por la comparación de las características fenotípicas, organizadas por sistemas de órganos que facilitó la búsqueda de características asociadas a la DM1.

Los datos clínicos recolectados se introdujeron y analizaron en el paquete estadístico profesional IBM SPSS Statistics para Windows versión 22.

Para la búsqueda de las características fenotípicas asociadas a la presencia de la DM1, a partir de un modelo inicial, se ajustó un modelo de regresión logística multivariado con respuesta dicotómica, por el método paso a paso (adelante Wald). El ajuste del modelo se tuvo en cuenta según el valor del criterio de máxima verosimilitud y los valores del R cuadrado de Nagelkerke y de Snell y Cox. La bondad de ajuste del modelo se verificó mediante su calibración por medio del estadístico de Hosmer y Lemeshow.

La discriminación del modelo se evaluó mediante el ploteo de una curva ROC (curva de operaciones características del receptor) a partir de la sensibilidad y 1-especificidad calculadas según las probabilidades de tener la enfermedad. Se identificaron los OR significativos ( $p < 0,05$ ) con sus respectivos intervalos de confianza de 95 %.

Posteriormente se procedió a utilizar otro método denominado árbol de clasificación donde se introdujeron las mismas variables del modelo de regresión logística y se calcularon también las variables más probables asociadas a la enfermedad. En la construcción de este árbol se impuso la restricción de que los nodos parentales tuviesen al menos 40 casos y los filiales, al menos 20. Se construyó una curva ROC a partir de la sensibilidad y una especificidad calculadas a partir de las probabilidades de tener la enfermedad. Finalmente se construyó una tabla de contingencia para evaluar la concordancia entre los dos modelos mediante el estadístico Kappa ( $\kappa$ ). La concordancia entre las dos probabilidades se evaluó por medio del coeficiente de correlación intraclase.

## RESULTADOS

En la tabla 1 se representa el comportamiento del tiempo que transcurre desde los primeros síntomas hasta que se realiza el diagnóstico en los 97 casos con la enfermedad que integran 12 familias. En todas las familias la odisea diagnóstica es de 7,2 años, en algunas este tiempo es superior, puede ascender hasta 12 años  $\pm$  2,8 (10-14 años) como sucede en la familia siete.

**Tabla 1.** Comportamiento del tiempo que transcurre desde los primeros síntomas hasta que se realiza el diagnóstico según cada familia.

Familia	Total de miembros	Casos	Edad (años) de los primeros síntomas		Edad (años) al diagnóstico		Tiempo (años) de demora del diagnóstico	
			Media	DS	Media	DS	media	DS
1	165	27	24,8	18,0 (0-57)	33,9	19,6 (0-75)	8,0	9,5 (0-30)
2	102	12	34,8	30,1 (0-84)	39,3	28,1 (0-84)	4,5	6,1 (0-18)
3	23	4	40,0	22,7 (15-70)	43,0	25,1 (15-76)	3,0	3,5 (0-6)
4	31	13	29,2	21,6 (0-59)	38,5	19,0 (1-61)	9,5	8,1 (0-23)
5	73	8	22,3	23,7 (0-54)	27,3	24,3 (0-56)	5,0	6,9 (0-18)
6*	24	1	48,0	*	51,0	*	3,0	*
7	62	2	22,0	25,5 (4-40)	34,0	28,3 (14-54)	12,0	2,8(10-14)
8	41	7	23,9	19,1 (0-50)	34,7	18,8 (11-65)	10,9	12,4(0-35)
9	103	11	43,6	13,6 (27-70)	50,6	12,5 (32-74)	7,0	7,4 (0-23)
10	32	6	43,5	22,5 (14-60)	48,3	28,8 (15-65)	5,2	6,4 (0-15)
11	73	3	25,3	12,9 (16-40)	29,0	15,9 (17-47)	3,7	3,1 (1-7)
12	50	3	31,3	12,5(17-40)	40,0	18,2 (19-51)	8,7	6,1 (2-14)
Total	779	97	30,7	21,2 (0-84)	38,1	20,7 (0-84)	7,2	8,0 (0-35)

\*Familia en la que solo se encuentra un solo individuo con DM1

En relación a la comparación de sistemas de órganos afectados y estudios complementarios, entre casos y controles, se encontró diferencias significativas para todas las variables. (Tabla 2)

El OR para las dismorfias de la región cráneo facial fue de 116,681 (IC de 95 %: 49,134-277,090), también con un alto riesgo de asociación a la enfermedad le sigue las alteraciones del SOMA con un OR de 78,076 (IC de 95 %: 29,636-205,687).

**Tabla 2.** Sistemas de órganos, región cráneo facial y estudios complementarios, comparación fenotípica entre casos y controles.

Variables	Casos n=97		Controles n=291		P <sup>a</sup>	OR (IC de 95 %)
	número	%	número	%		
Sistemas de órganos						
SOMA	92	94,8	37	19,1	0,000	78,076 (29,636-205,687)
Piel	47	48,5	11	5,7	0,000	15,638 (7,558-32,359)
Respiratorio	23	23,7	6	3,1	0,000	9,739 (3,812-24,878)
Cardiovascular	37	38,1	21	10,8	0,000	5,080 (2,758-9,356)
Neurol	64	66,0	13	6,7	0,000	27,002 (13,379-54,498)
Digestivo	14	14,4	1	0,5	0,000	32,554 (4,212-251,617)
Oftalmológico	43	44,3	10	5,2	0,000	14,652 (6,907-31,080)
Región topográfica						
Cráneo facial	88	90,7	15	7,7	0,000	116,681 (49,134-277,090)
Otros estudios complementarios						
Hemoquímico	76	78,4	37	19,1	0,000	15,356 (8,415-28,022)
USG	25	25,8	20	10,3	0,001	3,021 (1,579-5,781)
Electrocardiografía	58	59,8	47	24,2	<0,001	4,65 (2,76-7,84)
Ecocardiografía	41	42,3	17	8,8	<0,001	7,62 (4,02-14,46)
RMN	41	42,3	5	2,6	0,000	26,675 (10,437-73,382)

a: prueba chi cuadrado ( $\chi^2$ ) con corrección

Dado que el sistema osteomioarticular y la región topográfica craneofacial ocupan los OR más elevados, se desglosa las características fenotípicas en las tablas 3 y 4.

Con respecto a la comparación fenotípica entre casos y controles del sistema osteomioarticular (Tabla 3), se encuentran diferencias significativas en todas las características fenotípicas para  $p < 0,001$ . En los casos con DM1 las dismorfias más frecuentes son la debilidad muscular (80 / 82,5 %) seguida de la miotonía (71 / 73,2 %), la escoliosis y la alteración de la marcha (69 / 71,1 %). El OR para la voz débil es de 263,61 (IC de 95 %: 35,47-1959,36) lo que implica que la probabilidad de que esta característica se asocie a la DM1 es 200 veces mayor en los pacientes con DM1.

**Tabla 3.** Sistema osteomioarticular, comparación fenotípica entre casos y controles.

Sistema osteomioarticular	Casos (n=97)		Controles (n=194)		P <sup>a</sup>	OR (IC de 95%)
	Número	%	Número	%		
Cifosis	41	42,3	24	12,4	<0,001	5,19 (2,88-9,33)
Escoliosis	69	71,1	65	33,5	<0,001	4,89 (2,88-8,32)
Equinismo	19	19,6	2	1,0	<0,001	23,38 (5,32-102,79)
Debilidad muscular	80	82,5	0	0,0	<0,001	*
Voz nasal	43	44,3	0	0,0	<0,001	*
Voz débil	56	57,7	1	0,5	<0,001	263,61 (35,47-1959,36)
Disartria	63	64,9	0	0,0	<0,001	*
Lenguaje pausado	60	61,9	0	0,0	<0,001	*
Borramiento del relieve esternocleidomastoideo	31	32,0	0	0,0	<0,001	*
Incapacidad para levantar la cabeza del plano de la cama	34	35,1	0	0,0	<0,001	*
Dificultad caminar	68	70,1	13	6,7	<0,001	32,65 (16,03-66,48)
Dificultad subir escaleras	67	69,1	20	10,3	<0,001	19,43 (10,33-36,56)
Dificultad correr	68	70,1	21	10,8	<0,001	19,33 (10,31-36,19)
Alteración de la marcha	69	71,1	27	13,9	<0,001	15,24 ( 8,38-27,73)
Miotonía	71	73,2	0	0,0	<0,001	*
Dolor muscular	43	44,3	28	14,4	<0,001	4,72 (2,68-8,32)

a: prueba chi cuadrado ( $\chi^2$ ) con corrección, \*No se calcula por celda con cifra 0

En la región cráneo facial (Tabla 4) el OR para la dismorfia relacionada con el rostro miopático es de 357,62 (IC de 95 %: 47,97-2665,84;  $p < 0,001$ ), el riesgo de que esta característica se asocie a la enfermedad es de aproximadamente 357 veces y puede incrementarse hasta casi las 2000 veces.

El OR para la asociación a la DM1 de la ptosis palpebral se incrementa en 189 veces con un IC de 95 %: 25,46-1403,90;  $p < 0,001$ , o sea que también puede verse asociada hasta 1403 veces más en las personas que tienen la enfermedad con respecto a los que no la presentan. Otros signos dismórficos necesarios a tener en cuenta son la boca abierta y el paladar ojival que están asociados a la enfermedad en 189,06 (IC de 95 %: 25,46-1403,90;  $p < 0,001$ ) y 39,01 (IC de 95 %: 18,47-82,40;  $p < 0,001$ ) respectivamente.

**Tabla 4.** Región cráneo facial, comparación fenotípica entre casos y controles

Región cráneo facial	Casos (n=97)		Controles (n=194)		p	OR (IC de 95%)
	Número	%	Número	%		
Rostro inexpresivo	58	59,8	0	0,0	<0,001 <sup>a</sup>	*
Rostro miopático	63	64,9	1	0,5	<0,001 <sup>a</sup>	357,62 (47,97-2665,84)
Ptosis palpebral	80	82,5	2	1,0	<0,001 <sup>a</sup>	451,76 (102,00-2000,91)
Mejillas hundidas	59	60,8	5	2,6	<0,001 <sup>a</sup>	58,69 (22,09-155,93)
Boca abierta	48	49,5	1	0,5	<0,001 <sup>a</sup>	189,06 (25,46-1403,90)
Paladar ojival	68	70,1	11	5,7	<0,001 <sup>a</sup>	39,01 (18,47-82,40)
Retrognatia	51	52,6	19	9,8	<0,001 <sup>a</sup>	10,21 (5,50-18,96)
Orejas grandes	17	17,5	12	6,2	0,005 <sup>a</sup>	3,22 (1,47-7,06)
Orejas despegadas	27	27,8	14	7,2	<0,001 <sup>a</sup>	4,96 (2,46-10,01)
Calvicie frontal	68	70,1	15	7,7	<0,001 <sup>a</sup>	27,98 (14,13-55,40)
Disposición dental alterada	30	30,9	2	1,0	<0,001 <sup>a</sup>	42,99 (10,00-184,74)
Eversión labio superior	4	3,1	6	4,1	0,736 <sup>b</sup>	1,34 (0,37-4,89)
Eversión labio inferior	26	26,8	5	2,6	<0,001 <sup>a</sup>	13,84 (5,12-37,45)
Eversión ambos	1	1,0	2	1,0	1,000 <sup>b</sup>	1,00 (0,09-11,17)
Labio inferior grueso	20	20,6	6	3,1	<0,001 <sup>a</sup>	8,14 (3,15-21,05)
Labio superior en forma de V invertida	20	20,6	2	1,0	<0,001 <sup>a</sup>	24,94 (5,69-109,25)
Higiene bucodental defectuosa	47	48,5	6	3,1	<0,001 <sup>a</sup>	29,45 (11,91-72,82)
Otras dismorfias	79	81,4	22	11,3	<0,001 <sup>a</sup>	34,31 (17,43-67,56)

a: prueba chi cuadrado ( $\chi^2$ ) con corrección, b: prueba exacta de Fisher, \*No se calcula por celda con cifra 0

Algunas de las herramientas alternativas para la identificación, el análisis, clasificación y asociaciones de datos que se utilizan ampliamente en el área de la inteligencia artificial son la regresión logística y los árboles de decisión. En la presente investigación estos dos métodos permitieron la identificación de las manifestaciones fenotípicas asociadas al diagnóstico precoz de la DM1.

Por el modelo de regresión logística paso a paso (adelante Wald), el fenotipo asociado al diagnóstico clínico precoz de la enfermedad fue, la presencia de dos o más manifestaciones clínicas del SOMA, la ptosis palpebral, las mejillas hundidas, la alteración en la disposición dental, así como las alteraciones de la glicemia, GGT y CPK. (Tabla 5)



**Tabla 5.** Fenotipo asociado al diagnóstico clínico precoz, método paso a paso.

<b>Variables</b>	<b>OR</b>	<b>IC de 95 %</b>	<b>p</b>
Dos o más signos del SOMA	9,144	1,644 - 50,851	0,011
Ptosis palpebral	238,195	17,93 - 3163,077	<0,001
Mejillas hundidas	99,047	8,452 - 1160,665	<0,001
Alteración de la disposición dental	36,365	2,536 - 515,968	0,008
Glicemia elevada	9,647	1,143 - 81,417	0,037
GGT alta	7,016	1,091 - 45,133	0,040
CPK alta	46,110	4,516 - 470,809	0,001

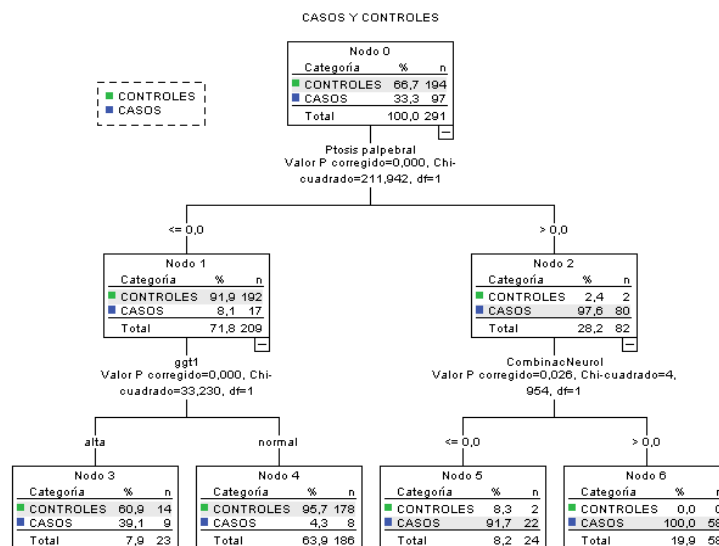
La bondad de ajuste del modelo paso a paso (adelante Wald) fue buena ya que el valor del criterio de máxima verosimilitud fue de 46,413. Los valores del R cuadrado de Cox y Snell (0,672) así como el R cuadrado de Nagelkerke (0,933) indican que las variables independientes explican en un porcentaje considerable (67,2 % y 93,3 %) la varianza de la variable dependiente (presencia de la distrofia miotónica tipo 1).

La bondad de ajuste medida por la calibración del modelo fue buena ya que el resultado del estadístico de Hosmer y Lemeshow tiene una probabilidad asociada de 0,518.

El modelo estimado tiene muy buena capacidad de discriminar entre pacientes con y sin distrofia miotónica tipo 1, dado por el valor de 0,991 del área bajo la curva ROC ( $p < 0,001$ ; IC de 95 %: 0,977 - 1,000). La sensibilidad del modelo fue de 93,8 %, la especificidad de 99,0 % y la eficacia de 97,3 %.

El otro modelo estadístico usado para identificar el fenotipo asociado al diagnóstico clínico precoz de la distrofia miotónica tipo 1 fue el árbol de clasificación, que constituye una herramienta de apoyo y ayuda confiable para el diagnóstico médico. Esta estructura inició en un nodo cero con 291 pacientes, de estos 97 fueron enfermos lo que representó el 33,3 %. En el nodo uno se ubicaron los pacientes sin ptosis palpebral de los cuales 17 eran pacientes con DM1, lo que representó el 8,1 %.

En el nodo dos se ubicaron los pacientes con ptosis palpebral de los cuales 80 (97,6 %) tenían la enfermedad. El nodo uno se bifurcó en dos nodos, el tres con los pacientes que tuvieron valores de GGT alta de los cuales el 39,1 % eran enfermos y el nodo cuatro con los pacientes con GGT normal, de estos el 4,3 % eran enfermos. El nodo dos se bifurcó en dos nodos, el cinco con los pacientes que no tuvieron la combinación de dos o más manifestaciones neurológicas y que el 91,7 % eran enfermos y el nodo seis con los pacientes que sí tuvieron esa combinación que estuvo representado por el 100 % de los que tenían la DM1. (Figura 1)



**Fig. 1** Fenotipo asociado al diagnóstico clínico precoz de la distrofia miotónica tipo 1, según árbol de clasificación

La discriminación del modelo del árbol de clasificación fue muy buena pues el área bajo la curva ROC fue de 0,950 (IC de 95 %: 0,916 – 0,984;  $p < 0,001$ )

A partir de esta secuencia del árbol de clasificación, se construyó un algoritmo de decisión basado en tres variables y que se resume en la siguiente regla:

- a. Situación favorable: si el paciente no tiene ptosis palpebral y la GGT es normal o alta
- b. Situación desfavorable: si el paciente tiene ptosis palpebral y presencia de dos o más manifestaciones neurológicas

Si se aplica esta regla los indicadores métricos de calidad son los siguientes: sensibilidad 82,5 % (80/97), especificidad 99,0 % (192/194) y eficacia 93,5.

La concordancia entre los dos modelos fue muy alta ( $Kappa = 0,878$  IC de 95 %: 0,8176-0,9377;  $p < 0,001$ ), ambos modelos concuerdan en un 94,8 %. La concordancia entre las dos probabilidades calculadas por los dos modelos fue muy buena con un valor del coeficiente de correlación intraclase de 0,922 (IC de 95 %: 0,903 – 0,938).

## DISCUSIÓN

Según el Consorcio Internacional para la Investigación de Enfermedades Raras el diagnóstico de una enfermedad rara conocida debería hacerse en el plazo de un año. La Unión Europea define como enfermedad rara aquella que no supera los cinco casos por cada 10.000 habitantes. Entre los objetivos del Consorcio Internacional de cara a 2027 se encuentra que todas las enfermedades raras conocidas se diagnostiquen en el plazo de un año desde que se consulta debido a los síntomas. Bajo esta consideración, se produciría un retraso siempre que este tiempo se prolongara más allá de un año, el cual es conocido como odisea diagnóstica.<sup>(11)</sup>

Existen algunas publicaciones que se refieren al retraso en el diagnóstico, por grupos de enfermedades y según porcentaje de pacientes, por ejemplo el porcentaje de pacientes con retraso en el diagnóstico para las enfermedades raras del sistema nervioso es de 24,9 % y de 64,2 %. En España se describe un retraso en el diagnóstico (mayor a un año) para todas las enfermedades raras que oscila entre el 16 y el 21 % de los pacientes.<sup>(10)</sup>

La DM1 también está considerada como una enfermedad rara y la odisea diagnóstica es evidente. Hilbert JE y col,<sup>(12)</sup> reportan un retraso en el diagnóstico de  $7,3 \pm 8,2$  (0-48), esto es similar al presente estudio en el que el diagnóstico se retrasa en  $7,2$  años  $\pm 8,0$  (0-35). Por otra parte Li M y col,<sup>(13)</sup> obtienen una estadística que oscila entre cinco y 6,5 años. Hagerman K y col,<sup>(14)</sup> en su publicación revelan un retraso en el diagnóstico de  $5,7$  años  $\pm 7,1$ .

En este contexto, la odisea diagnóstica en la DM1, se establece como promedio de cinco a seis años (con un rango de cero a 48 años).<sup>(14,15)</sup>

En esta investigación los sistemas de órganos más afectados corresponden con los de una enfermedad neuromuscular, se separó las dismorfias craneofaciales en una región topográfica por la importancia que pueden tener estos signos en el reconocimiento de la enfermedad, pero son consecuencias de la afectación de los sistemas osteomioarticular y neurológico, en otro orden de frecuencia están las alteraciones hemoquímicas y después le siguen las alteraciones electrocardiográficas. En el estudio de Chmielewski L y col,<sup>(16)</sup> de igual manera se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos para los antecedentes conocidos de enfermedad cardíaca, los síntomas musculo esqueléticos y las anomalías del electrocardiograma, pero estas son los sistemas que con mayor frecuencia resultan afectados en las personas con DM1.

De manera general, son escasos los estudios en la DM1 que relacionan controles sin la enfermedad, aquellas que los tienen en cuenta es para predecir pronóstico, evolución o para correlacionar la presencia de signos dismórficos con complicaciones que se pueden presentar en el curso del trastorno. Esos autores no precisan de hacer diagnóstico solo con los hallazgos clínicos, recurren a la confirmación molecular. Aún con el diagnóstico clínico y molecular usan modelos predictivos, entre estos la regresión logística.

Sánchez Marín JP y col,<sup>(17)</sup> publican un estudio clínico y epidemiológico basado en la correlación genotipo-fenotipo de casos con DM1, los autores encuentran en los pacientes con DM1 clásica que los rasgos fenotípicos más frecuentes son la ptosis palpebral con 67,0 %, la debilidad facial con un 48,9 %, la miotonía (89,4 %) y la sensación de cansancio o somnolencia (62,8 %). Estos datos coinciden con los hallazgos clínicos encontrados en la presente investigación y también con los resultados de Papadimas GK y col.<sup>(18)</sup>

Ante la evidente odisea diagnóstica en la enfermedad, se hace necesario el apego y profundización del método clínico que en combinación con el uso de técnicas estadísticas contribuyan al diagnóstico precoz de la enfermedad y mucho más si se tiene en cuenta la no existencia en Cuba de técnicas para el diagnóstico molecular. La mayor parte de las investigaciones sobre DM1, se centran en la correlación genotipo-fenotipo o sea han asociado el número de expansiones CTG con las características clínicas.

Para identificar las manifestaciones fenotípicas asociadas al diagnóstico precoz de la DM1 se recurrió al diseño de dos herramientas: la regresión logística y el árbol de decisión. Estas son alternativas para la identificación, el análisis, clasificación y asociaciones de datos que se utilizan ampliamente en el área de la inteligencia artificial.<sup>(19)</sup>

Mazzoli M y col.,<sup>(20)</sup> en el año 2020 declaran un estudio longitudinal durante 18 años en pacientes con DM1, en el que establecen predictores de pronóstico relacionados con el empeoramiento neurológico y la necesidad de ventilación no invasiva pero también relacionado con las expansiones CTG.

Por otra parte, en una cohorte de pacientes chinos con DM1,<sup>(13)</sup> los investigadores observan que un signo clínico como las cataratas está presente con mayor frecuencia en los casos que tienen hipogonadismo, calvicie frontal y anomalías cardíacas, también reportan que la edad de las personas con DM1 es una variable independiente de las cataratas, así como también el grado de debilidad muscular constituye un predictor de anomalías cardíacas y de calvicie frontal, otra de las conclusiones describe que existe una correlación positiva entre las alteraciones oftalmológicas y cardíacas en pacientes masculinos.

En la literatura revisada no se identifican trabajos que utilicen las herramientas de la inteligencia artificial en función del uso de variables clínicas para establecer diagnóstico de la enfermedad.

Otra de las herramientas usadas como modelo de predicción para el diagnóstico médico, es el árbol de decisión. Un árbol gráficamente se representa por un conjunto de nodos, hojas y ramas. Mora Pineda,<sup>(19)</sup> refiere que constituye un modelo predictivo en el que su nodo principal es la imagen inicial a partir de la cual se inicia el proceso de clasificación de los datos clínicos introducidos. En esta investigación se usó también el árbol de decisión, que permitió la asociación de variables para complementar al método clínico que finalmente contribuye al diagnóstico de la enfermedad. En la literatura revisada no se encuentran publicaciones relacionadas con esta herramienta en la distrofia miotónica tipo 1.

En esta investigación, el modelo de regresión logística tuvo una mejor calidad de discriminación para asociar otras variables al diagnóstico precoz de la enfermedad, aunque de manera discreta con relación al árbol de clasificación; sin embargo, si se considera la alta concordancia de ambos modelos para el diagnóstico, y se evalúan en términos de factibilidad, el modelo de regresión logística que incluye más variables permite tener un rango más amplio de manifestaciones fenotípicas incluidas en más de un sistema de órganos y da la oportunidad de considerar otras características fenotípicas craneofaciales y hemoquímicas para tener en cuenta en el diagnóstico precoz de la enfermedad (a diferencia del árbol de clasificación que incluye una dismorfia craneofacial, un sistema de órganos y un marcador hemoquímico).

A modo de conclusión se puede plantear que, existen evidencias científicas sobre la odisea diagnóstica en la distrofia miotónica tipo 1, sin dudas constituye una problemática a la que muchas familias se enfrentan y que deriva en aumento de las comorbilidades y la discapacidad, así como en un posible empeoramiento del pronóstico. En el campo de la medicina el diagnóstico precoz para la toma de decisiones es fundamental, es por esto la necesidad de complementar al método clínico las herramientas estadísticas que permiten identificar características fenotípicas que al asociarse contribuyan al diagnóstico clínico precoz, sobre todo para aquellas poblaciones en las que no están disponibles otras técnicas para la confirmación diagnóstica.

### **Conflicto de Intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

### **Financiación**

Los autores no recibieron financiación para esta investigación.

### Contribución de los Autores

**DLO:** conceptualización, investigación, administración del proyecto, redacción, análisis formal, revisión crítica, supervisión, aprobación de la versión final.

**MOC:** conceptualización, investigación, análisis formal, curación de datos, supervisión, aprobación de la versión final.

**TOTB:** investigación, metodología, aprobación de la versión final.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gutiérrez-Gutiérrez G, Rosado Bartolomé A. Reposicionamiento terapéutico y enfermedad de Steinert. Rev Neurol [Internet]. 2020 [citado 09/01/2024]; 70(7): 269. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2020030>
2. Landfeldt E, Nikolenko N, Jimenez Moreno C, Cumming S, Monckton DG, Gorman G, et al. Disease burden of myotonic dystrophy type 1. JNeurol [Internet]. 2019 [citado 09/01/2024]; 266(4): 998–1006. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6420885/>.
3. Landfeldt E, Edström J, Jimenez-Moreno C, van Engelen BGM, Kirschner J, Lochmüller H. Health-Related Quality of Life in Patients with Adult-Onset Myotonic Dystrophy Type 1: A Systematic Review. The Patient-Patient-Centered Outcomes Research [Internet]. 2019 [citado 09/01/2024]; 12(5): 365–373. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6598969/pdf/40271\\_2019\\_Article\\_357.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6598969/pdf/40271_2019_Article_357.pdf).
4. Galiano-Blancart RF, Navarré-Gimeno A, Sánchez-Cruz V, García-Escrig M, Miranda Gozalvo V. Mioclonía palatina asociada a distrofia miotónica de tipo 1. Rev Neurol [Internet]. 2018 [citado 11/01/2024]; 68(6): 267-268. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2018359>
5. Rosado Bartolomé A, Gutiérrez Gutiérrez G, Sierra Santos L, Sueiro Juste J. Distrofia miotónica de Steinert. Nuevos paradigmas Asistenciales. Cad Aten Primaria [Internet]. 2015 [citado 25/03/2024]; 21(4): 38-42. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5518707>.
6. Miller JN, Kruger A, Moser DJ, Gutmann L, van der Plas E, Kosciak TR, et al. Cognitive Deficits, Apathy, and Hypersomnolence Represent the Core Brain Symptoms of Adult-Onset Myotonic Dystrophy Type 1. Front Neurol [Internet]. 2021 [citado 25/03/2024]; 12: 700796. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8280288/pdf/fneur-12-700796.pdf>
7. MYOTONIC DYSTROPHY 1; DM1 [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2020 [citado 20/03/2024]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/160900>
8. Bird TD. Myotonic Dystrophy Type 1 [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2021 [citado 20/03/2024]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/pdf/Bookshelf\\_NBK1165.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/pdf/Bookshelf_NBK1165.pdf)
9. Wenninger S, Montagnese F, Schoser B. Core Clinical Phenotypes in Myotonic Dystrophies. Front Neurol [Internet]. 2018 [citado 09/01/2024]; 9(303): 1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5941986/pdf/fneur-09-00303.pdf>

10. Berrocal-Acedo M, Benito-Lozano J, Alonso Ferreira V, Vilches-Arenas A. Retraso diagnóstico en enfermedades raras: revisión sistemática. Rev Esp Salud Pública [Internet]. 2022 [citado 14/12/2023]; 96: e202201001. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/resp/revista\\_cdrom/VOL96/REVISIONES/RS96C\\_202201001.pdf](https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL96/REVISIONES/RS96C_202201001.pdf)
11. FEDER, Federación Española de Enfermedades Raras. Estudio ENSERio. [Citado 26/07/2024]. Disponible en: <https://enfermedades-raras.org/index.php/estudio-enserio>
12. Hilbert JE, Ashizawa T, Day JW, Luebke EA, Martens WB, McDermott MP, et al. Diagnostic odyssey of patients with myotonic dystrophy. J Neurol [Internet]. 2013 [citado 09/01/2024]; 260(10): 2497–2504. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4162528/>
13. Li M, Wang Z, Cui F, Yang F, Wang H, Huang X. Multisystemic Impairments in 93 Chinese Patients with Myotonic Dystrophy Type 1. Front. Neurol [Internet]. 2020 [citado 09/01/2024]; 11(277): 1-10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00277/full>
14. Hagerman K. The myotonic dystrophy experience: a North American cross-sectional study. Muscle & Nerve [Internet]. 2019 [citado 09/01/2024]; 59(4): 457-464. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mus.26420>
15. Benito-Lozano J, Arias-Merino G, Gómez-Martínez M, Ancochea-Díaz A, Aparicio-García A, Posada de la Paz M, et al. Diagnostic process in rare diseases: determinants associated with diagnostic delay. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2022 [citado 09/01/2024]; 19(11): 6456. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9180264/>
16. Chmielewski L, Bietenbeck M, Patrascu A, Rösch S, Sechtem U, Yilmaz A, et al. Non-invasive evaluation of the relationship between electrical and structural cardiac abnormalities in patients with myotonic dystrophy type 1. Clin Res Cardiol [Internet]. 2019 [citado 12/04/2023]; 108(8). Disponible en: <https://sci-hub.st/10.1007/s00392-019-01414-0>
17. Sánchez Marín JP, Sienes Bailo P, Lahoz Alonso R, Capablo Liesa JL, Gazulla Abio J, Gimenez Muñoz JA, et al. Distrofia miotónica tipo 1: 13 años de experiencia en un hospital terciario. Estudio clínico y epidemiológico. Correlación genotipo-fenotipo. Neurología [Internet]. 2021 [citado 09/01/2024]; 38: 530-540. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-avance-resumen-distrofia-miotonica-tipo1-13anos-experiencia-S0213485321000505>
18. 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 [Internet]. 2022 [citado 09/12/2023]; 23(24): 15507. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9778724/>
19. Mora Pineda J. Modelos predictivos en salud basados en aprendizaje de maquina (machine learning). REV. MED. CLIN. CONDES [Internet]. 2022 [citado 09/01/2024]; 33(6): 583-590. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864022001213>
20. Mazzoli M, Ariatti A, Garuti GC, Agnoletto V, Genovese M, Gozzi M, et al. Predictors of prognosis in type 1 myotonic dystrophy (DM1): longitudinal 18-years' experience from a single center. Acta Myol [Internet]. 2020 [citado 20/03/2024]; 39(3): 109–120. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7711325/>