

DETECCIÓN DE ENFERMEDAD DE POMPE EN PACIENTES ADULTOS CON MIOPATÍA DE ORIGEN NO ACLARADO O HIPERCCKEMIA ASINTOMÁTICA

INTRODUCCION

El proyecto de investigación “Detección de la enfermedad de Pompe en pacientes adultos con miopatía de origen no aclarado o con hiperCKemia asintomática” pretende diagnosticar y evaluar la prevalencia de la enfermedad de Pompe en pacientes que padecen una miopatía de etiología no filiada y en aquellos pacientes asintomáticos que presentan unos niveles en suero de creatinfosfoquinasa (CPK) anormalmente elevados.

En las siguientes páginas se describen, de acuerdo con las recomendaciones establecidas, los principales aspectos que han motivado el planteamiento de este estudio así como sus fundamentos y metodología.

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

Las enfermedades por depósito lisosomal son errores congénitos del metabolismo caracterizados por defectos en la función lisosómica. Los lisosomas contienen hidrolasas ácidas cuya función es degradar las moléculas complejas de la célula en moléculas más simples. La ausencia de actividad de alguna de estas enzimas da lugar al acúmulo progresivo de sustancias que ocasionan una enfermedad de depósito (1).

La enfermedad de Pompe es una enfermedad muscular progresiva y frecuentemente fatal, causada por un déficit de actividad de la alfa glucosidasa ácida (también conocida como maltasa ácida) lisosomal. Esto conlleva a un acúmulo de glucógeno en diversos tejidos, siendo el más comprometido el músculo tanto esquelético como cardíaco. Se trata por tanto además de una glucogenosis (tipo II). Se transmite de manera autosómica recesiva y fue la primera enfermedad por depósito lisosomal conocida. Los datos de su incidencia varían en función del área geográfica y la raza, siendo ésta estimada entre 1/300.000 a 1/40.000 (2).

Se manifiesta con un espectro clínico variable, en cuanto a la edad de comienzo, la progresión y la afectación orgánica.

La forma de inicio en el adulto puede empezar desde la segunda hasta la sexta década de la vida en forma de miopatía proximal, de predominio pelviano. Otras veces las manifestaciones iniciales son insuficiencia respiratoria y debilidad del diafragma, que anuncian la debilidad proximal progresiva. Esta forma clínica el corazón y el hígado no están afectados (3-4).

La actividad sérica de la CPK es de 2 a 10 veces superior al valor normal. El estudio del EMG suele mostrar un patrón miopático y la biopsia muscular puede mostrar vacuolas que contienen glucógeno acumulado y sin degradar.

Hasta hace relativamente poco tiempo el diagnóstico requería del análisis de la actividad de la maltasa ácida mediante cultivos de fibroblastos tras biopsia de piel o tejido muscular, dado que los leucocitos contienen un isoenzima renal no ausente en estos pacientes que puede enmascarar su déficit y dar falsos negativos (5). Este problema se ha resuelto en los últimos años incorporando a los ensayos en leucocitos la acarbosa que inhibe la α -glucosidasa renal; este inhibidor se utiliza también en la técnica diagnóstica que utiliza el Dried Blood Spot, que mide la actividad de la maltasa ácida usando maltosa y acarbosa como inhibidores y 4-metilumbeliferil-D-glucopiranosido como sustrato (6).

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, la determinación de la actividad de α -glucosidasa ácida lisosomal y la confirmación de la mutación que afecta al gen de este enzima situado en el cromosoma 17.

La glucogenosis tipo II es un trastorno multisistémico y por tanto su tratamiento requiere un abordaje multidisciplinar. La rehabilitación motora, el soporte ventilatorio, y el manejo nutricional en caso de afectación del aparato digestivo se contemplan como ejes fundamentales en su tratamiento (7). Desde el año 2000 es posible la terapia de sustitución enzimática con α -glucosidasa, cuya eficacia y seguridad, especialmente en la infancia, ha sido publicada en varios trabajos (8).

HIPOTESIS/JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

El diagnóstico de la enfermedad de Pompe plantea con frecuencia dificultades, debido a la rareza de la enfermedad y a la marcada variabilidad de sus manifestaciones clínicas que pueden llevar a confusiones diagnósticas. Efectivamente, las dificultades diagnósticas son habituales ya que la enfermedad se puede manifestar exclusivamente como una miopatía de cinturas, y la insuficiencia respiratoria puede estar ausente o aparecer a los 30 años de iniciarse la enfermedad. Por otra parte, la biopsia muscular muestra anomalías inespecíficas con ausencia de cambios vacuolares en el 30% de los casos y el 7% de los pacientes con enfermedad de Pompe tienen únicamente una hiperCKPemia asintomática.

Por este motivo, entre los diagnósticos erróneos de pacientes cuyo diagnóstico definitivo fue una enfermedad de Pompe podemos encontrar la polimiositis (25%), las distrofias musculares (16%), y otras miopatías (19%).

Por tanto, parece justificable valorar en qué medida pudiera existir una población oculta de pacientes afectados de enfermedad de Pompe entre los pacientes que consultan por una debilidad/disfunción muscular progresiva de cinturas y entre los pacientes con una hiperCKPemia asintomática.

OBJETIVOS

Objetivos principales:

- Diagnosticar y determinar la prevalencia de la enfermedad de Pompe entre los pacientes que acuden a una consulta de Medicina Interna para estudio de una miopatía de cinturas.
- Diagnosticar y determinar la prevalencia de la enfermedad de Pompe entre los pacientes con una hiperCPKemia asintomática.
- Diagnosticar y determinar la prevalencia de enfermedad de Pompe entre los pacientes con un diagnóstico previo de polimiositis.
- Diagnosticar y determinar la prevalencia de enfermedad de Pompe entre los pacientes con miopatía de causa no aclarada e insuficiencia respiratoria.

Objetivos secundarios:

- Analizar y clasificar los diferentes fenotipos.
- Establecer la correlación del fenotipo con la actividad enzimática residual, la mutación y los hallazgos de la biopsia muscular en los casos en los que se haya realizado.
- Valorar el tiempo de demora entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico de enfermedad de Pompe.

METODOLOGIA

Tipo de estudio:

Observacional y multicéntrico.

Duración del estudio:

Un año prorrogable.

Pacientes:

De manera prospectiva se incluirán pacientes que acuden a una consulta de Medicina Interna con sospecha de miopatías de cinturas, o pacientes con hiperCPKemias asintomáticas.

De manera retrospectiva se incluirán pacientes previamente diagnosticados de polimiositis y pacientes con miopatía de causa no aclarada y que cursen con insuficiencia respiratoria.

A todos los pacientes se les solicitará el consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio.

La determinación de la actividad de la maltasa ácida se realizará mediante Dried Blood Spot.

Obtención de muestras y envío a laboratorio de referencia

El diagnóstico de la enfermedad de Pompe se realiza a través de la prueba de la gota seca, mediante unas tarjetas específicas (ver Anexo 1). Es preciso rellenar todos los campos de la tarjeta (nombre, fecha de nacimiento, etc). La sangre empleada para la muestra puede ser capilar. En caso de ser venosa, puede contener o no heparina, pero nunca EDTA. La sangre tiene que rellenar todo el círculo y empapar el reverso. Se debe dejar secar la muestra durante 4 horas a temperatura ambiente. En caso de no ser enviada inmediatamente, se puede conservar en nevera pero nunca congelar puesto que la actividad enzimática se vería afectada.

La tarjeta se enviará en un sobre prefranqueado con el documento de solicitud (Anexo 2).

El envío se realizará a la siguiente dirección:

Laboratorio de Metabolopatías.

Unidad de Detección Precoz Neonatal y Errores Congénitos del Metabolismo.
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

Choupana s/n 15706 Santiago de Compostela.

+34 981 95 01 00 / +34 981 90 01 01 met.chus@sergas.es

Centros participantes:

Se trata de un estudio multicéntrico liderado por el Grupo de Enfermedades Minoritarias de la Federación Española de Medicina Interna, que se llevará a cabo entre varios hospitales de España.

Obtención y tratamiento de datos:

De cada paciente se obtendrá información clínica relevante para el estudio, la cual queda especificada en el Anexo 3.

Dicha información se obtendrá de la historia clínica del paciente, y será introducida en una base de datos confeccionada específicamente para este estudio.

Esta base de datos se ha realizado utilizando el programa SPSS. A cada centro participante se hará llegar una réplica de la base principal, en la que cada uno de los médicos participantes en el estudio introducirá la información relativa a sus propios pacientes. Cada paciente tendrá un código formado por 8 cifras numéricas. Las cinco primeras cifras corresponderán al código asignado al centro (según código postal) en el que son visitados, mientras que las tres últimas harán referencia al número de orden que ocupa el registro en la base de datos. Así, por ejemplo, en el caso del Hospital Vall d'Hebron, cuyo código postal es el 08035, el primer paciente que incluyamos se registrará con el número 08035001, el segundo con el 08035002, y así sucesivamente.

La base principal de datos quedará a cargo del Dr. Jordi Pérez López como investigador principal de este proyecto y coordinador del mismo dentro del Grupo de Trabajo de Enfermedades Minoritarias de la Sociedad Española de Medicina Interna. El acceso a la información recogida quedará restringida a los investigadores de los centros participantes. Anualmente, hasta completar un total de 3 años se solicitará la actualización de la información de los pacientes para realizar un análisis evolutivo de la enfermedad.

El análisis estadístico se realizará también mediante el programa SPSS.

Consentimiento informado:

A todos los pacientes que cumplan el criterio de inclusión se les entregará una hoja informativa sobre el estudio y dos consentimientos informados que deberán ser cumplimentados por el paciente o su representante legal en el caso oportuno. Los modelos de hoja informativa y ambos consentimientos se adjuntan en los anexos 4, 5 y 6.

APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS

La información recogida nos permitirá conocer obtener una mayor aproximación a las características y la prevalencia de esta enfermedad en nuestro medio, determinar el curso evolutivo de la enfermedad (hasta ahora poco conocida y muy dispar según nuestra propia experiencia) y los posibles factores clínicos que puedan haber influido en el mismo. El carácter multicéntrico del estudio permitirá la acumulación de una muestra más amplia y una mejor evaluación de estos aspectos.

PLAN DE TRABAJO

1. Confección de la base de datos principal y sus réplicas.
2. Distribución de las réplicas entre los centros participantes.
3. Introducción de la información en cada centro participante.
- 4- Recogida de las diferentes bases de datos e incorporación de la información a la base principal.
- 5- Análisis de la información.
6. Exposición de los resultados en la Reunión anual del Grupo de Trabajo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Medicina Interna.
7. Publicación de los mismos en una revista especializada.

NORMAS DE PUBLICACION DEL TRABAJO

El investigador principal y/o el hospital, se obligan a no utilizar ni transmitir a terceros, ni a divulgar y/o publicar los resultados obtenidos en este estudio sin el consentimiento previo y por escrito del promotor.

En cualquier caso, deberán respetarse las siguientes condiciones:

- a) Los resultados del presente estudio no podrán ser publicados hasta la finalización del ensayo o anteriormente, si se acuerda por ambas partes.
- b) El promotor no citará el nombre de los investigadores sin su autorización, excepto en el caso de referencias a trabajos ya publicados.
- c) El promotor permitirá la publicación de los datos obtenidos en este estudio a revistas de reconocido prestigio científico y su divulgación en seminarios y conferencias dentro del ámbito profesional médico, siempre que se respete lo establecido en el párrafo a) y que se permita la revisión del borrador definitivo del artículo por el promotor en un plazo mínimo de treinta días.

En los trabajos derivados de este proyecto se deberán observar las siguientes indicaciones:

- a) En todos los trabajos se hará constar el nombre de los centros participantes, y figurarán como autores los participantes en el diseño, seguimiento, análisis de los resultados y redacción del trabajo.
- b) Los responsables del proyecto serán también los encargados de comunicar los resultados a las reuniones de los diferentes grupos de trabajo y congresos científicos, así como proceder a la redacción de los trabajos derivados del protocolo. En dicho cometido los responsables del protocolo contarán, si lo estiman necesario, con la ayuda en la redacción de los trabajos.
- c) La redacción definitiva del texto del artículo podrá ser sometida a juicio y visto bueno de algún otro miembro del grupo con reconocida experiencia, para que con sus sugerencias y modificaciones mejore la calidad del trabajo. Esta persona podrá figurar como coautor a criterio de los responsables del protocolo. En caso de que no figurara como coautor se deberá mencionar en el apartado de agradecimientos.
- d) Se determinará un máximo de autores por centro participante en el estudio para su inclusión en el encabezamiento del artículo. Esta selección por razón de casos incluidos se hará de acuerdo al criterio de casos aportados al estudio (siempre y cuando sean evaluables y seguidos hasta la última actualización) y de acuerdo a la norma siguiente:

-Protocolos en los que se hayan reclutado menos de doscientos pacientes: cada centro tendrá derecho a un autor por cada 5% de pacientes incluidos del total de reclutados para el estudio. En cualquier caso habrá un límite máximo de quince autores para la publicación. Esta restricción se aplicará también a las publicaciones a congresos.

-Protocolos en los que se hayan incluido doscientos enfermos o más. Todo centro que haya incluido diez casos tendrá derecho a un autor. Por cada quince casos

adicionales se tendrá derecho a otro autor. En cualquier caso habrá un límite máximo de veinticinco autores para la publicación. Esta restricción se aplicará también en las comunicaciones a congresos.

e) Si existiera alguna limitación de autores por parte de la organización del congreso o de la revista, el número se reducirá a partir de los últimos que tienen derecho a firmar como tales. En caso de discrepancias prevalecerá el criterio de los responsables del protocolo.

f) En un apéndice constarán todas las instituciones, así como las personas que hayan participado en el protocolo.

BIBLIOGRAFIA

(1) Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281:249-254.

(2) Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr* 2004;144:S35-43.

(3) Hagemans ML, Winkel CLPF, Van Doorn PA, Hop WJC, Loonen MCB, Reuser AJJ, Van der Ploeg AT. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005;128:671-7.

(4) Wolfgang Muller-Felber, Rita Horvath, Klaus Gempel, Teodor Podskarbi, Yoon Shin, Dieter Pongratz, Maggie C. Walter, Martina Baethmann, Beate Schlotter-Weigel, Hanns Lochmuller, Benedikt Schoser. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscular Disorders* 2007;17:698-706.

(5) Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, Crowley JF, Downs S, Howell RR, Kravitz RM, Mackey J, Marsden D, Martins AM, Millington DS, Nicolino M, O'Grady G, Patterson MC, Rapaport DM, Slonin A, Spencer CT, Tiff CJ, Watson MS. Pompe disease: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006;8:267-88.

(6) Li Y, Scott CR, Chamoles NA, Ghavami A, Pinto BM, Turecek F, Gelb MH. Direct multiplex assay of lysosomal enzymes in dried blood spots for newborn screening. *Clin Chem* 2004;50:1785-96.

(7) Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati MA, Gasperini S, Morandi L, Musumeci O, Parenti G, Ravaglia S, Seidita F, Toscano A, Vianello A. Management and treatment of glycogenosis type II. *Neurology* 2008;71 (Suppl 2):S12-S36.

(8) Ans T. Van der Ploeg et al. A randomized study of alglucosidasa alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1396-1406.

ANEXO 1

INSTRUCCIONES PARA EL DIAGNÓSTICO DE POMPE (DBS)

- Rellenar los campos de la tarjeta con los datos del paciente, fecha de extracción... Escribir la palabra **POMPE/MEDICINA INTERNA** bien visible en la tarjeta.

Formulario de diagnóstico de Pompe (DBS) con los siguientes campos:

- Initials and Family Name¹
- Date of Birth² Sex³ Date of Collection⁴
- Gender: M F
- Patient Identification Number⁵
- Requesting Physician⁶
- Hospital Name⁷
- Contact Details⁸
- Telephone
- E-mail
- Country⁹
- Test Requested¹⁰: Fabry Disease Pompe Disease Gaucher Disease MPS II
- Bottom Code: 090001
- Bottom Code: Diagnostic Laboratory¹¹

- Cerciórese de que la sangre rellena todo el círculo. Cuando de la vuelta a la tarjeta, la sangre debe haber empapado el reverso (puede emplear sangre venosa o capilar, con o sin heparina, **PERO NUNCA CON EDTA**).



- Dejar secar la muestra a temperatura ambiente durante 4 horas.
- Puede enviarla en el sobre prefranqueado que se le facilita.
- **IMPORTANTE:** En caso de no ser enviadas inmediatamente, se pueden conservar en nevera pero nunca se deben congelar puesto que la actividad enzimática se vería afectada.

Laboratorio de Metabolopatías

Unidad de Detección Precoz Neonatal y Errores Congénitos del Metabolismo

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago

Choupana s/n

15706 Santiago de Compostela

+34 981 95 01 00 / +34 981 95 01 01 met.chus@sergas.es

ANEXO 2

U Departamento de Pediatría
 .Facultade de Medicina e Odontoloxía

Unidade de Diagnóstico e Tratamento dos ECM
 Servizo de Neonatoloxía
 Área Asistencial Integrada de Pediatría
 Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS)

SERVIZO
 GALEGO
 de SAUDE

SOLICITUD DE SERVICIOS DE DIAGNOSTICO

Para:	Laboratorio de Metabopatías Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Errores Congenitos del Metabolismo Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS) Choupana, s/n 15706 Santiago de Compostela
Tel/Fax	+34 98195 01 00 / +34 981 95 01 01
E-mail:	met.chus@sergas.es

Nombre del médico solicitante:	
Servicio:	
Hospital:	
Dirección:	
Proyecto	POMPE/MEDICINA INTERNA
Código Postal:	Localidad
Teléfono:	Fax
e-mail:	

Por favor, asegúrese de completar los datos sobre cada sujeto (solo familias):					
Iniciales o identificación del sujeto	Sexo (V,M)	Fecha de Nacimiento	Fecha de toma de muestra	Prueba solicitada	Tipo de muestra..

Sospecha clínica del caso **Índice:**

Datos más importantes de la anamnesis e historia clínica del caso **índice**. Escriba o adjunte cualquier información que considere de interés y/o que puedan interferir los ensayos (seguimiento de tratamiento, tiempos seriados antes y después de infusión, en un ciclo o varios, medicación, etc.):

Prueba solicitada **alfa-glucosidasa (Pompe)**

• Prueba solicitada: glicosaminoglicanos en orina (MPS), alfa-iduronidasa (MPS 1), alfa-galactosidasa (Fabry), beta-glucosidasa (Gaucher), quitotriosidasa (Gaucher, Niemann-Pick), alfa-glucosidasa (Pompe), beta-galactosidasa (Gangliosidosis GM1), otras.

* tipo de muestra: sangre u orina impregnada en papel de análisis.

Fecha y firma:

ANEXO 3

Ficha de recogida de datos.

Código de paciente:

Nombre y apellidos:

Hospital de procedencia:

Sexo:

Fecha de nacimiento:

Fecha de entrada en el estudio:

Tipo de clínica:

- Afectación de cinturas musculares: disminución balance muscular (Sí/No), mialgias (Sí/No), contracciones involuntarias (Sí/No).
- Afectación respiratoria (Sí/No).
- HiperCPKemia asintomática (Sí/No).

CPK:

Actividad de la maltasa ácida (%):

Confirmación Enfermedad de Pompe

(Sí/No): Mutación genética:

Diagnóstico:

ANEXO 4

DETECCIÓN DE ENFERMEDAD DE POMPE EN PACIENTES ADULTOS CON MIOPATÍA DE ORIGEN NO ACLARADO O HIPERCPKEMIA ASINTOMÁTICA

Investigadores principales:

Dres. Jordi Pérez López¹, Albert Selva O'Callaghan¹, i Josep Maria Grau Llunyent²

Servicio de Medicina Interna

¹Hospital General Universitario Vall d'Hebron (Barcelona)

²Hospital Clínic de Barcelona

Objetivos:

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es detectar la enfermedad de Pompe, una enfermedad metabólica rara y poco conocida, en pacientes con miopatía de origen no aclarado o con niveles elevados de creatinfosfoquinasa en sangre.

Beneficios:

La participación en este estudio puede aportar el diagnóstico a su sintomatología actual. En caso de ser la prueba negativa, usted está contribuyendo a un mayor conocimiento de las enfermedades con afectación muscular.

Procedimientos del estudio:

Si decide participar, se le realizará una extracción de sangre, en la que se determinará la actividad enzimática de la maltasa ácida.

Molestias y posibles riesgos:

La derivadas de la punción para la extracción de sangre.

Protección de datos personales:

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por los investigadores principales, o por una institución designada por ella. El acceso a dicha información quedará restringido a los investigadores de este estudio designados al efecto, o a colaboradores autorizados que estarán obligados a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con los investigadores responsables, mediante el Tel. **932746882** .

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

ANEXO 5

Título del estudio: DETECCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE POMPE EN PACIENTES ADULTOS CON MIOPATÍA DE ORIGEN NO ACLARADO O HIPERCPKEMIA ASINTOMÁTICA.

Yo (nombre y apellidos mayor de edad,
(fecha de nacimiento) con DNI..... vecino/a de
C/..... N° CP..... Tel.

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con Dr/a.

Comprendo que mi participación es voluntaria y he sido informado/a de que mi identidad no será conocida sin mi consentimiento.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Autorizo al Dr/a. y/o a sus colaboradores a realizar los estudios bioquímico y/o genético de esta enfermedad.

Fecha y firma del participante

Fecha y firma del Facultativo

ANEXO 6

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIO GENÉTICO

D./Dña..... mayor de edad, (fecha de nacimiento:) con D.N.I..... , vecino/a de calle nº , teléfono.....

1. Autorizo al Dr/a. y/o a sus colaboradores a realizar el estudio genético de mi enfermedad.
2. Entiendo que mi familia y yo seremos entrevistados para obtener información genealógica y clínica durante el tiempo oportuno.
3. Los resultados de este estudio ayudarán a comprender por qué se produce esta enfermedad y a mejorar su tratamiento.
4. He sido informado/a de que mi identidad o la de mis familiares no será conocida sin mi o su consentimiento.
5. Tras esta información se me practicará una extracción de 10 ml de sangre venosa a mí y a todos los miembros de mi familia que deseen ser estudiados genéticamente y que hayan firmado este consentimiento.
6. Sé que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.

Si la persona participante es un menor de edad o está incapacitada para firmar, deberá firmar un responsable legal (generalmente uno de los padres).

El paciente es: menor de edad está incapacitado para firmar. Persona que autoriza (familiar o tutor legal), D./Dña
D.N.I..... , en calidad de

, a.....dede

Firma Paciente

Firma Facultativo

.....

.....

El día he decidido revocar el consentimiento para la realización del procedimiento referido en este documento.

Firma Paciente

Firma Facultativo