Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina
Unidad de Posgrado

Descripción de las características clínicas y variantes genéticas patogénicas de las miopatías congénitas detectadas en la poblacion pediátrica de dos hospitales de referencia del Perú durante el periodo 2014 – 2024

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Neurología

AUTOR

Tulio Genaro ZUÑIGA Y COLL RAMOS

ASESOR

Segundo Carlos ABANTO ARGOMEDO

Lima - Perú

2025



Reconocimiento − No Comercial − Compartir Igual − Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Zuñiga T. Descripción de las características clínicas y variantes genéticas patogénicas de las miopatías congénitas detectadas en la poblacion pediátrica de dos hospitales de referencia del Perú durante el periodo 2014 – 2024 [Proyecto de investigación de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2025.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Tulio Genaro Zuñiga y Coll Ramos
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	48304246
URL de ORCID	https://orcid.org/0009-0005-6103-1067
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Segundo Carlos Abanto Argomedo
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	18018192
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-6419-4591
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Myriam Mercedes Velarde Inchaustegui
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07821553
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Jorge Armando Rentería Navarro
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09640576
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	
Tipo de documento	
Número de documento de identidad	
Datos de investigación	
Línea de investigación	No aplica.
Grupo de investigación	No aplica.
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento.

Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Instituto nacional de salud del niño – San Borja. Provincia constitucional: Lima Distrito: San Borja Calle: Agustín de la Rosa Toro # 1399 Latitud: -12.085688 Longitud: -76.992163
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2014 - 2024
URL de disciplinas OCDE	Neurología clínica https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.25

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina
Vicedecanato de Investigación y Posgrado

PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIZACION EN MEDICINA HUMANA

INFORME DE CALIFICACIÓN

MÉDICO RESIDENTE: ZUÑIGA Y COLL RAMOS TULIO GENARO

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y VARIANTES GENÉTICAS PATOGÉNICAS DE LAS MIOPATÍAS CONGÉNITAS DETECTADAS EN LA POBLACION PEDIÁTRICA DE DOS HOSPITALES DE REFERENCIA DEL PERÚ DURANTE EL PERIODO 2014 – 2024.

AÑO DE INGRESO: 2022

ESPECIALIDAD: NEUROLOGÍA

SEDE: INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS

Lima, 28 de noviembre de 2025

Doctor
JOSÉ RAMIRO CACHAY DÍAZ
Coordinador del Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana
El comité de la especialidad de **NEUROLOGIA** *ha examinado el Proyecto de Investigación de la referencia, el cual ha sido:*

SUSTENTADO Y APROBADO [X] **OBSERVADO** [ ]

NOTA: 17

C.c. UPG
Comité de Especialidad
Interesado

Dra. VELARDE INCHAUSTEGUI MYRIAM MERCEDES
Presidente de Comité de la Especialidad de Neurología

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE
SAN MARCOS
Universidad del Perú, Decana de América

Anexo 1
CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, SEGUNDO CARLOS ABANTO ARGOMEDO en mi condición de asesor acreditado con el Dictamen de Inscripción del Proyecto de Investigación N° 003072-2025-UPG-VDIPFM/UNMSM, cuyo título es "DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y VARIANTES GENÉTICAS PATOGÉNICAS DE LAS MIOPATÍAS CONGÉNITAS
DETECTADAS EN LA POBLACION PEDIÁTRICA DE DOS HOSPITALES DE REFERENCIA DEL PERÚ DURANTE EL PERIODO 2014 – 2024." presentado por el médico TULIO GENARO ZUÑIGA Y COLL RAMOS para optar el Título de **Segunda Especialidad Profesional** en NEUROLOGÍA, CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante la plataforma PIDS, el documento evaluado cuenta con el 11% de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del Título de Segunda Especialidad Profesional en NEUROLOGÍA.

Lima, 21 de diciembre de 2025



Firma del Asesor

Nombres y Apellidos del asesor: Segundo Carlos Abanto Argomedo

DNI: 18018192

* Según corresponda: bachiller, magíster, doctor; título profesional o título de segunda especialidad *La vigencia del presente certificado corresponde a un período de noventa (90) días desde la fecha de su*

emisión; siempre que no haya observaciones en el texto durante el proceso de revisión por el jurado informante o surja alguna contingencia.

I. CAPÍTULO I: 4

DATOS GENERALES 4
1.1 Título 4
1.2 Área de Investigación 4
1.3 Autor responsable del proyecto 4
1.4 Asesores 4
1.5 Institución 4
1.6 Entidades o Personas con las que se coordinará el proyecto 4
1.7 Duración 4
1.8 Clave del Proyecto 4

II CAPITULO II: 6

PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO 6
2.1 Planteamiento del Problema 6
2.1.1 Descripción del Problema 6
2.1.2 Antecedentes del Problema 7
2.1.3 Fundamentos 14
2.1.3.1 Marco Teórico 14
2.1.4 Formulación del Problema 25
2.2 Hipótesis 25
2.3 Objetivos de la Investigación 25
2.4 Evaluación del Problema 26
2.5 Justificación e Importancia del Problema 27
2.5.1 Justificación Legal 27
2.5.2 Justificación Teórico – Científico. 28
2.5.3 Justificación Práctica 28

III CAPITULO III 29

METODOLOGÍA 29
3.1 Tipo de Estudio 29
3.2 Diseño de Investigación 29
3.3 Universo de pacientes que acuden a la Institución 29
3.4 Población para estudiar 29
3.5 Muestra de Estudio o tamaño muestral 30
3.6 Criterios de Inclusión y Exclusión 30
3.7 Variable de Estudio 30
3.8 Operacionalización de Variables 32
3.9 Técnicas e instrumentos de recolección de datos 36
3.10 Procesamiento y Análisis de Datos 37

IV CAPÍTULO: 38

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS 38
4.1 Plan de Acciones 38
4.2 Asignación de Recursos 39
4.2.1 Recursos Humanos 39
4.2.2 Recursos Materiales 39

4.3 Presupuesto o Costo del Proyecto 39
4.4 Cronograma de Actividades 40

V CAPÍTULO: 41

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 41

VI CAPÍTULO VI: 44

ANEXOS 44
6.1 Definición de Términos: 44
6.2 Consentimiento informado 44
6.3 Matriz de consistencia 45
6.4 Ficha de Recolección de Datos 47

I. CAPÍTULO I:

DATOS GENERALES

1.1 Título:

Descripción de las características clínicas y variantes genéticas patogènicas de las miopatías congénitas detectadas en la poblaciòn pediátrica de dos hospitales de referencia del Perú durante el periodo 2014 - 2024.

1.2 Área de Investigación:

Enfermedades neurológicas y salud mental.

1.3 Autor responsable del proyecto:

Médico cirujano Tulio Genaro Zuñiga y Coll Ramos

1.4 Asesor:

Magister en salud pùblica Dr. Carlos Abanto Argomedo.

1.5 Institución

Universidad nacional mayor de San Marcos – Facultad de medicina.

1.6 Entidades o Personas con las que se coordinará el proyecto.

- Sub Unidad de Investigación e Innovación Tecnológica y Servicio de Neuropediatría del Instituto nacional de salud del niño San Borja.
- Centro de investigación básica en Neurogenética (CIBN-INCN) y la unidad de investigación de la Oficina ejecutiva de apoyo a la investigación y docencia especializada (OEAIDE).

1.7 Duración

Periodo 2014 – 2024

1.8 Clave del Proyecto

Miopatías congénitas, Características clínicas, Genética médica, Niño, Perú.

DeCS: Miopatías congénitas (*Myopathies, Congenital*); Características clínicas (*Clinical Features*); Genética médica (*Genetics, Medical*); Niño (*Child*); Perú (*Peru*).

II CAPITULO II:

PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

2.1 Planteamiento del Problema

2.1.1 Descripción del Problema

Las miopatías congénitas son un grupo heterogéneo de trastornos musculares caracterizados por presentar hipotonía, retraso de los hitos del desarrollo y debilidad muscular temprana durante el nacimiento o en el primer año de vida (Romero & Clarke, 2013).

Clásicamente, las miopatías congénitas se han clasificado de acuerdo a sus características histopatológicas. Sin embargo, este enfoque ha representado una gran limitante en las instituciones públicas del país, debido a la deficiente inplementación de recursos y limitada capacitaciòn técnica para el reconocimiento adecuado de estos trastornos.

Además, en los últimos años los algoritmos diagnósticos han adquirido mayor complejidad, debido al desarrollo de técnicas moleculares que permiten detectar variantes genéticas patogénicas. Este desarrollo ha revelado una gran heterogeneidad en este grupo de trastornos, demotrando que un mismo subtipo histológico puede asociarse a diversas variantes genéticas patogénicas y una sola variante genética patogénica puede asociarse a diferentes subtipos histològicos (Butterfield, 2019) (Romero & Clarke, 2013).

Por ello, este estudio recopilará información sobre las características clínicas y las variantes genéticas patogènicas de las miopatìas congènitas identificadas en dos hospitales de referencia del sistema de salud público del Ministerio de Salud, estableciendo un precedente en la región y orientando nuevas investigaciones que contribuyan a profundizar el conocimiento y optimizar el abordaje de estos trastornos.

2.1.2 Antecedentes del Problema
INTERNACIONALES

En Reino Unido, 2015. Se realizó un estudio transversal retrospectivo en el Centro Neuromuscular Dubowitz de la ciudad de Londres en pacientes con diagnóstico de miopatía congénita seguidos entre los años 1984 al 2012. El análisis genético fue realizado según el fenotipo histológico/clínico, a través de amplificación por PCR y secuenciación de Sanger. Las biopsias musculares fueron revisadas y clasificadas de acuerdo a los criterios sugeridos por Dubowitz. Se estudiaron 125 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, el diagnóstico genético se logró en 99 de 125 casos (79,2%), siendo RYR1 el más frecuentemente implicado (44/99), seguido por ACTA1 (17/99), SEPN1 (16/99), NEB (8/99), MTM1 (8/99) entre otros menos frecuentes como TPM3, TPM2, KLHL40 y DNM2. La biopsia muscular fue realizada en 104 de 125 pacientes (83,2%), siendo el diagnóstico más frecuente la miopatía core (39/104), seguido de la nemalínica (33/104), centronuclear (18/104), desproporción del tipo de fibra (5/104) y predominancia/uniformidad de fibra tipo I (5/104). La consanguinidad estuvo presente en 20 de 125 familias (16%). Al nacer, el 30,4% requirió asistencia respiratoria y el 25,2% alimentación nasogástrica. Ochenta y nueve de 120 pacientes donde la información estuvo disponible, lograron la ambulación independiente y 8 de ellos posteriormente a la edad media de 10,1 años se volvieron dependientes a una silla de ruedas. Cincuenta de 125 pacientes (40%) desarrollaron escoliosis a la edad promedio de 7,2 años. Se identificaron correlaciones genotipo/fenotípicas claras en la mayoría de subtipos identificados, donde los pacientes con variantes patogénicas del gen MTM1 presentaron un inicio neonatal más grave, con características prenatales como disminución de los movimientos fetales. polihidramnios y un alto porcentaje de partos prematuros. Por otro lado, todos los pacientes con variantes patogénicas en el

gen NEB y SEPN1 lograron la ambulación independiente. En esta cohorte de pacientes, el 12% falleció predominantemente durante el primer año de vida y se asoció preferentemente con las cariantes patogénicas en ACTA1, MTM1 o KLHL40. Todos los casos con mutación de RYR1 sobrevivieron y no requirieron asistencia respiratoria a largo plazo, incluidos aquellos con inicio neonatal grave (Colombo et al., 2015).

Dinamarca, 2017. Estudio prospectivo de una cohorte nacional de 107 pacientes mayores de 5 años con diagnóstico de miopatía congénita (se incluyeron 82 pacientes) en donde se excluyeron 25 pacientes por características atípicas como CK> 600, progresión acelerada, inicio en el adulto, distrofia como principal hallazgo histológico u otra causa que explique mejor la enfermedad. Estimándose una prevalencia de 2:100 000 personas mayores de 5 años, con una edad media de 28 años. La distribución histológica fue de la siguiente manera, la desproporción del tipo de fibra congénita (33%) fue la más frecuente, seguida por la miopatía centronuclear (18%), la miopatía core (17%), bastones de nemalina (15%) y el 17% fueron inespecíficos. Se identificó etiología genética en 46 pacientes (56,1%), los análisis fueron dirigidos por fenotipos histológicos o clínicos definidos, pacientes no clasificados fueron examinados para variantes genéticas en NEB, RYR1, ACTA1 y TPM2/3, y si no se encontraron mutaciones se realizó secuenciación del exoma. El 22,0% tenían variante patogénica en el gen RYR1 (13 pacientes con variantes patogénicas autosómicas dominantes y 5 autosómicas recesivas), el 7,3% tenían variantes patogénicas en DNM2, 7,3% en NEB, 5 % en ACTA1, 5% en TPM2/3, 3,6% MTM1, 3,6% SEPN1, 1,2% en TTN y 1,2% en SC4NA. Dentro de las limitaciones del estudio, encontramos que se excluyeron a los niños que no sobrevivieron a los 5 años, por lo tanto variantes patogénicas en los genes en ACTA1, MTM1 y KLHL40 podrían estar subrepresentados, además solo se

identificó etiología genética en el 56% de los casos, con evidente menor tasa de diagnóstico en tipos histológicos inespecíficos. Por lo cual la probabilidad de encontrar etiología genética específica depende en gran medida del tipo histológico. (Witting et al., 2017).

Barcelona - España, 2020. Estudio retrospectivo transversal realizado en el Hospital Sant Joan de Déu en Barcelona, donde se recopiló información clínica, histopatológica y genética de 104 pacientes de la unidad de Neuromusculares entre enero de 1990 y enero 2020. El análisis genético se realizó según el fenotipo clínico/histológico a través de amplificación PCR, secuenciación Sanger y estudios de secuenciación de segunda generación. La biopsia muscular fue realizada en 95 de 104 pacientes (91,3%) a la edad promedio de 6,5 años. El subtipo histopatológico más común fue la miopatía core en 40/95 pacientes (42%), seguido de la miopatía nemalínica en 15/95 (16%), centro nuclear 13/95 (14%) y desproporción de tipo de fibra congénita 3/95 (3%). Algunas muestras histológicas, 21 de 95 (22%), no tenían características histológicas específicas. Se alcanzó un diagnóstico molecular definitivo en 65/104 pacientes (62%), siendo RYR1 (24/104) y TTN (8/104) los genes causales más frecuentes. El rendimiento de las pruebas genéticas fue mayor en pacientes con hallazgos histológicos específicos (principalmente en miopatía nemalínica) en un 74%, en comparación con los pacientes con hallazgos histológicos inespecíficos donde el diagnóstico genético fue solo en 62%. Con respecto a la correlación fenotipo/genotipo, al igual que en otros estudios, los pacientes con variantes patogénicas en MTM1 fueron más severos y de inicio precoz (prenatal), no lograron la ambulación independiente y requirieron ventilación invasiva en 3/5 casos (60%). El soporte ventilatorio fue necesario en 34/104 pacientes (33%). La escolisis de diferente severidad estuvo presente en 42/98 pacientes (42,8%), y las variantes patogénicas

de SELENON y RYR recesivas tuvieron mayor tendencia hacia la escoliosis en un 64% y 80% respectivamente. Con respecto a mortalidad, 6/104 pacientes (6%), fallecieron durante su primer año de vida. La ambulación independiente fue alcanzada en 73/98 pacientes (74%), donde casi la mayoría (84%) la adquirió más allá del límite normal de 18 meses. Cuatro pacientes (5%), que habían adquirido la ambulación independiente, se convirtieron a dependientes de silla de ruedas a la edad media de 8,3 años. Los pacientes que caminaban tarde tenían más probabilidades de depender de sillas de ruedas. (Natera-de Benito et al., 2021).

China, 2022. Estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de miopatía congénita registrados desde enero del 2007 a diciembre de 2019 en el departamento de pediatría del Hospital primero de la universidad de Pekín. Fueron 56 participantes, 25 de ellos diagnosticados por rasgos patológicos característicos y variaciones genéticas patogénicas, 30 pacientes diagnosticados con hallasgos típicos en histopatología y 1 paciente diagnosticado genéticamente sin patología muscular. Se identificaron 6 genes con variantes patogénicas, 12 pacientes con variante patogénica en el gen RYR1 (12/43, 27.8%), 4 pacientes con variante patogénica en el gen NEB (4/43, 9.3%), 4 pacientes con variante patogénica en el gen ACTA1 (4/43, 9.3%), 3 pacientes con variante patogénica en TNNT1 (3/43, 7%), 2 pacientes con variante patogénica en DNM2 (2/43, 4.7%) y 1 paciente con variante patogénica en TTN1 (1/43, 2,3%).(Zhang et al., 2022)

Tailandia, 2023. Estudio descriptivo, transversal en pacientes pediátricos (≤ 18 años) con distrofia muscular y miopatía congénita del centro de enfermedades neuromusculares Siriraj (Hospital Siriraj) y el Hospital Memorial King Chulalongkorn en Tailandia entre septiembre de 2018 y abril de 2021. De 179 pacientes, se analizaron 43 de ellos donde no se pudo establecer un diagnóstico molecular de un solo gen y fueron

sometidos a secuenciación de exoma. Identificando la causa genética de la enfermedad en 30 de 43 pacientes (70%). En el grupo de miopatías congénitas, se analizaron a 16 pacientes, 8 de 16 no se pudo identificar una causa genética, 4 de 16 se identificó la variante patogénica en el gen RYR1 y en cada una de las variantes patogénicas de MTM1, NEB, TTN, GBE1 se idetificó un solo caso. (Summa et al., 2023)

Portugal, 2024. Estudio retrospectivo de todos los pacientes pediátricos (<18 años) con diagnóstico de enfermedad neuromuscular en un centro regional de enfermedades neuromuscualres entre en 1 de enero 1998 y el 31 de diciembre del 2020. Se identificaron 270 pacientes con enfermedades neuromusculares hereditarias, de los cuales en 196/270 (72,6%) se halló un diagnóstico genético. Se analizaron 161 casos (57,1%) de enfermedad muscular hereditaria y el diagnóstico molecular estuvo disponible en 129 casos (80,1%). Las distrofias musculares fueron el grupo más grande (82%), seguido de las miopatías congénitas con 24 casos identificados (14,9%), miopatía distal no clasificada (1,9%) y miotonía no distrófica (1,2%). Dentro del grupo de miopatías congénitas, se describió el subtipo central core en 5 casos (19,2%), nemalínica en 4 casos (15,4%), miotubular ligada a X en 1 caso (3,8%) y no clasificadas en 14 casos (53,8%). El diagnóstico genético fue establecido en 10 casos (38,5%). En este estudio se logró establecer la prevalencia general de trastornos neuromusculares para Portugal, siendo 41,2 casos por 100 000 habitantes. También se pudo establecer la prevalencia de las miopatías congénitas, siendo 6,75 casos por 100 000 habitantes. (Machado et al., 2024)

LATINOAMERICANOS

Brasil, 2017. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de exámenes moleculares y biopsias musculares consecutivas entre el 19 de abril de 1999 y el 18 de enero del

2016 en un centro de referencia de enfermedades neuromusculares. Se estudiaron 1603 pacientes con diagnóstico confirmado para 16 categorías de enfermedades musculares. Los diagnósticos más frecuentes fueron: las distrofinopatías con 460 pacientes (28,7%), mitocondriopatías posible, probable y definida con 330 pacientes (20,6%), atrofia muscular espinal con 158 pacientes (9,86%), distrofia muscular de cinturas con 157 pacientes (9,79%), distrofia miotónica de Steinert con 138 pacientes (8,61%), Distrofia muscular fascio-escapulo-humeral con 99 pacientes (6,17%), distrofia muscular congénita con 79 pacientes (4,93%), miopatía congénita 58 pacientes (3,62%) entre otras patologías. La miopatía core fue el hallazgo histológico más frecuente 26/58 (44,8%), seguido de miopatía nemalínica 16/58 (27,6%) y centronuclear 11/56 (19%). No se describen diagnósticos moleculares ni variantes patogénicas identificadas en el grupo de miopatías congénitas. (Cotta et al., 2017)

México, 2023. Se realizó un estudio observacional transversal en un solo centro, la clínica de enfermedades neuromusculares del Instituto nacional de neurología y neurocirugía (INN) entre 2017 y 2020, en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico de miopatía de causa genética. Se revisaron 85 registros de pacientes con diagnóstico de miopatía de causa genética. La edad promedio de diagnóstico fue de 37,1 años. Entre los fenotipos clínicos más frecuentes se incluyen, distrofia muscular de cinturas (28%), distrofia miotónica (26%), miopatía congénita (16,5%), miopatía metabólica (10,6%), distrofia oculofaringea (7,1%), distrofia fascioescápulo humeral (6%), miopatía axial de inicio tardío (2,4%) y un paciente con Emery Dreifuss (1,2%). Se identificaron 14 pacientes con miopatía congénita, de entre ellos 12 con características histológicas específicas y los diagnóssticos genéticos descritos son las variantes patogénicas en RYR1, LDB3, CAPN3, LAMA2, DES y PNPLA2. (Vargas-Cañas et al., 2023)

LOCALES

A nivel nacional no se han identificado estudios poblacionales que describan las características clínicas y variantes genéticas de las miopatías congénitas en el Perú. No obstante, se han publicado algunos reportes y series de casos que documentan la presencia de variantes genéticas patogénicas asociadas a las miopatías congénitas, los cuales se describirán a continuación.

Calisaya-Madariaga et al. (2024) publicaron un reporte de caso sobre una miopatía hereditaria con insuficiencia respiratoria temprana (*Hereditary myopathy with early respiratory failure*, HMERF), identificada en un varón de 53 años que presentaba debilidad muscular progresiva en extremidades inferiores y disnea. Durante la evaluación clínica se encontró un patrón ventilatorio restrictivo, así como signos miopáticos electromiográficos en los músculos iliopsoas y paraespsinales lumbares, estos hallazgos se relacionaron con la atrofia grasa parcheada en dichos grupos musculares por resonancia magnética. Mediante pruebas moleculares de segunda generación se identificó una variante heterocigota en el gen TTN, responsable de codificar la proteína titina.

Martínez-Esteban et al. (2025), presenta los hallazgos clínicos, de imagen y genéticos de 6 casos de miopatía ligada al cromosoma X con autofagia excesiva (*X-linked myopathy with excessive autophagy*, XMEA) pertenecientes a 3 familias peruanas no relacionadas entre sí. Se describió un espectro clínico amplio: cuatro pacientes tuvieron inicio neonatal, manifestado por hipotonía generalizada, succión débil y dificultad respiratoria: mientras que dos pacientes presentaron síntomas durante la infancia, con predominio del compromiso de la función motora. Todos los pacientes compartieron algunas características comunes, como debilidad muscular proximal progresiva, escápulas aladas, disfagia, un patrón miogénico en la

electromiografía, oftalmoparesia progresiva (principalmente a la supra versión de la mirada conjugada) y elevación de los niveles séricos de creatina fosfoquinasa (CPK). Dos pacientes contaban con estudio de resonancia magnética muscular, los cuales mostraron infiltración grasa profunda en los músculos de los compartimientos anterior y medial del muslo, con relativa preservación de los músculos recto femoral, tensor de la fascia lata, aductor largo y grácil. No se realizaron biopsias musculares debido a limitaciones económicas y limitada experiencia local en miopatología. En cuatro pacientes se efectuaron estudios genéticos, identificándose 3 variantes intrónicas del gen VMA21: c.54–27A>G, c.54–27A>C y c.163+4A>G.

2.1.3 Fundamentos

2.1.3.1 Marco Teórico

INTRODUCCIÓN:

El término miopatía congénita se utilizó por primera vez en 1956, cuando Shy y Magee describieron 5 miembros afectados de una familia en 3 generaciones consecutivas, los cuales presentaron la enfermedad desde el nacimiento y se caracterizaba por retraso del desarrollo motor, debilidad muscular de predominio proximal, pérdida del arco metatarsiano y cifoescoliosis. La biopsia muscular de todos los pacientes afectados reveló la presencia de haces fibrilares aberrantes en la zona central de las fibras musculares, lo que le dio el nombre de miopatía “central core”. (Shy & Magee, 1956), (Papadimas et al., 2020).

En 1958 el Dr Douglas Reye, patólogo australiano, describió un caso de miopatía con hallazgos en la biopsia muscular de estructuras en forma de bastón. Sin embargo, éste no fue publicado porque se consideró a los bastones como un

artefacto del procesamiento (Schnell et al., 2000). Más adelante, estos hallazgos fueron denominados cuerpos nemalínicos dando el nombre al trastorno como miopatía nemalínica.

En este pequeño recuento histórico se resalta el importante rol de los estudios histopatológicos en la identificación y la clasificación inicial de las miopatías congénitas.

Clìnicamente estos pacientes suelen presentar hipotonía, retraso de los hitos motores y debilidad de aparición temprana, al nacer o en el primer año de vida. Sin embargo, el rango del fenotipo es amplio, desde formas neonatales graves con acinesia fetal hasta formas leves de inicio en la edad adulta (Romero & Clarke, 2013).

Las miopatías congénitas por mucho tiempo se definieron principalmente por su apariencia histológica y se consideraron entidades clínicas distintas durante muchos años, hasta que la identificación de los genes subyacentes a estos trastornos mostró una superposición significativa de los subtipos histológicos (Butterfield, 2019).

A la actualidad, enero 2025, se han identificado 49 genes asociados a miopatías congénitas y cada año un número creciente de genes se describen en *www.musclegenetable.fr.* (Benarroch et al., 2025).

Es por este motivo que la evaluación clínica exhaustiva y una biopsia muscular, que tradicionalmente dirigían el diagnóstico de estas enfermedades ya no es suficiente y debido a el avance en la secuenciación de las pruebas genéticas, éstas son cada vez más el método de diagnóstico principal (Ravenscroft et al., 2018).

Un diagnóstico genético preciso facilita el asesoramiento genético, la estimación del riesgo de recurrencia y es una guía para la vigilancia adecuada (Butterfield, 2019).

EPIDEMIOLOGÍA:

Las miopatías son un grupo de enfermedades del músculo esquelético, que pueden ser tanto adquiridas como hereditarias y que afectan a su estructura, su metabolismo o la función de sus canales iónicos (Jackson, 2008). Las miopatías congénitas representan la tercera causa más frecuente, solo por detrás de las miopatías metabólicas con una prevalencia de 2,4 – 33,8 por 10^5 habitantes (Meyer et al., 2015) y de las distrofias musculares congénitas con una prevalencia de 8,6 por 10^5 habitantes (Mah et al., 2016).

Las miopatías congénitas son un grupo de trastornos musculares raros que presentan una prevalencia estimada en 1.62 por 100 000 habitantes (Huang et al., 2021). La prevalencia varía entre distintas poblaciones desde 0.6 por 100 000 habitantes en el norte de Inglaterra (Norwood et al., 2009), 3.5 por 100 000 habitantes al norte de Irlanda (Hughes et al., 1996) y 5.0 en el oeste de Suecia (Darin & Tulinius, 2000). Los investigaciones sobre prevalencia en el continente americano son escasos, en 2010 en una cohorte pediátrica representativa de Michigan se estimó la prevalencia en 3.8 casos por 100 000 habitantes (Amburgey et al., 2011). En el sur de américa aún no se dispone de estudios que permitan establecer la prevalencia de las miopatías congénitas.

Las estimaciones de prevalencia por subtipos histológicos en todas las edades por cada 100.000 habitantes fueron 37% para la miopatía core, 23% para la miopatía congénita por desproporción del tipo de fibras, 20% para la miopatía nemalínica, 8% para la miopatía centro-nuclear y 34% para las miopatías congénitas no especificadas (Huang et al., 2021).

Es probable que la verdadera prevalencia sea mayor debido a que no se reconocen adecuadamente los individuos levemente afectados, así como a una proporción importante de casos con hallazgos histológicos inespecíficos y el creciente

número de nuevas variantes genéticas patogénicas encontradas. (Mah & Joseph, 2016).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES DE LAS MIOPATÍAS CONGÉNITAS:

Los pacientes con miopatías congénitas presentan debilidad generalizada relativamente estable que se manifiesta desde el nacimiento o los primeros meses de vida, hipotonía generalizada en ¨postura de rana¨, hiporreflexia osteotendinosa y disminución de masa muscular que contrasta con un desarrollo cognitivo normal y ausencia de afectación cardiaca. (Romero & Clarke, 2013)

Una característica muy frecuente y reconocible en un infante con miopatía congénita es la debilidad facial pronunciada con o sin ptosis palpebral, especialmente en la parte inferior del rostro donde el labio superior adopta una forma acampanada manteniendo la boca en posición abierta. La debilidad facial puede asociarse con un dismorfismo craneofacial característico que consiste en cara alargada, craneo dolicocéfalo y paladar ojival. (North et al., 2014)

Son también frecuentes algunas deformidades esqueléticas como escoliosis, pectus excavatum, displasia de cadera, pie zambo durante la infancia y en caso de inicio prenatal es frecuente la acinesia fetal y artrogriposis. (*Congenital myopathies: an update - Claeys - 2020 - Developmental Medicine & Child Neurology - Wiley Online Library*, s. f.)

Hay una amplia variedad en la severidad y las carácterísticas clínicas, desde casos leves con diagnóstico en la adultez por debilidad proximal leve, hasta casos severos con debilidad profunda en el período neonatal, sin embargo la evolución clínica suele ser estable con el tiempo e incluso puede mostrar una mejoría (Butterfield, 2019).

Pacientes con debilidad severa a menudo tienen compromiso de los músculos respiratorios, disfagia, contractura congénita de rodilla o cadera y a menudo desarrollan escoliosis o deformidad en el pecho con la edad (Butterfield, 2019) (Romero & Clarke, 2013) .

Los avances en el diagnóstico genético han llevado a una mejor apreciación de la marcada heterogeneidad genética y fenotípica en las miopatías congénitas, y los esquemas de clasificación están avanzando hacia una base más genética. (Butterfield, 2019)

CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS CONGÉNITAS

Históricamente las miopatías congénitas (M.C.) se han clasificado de acuerdo a sus características histopatológicas, en 4 grupos principales (Natera De Benito et al., 2019):

- Miopatía con Cores.
- Miopatía Centro nuclear.
- Miopatía Nemalínica.
- Miopatía por desproporción congénita del tipo de fibras.

El advenimiento del diagnóstico genético molecular, nos ayuda a entender mejor la enfermedad, conocer mejor el pronóstico y orientar un mejor tratamiento. A continuacion detallamos, los subtipos histológicos más importantes y sus variantes genéticas patogénicas asociadas más representativas.

Miopatías con Core “Core Myopathy”:

Se caracterizan patológicamente por la ausencia de actividad enzimática oxidativa en el área central de la miofibra debido a la depleción mitocondrial, esto se correlaciona con la pérdida de actividad enzimática mitocondrial en tinciones histoquímicas (Nicotinamida adenina dinucleótido reducido

[NADH], succinato deshidrogenasa [SDH] o citocromo oxidasa [COX]) (Mah & Joseph, 2016).

La morfología del "core" puede ser un único "core" denominada "Central core" que se extiende a lo largo del eje longitudinal de la fibra muscular o múltiples cores más pequeños "Multimini core" que son múltiples áreas focales con actividad oxidativa reducida que afectan solo a unos pocos sarcómeros. (Jungbluth et al., 2011) (Butterfield, 2019).

La **miopatía con cores centrales** o *Central core myopathy* está asociada principalmente a variantes patogénicas del gen Receptor de rianodina 1 (RYR1) que se hereda principalmente de manera autosómica dominante (Papadimas et al., 2020).

El receptor de ryanodina isoforma 1 (RYR1), es un canal iónico de calcio ubicado en el retículo sarcoplásmico del músculo esquelético y su función es liberar calcio en la fibra muscular para producir la contracción (Witherspoon & Meilleur, 2016), el gen de RYR1 se encuentra en la región cromosómica 19q12-13.2 y fue asociado a miopatía *Central core* autosómica dominante. (Romero & Clarke, 2013)

Las miopatías mediadas por RYR1 son las miopatías congénitas más frecuentes y abarcan casi todo el espectro de gravedad. Las variantes genéticas dominantes en RYR1 se asocian con susceptibilidad a la hipertermia maligna y suelen ser relativamente más leves. Los casos de herencia recesiva son los más graves y los síntomas incluyen la debilidad grave del período neonatal, acinesia fetal, artrogriposis congénita e insuficiencia respiratoria. (Butterfield, 2019).

La **miopatía con multiminicores** o *multiminicore myopathy* está asociada principalmente a variantes patogénicas del gen de selenoproteína N (SEPN1) que se hereda de forma autosómica recesiva (Papadimas et al., 2020)

La selenoproteína N (SEPN1) es una glicoproteína transmembrana del retículo sarcoplasmático (RS) y retículo endoplásmático (RE), que actúa como un sensor de calcio en el lúmen del RS/RE. El calcio intraluminal se depleta luego de la contracción de la fibra muscular y la SEPN1 activa las bombas de calcio ATPasa "SERCA2" (*sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase*), forzándo la reposición del calcio intraluminal. (Chernorudskiy et al., 2020)

El gen SEPN1 está localizado en el cromosoma 1q36 y está asociado principalmente a miopatía *multiminicore* autosómica recesiva. (Romero & Clarke, 2013)

Las variantes genéticas de SEPN1 están relacionadas con distrofia muscular con rigidez espinal, miopatía multiminicore, desproporción de tipo de fibra congénita y miopatía relacionada a desmina con inclusiones similares a cuerpos de Mallory. (Villar-Quiles et al., 2020)

Las miopatías relacionadas a SEPN1 son fenotípicamente más graves e incluyen rigidez espinal temprana, pérdida de la ambulación, debilidad marcada en el cuello y músculos posturales, compromiso respiratorio temprano grave y desproporcionado a la debilidad muscular. (Butterfield, 2019).

Otras variantes genéticas relacionadas a patología multimini-core con afectación cardíaca asociada, sugiere la posibilidad de variantes genéticas en TTN o MYH7.

Miopatías nemalínicas:

La característica histopatológica de las miopatías nemalínicas es la presencia de bastones de nemalina, visualizados en la tinción tricrómica modificada de Gomori (GMT) como inclusiones citoplasmáticas azul oscuro ubicadas en la periferia de las fibras musculares. Estas se originan en la línea Z de la fibra muscular y contienen principalmente filamentos de actina y otras proteínas del disco Z (Papadimas et al., 2020).

Las causas genéticas más comunes de la miopatía nemalínica son las mutaciones en nebulina (NEB) que pueden causar hasta la mitad de los casos, y la actina α1, del músculo esquelético (ACTA1), que ocurre entre el 20% y el 25% de los casos (Butterfield, 2019).

Otros 11 genes se han relacionado con menor frecuencia con esta enfermedad (TPM3, TPM2, MYPN, KLHL40, KLHL41, LMOD3, CFL2, TNNT1, TNNT3, MYO18B, KBTBD13) (Papadimas et al., 2020).

El inicio neonatal grave representa aproximadamente una cuarta parte de los casos y el inicio neonatal más típico, aproximadamente un tercio de los casos. Los síntomas en los casos típicos son similares a las miopatías congénitas por otras causas e incluyen debilidad generalizada que comienza en la primera infancia y afectación facial, bulbar y respiratoria pronunciada. Los hitos motores se retrasan, pero pueden alcanzarse en algunos pacientes (Butterfield, 2019).

El gen **NEB codifica nebulina**, una proteína gran tamaño que se extiende a lo largo de todo el filamento delgado junto a otras proteínas como: tropomiosina, troponina y tropomodulina. La mayoría de casos presentan

un patrón de herencia autosómica recesiva y su expresión clínica es variable, abarcando desde casos con acinesia fetal severa, que requiere ventilación mecánica inmediata, hasta formas de inicio en la edad adulta. Sin embargo, más de la mitad de los pacientes inician síntomas en el periodo neonatal o en la infancia (Ogasawara & Nishino, 2023). Según lo descrito por Wang y colaboradores, una de las características clínicas más importantes es el compromiso bulbar y respiratorio marcadamente desproporcionado, en contraste con el moderado compromiso de la fuerza muscular proximal. (Wang et al., 2012)

El **gen ACTA1** codifica la proteína α-actina 1 del músculo esquelético, la cual se incorpora en las cadenas de actina-F que conforman la estructura principal del filamento delgado. Las variantes patogénicas en ACTA1 se heredan, en la mayoría de casos, mediante un patrón autosómico dominante. Existen similitudes entre las miopatías relacionadas a NEB y ACTA1, especialmente en la severidad del fenotipo, ya que la mayoría de los pacientes fallece antes del primer año de vida. Sin embargo, los pacientes con miopatía relacionada a ACTA1 suelen requerir soporte alimentario con mayor frecuencia (Ogasawara & Nishino, 2023).

Miopatías tipo centronuclear:

Las miopatías centronucleares se refieren a un grupo heterogéneo de miopatías genéticas caracterizadas patológicamente por la presencia de núcleos abundantes y de ubicación central. Los primeros informes de casos fueron proporcionados por Spiro y colegas en 1966 y Sher y colegas en 1967 (Mah & Joseph, 2016).

Hasta la fecha, se han asociado ocho genes con miopatías centronucleares. Entre ellos se incluyen variantes recesivas ligadas al cromosoma X en **MTM1** que codifica la miotubularina 1; mutaciones autosómicas dominantes en **DNM2** que codifica dinamina 2; así como el gen BIN1, que codifica anfifisina 2 y en gen CCDC78 que codifica la proteína 78 que contiene el dominio en espiral (Papadimas et al., 2020).

Asimismo, se han descrito mutaciones autosómicas recesivas en **BIN1**, **MTMR14** (que codifica *hJumpy*), **RYR1** (que codifica el *receptor de rianodina* del músculo esquelético), **TTN** (que codifica *titin*), y **SPEG**, que codifica una *proteína quinasa expresada preferentemente en el músculo estriado*. (Papadimas et al., 2020).

Las miopatías centronucleares son causadas por mutaciones en genes asociados con la formación de sistemas de membrana complejos que incluyen los túbulos T y la tríada que permite el acoplamiento eficiente de excitación-contracción (Butterfield, 2019).

La **miopatía miotubular ligada al cromosoma X** causada por variaciones del gen MTM1, es la forma más característica y una de las miopatías congénitas más graves. La miotubularina es una proteína de expresión ubicua localizada en la membrana periférica, donde participa en la regulación de la vía endosómica – lisosomal y en el tráfico de membranas. Se manifiesta desde el nacimiento con debilidad generalizada severa que incluye oftalmoparesia marcada, así como debilidad facial, bulbar y respiratoria. La mayoría de los pacientes no sobrevive más allá del primer año de vida sin un soporte nutricional y respiratorio significativo. En las mujeres portadoras manifiestas, la debilidad muscular asimétrica es una característica frecuente y puede deberse a una inactivación

asimétrica del cromosoma X. (Ogasawara & Nishino, 2023)

La **dinamina 2**, codificada por el gen DNM2, es una gran guanosina trifosfatasa (GTPasa) expresada de forma ubicua, importante en el tráfico de membranas y endocitosis. Las miopatías relacionadas con DNM2 generalmente se heredan de manera dominante y generalmente son más leves que las miopatías relacionadas con MTM1, con inicio típico en la infancia o la adolescencia temprana. La afectación muscular es típica de otras miopatías congénitas e incluye debilidad difusa con afectación de los músculos de la cara, movimientos oculares y ptosis. También se han descrito formas recesivas más graves, incluida una forma neonatal temprana muy grave (Butterfield, 2019) (Ogasawara & Nishino, 2023).

Desproporcion de tipo de fibra.

En niños sanos, las fibras musculares tipo 1 y tipo 2 suelen presentar un diámetro similar. Sin embargo, en algunas patologías que incluyen desórdenes del sistema nervioso central y periférico, desórdenes metabólicos y distrofias musculares, se observa al microscopio que las fibras tipo 1 son más pequeñas que las del tipo 2A o 2B sin otros hallazgos significativos. Las miopatías de este grupo fueron inicialmente definidas por la presencia de fibras tipo 1 al menos 12% más pequeñas que las del tipo 2. No obstante, esta definición fue recientemente actualizada para diferenciarlas de las otras patologías con hallazgos similares, actualmente se considera diagnóstico a la desproporción de tipo fibra 1 entre 25% y 40% más pequeñas que las del tipo 2. Se han identificado ocho genes relacionados a esta entidad: ACTA1, SELENON, TPM2, TPM3, RYR1, TTN, MYH7 y HACD1. Entre ellos, las variantes en TPM3 son las más

frecuentes y se estima que representan entre el 25% al 40% de casos. (Ogasawara & Nishino, 2023)

El gen TPM3 codifica la proteína tropomiosina 3 específica del músculo, la cual se expresa predominantemente en las fibras musculares de tipo 1. La mayoría de los pacientes muestran debilidad facial leve, acompañada de ptosis palpebral sin oftalmoparesia, además de debilidad muscular proximal de las extremidades y de la flexión del cuello. Estos pacientes pueden mostrar un compromiso respiratorio desproporcionado respecto al grado de debilidad muscular, mantienen un desarrollo cognitivo normal y suelen presentar estudios de conducción nerviosa dentro de límites normales.(Ogasawara & Nishino, 2023)

2.1.4 Formulación del Problema

¿Cuáles son las características clínicas y variantes genéticas patogénicas de las miopatías congénitas detectadas en la población pediátrica de dos hospitales de referencia del Perú durante el periodo 2014 al 2024?

2.2 Hipótesis

No requiere de planteamiento de hipótesis porque se trata de un estudio tipo descriptivo.

2.3 Objetivos de la Investigación

2.3.1 Objetivo General

- Describir las características clínicas y variantes genéticas patogénicas de las miopatías congénitas diagnosticadas en población pediátrica de dos hospitales de referencia del Perú en el periodo 2014 al 2024.

2.3.2 Objetivos Específicos

- Describir las características clínicas de las miopatías congénitas diagnosticadas en la población pediátrica de dos hospitales de referencia del Perú en el periodo 2014 al 2024.
- Describir las características demográficas y patrón de herencia de las miopatías congénitas diagnosticadas en población pediátrica de dos hospitales de referencia del Perú en el periodo 2014 al 2024.
- Identificar las variantes genéticas patogénicas o probablemente patogénicas y los genes asociados al diagnóstico de miopatías congénitas en población pediátrica de dos hospitales de referencia del Perú en el periodo 2014 al 2024.
- Comparar las características clínicas y la distribución de las variantes genéticas patogénicas o probablemente patogénicas identificadas con los datos epidemiológicos y genéticos reportados en la literatura científica internacional.

2.4 Evaluación del Problema

Las miopatías congénitas son un grupo heterogéneo de trastornos musculares raros con gran variabilidad clínica y genética. Existen pocos estudios descriptivos de este grupo de enfermedades en Latinoamérica y algunos reportes de casos en el Perú. El conocimiento actual sobre la etiología genética de estas enfermedades en el Perú es escaso. Este estudio aportará datos genotípicos y fenotípicos locales los que serán esenciales para la formulación de investigaciones futuras.

Es importante conocer la forma de presentación de este grupo de enfermedades y sus genes relacionados para poder brindar un diagnóstico adecuado, poder predecir el pronóstico y brindar el acompañamiento adecuado a las familias afectadas.

2.5 Justificación e Importancia del Problema

2.5.1 Justificación Legal

El derecho a la salud está reconocida en la Constitución política del Perú de 1993, expresamente en los artículos 7 y 9 donde establece “todos tienen derecho a la protección de su salud” y reconoce que el estado debe garantizar el acceso universal a los servicios de salud.

Las miopatías congénitas forman parte del grupo de enfermedades consideradas raras o huérfanas y el presente estudio se alínea con la ley Nº 29698 que declara de interés nacional la atención integral de las personas con enfermedades raras o huérfanas y reconoce a estas enfermedades como una prioridad en la política sanitaria del país.

Esta investigación, al involucrar la recolección de datos clínicos y genéticos de la población pediátrica, se encuentra enmarcada dentro de la normativa nacional de bioética para la investigación en seres humanos. La ejecución de este proyecto está supeditada a la aprobación formal de los comités de ética en investigación de los dos hospitales de referencia involucrados. La información será extraída directamente de las historias clínicas, utilizando unicamente el número de historia como identificador. Dado que el análisis se realizará sobre datos anonimizados y se garantizará la confidencialidad de cada uno de los pacientes, el comité de ética puede considerar la exoneración del requisito de consentimiento de cada uno de los participantes.

2.5.2 Justificación Teórico – Científico.

Las miopatías congénitas son trastornos con gran heterogeneidad clínica y genética a nivel mundial. Sin embargo, la mayoría de la literatura científica proviene de las regiones de europa, asia o norteamérica. Por lo tanto, existe una subrepresentción de datos genéticos de poblaciones de latinoamérica y poblaciones andinas como el Perú.

Los resultados de esta investigación servirán como una base teórica para el desarrollo de futuras investigaciones que busquen determinar la variabilidad genética de las miopatías genéticas en poblaciones andinas como la del Perú.

2.5.3 Justificación Práctica

Los resultados de este estudio, facilitarán el reconocimiento clínico de las miopatías congénitas en nuestra realidad y brindará información sobre los genes asociados a esta patología en nuestra región, impactando en la posterior gestión de pruebas detección genética, en el manejo clínico y vigilancia de complicaciones.

Este trabajo al ser un estudio descriptivo, transversal no experimental requiere principalmente de la recolección de datos y no necesita instrumentos o materiales costosos para su desarrollo, siendo factible.

III CAPITULO III

METODOLOGÍA

3.1 Tipo de Estudio

Descriptivo y observacional.

3.2 Diseño de Investigación

El presente estudio se enmarca dentro de una investigación de tipo observacional, descriptiva y retrospectiva. Su propósito identificar y analizar las características clínicas y las variantes genéticas asociadas a pacientes con diagnóstico de miopatía congénita.

Este diseño permite analizar los datos existentes en los registros clínicos y genéticos de los pacientes, sin intervenir en las variables ni manipular condiciones del entorno.

La naturaleza retrospectiva del estudio implica que la información será recolectada a partir de fuentes secundarias, tales como historias clínicas y reportes de pruebas genéticas ya realizadas.

3.3 Universo de pacientes que acuden a la Institución

Historias clínicas de pacientes pediátricos atendidos en los servicios de neurogenética y/o neuropediatría del Instituto nacional de ciencias neurológicas y el servicio de neuropediatría del Instituto nacional de salud del niño de San Borja en el periodo 2014 al 2024.

3.4 Población para estudiar

En población para estudiar incluyen a pacientes menores de 14 años, con características clínicas de miopatía y con diagnóstico genético confirmado, atendidos en el Instituto nacional de ciencias neurológicas y el Instituto nacional de salud del niño de San Borja en el periodo 2014 al 2024.

3.5 Muestra de Estudio o tamaño muestral

Este estudio no cuenta con estimación de tamaño muestral, debido a que se incluirá a todos los pacientes atendidos en el Instituto nacional de ciencias neurológicas y el Instituto nacional de salud del niño de San Borja que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión en el periodo 2014 al 2024.

3.6 Criterios de Inclusión y Exclusión

3.6.1 Criterios de inclusión.

- Historias clínicas de pacientes menores de 14 años
- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico presuntivo o confirmado de miopatía congénita.
- Historias clínicas de pacientes que cuenten con estudio o estudios genéticos que incluyan miopatías congénitas.
- Pacientes con historias clínicas disponibles, físicas o electrónicas, en el Instituto nacional de ciencias neurológicas y el Instituto nacional de salud del niño de San Borja

3.6.2 Criterios de Exclusión.

- Historias clínicas de pacientes con datos demográficos incompletos en historia clínica.
- Historias clínicas de pacientes con hallazgos de variantes genéticas de significado incierto.
- Historias clínicas de pacientes con hallazgos de variantes genéticas asociadas a otra patología muscular que explique mejor el cuadro clínico.

3.7 Variable de Estudio:

Debido a que el estudio es descriptivo y observacional, no se requiere definir variables independientes o dependientes.

El presente proyecto de investigación tiene como variables:

- Características sociodemográficas y de historia familiar: Edad, sexo, lugar de nacimiento, retraso del desarrollo de la marcha, consanguinidad parental y antecedente familiar de enfermedad neuromuscular.
- Características de tiempo y curso de la enfermedad: Edad de inicio de síntomas, edad de diagnóstico, tiempo de enfermedad.
- Características clínicas y bioquímicas: Retraso del desarrollo de la marcha, dismorfismo facial, ptosis palpebral, oftalmoparesis, cicatrización queloide, hiperlaxitud articular, escoliosis, hipotonía, compromiso respiratorio, soporte nutricional asistido, estado funcional de la movilidad y concentración de creatina fosfoquinasa (CPK) sérica,
- Características genéticas: Gen afectado, zigocidad, tipo de variante genética, clasificación clínica de la variable, patrón de herencia y origen de la variante.

3.8 Operacionalización de Variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Expresión final de la variable
CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y DE HISTORIA FAMILIAR				
Sexo	Sexo registrado al nacer.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Femenino / Masculino
Lugar de nacimiento	Circunscripción geográfica de nacimiento registrado en el documento nacional de identidad (DNI).	Cualitativa politómica	Nominal	Departamento de nacimiento.
Edad	Intervalo de tiempo transcurrido hasta el momento de la recolección de datos.	Cuantitativa continua	Razón	Años
Consanguinidad parental	Presencia de un ancestro común entre los padres biológicos del paciente.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Ausente (No) / Presente (Sí)
Antecedente familiar de enfermedad neuromuscular	Presencia de miopatía congénita u otra enfermedad neuromuscular en familiares de primer, segundo o tercer grado.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Ausente (No) / Presente (Sí)
Tipo de antecedente de enfermedad neuromuscular	El diagnóstico específico de la enfermedad detectada en algún familiar de primer, segundo o tercer grado del paciente.	Cualitativa politómica	Nominal	Miopatías / Neuropatías / Enfermedad de motoneurona / otras.

CARACTERISTICAS DE TIEMPO Y CURSO DE ENFERMEDAD				
Edad de inicio de los síntomas	Meses o años cumplidos al momento del inicio de los síntomas.	Cuantitativa	Razón	Meses, años.
Edad de diagnóstico	Días, meses o años cumplidos al momento del diagnóstico molecular.	Cuantitativa	Razón	Meses, años.
Tiempo de enfermedad	Intervalo de tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico moelcular de la enfermedad	Cuantitativa	Razón	Meses, años.
CARACTERISTICAS CLINICAS Y BIOQUIMICAS				
Retraso del desarrollo de la marcha	Se registra como presente si el paciente no logró la marcha independiente antes de los 18 meses y asuente si logró la marcha antes de este límite.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Ausente (No) / Presente (Sí)
Dismorfismo facial	Se registra como presente si el paciente presenta malformaciones craneofaciales como dolicocefalia, paladar alto o micrognatia y ausente si no presenta estas características.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Ausente (No) / Presente (Sí)
Oftalmoparesis	Se registra como presente si el paciente presenta debilidad o limitación del movimiento de uno o ambos globos oculares,	Cualitativa dicotómica	Nominal	Ausente (No) / Presente (Sí)

	documentados en la historia clínica.			
Cicatrización queloide	Se registra como presente si el paciente presenta Cicatriz engrosada y elevada.	Cualitativa	Nominal	Presente / Ausente
Hipotonía generalizada	Disminución del tono muscular.	Cualitativa	Nominal	Presente / Ausente
Hiperlaxitud articular	Movilidad articular anormalmente aumentada.	Cualitativa	Nominal	Presente / Ausente
Escoliosis	Curvatura anormal de la columna vertebral con un ángulo de Cobb mayor o igual de 10 grados.	Cualitativa	Nominal	Presente / Ausente
Compromiso respiratorio	Condición en la cual una persona requiere el uso de silla de ruedas como medio principal de movilidad.	Cualitativa	Nominal	Dependencia total/Dependencia parcial
Soporte nutricional asistido	Capacidad para caminar sin apoyo.	Cualitativa	Nominal	Presente / Ausente
Estado funcional de la movilidad				
Concentración de creatina fosfoquinasa (CPK) sérica.	Enzima sérica que se libera cuando hay daño tisular	Cualitativa	Nominal	Normal o ligera elevación / Elevación moderada o severa
→ Requirió asistencia ventilatoria invasiva	Necesidad de apoyo ventilatorio mecánico invasivo, que ayude a mantener una adecuada ventilación	Cualitativa	Nominal	Ninguna / Transitoria / Prolongada / Crónica

	y oxigenación.			
→ Requirió alimentación nasogástrica	Necesidad médica de asegurar la alimentación a través de dispositivos como la sonda nasogástrica.	Cualitativa	Nominal	Ninguna / Transitoria / Prolongada / Crónica
CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS				
Gen afectado	Gen específico en el que se identificó la variante genética patogénica asociada a la miopatía congénita.	Cualitativa	Nominal	RYR1, NEB, ACTA1, SEPN1, etc.
Zigosidad	Estado en el que se encuentra la variante genética en los alelos del gen (homocigota o heterocigota).	Cualitativa	Nominal	Homocigota, heterocigota,
Tipo de variante genética	Tipo de alteración detectada en el ADN del gen afectado.	Cualitativa	Nominal	Mutación puntual, deleción, duplicación, inserción, etc.
Clasificación clínica de la variante	Categoría que define el impacto clínico de la variante genética, basada en guías como las de ACMG.	Cualitativa	Nominal	Patogénica, probablemente patogénica, VUS
Patrón de herencia	Forma en la que se transmite la variante genética entre generaciones.	Cualitativa	Nominal	Autosómica dominante / autosómica recesiva / Ligada a X / mitocondrial
Origen de la variante	Origen de la variante genética según si fue heredada de los padres o es nueva (de novo) en el paciente.	Cualitativa	Nominal	Familiar / De novo

3.9 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.

La técnica que se empleará para la recolección de datos será la *revisión documental*, cuyo instrumento principal será la ficha de recolección de datos, confeccionada para este proyecto de investigación y nombrada formalmente como "Instrumento de recolección de datos sobre características clínicas y variantes genéticas de las miopatías congénitas" (IreCaVa MC).

Una vez obtenidas las autorizaciones institucionales necesarias, se procederá a realizar la búsqueda de las historias clínicas físicas y digitales en la oficina de estadística y archivos de los dos institutos nacionales de salud, identificando los casos que contengan diagnósticos relacionados con miopatías congénitas. Para ello, se utilizarán los códigos CIE-10 más frecuentes relacionados a estos trastornos, tales como: G71.1 (miopatía congénita), G71.2 (miopatía mitocondrial), G71.8 (otros trastornos musculares especificados), G71.9 (trastorno muscular no especificado), G82.3 (cuadriparesia flácida), M41.0 (escoliosis infantil), M41.9 (escoliosis idiopática de la adolescencia), G72.9 (miopatía no especificada). Luego de identificar los expedientes clínicos correspondientes y aplicar los criterios de inclusión y exclusión, la información será registrada en una Ficha de Recolección de Datos "IreCaVa MC". Este formato será anónimo y los datos obtenidos serán codificados y almacenados de forma segura en la base de datos del proyecto, asegurando en todo momento la privacidad del paciente.

Aspectos éticos

El presente proyecto de investigación respetará los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y las normativas nacionales sobre investigación con seres humanos.

La confidencialidad y anonimato de los datos serán preservados mediante un sistema de codificación o seudonimización. Este

protocolo implica que la información de identificación del paciente será sustituida por un código alfanumérico único asignado por el investigador (ej., MC 001, MC 002, etc). Solo el investigador principal tendrá acceso a la clave de correspondencia entre los códigos y los números de historia clínica, la cual se mantendrá en un archivo físico o digital altamente seguro y separado del conjunto de datos principal.

Además el protocolo será sometido a revisión y aprobación por el Comité de Ética correspondiente de las instituciones en la que se desarrollará el estudio.

3.10 Procesamiento y Análisis de Datos

Los datos recolectados serán organizados y codificados en una base de datos electrónica elaborada en el programa Microsoft Excel 365. Posteriormente, serán exportados y analizados utilizando el software estadístico SPSS para Windows versión 27, con el fin de realizar un tratamiento adecuado de la información.

Dado que el estudio es de tipo descriptivo, se aplicarán estadísticas univariadas, calculando frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) para las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, rangos) para las variables cuantitativas.

La información recopilada fue organizada, tabulada y codificada para su representación a través de tablas y gráficos estadísticos.

IV CAPÍTULO:

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1 Plan de Acciones

Revisión bibliográfica: Se efectuará una revisión bibliográfica sistemática y exhaustiva, utilizando base de datos académicos reconocidos como Pubmed y Google Scholar. La selección incluirá artículos de las principales revistas científicas especializadas en Miopatías congénitas, priorizando la vigencia de la información con una antigüedad no mayor de 10 años.

Organización y planeación del proyecto: La elaboración y planeación del protocolo será elaborado por el investigador principal y recibio el asesoramiento de un médico especialista en neurología e investigación además de un magister en educación e investigación.

Elaboración del instrumento de recolección de datos y su validación: Se elaboró un instrumento de recolección de datos IReCaVa MC, el cual deberá ser evaluado por un comité de expertos y ejecutado en una prueba piloto inicial a fin de verificar comprensibilidad, viabilidad y tiempo de llenado de ficha.

Presentación y aprobación del proyecto de investigación: Se realizará una revisión exhaustiva del proyecto de tesis a fin de subsanar posibles errores de redacción o de metodología, posteriormente se buscará la aprobación formal de los comités de ética del instituto nacional de ciencias neurológica y el instituto nacional de salud del niño de san borja para su ejecución.

La recolección de datos de las historias clìnicas y ejecución del proyecto de investigación, se realizarán de acuerdo al cronograma establecido por el investigador principal.

Los resultados y conclusiones del proyecto de investigación serán revisados por los asesores de esta investigación y presentados ante las instituciones colaboradoras del estudio.

Elaboración del proyecto:

- Lugar: Servicio de Neuropediatría del Instituto nacional de salud del niño de San Borja. Servicios de Neurogenética y neuropediatría del Instituto nacional de Ciencias neurológicas.
- Participantes: M.C. Tulio Genaro Zuñiga y Coll Ramos.

4.2 Asignación de Recursos

4.2.1 Recursos Humanos

- 01 investigador.
- 01 asesor metodológico.
- 01 ingeniero estadístico.

4.2.2 Recursos Materiales

- Material de oficina.
- Material para impresión.
- Material para procesamiento de datos.

4.3 Presupuesto o Costo del Proyecto

Recursos humanos:

Para el desarrollo del presente estudio se requerirá del siguiente equipo de trabajo:

01 **investigador principal**, encargado de la ejecución del estudio, recolección de datos y análisis preliminar. Desarrollará sus funciones de manera ad honorem, en el marco de su compromiso académico y científico.

02 **asesores metodológicos**, quien brindará orientación técnica en el diseño del estudio y validación del instrumento. Su participación será también de carácter ad honorem.

Ingeniero estadístico	S/. 2 000. 00
Recursos materiales:	
Material de oficina.	S/. 200. 00
Material para impresión y copias	S/. 400. 00

Material para procesamiento de datos.	S/. 1000. 00
Transporte local	S/. 400. 00
TOTAL:	S/. 4 000. 00

4.4 Cronograma de Actividades

Actividades	MESES																			
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**
Revisión bibliográfica	X																			
Planteamiento del problema		X																		
Organización y planeación del proyecto			X	X																
Elaboración del intrumento de recolección de datos y validación				X	X															
Presentación y aprobación						X	X													
Recolección de datos de la muestra								X	X	X	X									
Ejecución del proyecto												X	X	X	X	X				
Elaboración de conclusiones																	X	X		
Revisión de tesis																			X	X

V CAPÍTULO:

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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. https://doi.org/10.1002/ana.22510

Benarroch, L., Bonne, G., Rivier, F., Procaccio, V., & Hamroun, D. (2025). The 2025 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromuscular Disorders*, *46*. https://doi.org/10.1016/j.nmd.2024.105261

Butterfield, R. J. (2019). Congenital Muscular Dystrophy and Congenital Myopathy. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, *25*(6), 1640-1661. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000792

Calisaya-Madariaga, I., Acurio, K., Pacheco, N., & Arista, M. C. (2024). Hereditary Myopathy with Early Respiratory Failure (HMERF): A Case Report and Review of the Literature (P3-11.014). *Neurology*, *102*(7_supplement_1), 6031. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000206198

Chernorudskiy, A., Varone, E., Colombo, S. F., Fumagalli, S., Cagnotto, A., Cattaneo, A., Briens, M., Baltzinger, M., Kuhn, L., Bachi, A., Berardi, A., Salmona, M., Musco, G., Borgese, N., Lescure, A., & Zito, E. (2020). Selenoprotein N is an endoplasmic reticulum calcium sensor that links luminal calcium levels to a redox activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *117*(35), 21288-21298. https://doi.org/10.1073/pnas.2003847117

Colombo, I., Scoto, M., Manzur, A. Y., Robb, S. A., Maggi, L., Gowda, V., Cullup, T., Yau, M., Phadke, R., Sewry, C., Jungbluth, H., & Muntoni, F. (2015). Congenital myopathies: Natural history of a large pediatric cohort. *Neurology*, *84*(1), 28-35. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001110

Congenital myopathies: An update—Claeys—2020—Developmental Medicine & Child Neurology—Wiley Online Library. (s. f.). Recuperado 23 de febrero de 2025, de https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dmcn.14365

Cotta, A., Paim, J. F., Carvalho, E., da-Cunha-Júnior, A. L., Navarro, M. M., Valicek, J., Menezes, M. M., Nunes, S. V., Xavier-Neto, R., Baptista Junior, S., Lima, L. R., Takata, R. I., & Vargas, A. P. (2017). The relative frequency of common neuromuscular diagnoses in a reference center. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *75*(11), 789-795. https://doi.org/10.1590/0004-282x20170151

Darin, N., & Tulinius, M. (2000). Neuromuscular disorders in childhood: A descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscular Disorders*, *10*(1), 1-9. https://doi.org/10.1016/S0960-8966(99)00055-3

Huang, K., Bi, F.-F., & Yang, H. (2021). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Congenital Myopathy. *Frontiers in Neurology*, *12*, 761636. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.761636

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. https://doi.org/10.1016/0960-8966(94)00017-4

Jackson, C. E. (2008). A clinical approach to muscle diseases. *Seminars in Neurology*,

28(2), 228-240. https://doi.org/10.1055/s-2008-1062266

Jungbluth, H., Sewry, C. A., & Muntoni, F. (2011). Core Myopathies. *Seminars in Pediatric Neurology*, *18*(4), 239-249. https://doi.org/10.1016/j.spen.2011.10.005

Machado, R., Costa, C., Fineza, I., & Ribeiro, J. A. (2024). Prevalence and Classification of Pediatric Neuromuscular Disorders in the Central Region of Portugal. *Journal of Child Neurology*, *39*(7-8), 233-240. https://doi.org/10.1177/08830738241256154

Mah, J. K., & Joseph, J. T. (2016). An Overview of Congenital Myopathies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, *22*(6), 1932-1953. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000404

Mah, J. K., Korngut, L., Fiest, K. M., Dykeman, J., Day, L. J., Pringsheim, T., & Jette, N. (2016). A Systematic Review and Meta-analysis on the Epidemiology of the Muscular Dystrophies. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, *43*(1), 163-177. https://doi.org/10.1017/cjn.2015.311

Martínez-Esteban, P., Sotelo-Muñoz, M., Severa, G., Cortez-Salazar, L., Cassandrini, D., Urtizberea, J. A., Castiglioni, C., & Malfatti, E. (2025). VMA21-X-linked myopathy in Peru: Characterization of three families. *Neuromuscular Disorders*, *48*. https://doi.org/10.1016/j.nmd.2025.105311

Meyer, A., Meyer, N., Schaeffer, M., Gottenberg, J.-E., Geny, B., & Sibilia, J. (2015). Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: A systematic review. *Rheumatology (Oxford, England)*, *54*(1), 50-63. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu289

Natera De Benito, D., Ortez, C., Carrera García, L., Expósito, J., Bobadilla, E., & Nascimento, A. (2019). Diagnóstico y tratamiento de las miopatías congénitas. *Medicina (Buenos Aires)*, *79*, 82-86.

Natera-de Benito, D., Ortez, C., Jou, C., Jimenez-Mallebrera, C., Codina, A., Carrera-García, L., Expósito-Escudero, J., Cesar, S., Martorell, L., Gallano, P., Gonzalez-Quereda, L., Cuadras, D., Colomer, J., Yubero, D., Palau, F., & Nascimento, A. (2021). The Phenotype and Genotype of Congenital Myopathies Based on a Large Pediatric Cohort. *Pediatric Neurology*, *115*, 50-65. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.11.002

North, K. N., Wang, C. H., Clarke, N., Jungbluth, H., Vainzof, M., Dowling, J. J., Amburgey, K., Quijano-Roy, S., Beggs, A. H., Sewry, C., Laing, N. G., & Bönnemann, C. G. (2014). Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscular Disorders*, *24*(2), 97-116. https://doi.org/10.1016/j.nmd.2013.11.003

Norwood, F. L. M., 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. https://doi.org/10.1093/brain/awp236

Ogasawara, M., & Nishino, I. (2023). A review of major causative genes in congenital myopathies. *Journal of Human Genetics*, *68*(3), 215-225. https://doi.org/10.1038/s10038-022-01045-w

Papadimas, G. K., Xirou, S., Kararizou, E., & Papadopoulos, C. (2020). Update on Congenital Myopathies in Adulthood. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(10), 3694. https://doi.org/10.3390/ijms21103694

Ravenscroft, G., Bryson-Richardson, R. J., Nowak, K. J., & Laing, N. G. (2018). Recent advances in understanding congenital myopathies. *F1000Research*, *7*, 1921. https://doi.org/10.12688/f1000research.16422.1

Romero, N. B., & Clarke, N. F. (2013). Congenital myopathies. En *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 113, pp. 1321-1336). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00004-6

Schnell, C., Kan, A., & North, K. N. (2000). `An artefact gone awry': Identi®cation of the ®rst case of nemaline myopathy by Dr R.D.K. Reye. *Neuromuscular Disorders*.

Shy, G. M., & Magee, K. R. (1956). A NEW CONGENITAL NON-PROGRESSIVE MYOPATHY. *Brain*, *79*(4), 610-621. https://doi.org/10.1093/brain/79.4.610

Summa, S., Ittiwut, C., Kulsirichawaroj, P., Paprad, T., Likasitwattanakul, S., Sanmaneechai, O., Boonsimma, P., Suphapeetiporn, K., & Shotelersuk, V. (2023). Utilisation of exome sequencing for muscular disorders in Thai paediatric patients: Diagnostic yield and mutational spectrum. *Scientific Reports*, *13*, 1376. https://doi.org/10.1038/s41598-023-28405-6

Vargas-Cañas, E. S., Martínez-Jiménez, E., Galnares-Olalde, J. A., Fernández-Valverde, F., Saráchaga Adib, J. de, Bazán-Rodríguez, L., Benitez-Alonso, E., López-Hernández, J. C., Vargas-Cañas, E. S., Martínez-Jiménez, E., Galnares-Olalde, J. A., Fernández-Valverde, F., Saráchaga Adib, J. de, Bazán-Rodríguez, L., Benitez-Alonso, E., & López-Hernández, J. C. (2023). Genetic myopathies in adults: Experience in a tertiary center in Mexico. *Archivos de Neurociencias (México)*, *28*(1), 13-19. https://doi.org/10.31157/an.v28i1.403

Villar-Quiles, R. N., von der Hagen, M., Métay, C., Gonzalez, V., Donkervoort, S., Bertini, E., Castiglioni, C., Chaigne, D., Colomer, J., Cuadrado, M. L., de Visser, M., Desguerre, I., Eymard, B., Goemans, N., Kaindl, A., Lagrue, E., Lütschg, J., Malfatti, E., Mayer, M., … Ferreiro, A. (2020). The clinical, histologic, and genotypic spectrum of SEPN1-related myopathy: A case series. *Neurology*, *95*(11), e1512-e1527. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010327

Wang, C. H., Dowling, J. J., North, K., Schroth, M. K., Sejersen, T., Shapiro, F., Bellini, J., Weiss, H., Guillet, M., Amburgey, K., Apkon, S., Bertini, E., Bonnemann, C., Clarke, N., Connolly, A. M., Estournet-Mathiaud, B., Fitzgerald, D., Florence, J. M., Gee, R., … Yuan, N. (2012). Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *Journal of Child Neurology*, *27*(3), 363-382. https://doi.org/10.1177/0883073812436605

Witherspoon, J. W., & Meilleur, K. G. (2016). Review of RyR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Communications*, *4*(1), 121. https://doi.org/10.1186/s40478-016-0392-6

Witting, N., Werlauff, U., Duno, M., & Vissing, J. (2017). Phenotypes, genotypes, and prevalence of congenital myopathies older than 5 years in Denmark. *Neurology Genetics*, *3*(2), e140. https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000140

Zhang, Y., Yan, H., Liu, J., Yan, H., Ma, Y., Wei, C., Wang, Z., Xiong, H., & Chang, X. (2022). Clinical and genetic features of infancy-onset congenital myopathies from a Chinese paediatric centre. *BMC Pediatrics*, *22*(1), 65. https://doi.org/10.1186/s12887-021-03024-0

VI CAPÍTULO VI:

ANEXOS

6.1 Definición de Términos:

Miopatía congénita: Trastorno neuromuscular raro de presentación durante el nacimiento o el primer año de vida con variabilidad amplia en su expresión clínica y que se caracteriza por diferentes grados de debilidad motora en 4 extremidades, reflejos osteotendinosos disminuidos o normales y de curso por lo general estacionario.

Distrofias congénitas: Trastorno neuromuscular raro, con presentación similar a la miopatía congénita, pero que se diferencia en los valores de creatina fosfoquinasa (los cuales se encuentran elevados) y el curso que es progresivo.

Genotipo: Conjunto de información genética que posee un organismo en forma de ADN y se refiere a los dos alelos presentes en el locus determinado del genoma con mutación relacionada con la miopatía congénita.

Fenotipo: Manifestación variable del genotipo mutado en un determinado individuo y su ambiente.

Servicio de neurofisiología: Consultorio donde se realizan los estudios de conducción nerviosa y electromiografía.

Diagnóstico genético: Consiste en analizar el material genético obtenido de una muestra humana con el fin de detectar variantes de secuencia del ADN asociados a una enfermedad.

6.2 Consentimiento informado

No se hará uso del consentimiento informado a los pacientes con diagnóstico de miopatía congénita, pues el trabajo recolectará y analizará características clínico-epidemiológicas que están registrados en las fichas clínicas de los años en mención, no importando la identificación ni divulgando datos personales.

6.3 Matriz de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
¿Cuáles son las características clínicas y variantes genéticas patogénicas de las miopatías congénitas detectadas en la población pediátrica de dos hospitales de referencia del Perú durante el periodo 2014 al 2024?	**Objetivo General:** Describir las características clínicas y variantes genéticas patogénicas de las miopatías congénitas diagnosticadas en población pediátrica de dos hospitales de referencia del Perú en el periodo 2014 al 2024. **Objetivos Específicos:** - Describir las características clínicas de las miopatías congénitas diagnosticadas en la población pediátrica de dos hospitales de referencia del Perú en el periodo 2014 al 2024. - Describir las características demográficas y patrón de herencia de las miopatías congénitas diagnosticadas en población pediátrica de dos hospitales de referencia del Perú en el periodo 2014 al 2024. - Identificar las variantes genéticas patogénicas o	No requiere de planteamiento de hipótesis porque se trata de un estudio tipo descriptivo.	Debido a que el estudio es descriptivo y observacional, no se requiere definir variables independientes o dependientes. - Características sociodemográficas y de historia familiar: Edad, sexo, lugar de nacimiento, retraso del desarrollo de la marcha, consanguinidad parental y antecedente familiar de enfermedad neuromuscular. - Características de tiempo y curso de la enfermedad: Edad de inicio de síntomas, edad de diagnóstico, tiempo de enfermedad.	Este es un estudio observacional, descriptiva y retrospectiva. La muestra son todas las historias clíinicas de pacientes de la población que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión. **Criterios de inclusión.** - Historias clínicas de pacientes menores de 14 años - Historias clínicas de pacientes con diagnóstico presuntivo o confirmado de miopatía congénita. - Historias clínicas de pacientes que cuenten con estudio o estudios genéticos que incluyan miopatías

	probablemente patogénicas y los genes asociados al diagnóstico de miopatías congénitas en población pediátrica de dos hospitales de referencia del Perú en el periodo 2014 al 2024. - Comparar las características clínicas y la distribución de las variantes genéticas patogénicas o probablemente patogénicas identificadas con los datos epidemiológicos y genéticos reportados en la literatura científica internacional.		- Características clínicas y bioquímicas: Retraso del desarrollo de la marcha, dismorfismo facial, ptosis palpebral, oftalmoparesis, cicatrización queloide, hiperlaxitud articular, escoliosis, hipotonía, compromiso respiratorio, soporte nutricional asistido, estado funcional de la movilidad y concentración de creatina fosfoquinasa (CPK) sérica, - Características genéticas: Gen afectado, zigocidad, tipo de variante genética, clasificación clínica de la variable, patrón de herencia y origen de la variante.	congénitas. - Pacientes con historias clínicas disponibles, físicas o electrónicas, en el Instituto nacional de ciencias neurológicas y el Instituto nacional de salud del niño de San Borja **Criterios de Exclusión.** - Historias clínicas de pacientes con datos demográficos incompletos en historia clínica. - Historias clínicas de pacientes con hallazgos de variantes genéticas de significado incierto. - Historias clínicas de pacientes con hallazgos de variantes genéticas asociadas a otra patología muscular que explique mejor el cuadro clínico.

6.4 Ficha de Recolección de Datos

FECHA: RESPONSABLE: CÔDIGO:

DATOS GENERALES					
Edad cronológica	_____años _____ meses		Sexo:	M ( ) F ( )	
Edad de inicio de los síntomas	_____años _____ meses		Lugar de nacimiento:		
Edad de diagnóstico	_____años _____ meses				
ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES					
Consanguinidad de los padres:	Si ( )	No ( )	Antecedente familiar patológico	Miopatía congénita ()	Otro ( ) Cual:_____ / Ninguna ( )
Edad donde logró caminar de forma independiente			Menor o igual a 18 meses ( )	Mayor a los 18 meses ( )	
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS					
Dismorfismo facial	Dolicocefalia ( )	Paladar alto ( )	Micrognatia ( )	Otros:_____	Ausente:_____
Debilidad facial	Presente ( )	Ausente ( )	Escoliosis	Presente ( )	Ausente ( )
Oftalmoparesis	Presente ( )	Ausente ( )	Columna rígida	Presente ( )	Ausente ( )
Cicatriz queloide	Presente ( )	Ausente ( )	Dependencia de silla de ruedas	Dependencia total ()	Dependencia Parcial ( )
Hipotonía generalizada	Presente ( )	Ausente ( )	Marcha independiente	Presente ( )	Ausente ( )
Hiperlaxitud	Presente ( )	Ausente ( )	Resultado de Creatina fosfoquinasa	Normal o ligera elevación ( )	Elevación moderada o severa ( )
Requirió asistencia respiratoria invasiva	Ninguna ( )	Prolongada ( )	Requirió alimentación nasogástrica	Ninguna ( )	Prolongada ( )
	Transitoria ( )	Crónica ( )		Transitoria ( )	Crónica ( )
CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS					
Gen afectado:			Zigocidad:	Homocigosis ( ) / Heterocigosis ( )	
Tipo de variante genética:			Patrón de herencia:	Dominante ( ) / Recesiva ( ) / Ligado a X ( ) / Mitocondrial ( )	
Clasificación clínica de la variante:	Patogénica ( ) / Probablemente patogénica ( ) / VUS ( )		Tipo de herencia:	Familiar ( ) / de novo ( )	