



**Universidad**  
Zaragoza

# Evaluación de un Algoritmo diagnóstico en la HiperCKemia Asintomática

Evaluation of a Diagnostic Algorithm  
in Asymptomatic HyperCKemia

---

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**AUTORA: MARÍA TARANCÓN DIEZ**

**DIRECTOR: MIGUEL ÁNGEL TORRALBA CABEZA**

Facultad de Medicina de Zaragoza 2022

# INDICE

---

## Contenido

RESUMEN	4
PALABRAS CLAVE	4
ABSTRACT	5
KEY WORDS	5
INTRODUCCIÓN	6
Enzima creatinquinasa	6
HiperCKemia	6
Edad	7
Sexo	7
Raza	7
Actividad física	8
Causas patológicas de hiperckemias	8
HIPERCKEMIA SECUNDARIAS	9
Enfermedades sistémicas	9
Síndrome de apnea obstructiva del sueño	9
Enfermedades endocrinológicas	9
Tóxicos y drogas	10
Fármacos	10
ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES	10
Glucogenosis	10
Enfermedad de Pompe	10
Enfermedad de McArdle	11
Enfermedad de Tauri	12
Miopatías	13
Miopatías mitocondriales	13
Miopatías inflamatorias	13
Distrofias musculares	14
Distrofinopatías	15
Distrofia muscular de Duchenne	15
Distrofia muscular de Becker	15
Distrofia miotónica de Steinert	16
	2

Hiperckemia idiopática	17
JUSTIFICACIÓN	18
HIPÓTESIS DE TRABAJO	19
OBJETIVOS	19
Objetivo principal	19
Objetivos secundarios	19
MATERIAL Y MÉTODOS	20
Descripción del estudio	20
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	20
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
RESULTADOS	23
Análisis descriptivo de la muestra	23
Manejo en los casos positivos del Test de la Gota Seca	25
Manejo en los casos con alteración de las curvas de isquemia	25
Manejo en el resto de los casos	26
Análisis de los casos diagnosticados	26
Caso 1	26
Caso 2	27
Caso 3	27
Caso 4	28
Caso 5	28
Caso 6	28
Caso 7	28
Caso 8	29
PROTOCOLO DIAGNÓSTICO EN LA HIPERCKEMIA ASINTOMÁTICA	30
DISCUSIÓN	31
APLICABILIDAD DE LA METODOLOGÍA USADA	31
UTILIDAD DEL PROTOCOLO	32
IMPACTO Y LIMITACIONES	32
CONSIDERACIONES FINALES	33
CONCLUSIONES	34
ANEXOS	38

## **RESUMEN**

**OBJETIVOS.** Los objetivos del trabajo son la elaboración y puesta en marcha de un protocolo diagnóstico para el manejo de la hiperckemia en pacientes asintomáticos; y evaluar su rentabilidad.

**INTRODUCCIÓN.** La creatina quinasa es el marcador enzimático más sensible de daño muscular; sin embargo, su elevación analítica es muy inespecífica desde el punto de vista etiológico. Su concentración puede encontrarse alterada en un gran número de procesos, no necesariamente patológicos, así como en enfermedades neuromusculares. La hiperckemia asintomática representa un problema de salud muy frecuente que es causa de consulta en los servicios de medicina y especialmente en las unidades de enfermedades minoritarias.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Entre enero de 2020 y diciembre de 2021 se recogieron los datos de todos los pacientes que fueron derivados a la Unidad de Enfermedades Minoritarias Sistémicas del servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa por hiperckemia. En total, 57 pacientes aceptaron participar en el estudio de su patología a través de nuestro protocolo. A todos se les realizó un conjunto de pruebas diagnósticas y se obtuvo información acerca de antecedentes tanto personales como familiares para realizar un estudio de segregación familiar.

**RESULTADOS.** Gracias al uso de este protocolo, del total de la muestra se alcanzó un diagnóstico etiológico en el 44% de los casos, siendo este un porcentaje superior al estimado por otros protocolos o recomendaciones existentes. Se diagnosticaron 11 pacientes con hiperckemia secundaria al consumo de estatinas, 6 pacientes con una miopatía no filiada, 5 pacientes de enfermedad de McArdle; 1 paciente de enfermedad de Pompe; 1 de enfermedad de Duchenne y en 1 paciente se detectó una miopatía multiminicore.

**DISCUSIONES.** Este algoritmo diagnóstico es útil como método de cribado para el diagnóstico de distrofias musculares, miopatías metabólicas y otras enfermedades neuromusculares en pacientes con un hallazgo analítico de elevación de la enzima creatinquinasa. Todo paciente con hiperckemia mantenida -aun estando asintomático- se beneficiará de este protocolo optimizado. Es posible llegar a un diagnóstico definitivo en este tipo de patologías mediante el uso pruebas de bajo coste y poco o nada invasivas.

## **PALABRAS CLAVE**

HiperCkemia, Protocolo, Enfermedad de Pompe, Enfermedad de McArdle, Miopatía.

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVES.** The objectives of the project are the development and implementation of a diagnostic protocol for the management of hyperckemia in asymptomatic patients; and evaluate its profitability.

**INTRODUCTION.** Creatin kinase is the most sensitive enzyme marker of muscle damage; however, its analytical elevation is very non-specific from the etiological point of view. Its concentration can be altered in a large number of processes, not necessarily pathological, as well as in neuromuscular diseases. Asymptomatic hyperckemia represents a very frequent health problem that is a cause of consultation in medical services and especially in minority disease units.

**MATERIAL AND METHODS.** Between January 2020 and December 2021, data were collected from all patients who were referred to the Systemic Minority Diseases Unit of the Internal Medicine service of the Lozano Blesa University Clinical Hospital for hyperckemia. In total, 57 patients agreed to participate in the study of their pathology through our protocol. In all patients were performed a set of diagnostic tests and information about both personal and family history was obtained to carry out a family segregation study.

**RESULTS.** Thanks to the use of this protocol, of the total sample, an etiological diagnosis was reached in 44% of cases, being this, a percentage higher than estimated by other existing protocols or recommendations. We diagnosed 11 patients with hyperckemia secondary to statin consumption, 6 patients with unaffiliated myopathy, 5 patients with McArdle's disease; 1 patient with Pompe disease; 1 of Duchenne disease and in 1 patient a multiminicore myopathy was detected.

**DISCUSSION.** This diagnostic algorithm is useful as a screening method for the diagnosis of muscular dystrophies, metabolic myopathies and other neuromuscular diseases in patients with an analytical finding of elevated creatinkinase enzyme. Every patient with maintained hyperckemia – even if asymptomatic – will benefit from this optimized protocol. It is possible to reach a definitive diagnosis in this type of pathology through the use of low-cost tests and little or nothing invasive.

## **KEY WORDS**

HyperCkemia, Protocol, Pompe disease, McArdle's disease, Myopathy.

## **INTRODUCCIÓN**

### **Enzima creatinquinasa**

La creatinquinasa (CK) es una enzima dimérica cuya actividad es esencial en el transporte y almacenamiento de la energía de las células musculares. Se encuentra fundamentalmente en el músculo esquelético, en el músculo cardíaco y en el encéfalo. Cada enzima está formada por la combinación de dos monómeros M (músculo) y/o B (Cerebro), pudiendo presentarse en tres formas distintas CK-BB, CK-MB y CK-MM. El músculo esquelético contiene principalmente la isoenzima CK-MM (97-98%), el músculo estriado cardíaco presenta la isoenzima CK-MM en una concentración alrededor del 75-80% y la isoenzima CK-MB en un 20%; mientras que en el encéfalo se encuentra exclusivamente la isoenzima CK-BB. A nivel plasmático, la enzima que se encuentra en mayor concentración es la perteneciente al músculo esquelético (CK-MM), ya que la relación de la masa del tejido muscular es superior a la del músculo cardíaco y del tejido encefálico; y a que las isoenzimas CK-MB y CK-BB presentan una vida media corta. (1,2)

La medición de la CK forma parte del estudio de pacientes que presentan síntomas musculares como debilidad o fatiga con la práctica de ejercicio físico; aunque, una elevación de la enzima puede presentarse como un hallazgo incidental en pacientes asintomáticos o con síntomas mínimos inespecíficos. (3,4)

### **HiperCKemia**

De acuerdo con la Academia Europea de Neurología, antiguamente denominada Federación Europea de Sociedades Neurológicas (FENS), la Hiperckemia está definida como la elevación de la enzima sérica CK 1,5 veces por encima de su límite superior normal de acuerdo con los valores de referencia para edad, sexo y raza. (5)

Debido a que la enzima puede ver alterada su concentración por diversas causas, para su confirmación debe realizarse una segunda medición con al menos una semana, habiendo suspendido las posibles condiciones que puedan inducir falsos positivos. Algunas de las situaciones que pueden producir un aumento transitorio de los niveles de CK -y por tanto falsos positivos- son: la práctica de ejercicio físico intenso en las dos últimas semanas, el trauma muscular, la fiebre, crisis convulsivas, procedimientos invasivos como inyecciones intramusculares y la realización de electromiogramas. Característicamente estas elevaciones son transitorias y no suelen superar un valor mayor a cinco veces el límite normal. (6)

Los niveles de CK dependen de diversos factores como la edad, el sexo, la raza, la condición física y la masa muscular, la actividad física y la condición climática. (4)

### **Edad**

En cuanto a la edad, existen dos picos de elevación en suero de CK; uno de ellos entre los diez y los diecinueve años, y el otro entre los cuarenta y los cuarenta y nueve. En el recién nacido pueden aparecer elevaciones de hasta diez veces el límite normal de CK debido al trauma perinatal, normalizándose en el primer trimestre de vida; mientras que, en contraposición, en la población geriátrica tienden a estar disminuidos. (4,6)

### **Sexo**

Los varones tienen concentraciones más altas de CK que las mujeres, tanto en reposo como tras el ejercicio físico. Ellas presentan variaciones en relación con los procesos hormonales; esta diferencia es explicada por el probable efecto estabilizador de membrana de los estrógenos ya que, como se ha observado, los mayores niveles plasmáticos de CK se presentan durante la etapa prepuberal, disminuyendo en las edades fértiles de la mujer, especialmente en el embarazo, y volviendo a aumentar en el periodo post menopáusico. (6,7)

### **Raza**

Tradicionalmente se han considerado como valores estándar por los laboratorios los niveles enzimáticos en población blanca o caucásica; no obstante, en la actualidad, distintos estudios poblacionales han concluido que las personas de raza negra tienen valores de CK más elevados que los caucásicos o hispanos y por tanto debe ser un factor a considerar a la hora de realizar el análisis enzimático.

En 2007 Brewster et al. realizan el estudio más grande hasta la fecha que analiza los valores de CK en una gran muestra de población aleatoria con estandarización según el ejercicio físico que realizan. Este estudio sienta las bases actuales para los niveles de hiperckemia, eligiendo el percentil 97'5 como límite superior de la normalidad (LSN) dividido por sexo y raza.

Mujer raza blanca	Hombre raza blanca	Mujer raza negra	Hombre raza negra
217(UI/L)	336 (UI/L)	414 (UI/L)	801 (UI/L)

*Los valores de CK recogidos por Brewster et al en 2007. (8)*

En el 2010, la FENS modifica los criterios de hiperckemia y propone los actuales valores, definiéndola como la elevación de CK 1'5 veces por encima del LSN.

Los puntos de corte actuales quedan recogidos de la siguiente forma:

Mujer raza blanca	Hombre raza blanca	Mujer raza negra	Hombre raza negra
217(UI/L)	336 (UI/L)	414 (UI/L)	801 (UI/L)
325 (UI/L)	504 (UI/L)	621 (UI/L)	1201 (UI/L)

*Los valores de CK recogidos por T. Kyriakides et al. (FENS) en 2010. (5)*

### **Actividad física**

La realización de ejercicio físico moderado produce una elevación transitoria de CK, la cual dependerá de la intensidad y duración del ejercicio y la masa muscular y el entrenamiento físico previo. De manera momentánea, se produce un aumento de CK postejercicio al cabo de unas horas, llegando a un pico máximo aproximadamente entre el primer y el cuarto día tras la realización de la actividad, con una vuelta a la normalidad en 3-8 días.(4) Las personas deportistas, con mayor masa muscular que practican actividad física regular pueden presentar elevación persistente de CK, con unos niveles basales superiores a los de la población general; sin embargo, el pico que se produce tras el ejercicio suele ser mayor en sujetos con hábito sedentario o en quienes no practican ejercicio físico regularmente.

El diagnóstico diferencial de la hiperckemia supone un reto diagnóstico, la elevación de la creatinquinasa es el indicador enzimático más sensible de daño muscular primario; sin embargo, es muy inespecífica y puede encontrarse elevada tanto en un gran número enfermedades neuromusculares, como en trastornos sistémicos o con el uso de medicamentos. (3,4,6)

### **Causas patológicas de hiperckemias**

Las principales causas de hiperckemia se dividen en: enfermedades neuromusculares, hiperckemias secundarias y, por último, un grupo de pacientes asintomáticos en los que no se llega a encontrar la etiología específica, que se denomina hiperckemia asintomática idiopática.

El diagnóstico de las enfermedades neuromusculares que cursan con elevación de la CK es amplio y complejo, y sólo después de que se hayan descartado otras etiologías, se deben considerar los trastornos neuromusculares. (3,4)



## **HIPERCCKEMIA SECUNDARIAS**

### **Enfermedades sistémicas**

Se han descritos elevaciones de CK en contexto de enfermedades del tejido conectivo, enfermedades que producen alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico como insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, en infecciones víricas que cursen con miopatías (virus influenza, coxackie, adenovirus), en el cáncer de próstata, en la acantocitosis y en la enfermedad celíaca. (3,4,5,8)

### **Síndrome de apnea obstructiva del sueño**

Lentini et al, publicaron en 2006 el primer estudio que describe la hiperckemia secundaria al Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). En los individuos con SAOS grave, las concentraciones de CK fueron superiores a las personas con enfermedad moderada o al grupo control. Se concluyó que la elevación de CK suponía un valor predictivo positivo del 99% para el diagnóstico del SAOS y que el mayor predictor de la hiperckemia era la medición de la saturación media nocturna de oxihemoglobina. Como mecanismos causantes de este aumento de CK consideraron la hipoxia muscular durante los episodios nocturnos de apnea y la hiperactividad de la musculatura inspiratoria. (9)

### **Traumatismos y agresiones del tejido muscular**

Procesos como la fiebre alta con escalofríos, las crisis convulsivas, la distonía grave, traumatismos musculares, cirugías, la realización de procedimientos diagnósticos invasivos como la biopsia muscular o el estudio electromiográfico y las inyecciones intramusculares pueden producir una hiperckemia transitoria. (3,4,5,8)

### **Enfermedades endocrinológicas**

Se han relacionado diferentes enfermedades endocrinológicas con la hiperckemia como el hipotiroidismo, más raramente el hipertiroidismo, el hiperparatiroidismo, la acromegalia y el síndrome de Cushing. De estas, la asociación más estudiada es el hipotiroidismo, el cual es una causa habitual de hiperckemia. (5,8)

En un estudio prospectivo Hekimoso y et al. describieron que, tanto en pacientes con hipotiroidismo sintomático (57%), como subclínico (10%), se presentan elevaciones de las CK. El valor promedio de la enzima en todos los pacientes con hipotiroidismo fue de 716 UI/L, demostrando también una disminución de ésta cuando se administraba el tratamiento hormonal adecuado de la enfermedad. (10)

### **Tóxicos y drogas**

Tóxicos como el alcohol, principalmente; la cocaína y la heroína pueden producir elevación de las CK, por lo que se debe preguntar por ellos a la hora de realizar la historia clínica. (3,4)

### **Fármacos**

Las prescripciones farmacológicas y suplementos son una causa frecuente de elevación de CK, por ello es importante recoger para el diagnóstico diferencial de la hiperckemia la medicación habitual que toma el paciente. Los fármacos que se han descrito que pueden producir este aumento de la enzima a nivel plasmático son las estatinas, fibratos, antirretrovirales, betabloqueantes, la clozapina, antagonistas de los receptores de angiotensina II, hidroxicloroquina, colchicina e inmunosupresores. (4)

## **ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES**

### **Glucogenosis**

#### **Enfermedad de Pompe**

La enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo II es una enfermedad lisosomal caracterizada por el acúmulo de glucógeno en el tejido muscular. Es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico recesivo que se define por el déficit parcial o completo de la enzima  $\alpha$ -glucosidasa ácida de los lisosomas (GAA). La deficiencia de esta enzima provoca la acumulación progresiva de glucógeno en los tejidos, principalmente en el músculo. El depósito constante de glucógeno da lugar a una clínica muy heterogénea que va desde la debilidad muscular progresiva, al fallo orgánico y la muerte. (11,12)

Se han detectado dos subtipos de enfermedad de POMPE, la variedad de inicio en la infancia (IOPD por sus siglas en inglés, Infantile-Onset Pompe Disease) y la variedad de inicio tardía en su forma juvenil o del adulto (LTPD, Late Onset Pompe Disease) (11-14). La forma infantil es la forma más grave, aparece antes del primer año de vida y se correlaciona con una actividad de la enzima GAA menor del 1%. Su clínica es bastante homogénea, se caracteriza por cardiomegalia, debilidad muscular generalizada, hipotonía, y hepatomegalia; pudiendo conducir a la muerte antes de los 2 años de vida si el niño no recibe tratamiento (13). La forma tardía aparece después del primer año de vida y se correlaciona con una actividad de la enzima GAA menor del 10% en la forma juvenil y hasta del 40% en los adultos. (14).

A diferencia de la infantil, la enfermedad de Pompe de inicio tardío presenta una gran variabilidad clínica que puede asemejarse a otros trastornos neuromusculares, lo cual dificulta y retrasa el diagnóstico. Presentan una debilidad muscular progresiva axial y de cintura pelviana. La principal causa de morbi-mortalidad es el fallo respiratorio por afectación de los músculos respiratorios (11-14).

Hasta el año 2006, la enfermedad de Pompe era considerada una enfermedad incurable, siendo los pacientes únicamente candidatos a tratamiento paliativo. En el año 2000 se utilizó por primera vez como tratamiento la terapia de sustitución enzimática (TSE), siendo finalmente aprobada en el 2006 por la Agencia Europea del medicamento la TSE con perfusiones la enzima GAA recombinante. El tratamiento con sustitución enzimática ha demostrado detener o reducir el avance de la enfermedad. (11,14).

### **Enfermedad de McArdle**

La enfermedad de McArdle, o glucogenosis tipo V, es otra forma de enfermedad lisosomal por almacenamiento de glucógeno a nivel del músculo. Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que se define por el déficit parcial o total de la enzima miofosforilasa (PYGM). Esta enzima es la encargada de catalizar el primer paso de la glucogenólisis de los depósitos intracelulares para la obtención de glucosa; al presentarse la mutación, no se puede iniciar correctamente esta reacción. (15-17)

La diferencia entre el déficit o la ausencia total de la enzima es lo que produce la heterogeneidad clínica. En general, los primeros síntomas aparecen en la infancia, aunque en la mayoría de los casos no se llega a un diagnóstico definitivo hasta la edad adulta. Además, se han descrito casos de enfermedad de McArdle infantil rápidamente progresiva desde el nacimiento. Las formas típicas se manifiestan como intolerancia al ejercicio físico con calambres y dolores musculares, fatiga y debilidad. Estos síntomas comienzan tras la realización de ejercicio físico breve de alta intensidad o de prácticas menos intensas pero mantenidas en el tiempo que, característicamente, desaparecen con el reposo. Tras la práctica de actividad física se produce una elevación de CK ( $> 1000$  U/L), así como una liberación de mioglobina a la sangre que puede manifestarse como mioglobinuria. En raras ocasiones puede llegar a producir complicaciones graves como la rabdomiólisis, pudiendo desembocar en una insuficiencia renal aguda. (16, 18)

A diferencia de otras enfermedades por almacenamiento de glucógeno, en la enfermedad de McArdle, la alteración de la actividad enzimática se produce al comienzo de la reacción, de manera que, aunque el músculo no pueda emplear los

depósitos de glucógeno, sí que puede utilizar la glucosa sanguínea que se incorpora en el proceso de glucogenólisis en forma de glucosa-6-fosfato. Esta ventaja, frente a las demás glucogenólisis, es la que da lugar al proceso de “segunda entrada”, o “segundo aliento” (second wind), patognomónico de la enfermedad de McArdle. La tolerancia al ejercicio mejora en estos pacientes si después de unos diez minutos de empezar a realizar ejercicio aeróbico, cuando comienzan a notarse los síntomas, se descansa brevemente, pudiendo continuar luego con la actividad física durante más tiempo. Esto se produce porque, tras ese periodo donde el músculo no es capaz de utilizar la glucosa de los depósitos musculares de glucógeno, comienza a utilizar la glucosa que circula por la sangre. (16,17)

El diagnóstico de la enfermedad se basa en las determinaciones analíticas, los test genéticos e histopatológicos. Las determinaciones de la curva de lactato y amonio en sangre, basales y tras el ejercicio, son pruebas imprescindibles; se realizan extracciones de sangre venosa del antebrazo antes y después de realizar un ejercicio o contracción muscular con o sin isquemia (manguito de presión). En la enfermedad de McArdle, tras el ejercicio, el lactato no aumenta su concentración en sangre y la curva es plana. Simultáneamente, se mide el amonio en sangre, que debe presentar un aumento mayor de lo habitual en pacientes sanos. Un resultado positivo en estas pruebas requeriría confirmación mediante estudios genéticos o histopatológicos que demuestren el déficit de miofosforilasa y el aumento de los niveles de glucógeno. (16)

En la actualidad, la enfermedad de McArdle no dispone de un tratamiento curativo. Aunque esta patología no disminuye la esperanza de vida, un diagnóstico precoz beneficia a los pacientes y permite disminuir los síntomas y la frecuencia de complicaciones; para los pacientes conocer cómo funciona el fenómeno del segundo aliento y aprender a manejarlo a través de la ingesta de glucosa previa al ejercicio puede permitirles continuar llevando una vida activa y realizando una actividad física moderada-intensa. (17,18)

### **Enfermedad de Tauri**

La enfermedad de Tauri o Tarui, también denominada glucogenosis tipo VII, fue la primera glucogenosis que se descubrió. Su herencia es autosómica recesiva, está definida por el déficit de la enzima fosfofructoquinasa, que cataliza la reacción de un metabolito intermedio de la glucogenólisis. A diferencia de la enfermedad de McArdle, en el Tauri la afectación de la glucogenólisis se produce a nivel “distal”, impidiendo la utilización de la glucosa sanguínea. (16, 19)

La presentación clínica es similar al McArdle, existe una forma clásica que se caracteriza por calambres musculares, intolerancia al ejercicio, y en ocasiones dolor, mareos y náuseas tras la práctica de actividad física; una forma de inicio tardío y una forma precoz en recién nacidos con elevada mortalidad en el primer año y retraso cognitivo. Por último, existe otra forma de presentación de anemia hemolítica hereditaria no asociada a afectación muscular. Debido a la heterogeneidad genética no existe una clara correlación entre las pruebas bioquímicas y la clínica, de manera que las determinaciones analíticas de lactato no son tan útiles.

Por el momento no existe tratamiento curativo para la enfermedad de Tauri. Además, al no producirse el fenómeno de segundo aliento, no se ha demostrado que el entrenamiento físico programado y la ingesta previa de glucosa sea eficaz como en el McArdle. A pesar de eso, diferentes estudios han demostrado que estos pacientes se podrían beneficiar de la combinación de una dieta cetogénica y rehabilitación. (18, 20)

## **Miopatías**

### **Miopatías mitocondriales**

Las miopatías mitocondriales están producidas por alteraciones en los mecanismos de la cadena respiratoria mitocondrial. Las mitocondrias se encuentran en la práctica totalidad de las células del organismo de forma que la presentación clínica es muy heterogénea, pudiendo presentar desde graves síndromes multiorgánicos, a miopatías localizadas, o síntomas aislados. En este grupo de enfermedades los niveles de CK pueden encontrarse dentro de la normalidad, al igual que los estudios de electromiografía. Una alteración que haría sospechar de enfermedad mitocondrial es la elevación de lactato basal en ausencia de otras posibles causas de lactoacidosis. (16)

### **Miopatías inflamatorias**

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades de etiología autoinmune que tienen en común la afectación de la musculatura esquelética y la presencia de infiltrado inflamatorio en la biopsia muscular; engloban la polimiositis (PM), la dermatomiositis (DM) y la miositis por cuerpos de inclusión (MCI). (21,22)

La forma de presentación común de la PM y la DM se compone de debilidad muscular, principalmente de la musculatura proximal de cinturas escapular y pelviana, que se ven alteradas de manera simétrica; la marcha miopática o anserina con movimientos oscilatorios de cadera, la afectación de la musculatura del cuello y orofaringe, que produce disfagia con el curso de la enfermedad y que puede dar como complicaciones neumonías por broncoaspiración o el SAOS.

Por el contrario, en los pacientes con MCI es frecuente tanto la afectación de la musculatura proximal como distal de carácter asimétrico, acompañada de atrofia muscular. La DM tiene a su vez una serie de manifestaciones cutáneas características relacionadas con la fotosensibilidad, como el edema palpebral lila o heliotropo, los nódulos de Gottron sobre los nudillos de las manos o las lesiones en el escote en forma de “V” o en la espalda en forma de “chal”. La afectación visceral más frecuente es la respiratoria donde la musculatura puede verse afectada, especialmente el diafragma; mientras que a nivel pulmonar la alteración más frecuente es la patología intersticial y la fibrosis pulmonar, llegando en ocasiones a producir una insuficiencia respiratoria. La afectación cardíaca es menos frecuente, pero cuando está presente en forma de miocarditis puede evolucionar a miocardiopatía dilatada empeorando de forma grave el pronóstico, siendo en estos pacientes la principal causa de muerte. (21,22)

Los nuevos criterios diagnósticos publicados reúnen 16 variables entre las que se incluyen aspectos clínicos, parámetros de laboratorio e histopatológicos. En esta nueva clasificación la electromiografía, la resonancia magnética y la biopsia de la piel no son considerados criterios diagnósticos necesarios; sí que se recomiendan en los pacientes con presentaciones atípicas de la enfermedad. La distribución característica de la debilidad muscular y la presencia de las lesiones cutáneas típicas servirían para la confirmación del diagnóstico de DM sin tener que realizar pruebas invasivas como la biopsia muscular; en otros casos sí sería necesaria. (23)

Ninguna de estas tres entidades dispone en la actualidad de un tratamiento curativo. El manejo terapéutico, como el de otras enfermedades autoinmunes, está compuesto por el uso combinado de glucocorticoides, inmunosupresores, nuevas terapias biológicas y la rehabilitación. (22,23)

### **Distrofias musculares**

Las distrofias musculares son un amplio grupo de enfermedades hereditarias cuyas características principales son la debilidad muscular y los hallazgos en la biopsia muscular. En el siglo XX se clasificaban en un total de 6 subgrupos: distrofinopatías, distrofia muscular de cinturas, miopatías distales, distrofias musculares congénitas, distrofia muscular facioescapulohumeral y distrofias miotónicas. En la actualidad se han identificado más de 50 distrofias musculares asociadas a una anomalía genética específica. (24,25)

## **Distrofinopatías**

Las distrofinopatías son un grupo de enfermedades musculares que incluyen la Distrofia muscular de Duchenne (DMD), la Distrofia muscular de Becker (DMB) y la Distrofia muscular en mujeres portadoras sintomáticas. Están producidas por mutaciones en el gen de la distrofina y su herencia está ligada al cromosoma X. Presentan un amplio espectro clínico que va, desde formas leves en pacientes paucisintomáticos, con calambres musculares inducidos por el ejercicio; hasta formas graves con debilidad muscular generalizada y progresiva, miocardiopatía e insuficiencia respiratoria por incompetencia de los músculos respiratorios.

En la DMD y en la DMB se ve afectado principalmente el músculo esquelético; mientras que en la Miocardiopatía dilatada ligada al cromosoma X predomina la debilidad del músculo cardíaco, siendo esta una enfermedad muy grave, rápidamente progresiva. (24-26)

### **Distrofia muscular de Duchenne**

Se presenta en la primera infancia como un retraso en el desarrollo de las habilidades motoras, dificultad para caminar de forma independiente, correr, saltar, pararse y ponerse de pie. En la exploración física se observa hipertrofia de pantorrillas, aumento de la lordosis lumbar y marcha "Aracne" o de pato. La debilidad muscular es progresiva, con la consecuente pérdida de la deambulación que obliga al uso de una silla de ruedas en todos los pacientes generalmente a la edad de 12 años. A partir de ese momento, la función pulmonar comienza a deteriorarse más rápidamente llegando con el tiempo a causar la necesidad de la ventilación mecánica en la mayoría de los pacientes. (27)

Desde el punto de vista cognitivo, hasta un 30% de los pacientes presentan discapacidad intelectual, asociando también más frecuentemente que la población general trastornos por déficit de atención e hiperactividad, trastornos del espectro autista, ansiedad y trastorno obsesivo compulsivo. A nivel cardiovascular, casi todos los pacientes terminan desarrollando una miocardiopatía dilatada, especialmente a partir de los 18 años, junto con alteraciones del ritmo cardíaco. La supervivencia media se sitúa alrededor de la tercera década de la vida. (24-26)

### **Distrofia muscular de Becker**

Su forma de presentación se caracteriza por un inicio más lento e insidioso, donde predomina la debilidad muscular proximal de cinturas pélvica y escapular. La edad de

aparición presenta también más variabilidad, pudiendo comenzar a desarrollarse desde los 5 años hasta la sexta década de vida. La afectación muscular y respiratoria es más leve que en la enfermedad de Duchenne, los pacientes que pierden la deambulación lo hacen a partir de los 16 años, siendo menos frecuente la necesidad de utilización de ventilación mecánica no invasiva. Por otra parte, el curso de la enfermedad cardíaca no guarda relación con la afectación muscular, algunos pacientes pueden desarrollar una insuficiencia cardíaca a pesar de un grado de debilidad mínima. A diferencia de en la distrofia de Duchenne, las capacidades cognitivas no se ven alteradas. Además, la supervivencia media es ligeramente superior, encontrándose alrededor de la cuarta década de la vida. (24-26)

### **Distrofia miotónica de Steinert**

La distrofia miotónica de tipo I o enfermedad de Steinert es la distrofia muscular más prevalente en el adulto. Es una enfermedad multisistémica que se presenta principalmente con alteraciones neuromusculares. Es de origen genético y su herencia es autosómica dominante, producida por la repetición anómala del triplete de nucleótidos CTG en la región no codificante del gen DMPK (proteínquinasa de la distrofia miótica) localizada en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.3) (28,29)

Hay descritas 5 formas de DM tipo 1: la forma congénita, la infantil, juvenil, la de la edad adulta y la de inicio tardío. En términos generales, su gravedad se correlaciona con el número de repeticiones de CTG lo que explica también su variabilidad clínica.

La forma clásica de DM- 1 del adulto corresponde al 75% de los casos. Se desarrolla entre la segunda y la cuarta década de la vida y su presentación clínica engloba: debilidad muscular progresiva de predominio distal, dolor, miotonía y otras alteraciones no musculares. Los pacientes tienen mayor prevalencia de trastornos de la conducción cardíaca, cataratas y trastornos endocrinos como diabetes mellitus, hipogonadismo e hipoandrogenismo y disfunción de la glándula tiroidea. Puede aparecer infertilidad en ambos sexos por el hipogonadismo y algunos pacientes presentan déficit intelectual. También existe mayor riesgo de desarrollo de tumores que en la población general. (24, 25, 28,29)

En cuanto al diagnóstico, la elevación de CK, puede estar presente a lo largo de la enfermedad en los pacientes que presentan la forma clínica típica, mientras que en pacientes asintomáticos las CK son con mayor frecuencia normales. Las guías para el manejo de la enfermedad de Steinert recomiendan determinación de enzimas musculares cada 2 años. El estudio electromiográfico detecta rasgos miopáticos,



potenciales polifásicos de pequeña amplitud y un patrón interferencial precoz, principalmente en la musculatura distal; el registro electroneurográfico muestra disminución de la amplitud del potencial evocado muscular. Ambas técnicas diagnósticas permiten una aproximación etiológica ante un cuadro con una alta sospecha clínica, ya que permite diferenciar entre otro tipo de miopatías, pero no proporcionan el diagnóstico definitivo. La biopsia muscular, una prueba invasiva y que no presentaba hallazgos patognomónicos, ha sido sustituida por el estudio genético como método diagnóstico.

### **Hiperckemia idiopática**

El término fue descrito por primera vez por Rowland en 1980, quién lo definió como la elevación persistente del nivel sérico de CK, de origen musculoesquelético, sin manifestaciones clínicas y sin alteraciones en el estudio electromiográfico ni histológico. (30). En 1988 Brewster propuso incluir en la definición la necesidad de descartar otras causas secundarias y la realización de una historia clínica completa que incluya preguntar por antecedentes familiares de enfermedad neuromuscular. (31.) En el 2002 Prella incluyó como criterio que la biopsia muscular fuera también no concluyente y recomendó añadir un estudio genético. (32) En la actualidad, el término de hiperckemia idiopática se sigue utilizando para definir a aquellos pacientes con elevación en sangre de CK que no han alcanzado un diagnóstico definitivo por otras causas, probablemente debido en gran parte al infradiagnóstico de la mayoría de estas enfermedades y a la falta de un protocolo específico y completo para el manejo de hiperckemia.

## **JUSTIFICACIÓN**

La HiperCkemia es un motivo de consulta frecuente en los servicios de Medicina interna. En el en el año 2020 se detectaron en el laboratorio del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza (HCULBZ) unas 8000 determinaciones de CK elevadas. Esta alteración analítica, en pocas ocasiones va acompañada de la clínica característica de mialgias, debilidad muscular e intolerancia al ejercicio físico que orienten a patología muscular; sin embargo, el diagnóstico diferencial de las posibles causas es complejo. Las principales herramientas que se utilizan son muy variadas e incluyen: análisis bioquímicos, inmunológicos, genéticos, estudios neurofisiológicos, pruebas de imagen (resonancia magnética, ecografía...), biopsias musculares, y otras pruebas como las funcionales. Actualmente, su estudio no está protocolizado, llevándose a cabo en la mayoría de los casos pruebas diagnósticas que pueden resultar invasivas o poco beneficiosas a nivel coste efectividad; además la obtención de un gran de número de resultados inespecíficos o no concluyentes supone que el manejo diagnóstico sea de difícil interpretación.

Por otro lado, que un paciente no presente síntomas no implica que una hiperCkemia mantenida no sea la única manifestación de una enfermedad potencialmente grave y familiar. Por ello en la Unidad de Enfermedades Minoritarias Sistémicas del servicio de Medicina Interna del HCULBZ se decidió elaborar un protocolo que homogeneizara el estudio de este tipo de pacientes, siendo el objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado transmitir los resultados encontrados tras la implementación y aplicación del mencionado protocolo desde enero de 2020 hasta diciembre de 2021.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

La elaboración y puesta en marcha de un protocolo para el manejo diagnóstico del hallazgo analítico de la elevación de la enzima creatin quinasa en pacientes asintomáticos o paucisintomáticos es útil y coste-efectivo.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

Realizar un protocolo diagnóstico para el manejo de la Hiperckemia asintomática en la Unidad de Enfermedades Minoritarias sistémicas del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”.

### **Objetivos secundarios**

Evaluar la utilidad del protocolo, una vez implementado, para demostrar que es coste-efectivo.

Conocer el rendimiento de las diferentes pruebas utilizadas en el mencionado protocolo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Descripción del estudio**

Se ha considerado como objeto de este estudio a todos los pacientes que, desde atención primaria o cualquier servicio de la Comunidad autónoma de Aragón, fueron enviados a la Unidad de enfermedades minoritarias sistémicas del servicio de Medicina Interna del HCULBZ por elevación de CK, en el período de tiempo comprendido entre enero de 2020 y diciembre de 2021. El presente protocolo se elaboró partiendo de un estudio denominado “Cribado de la enfermedad de Pompe de inicio tardío mediante muestra de gota seca de pacientes procedentes de unidades de Medicina Interna” que se llevó a cabo por el promotor Fundación Española de Medicina Interna (FEMI), y que obtuvo el dictamen favorable por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clinic de Barcelona. Todos los individuos participaron de un modo voluntario tras obtenerse el correspondiente consentimiento informado, de acuerdo con la normativa para proyectos de investigación del HCULB, que previamente había sido autorizada por la Dirección del mencionado centro. El estudio se realizó según los requerimientos de la Declaración de Helsinki (Revisión de Fortaleza, octubre de 2013) para la investigación médica en seres humanos, las Directrices epidemiológicas para la buena práctica de la ICH (International Conference of Harmonization [Conferencia Internacional sobre la Armonización]) y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica. Por este motivo, el presente estudio se comunicó a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) tras ser evaluado por el mencionado comité de ética.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Adultos (>16 años) de ambos sexos, que desde atención primaria o cualquier servicio de la Comunidad autónoma de Aragón, fueron enviados a la Unidad de Medicina Interna del HCULBZ con hiperckemia asintomática o paucisintomática, confirmada mediante la repetición del análisis. Según las siguientes recomendaciones de Kyriakides, se tomó como valor la determinación de CK >1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSM).
- Pacientes en los que, habiendo descartado primero las posibles causas no neuromusculares que cursan con elevación de CK, persistía la hiperckemia objetivada mediante la repetición de la analítica con al menos un intervalo de un mes entre las muestras. Entre estas causas se encuentran:
  - o Ejercicio muscular exhaustivo en la semana previa
  - o Convulsiones

- Traumatismos musculares (estudios electromiográficos, inyecciones IM)
- Cirugía reciente (menos de 2 semanas)
- Toxinas (intoxicación aguda por alcohol, heroína o cocaína)
- Endocrinas (hipotiroidismo, hipoparatiroidismo)
- Enfermedad vírica aguda
- Metabolismo (hipopotasemia, hiponatremia)
- Síndrome de hipertermia maligna
- Hiperckemia asintomática o paucisintomática en pacientes en tratamiento con estatinas.
- Firma del consentimiento informado.
- Estar de acuerdo con la realización y la finalidad del estudio.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Edad  $\geq$  80 años.
- Negativa a participar.
- Negativa a firmar el consentimiento informado.

Los datos demográficos de la historia clínica que se recopilaron fueron:

- Sexo
- Fecha de nacimiento
- Peso
- Talla
- IMC
- Pedigrí familiar
- Antecedentes de consanguinidad
- Fármacos que puedan elevar la CK

Sistemáticamente se llevaron a cabo las siguientes pruebas para el diagnóstico y cribado de todas estas entidades.

- Pedigrí + consanguinidad.
- Fármacos.
- Aldolasa.
- Auto anticuerpos Antinucleares (ANA) y anticuerpos Nucleares Extraíbles (ENA).
- Hormonas tiroideas.
- Anticuerpos anti-3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMH-CoA3), si toma Estatinas.

- Estudio enzimático para Pompe: cribado mediante Test de gota seca (Dried blood test, DBS); y si positividad de este, estudio en leucocitos de actividad de  $\alpha$ -glucosidasa ácida lisosomal y/o estudio genético.
- Serologías a VIH y virus hepatotropos si transaminasas altas.
- Curvas de isquemia de Lactato y Amonio.
- Lactato basal.
- Radiografía de Tórax.
- Ecografía abdominal.
- Test de supresión con Dexametasona 1 mg a las 23h (si obesos mórbidos o hipopotasemia).
- Electromiograma (EMG), electroneurografía (ENG) si claudicación muscular de tipo proximal.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En todos los pacientes se llevó a cabo la recogida de una historia clínica completa, antecedentes personales y familiares de enfermedades neuromusculares; tratamiento habitual y exploración física meticulosa. Posteriormente se realizó la batería de pruebas previamente mencionadas, que siempre incluyeron además una radiografía de tórax. Dadas las características del estudio, se llevó a cabo un análisis estadístico de resultados de tipo descriptivo a través del programa informático Excel. Las gráficas han sido realizadas con la herramienta de explotación y análisis de datos Microsoft Power BI y el algoritmo con el software de diseño gráfico Figma.

## RESULTADOS

### Análisis descriptivo de la muestra

En el estudio se incluyeron un total de cincuenta y siete pacientes procedentes de diferentes centros repartidos por toda la comunidad autónoma de Aragón, derivados en base a los criterios previamente mencionados, por un resultado elevado de la concentración de la enzima creatin quinasa en analíticas sanguíneas seriadas.

La distribución de los pacientes por edad y sexo fue la siguiente: En total han participado 57 pacientes, siendo un 68% hombres, es decir, 39 hombres y un 32% mujeres, 18 mujeres en total. En cuanto a la edad, no presenta una distribución con un patrón específico, aunque la mayoría de los pacientes se encuentran en edades medias de la vida. La edad media fue de 46 años, siendo la edad máxima de 79 años, la mínima de 16 años y la desviación estándar de 15'10. Por otra parte, sí que se vio reflejada una diferencia en cuanto a la edad media referida para cada sexo, siendo para los varones de 43 años y para mujeres de 53.

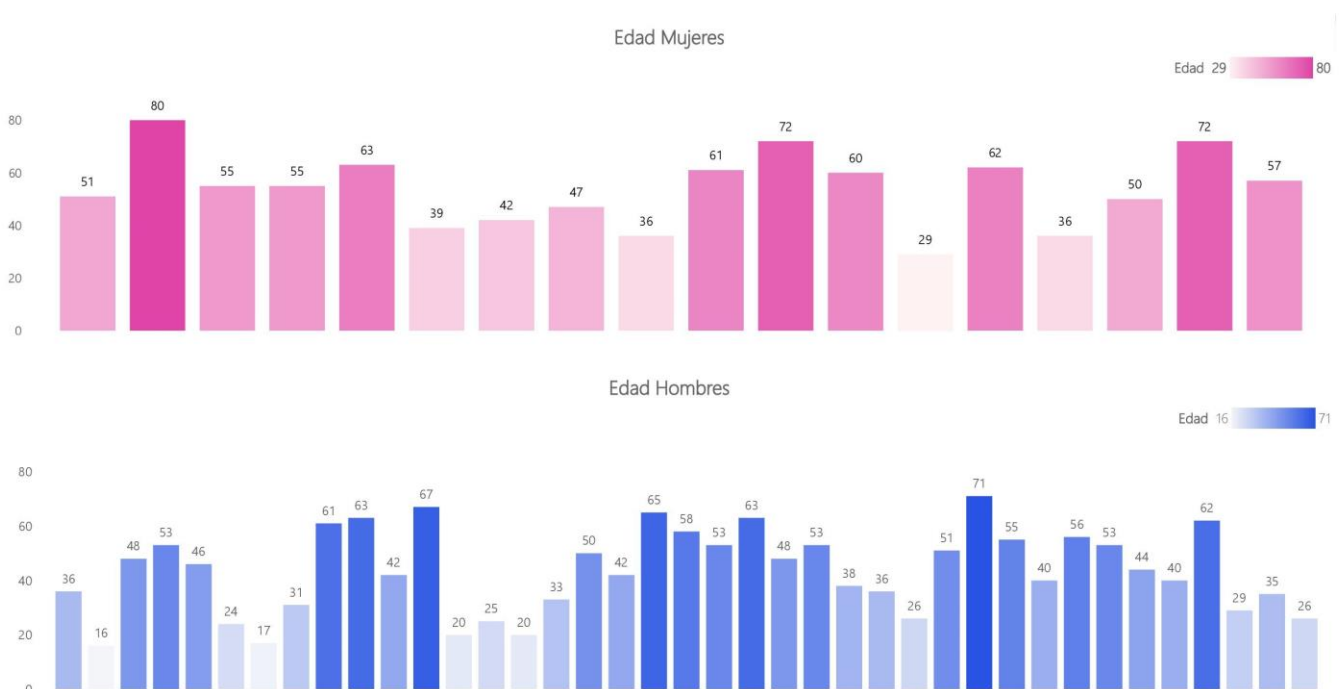


Ilustración 1. Distribución de los pacientes por edad y sexo

Recuento y Porcentaje por Sexo del Paciente

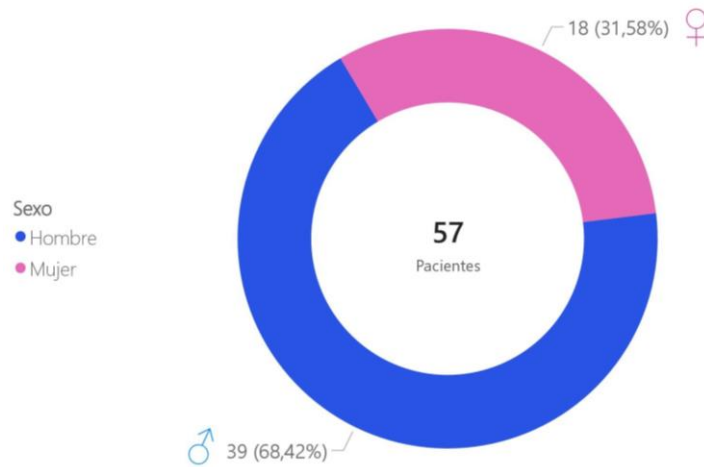


Ilustración 2. Distribución de los pacientes por sexo

Los resultados finales fueron los siguientes: del total de casos, el 19'3% (11 pacientes), fueron clasificados como hiperckemia secundaria al consumo de estatinas; el 10'5% (6 pacientes) fueron catalogados como una miopatía no filiada; el 8'8% (5 pacientes) fueron diagnosticados de enfermedad de McArdle; 1 paciente fue diagnosticado como enfermedad de Pompe; 1 paciente fue diagnosticado de enfermedad de Duchenne y en 1 paciente se detectó una miopatía multiminicore; el resto, el 56% (32 pacientes) fueron finalmente clasificados como hiperckemia no filiada o idiopática.

Recuento y Porcentaje de Pacientes por Diagnóstico

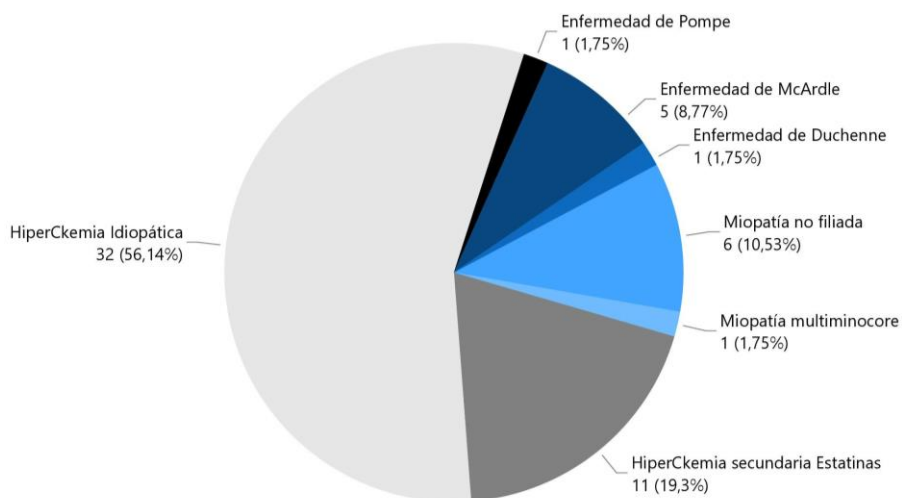


Ilustración 3. Distribución de pacientes según diagnóstico final



### Manejo en los casos positivos del Test de la Gota Seca

Del total de la muestra, ocho pacientes obtuvieron resultados positivos en el test de la gota seca (DBS). Posteriormente, a los miembros de este grupo se les realizó el estudio analítico en leucocitos de actividad de  $\alpha$ -glucosidasa ácida lisosomal; de estos, dos presentaron alteración de la enzima. Finalmente, tras el estudio genético, se llegó al diagnóstico definitivo de un caso de enfermedad de Pompe.



Ilustración 4. Manejo diagnóstico- Estudio enfermedad Pompe

### Manejo en los casos con alteración de las curvas de isquemia

Del total de pacientes, cinco presentaron alteraciones en las curvas de isquemia, observándose un aplanamiento de la curva de lactato y una ausencia de descenso a la situación basal en la curva de amonio, diagnosticándose finalmente todos los casos como enfermedad de McArdle.



Ilustración 5. Manejo-Diagnóstico enfermedad McArdle

### Manejo en el resto de los casos

En once pacientes se demostró una normalización de los niveles de CK tras la suspensión del tratamiento con estatinas. Seis pacientes presentaron alteraciones en el patrón miofásico del electroneurograma y electromiograma, siendo diagnosticados por el momento de una miopatía no filiada.

El estudio de pedigrí a través de la recogida de antecedentes familiares en la historia clínica permitió diagnosticar un caso de enfermedad de Duchenne en una mujer asintomática.

En otra paciente se obtuvo un diagnóstico de miopatía multiminicore, tras biopsia muscular y pruebas genéticas, después de obtener en la analítica de sangre una elevación de lactato basal en ausencia de otras causas de lactoacidosis.

En el resto de las pruebas los resultados obtenidos fueron de carácter anodino.

### Análisis de los casos diagnosticados

#### Caso 1

Mujer de treinta y dos años, asintomática, con exploración física normal y hallazgo casual de hiperckemia. Al preguntarle por sus antecedentes familiares, la paciente tenía un hijo con Distrofia muscular de Duchenne. Posteriormente ella también fue diagnosticada de enfermedad de Duchenne.

Por otra parte, en esta paciente, el resultado de la prueba de cribado para la enfermedad de Pompe fue positivo, mientras que el estudio en linfocitos de la alfa glucosidasa ácida finalmente resultó negativo.

### **Caso 2**

Varón de dieciocho años, paucisintomático, en estudio por el Servicio de Digestivo por elevación de las transaminasas y enzimas musculares (CK). No refería antecedentes familiares y la ecografía hepática, las serologías para virus y los anticuerpos fueron normales o negativos. Con una exploración física normal, en la consulta no reconocía fenómeno del segundo aliento, pero sí dolor muscular en ambos gemelos tras el ejercicio.

Se solicitó test de gota seca que obtuvo un resultado positivo, junto con los valores de la  $\alpha$ -glucosidasa ácida total linfocitaria por debajo de la normalidad. Tras esto, se realizó el estudio de confirmación genético mediante la secuenciación del gen GAA que detectó dos variantes en heterocigosis de carácter patológico: variantes c.-32-13T>G y c.1443G>A (p. Trp481Ter). Finalmente, el paciente fue diagnosticado de enfermedad de Pompe de inicio tardío.

<b>Determinación de actividad enzimática por métodos fluorimétricos</b>			
<b>Muestra</b>	<b>Enzima</b>	<b>Resultado</b>	<b>Rango de referencia</b>
<b>DBS</b>	A $\alpha$ GIM	<b>0,38</b>	<b>0.75-5 <math>\mu</math>mol/L/h</b>
	Cociente N $\alpha$ G/A $\alpha$ GIM	<b>39</b>	<b><math>\leq</math> 15</b>
	% de inhibición de A $\alpha$ G	<b>82 %</b>	<b><math>\leq</math> 80 %</b>
<b>Linfocitos</b>	A $\alpha$ G total	<b>0,09</b>	<b>0.15 – 1 nmol/min/mg prot</b>

(\*) **DBS**: sangre seca en papel de filtro; **A $\alpha$ GIM**:  $\alpha$ -glucosidasa con inhibición; **N $\alpha$ G**:  $\alpha$ -glucosidasa neutra; **A $\alpha$ G**:  $\alpha$ -glucosidasa ácida.

**COMENTARIO:** Valores de  $\alpha$ -Glucosidasa ácida total linfocitaria por debajo de la normalidad. Se procede al estudio molecular.

*Ilustración 6. Resultados obtenidos en el DBS del paciente diagnosticado de enfermedad de Pompe de inicio tardío*

### **Caso 3**

Varón de 23 años, paucisintomático, nacido en Argentina, padre fallecido a los 39 años de muerte súbita. En estudio por hiperckemia, no refería dolor ni contractura muscular, pero sí fatigabilidad al realizar ejercicio de intensidad elevada y corta duración que prevenía con toma de concentrados de glucosa (posible fenómeno del segundo aliento, no bien definido).

El test de gota seca fue negativo, la curva de lactato mostró un aplanamiento tras el tiempo de isquemia, mientras que la curva de amonio presentaba una elevación normal, con pico máximo al minuto 3 y con concentraciones mantenidas al minuto 20. El diagnóstico de sospecha de enfermedad de McArdle se confirmó posteriormente con estudio genético.

#### ***Caso 4***

Varón de 18 años, (hermano del anterior). Asintomático, nacido en Argentina, padre fallecido a los 39 años de muerte súbita. En estudio por hiperckemia, no refería debilidad o fatigabilidad muscular tras el ejercicio ni otra sintomatología. El test de gota seca fue negativo, la curva de lactato plana y la curva de amonio normal, con pico máximo al minuto 3 y con concentraciones mantenidas al minuto 20. El diagnóstico de sospecha de enfermedad de McArdle se confirmó posteriormente con estudio genético.

#### ***Caso 5***

Varón de 15 años, en estudio por hiperckemia asintomática, que practicaba deporte 4 días por semana. No tenía antecedentes de interés. El cribado para enfermedad de Pompe fue negativo, la curva de lactato produjo escasa elevación tras la isquemia en ejercicio y la curva de amonio se elevaba rápidamente permaneciendo plana hasta la normalización. Se diagnosticó de sospecha de enfermedad de McArdle, que se confirmó posteriormente con estudio genético.

#### ***Caso 6***

Varón de 25 años, con hipotiroidismo subclínico en tratamiento con levotiroxina, sin consanguineidad parental ni antecedentes familiares de enfermedad neuromuscular. Su profesión requería gran esfuerzo físico y acudía al gimnasio hasta el inicio de la clínica. Tras comprobar hiperckemia, relataba cansancio a lo largo del día, mañana, tarde y noche, asociando dolor en región proximal de extremidades que atribuía a su actividad laboral, con claudicación al caminar durante 15 minutos y posible fenómeno del segundo aliento. El cribado para la enfermedad de Pompe fue negativo, mientras que, las curvas de isquemia con lactato plano y amonio normal sugerían enfermedad de McArdle, que posteriormente fue confirmada.

#### ***Caso 7***

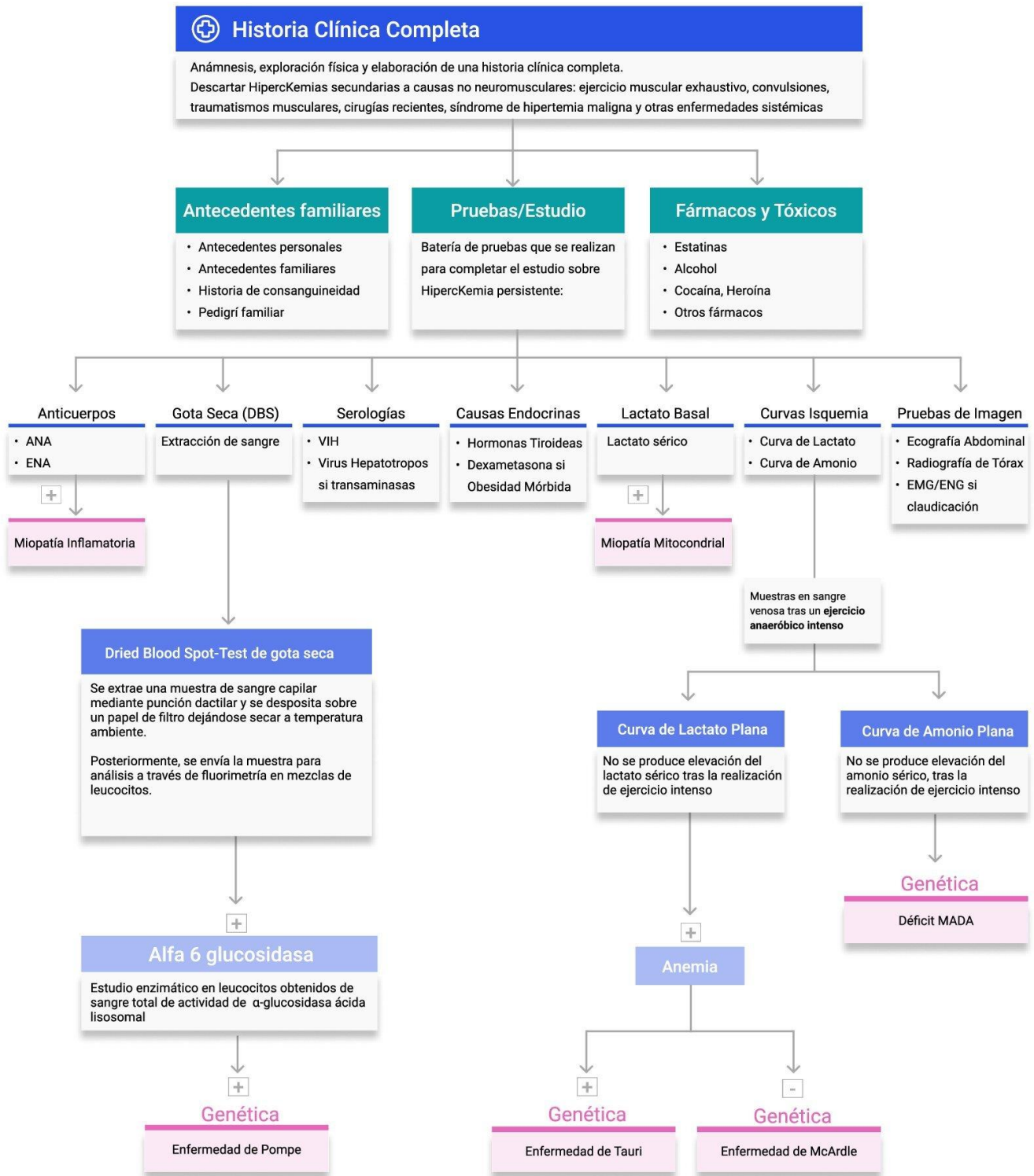
Varón de 34 años, con incapacidad laboral permanente por hernia discal, que practicaba natación 3 días a la semana. No aportaba datos de consanguinidad parental ni antecedentes familiares de enfermedad neuromuscular. Relataba sensación de opresión por la noche en ambos muslos, sin dolor. No presentaba claudicación, excepto por dolor discal, con afectación de la marcha.

Asociaba posible fenómeno de segundo aliento a los 20 minutos. En la exploración física se objetivó obesidad, presencia de estrías rojo-vinosas (había engordado 25kg en los últimos 4 años) y pulsos distales no palpables en pie derecho. Un test de supresión con 1 mg de Dexametasona descartó Cushing. El test de gota seca para enfermedad de Pompe fue negativo y las curvas de lactato y amonio sugestivas de enfermedad de McArdle, que fue posteriormente confirmada.

### ***Caso 8***

Mujer de 50 años, que presentaba rigidez axial y en ambas cinturas, y que mejoraba con la práctica de ejercicio. Su situación le condicionaba su calidad de vida, teniendo que tomar morfínicos para mejorar. En la exploración física se objetivó fenómeno de Raynaud e importa disminución de la masa muscular, de predominio en cintura escapular, y sin fasciculaciones. En el estudio analítico presentó anticuerpos ANA positivos con positividad débil para anticuerpos antinucleosomas y una elevación de lactato basal. Por sospecha de miopatía neurógena en electromiograma-electroneurograma se realizó una biopsia muscular que confirmó el diagnóstico de Miopatía multiminicore.

# PROTOCOLO DIAGNÓSTICO EN LA HIPERCCKEMIA ASINTOMÁTICA



## Leyenda

- Protocolo primera consulta
- Pruebas y estudio
- Pruebas secundarias
- Diagnóstico Etiológico

## DISCUSIÓN

### APLICABILIDAD DE LA METODOLOGÍA USADA

El estudio de la elevación de la enzima creatinquinasa en pacientes asintomáticos o poco sintomáticos supone un reto. A pesar de ser el indicador enzimático más sensible de daño muscular es muy inespecífico, pudiendo encontrarse elevada en un gran número de procesos. El diagnóstico diferencial engloba una amplia variedad de enfermedades, es un proceso complejo, no estandarizado y que no cuenta con un consenso definitivo sobre qué pruebas y en qué orden deben realizarse y qué interpretaciones se pueden obtener de los resultados para llegar a un diagnóstico de certeza. (3,4,6). Por otro lado, la ausencia de síntomas puede enmascarar procesos graves de índole familiar y genético cuyo retraso en el diagnóstico dificulte su tratamiento.

Hasta la fecha, lo que más se aproxima a nuestro protocolo propuesto es el consenso europeo de 2010, que recomienda la realización de un EMG en los pacientes diagnosticados de hiperckemia  $>1.5$  veces el LSN; sugiriendo también la práctica de la biopsia muscular (4,5). Sin embargo, en el año 2016, una revisión de varios estudios concluyó que el uso combinado de biopsia muscular, EMG y estudios de conducción del nervio obtenía un diagnóstico definitivo únicamente con una probabilidad del 28%, siendo los hallazgos inespecíficos entre el 30-40% de los casos; mientras que en el otro 30% de los casos, los hallazgos obtenidos eran normales, clasificándose entonces como hiperckemia asintomática idiopática. (3) Inclusive recientemente, en algunas patologías como las miopatías inflamatorias, los últimos criterios diagnósticos publicados han decidido excluir como pruebas necesarias la clasificación electromiográfica, la resonancia magnética y la biopsia de piel o músculo. (23)

Fundamentándonos en estos antecedentes y teniendo en cuenta los resultados obtenidos, pensamos que nuestro protocolo debe convertirse en la fórmula para el manejo de la hiperckemia en pacientes asintomáticos o paucisintomáticos; al menos en nuestro medio. Consideramos que constituye un método diagnóstico completo, actualizado y que ha sido altamente coste/efectivo, ya que hemos conseguido llegar a el diagnóstico definitivo de varios pacientes a través de pruebas poco o nada invasivas y de bajo coste.

## **UTILIDAD DEL PROTOCOLO**

Partiendo de una muestra de tan solo 57 pacientes, gracias a este trabajo metódico, se ha llegado a un diagnóstico definitivo en el 44% de los casos y se han diagnosticado hasta ocho enfermedades minoritarias muy poco prevalentes a nivel mundial (siendo por ejemplo la prevalencia estimada de la enfermedad de McArdle de 1 de cada 167.000 nacimientos en España, la enfermedad de Pompe de inicio tardío es de 1 de cada 57.000, la enfermedad de Duchenne de 1 de cada 3.600 varones nacidos vivos, y la miopatía multiminicore de prevalencia desconocida). Estas cuatro entidades presentan un carácter hereditario y familiar por lo que su diagnóstico precoz nos ha permitido iniciar medidas de control y preventivas, además de realizar consejo genético tanto en ellos como en sus familiares. (14, 27, 33)

Por otro lado, aunque para la mayoría de las enfermedades definidas en este protocolo aún no se ha encontrado un tratamiento curativo, recientemente en el año 2016 se aprobó el uso de la terapia de reemplazo enzimático para la enfermedad de Pompe, el cual ha conseguido estabilizar, mejorar y revertir el avance del proceso. (11,14). Además, el avance en el conocimiento científico proveerá en un futuro próximo nuevos tratamientos para estas enfermedades poco prevalentes y probablemente infradiagnosticadas. (34)

Al mismo tiempo, aunque todavía no exista un tratamiento curativo para estas patologías, sí que se han demostrado que ciertas medidas preventivas o higiénico-dietéticas pueden suponer una gran mejora en el curso de la enfermedad, como la ingesta de azúcar previo al ejercicio físico en la enfermedad de McArdle o el consumo de grasas y las dietas cetogénicas en la enfermedad de Tauri. En estas situaciones, el diagnóstico de la enfermedad en pacientes poco sintomáticos supone una mejora de la calidad de vida y una disminución en el número y frecuencia de complicaciones graves, además de la posibilidad de un manejo multidisciplinar. (18)

## **IMPACTO Y LIMITACIONES**

El resultado final de este trabajo es la demostración de que hemos conseguido un protocolo optimizado, completo y actualizado para el manejo de un hallazgo analítico de hiperckemia asintomática. Este protocolo es fácilmente reproducible y exportable a otras unidades de enfermedades minoritarias, a otros centros sanitarios y hospitalarios e incluso a otras comunidades autónomas.



Está planteado presentarlo en la próxima reunión de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y en colaboración con el resto de las unidades del Grupo de Trabajo de Enfermedades minoritarias (GTEM) se va a llevar a cabo una publicación de alto impacto.

Por otro lado, consideramos que existen algunas limitaciones como son la interpretación del conjunto de pruebas diagnósticas, que requiere de personal especializado y entrenado y que en cierta manera presentan un carácter subjetivo de acuerdo con las habilidades personales del médico para recoger correctamente los datos de la anamnesis e historias clínicas, y a partir de ellos pedir las pruebas pertinentes.

Otra limitación es que el tiempo que se debe dedicar a cada paciente es alto, no por lo que tardan en obtenerse los resultados de las pruebas sino por el tiempo necesario para decidir qué herramientas usar y qué técnicas llevar a cabo.

Por último, somos conscientes de que la muestra de población utilizada para el trabajo es pequeña y que el objetivo actual sería continuar con el protocolo para seguir evaluando la utilidad y el rendimiento de cada una de las pruebas valoradas.

### **CONSIDERACIONES FINALES**

La intención de este TFG es la implementación de este algoritmo diagnóstico como método de cribado para el diagnóstico distrofias musculares, miopatías metabólicas y otras enfermedades neuromusculares en pacientes asintomáticos con un hallazgo analítico de elevación de la enzima creatinquinasa.

Consideramos que todo paciente con hiperckemia mantenida -aun estando asintomático- se beneficiará de este protocolo optimizado.

## **CONCLUSIONES**

1. La elaboración y puesta en marcha de este protocolo para el manejo diagnóstico de la Hiperckemia mantenida, aun en pacientes asintomáticos, en la Unidad de Enfermedades Minoritarias sistémicas del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” ha resultado útil y coste-efectivo.
2. El protocolo presentado constituye un método de cribado completo y actualizado para el diagnóstico distrofias musculares, miopatías metabólicas y otras enfermedades neuromusculares.
3. Es posible llegar a un diagnóstico definitivo de este tipo de enfermedades a través de pruebas poco o nada invasivas y de bajo coste.

# Bibliografía

---

1. Nanji A. Serum creatine kinase isoenzymes: a review. *Muscle Nerve*. 1983; 6: 83-90.
2. Cabaniss CD. Creatine Kinasa. En: Kenneth Walker H, Dallas Hall W, Willis Hurst J, editores. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3ª edición. Boston: Butterworths; 1990. Capítulo 32.
3. Moghadam-Kia S, Oddis CV, and Aggarwal R. *Cleve Clin J Med*. 2016; 83:37-42.
4. Valbuena Parra AR, Corps Fernández D, Mesa Latorre JM, and García Díaz JD. Protocolo diagnóstico de la hiperckemia persistente. *Medicine*. 2016; 12:1116-20.
5. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Sacconi S, Siciliano G, Vilchez JJ, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia: HyperCKemia guidelines. *Eur J Neurol*. 2010; 17:767–73.
6. Meltzer H. Factors affecting serum creatine phosphokinase levels in the general populations: the role of race, activity and sex. *Clin Chim Acta*. 1971; 33:165-72.
7. Bunday S, Crowley J, Edwards J, and Westhead R. Serum creatine kinase levels in pubertal, mature, pregnant and postmenopausal women. *J Med Genet*. 1979; 16: 117-21.
8. Brewster LM, Mairuhu G, Sturk A, and Van Montfrans GA. Distribution of creatine kinase in the general population: Implications for statin therapy. *Am Heart J*. 2007; 154: 655–61.
9. Lentini S, Manka R, Scholtyssek S, Stoffel-Wagner B, Lüderitz B, and Tasci S. Creatine phosphokinase elevation in obstructive sleep apnea syndrome: an unknown association? *Chest*. 2006; 129:88–94.
10. Hekimosoy Z, and Kovali I. Serum creatine kinase levels in overt and sub clinical hypothyroidism. *Endocr Res*. 2005; 31: 171-5.
11. Pérez-López J, Selva-O'Callaghan A, Grau-Junyent JM, Gallego-Galindo L, Coll MJ, García-Morillo S, et al. Delayed diagnosis of late-onset Pompe disease in patients with myopathies of unknown origin and/or hyperCKemia. *Mol Genet Metab*. 2015; 114: 580–3.
12. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006; 8: 267–88.

13. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006; 148 :671-6.
14. Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, Gutiérrez-Rivas E, Illa I, Jiménez LM, et al. Guía clínica de la enfermedad de Pompe de inicio tardío. *Rev Neurol*. 2012; 54: 497-507.
15. Llaveró F, Arrazola Sastre A, Luque Montoro M, Gálvez P, Lacerda HM, Parada LA, et al. McArdle disease: New insights into its underlying molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 5919.
16. Salas-Heredia E, Clarí R, Almenar MV, Senabre-Gallego JM, Santo-Soler G, Pons A, et al. Utilidad clínica de la determinación de lactato y amonio, en el estudio de la intolerancia al ejercicio. *Rev. Sociedad Val. Reuma*. 2015, 6: 3-8.
17. Quinlivan R, Buckley J, James M, Twist A, Ball S, Duno M, et al. McArdle disease: a clinical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81: 1182-8.
18. Lucia A, Martinuzzi A, Nogales-Gadea G, Quinlivan R, Reason S, and International Association for Muscle Glycogen Storage Disease study group. Clinical practice guidelines for glycogen storage disease V & VII (McArdle disease and Tarui disease) from an international study group. *Neuromuscul Disord*. 2021; 31:1296–310.
19. Toscano A, and Musumeci O. Tarui disease and distal glycogenoses: clinical and genetic update. *Acta Myol*. 2007; 26:105–7.
20. Similä ME, Auranen M, and Piirilä PL. Beneficial effects of ketogenic diet on phosphofructokinase deficiency (Glycogen storage disease type VII). *Front Neurol*. 2020; 11:57.
21. Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *J Neuromuscul Dis*. 2018; 5:109–29.
22. Selva O'Callaghan A, and Trallero Araguás E. Miopatías inflamatorias. Dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión. *Reumatol Clin*. 2008; 4:197–206.
23. Sasaki H, and Kohsaka H. Current diagnosis and treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Mod Rheumatol*. 2018; 28:913–21.
24. Rojas-Marco I. Distrofias musculares. Enfermedades del sistema nervioso (VII) Enfermedades neuromusculares. *Medicine*. 2019; 12:4486–96.
25. Earle N, and Bevilacqua JA. Distrofias musculares en el paciente adulto. *Rev médica Clín Las Condes*. 2018; 29:599–610.
26. Darras BT, Urion DK, and Ghosh PS. *Dystrophinopathies*. University of Washington, Seattle;2000.

27. Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, Ferlini A. Duchenne muscular dystrophy: From diagnosis to therapy. *Molecules*. 2015; 20:18168–84.
28. Kuhn E, Lehmann-Horn F, Rüdell R. Dystrophia myotonica (Steinert disease) a frequently misdiagnosed disease. *Nervenarzt*. 1990; 61:323–31.
29. Gutiérrez Gutiérrez G, Díaz-Manera J, Almendrote M, Azriel S, Eulalio Bárcena J, Cabezudo García P, et al. Guía clínica para el diagnóstico y seguimiento de la distrofia miotónica tipo 1, DM1 o enfermedad de Steinert. *Neurología*. 2020;35(3):185–206.
30. Rowland L, Willner J, and Cerri C. Approaches to the membrane theory of muscular dystrophy. En: Angelini C, Danieli GA, Fantanari D, editores. *Muscular Dystrophy Advances and New Trends*. Amsterdam. Excerpta Medica, 1980: 3-13.
31. Brewster L, and De Visser M. Persistent hiperckemia fourteen parents studied in retrospect. *Acta Neurol Scand*. 1988; 77: 60-3.
32. Prella A, Tancredi L, Sciacco M, Chiveri L, Comi GP, Battistel A, et al. Retrospective study of a large population of patient with asymptomatic raised serum creatine kinase levels. *J Neurol*. 2002; 249: 305-11.
33. Lucia A, Ruiz JR, Santalla A, Nogales-Gadea G, Rubio JC, Garcia-Consuegra I, Cabello A, Perez M, Teijeira S, Vieitez I, et al. Genotypic and phenotypic features of McArdle disease: insights from the Spanish national registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83:322–8.
34. Torralba-Cabeza MA, and Aznárez-Nogueras S. Abordaje de las enfermedades lisosomales. *Med Clinica*. 2022.

# ANEXOS

## 1. ANEXO. Consentimiento Informado

Código del estudio: ESTUDIO POMPE (Código interno: GZ-2016-11602).  
Versión: 1.0, abril 2017  
Promotor: FEMI (Fundación Española de Medicina Interna)

### **ANEXO 7. CONSENTIMIENTO INFORMADO CARACTERIZACIÓN BIOQUÍMICA Y GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD DE POMPE**

**"CRIBADO DE LA ENFERMEDAD DE POMPE DE INICIO TARDIO MEDIANTE MUESTRA DE GOTA SECA DE PACIENTES PROCEDENTES DE UNIDADES DE MEDICINA INTERNA"**

Sr. / Sra. ....

DNI.....

Manifiesto que he sido informado por el Dr/a. ....  
de la naturaleza del estudio para el cual se tomará una muestra de sangre para realizar:

**Los estudios bioquímicos y genéticos necesarios para analizar las alteraciones causantes de la enfermedad de Pompe.**

Entiendo que el propósito principal de las pruebas es ayudar a mi médico en el diagnóstico de esta enfermedad.

Adicionalmente entiendo que la muestra de sangre se pueda también utilizar para la investigación en el conocimiento de estas enfermedades y que aunque esta investigación pueda no proporcionar información útil para mí o mi familia en este momento, pueda serlo en el futuro.

Finalmente, considero que la información me ha sido dada de forma comprensible y mis preguntas han sido contestadas, por lo cual he decidido voluntariamente dar la autorización para realizar la extracción de sangre propuesta.

Por su parte, el equipo médico se compromete a guardar el anonimato de los datos obtenidos y a informar a su médico de confianza para que le asesore sobre el significado de estos resultados.

Firma del paciente

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

Firma del Médico responsable

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

## 2. ANEXO. Solicitud de pruebas diagnósticas para la enfermedad de Pompe



### SOLICITUD DE SERVICIOS DE DIAGNÓSTICO

<b>Para:</b>	Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Servicio de Bioquímica Clínica Unidad de Enfermedades Raras Dra. Hada Macher Manzano Edificio de Laboratorios. Planta 3ª - Avda. Manuel Siurot, S/N. (41013 Sevilla).
<b>Tel/Fax</b>	+34 95 501 32 14 / +34 95 501 31 78
<b>E-mail:</b>	<a href="mailto:hadac.macher.sspa@iuntadeandalucia.es">hadac.macher.sspa@iuntadeandalucia.es</a>

<b>Nombre del médico solicitante:</b>	
<b>Servicio:</b>	
<b>Hospital:</b>	
<b>Dirección:</b>	
<b>Código Postal:</b>	<b>Localidad:</b>
<b>Teléfono:</b>	<b>Fax:</b>
<b>e-mail:</b>	

Por favor, asegúrese de completar los datos sobre el paciente:					
Identificación del paciente	Sexo (V,M)	Fecha de Nacimiento	Fecha de toma de muestra	Prueba solicitada*	Tipo de muestra**

EN EL CASO DE QUE SE INICIEN ESTUDIOS GENÉTICOS EN DBS. ES IMPRESCINDIBLE QUE EL PACIENTE FIRME EL CONSENTIMIENTO INFORMADO y entregarle el documento de información al paciente.

**Sospecha clínica del paciente:**

Datos más importantes de la **anamnesis e historia clínica del paciente**. Escriba o adjunte cualquier información que considere de interés:

\* **Prueba solicitada:** glicosaminoglicanos en orina (MPS), alfa-iduronidasa (MPS I), alfa-galactosidasa (Fabry), beta glucosidasa (Gaucher), quitotriosidasa (Gaucher, Niemann-Pick), alfa-glucoosidasa (Pompe), otras.

\*\* **Tipo de muestra:** sangre en EDTA, orina de 24 h, plasma y/o sangre impregnada en papel de análisis (DBS). La sangre en EDTA no debe tardar más de 24h en llegar, refrigerada, nunca congelada. La orina se debe enviar congelada si va a demorarse más de 24 h desde su obtención.

**Fecha y firma del facultativo:**

El paciente firma el consentimiento:  SI  NO

### 3. ANEXO. Dictamen comité ético

#### DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

NEUS RIBA GARCIA, Secretario del **Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona**

Certifica:

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor, para que se realice el estudio:

CÓDIGO: Estudio POMPE: (código interno: GZ-2016-11602)

DOCUMENTOS CON VERSIONES:

Tipo	Subtipo	Versión
Protocolo		Versión: 1.0, abril de 2017
Hoja Información de Paciente		Versión: 1.0, abril 2017

TÍTULO: Cribado de la enfermedad de Pompe de Inicio Tardío mediante muestra de sangre seca de pacientes provenientes de Unidades de Medicina Interna. Estudio POMPE

PROMOTOR: FEMI, FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: JOSÉ MARIA GRAU JUNYENT

y considera que, teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera), y que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que se han evaluado la compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos y se consideran adecuadas.
- Que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este centro.
- Que dicho estudio cumple con las obligaciones establecidas por la normativa de investigación y confidencialidad que le son aplicables.
- Que dicho estudio se incluye en una de las líneas de investigación biomédica acreditadas en este centro, cumpliendo los requisitos necesarios, y que es viable en todos sus términos.

Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado, debiendo ser comunicado a dicho Comité Ético todo cambio en el protocolo o acontecimiento adverso grave.

Mod\_04 (V3 de 29/06/2016)

Reg. HCB/2018/0078

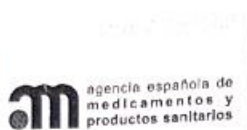
PR

Página 1/3

HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA  
Villarroel, 170 - 08036 Barcelona (España)  
Tel. 93 227 54 00 Fax 93 227 54 54  
www.hospitalclinic.org



#### 4. ANEXO. Resolución Comité ético



DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

ASUNTO: PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE  
CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D<sup>a</sup> CRISTINA CUQUEJO TRESGUERRAS

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha 12 de diciembre de 2017, por D<sup>a</sup> CRISTINA CUQUEJO TRESGUERRAS, para la clasificación del estudio titulado "CRIBADO DE LA ENFERMEDAD DE POMPE DE INICIO TARDIO MEDIANTE MUESTRA DE GOTA SECA DE PACIENTES PROCEDENTES DE UNIDADES DE MEDICINA INTERNA" y cuyo promotor es FEMI (Fundación Española de Medicina Interna), se emite propuesta de resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables<sup>(1)</sup>, propone clasificar el estudio citado anteriormente como "**Estudio Observacional No Posautorización**" (abreviado como No-EPA)

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)<sup>(2)</sup>, pero sí es necesario presentarlo a un CEIC acreditado en nuestro país y obtener su dictamen favorable.

El promotor tendrá que informar a los responsables de las entidades proveedoras de servicios sanitarios donde se lleve a cabo el estudio y les entregará copia del protocolo y de los documentos que acrediten la aprobación por parte del CEIC y, en su caso, la clasificación de la AEMPS. Asimismo estos documentos se entregarán a los órganos competentes de las CC.AA., cuando sea requerido. La gestión y formalización del contrato estará sujeta a los requisitos específicos de cada Comunidad Autónoma.

CORREO ELECTRÓNICO

famacopi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID

## 5. ANEXO. Tabla análisis según IMC

No se encontraron resultados concluyentes. Es decir, parece que el IMC no es una métrica que aporte información diagnóstica para pacientes con Hiperckemia.

Paciente	Sexo	Peso (Kg)	Talla (m)	IMC
003-053	Hombre	100	1,78	31,6
003-052	Hombre	60	1,70	20,8
003-051	Hombre	70	1,75	22,9
003-050	Hombre	111	1,72	37,5
003-049	Mujer	60	1,50	26,7
003-048	Hombre	110	1,88	31,1
003-047	Mujer	69	1,60	27,0
003-046	Mujer	65	1,75	21,2
003-045	Hombre	67	1,78	21,1
003-044	Hombre	72	1,74	23,8
003-043	Hombre	61	1,70	21,1
003-042	Hombre	70	1,60	27,3
003-041	Hombre	70	1,60	27,3
003-040	Mujer	71	1,59	27,9
003-039	Hombre	92	1,76	29,7
003-038	Mujer	87	1,59	34,4
003-037	Mujer	53	1,57	21,5
003-036	Hombre	84	1,65	30,9
003-035	Hombre	64	1,68	22,7
003-034	Hombre	60	1,70	20,8
003-033	Mujer	47	1,65	17,3
003-032	Hombre	75	1,67	26,9
003-031	Hombre	107	1,78	33,8
003-030	Hombre	78	1,69	27,3
003-029	Hombre	70	1,68	24,8
003-028	Hombre	85	1,50	37,8
003-027	Mujer	60	1,56	24,7
003-026	Mujer	75	1,65	27,5
003-025	Hombre	69	1,65	25,3
003-024	Mujer	62	1,54	26,3
003-023	Mujer	80	1,67	28,7
003-022	Mujer	58	1,60	22,7