

11235



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**“ENSAYO CLÍNICO PROSPECTIVO PARA EVALUAR EL USO
PROFILÁCTICO DE HIERRO Y ÁCIDO FÓLICO, EN LA
FRECUENCIA DE HEMATOTOXICIDAD EN SUJETOS CON
CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS TRATADOS
CON GEMCITABINE Y CARBOPLATINO”**

TÉSIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DR. CARLOS ALBERTO RONQUILLO CARREÓN



TUTOR: DR. JUAN ALEJANDRO SILVA

MEXICO, D.F. 2005.

m341550



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

**ENSAYO CLINICO PROSPECTIVO PARA EVALUAR EL USO
PROFILÁCTICO DE HIERRO Y ÁCIDO FÓLICO, EN LA
FRECUENCIA DE HEMATOTOXICIDAD EN SUJETOS CON
CANCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS TRATADOS
CON GEMCITABINE Y CARBOPLATINO.**

DR. CARLOS ALBERTO RONQUILLO CARREON

Residente de Oncología Médica

DR. JUAN ALEJANDRO SILVA

Jefe del Servicio de Oncología Médica

DR. MARIO AQUILINO PEREZ

Médico Adscrito del Servicio de Oncología Médica

DRA. MYRYAM SILVA URIBE

Médico Adscrito del Servicio de Oncología Médica

DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA

Médico Adscrito de la Unidad de Inv. Med. en Enf. Oncológicas

**DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA,
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

Domicilio del investigador principal:

Esperanza 773 Depto 303
Narvarte, Benito Juárez 03020
México DF.
(55) 5639-9675
carlos@ronquillo.net

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a publicar en formato electrónico e impresión el
contenido de mi trabajo intelectual.

NOMBRE: Carlos Alberto

Ronquillo Carreon

FECHA: 02-MARZO-2005

FIRMA: [Firma]



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MEDICAS
COORDINACION DE UNIDADES MEDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

DR. SERAFIN DELGADO GALLARDO
DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

DR. JUAN ALEJANDRO SILVA
ASESOR DE TESIS, JEFE DEL SERVICIO
DE ONCOLOGIA MÉDICA Y MAESTRO
TITULAR DE LA ESPECIALIDAD.
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

DR. CARLOS ALBERTO RONQUILLO CARREÓN
INVESTIGADOR PRINCIPAL
ONCOLOGIA MÉDICA.
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

**CON CARÍÑO Y RESPETO DEDICO ESTE TRABAJO EN
MEMORIA DE MI PADRE.**

**AGRADEZCO A DIOS, A MI ESPOSA, MI MADRE Y MIS
HERMANOS POR TODO LO QUE HICIERON POR MI, PARA
QUE PUDIERA CONCLUIR MI ESPECIALIDAD.**

ÍNDICE

SUMARIO.....	1
INTRODUCCION.....	2
OBJETIVO DEL ESTUDIO.....	7
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	7
HIPOTESIS.....	8
PLAN EXPERIMENTAL.....	9
ELEGIBILIDAD DE SUJETOS.....	9
CRITERIOS DE INCLUSION.....	10
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	10
INCLUSION DE SUJETOS.....	12
PROCEDIMIENTOS DEL TRATAMIENTO.....	12
PROCEDIMIENTOS DE LA EVALUACION DEL ESTUDIO.....	14
RETIRO DE SUJETOS.....	16
REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS.....	17
VARIABLES EN ESTUDIO.....	19
PUNTOS DE MEDICION PRIMARIO.....	19
PUNTOS DE MEDICION SECUNDARIOS.....	19
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	19
ANALISIS ESTADISTICO.....	20
RESULTADOS.....	22
CONCLUSIONES.....	24
BIBLIOGRAFIA.....	26
ANEXOS.....	29

SUMARIO.

Ensayo clínico prospectivo para evaluar el uso profiláctico de Hierro y Ácido Fólico, en la frecuencia de hematotoxicidad en sujetos con Cáncer Pulmonar de Células No Pequeñas tratados con Gemcitabine y Carboplatino.

Ronquillo C, Silva A, Perez M, Silva M, et al. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México.

La hematotoxicidad manifestada por Anemia es frecuente en los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas, y tratadas con quimioterapia basada en platino. El presente estudio tiene como objetivo el evaluar el uso profiláctico de hierro y ácido fólico en la frecuencia de presentación de la anemia, y la disminución de requerimientos de transfusión sanguínea.

Fueron evaluados 30 pacientes, en un estudio piloto, fase 2, prospectivo, abierto, dividiéndose en 2 grupos, uno como control y el otro recibiendo la profilaxis de 15 individuos cada uno. Ambos grupos fueron similares en cuanto a sus valores basales de hemoglobina, edad, sexo, escala de desempeño físico (Ecog) y el porcentaje de pacientes con historia de tabaquismo ($p > 0.05$). Todos recibieron Carboplatino 5 AUC (día 1) y Gemcitabine 1g/m² (días 1 y 8). El grupo con profilaxis, recibió 200mg de Sulfato Ferroso c/12h y Ácido Fólico 5 mg. c/24h, cada 21 día durante 3 ciclos de tratamiento.

Se evaluaron los niveles de hemoglobina durante 3 ciclos de tratamiento, y calificados como niveles aceptables para continuar tratamiento o clínicamente significativos (< 10 g/dl Hb) para diferir tratamiento o hemotransfusión.

Al comparar estos resultados en ambos grupos, se observó que en el grupo con profilaxis, no se presentó ningún valor < 10 g/dl Hb; por el contrario en el grupo control, hubo en el 11% de las biometrías, valores < 10 g/dl Hb ($p = 0.0277$). En el grupo con profilaxis no hubo necesidad de aplicar hemotransfusiones, mientras que en el grupo control, fueron necesarias en 7 ocasiones ($p < 0.01$). No hubo diferencia entre los valores de plaquetas y neutrófilos en ambos grupos.

No hubo eventos adversos serios en ninguno de los grupos.

El esquema de quimioterapia empleado es seguro (Carboplatino/Gemcitabine), es posible prevenir los eventos de anemia con un aporte suplementario con Hierro y Ácido Fólico en la dieta.

INTRODUCCIÓN

Antecedentes y fundamento.

En Norteamérica, el cáncer pulmonar es la primera causa de muerte relacionada a cáncer.

Se estima existen alrededor de 180,000 nuevos casos al año en los Estados Unidos de América, y cerca de 160,000 muertes anuales debido a esta enfermedad.¹

El cáncer pulmonar se puede desarrollar de varias líneas celulares. Las dos más grandes divisiones son de células pequeñas y células no pequeñas.

El cáncer pulmonar de células No Pequeñas, ocupa aproximadamente el 80% de las neoplasias pulmonares, siendo las tres histologías más frecuentes Adenocarcinoma, Carcinoma de células escamosas y Carcinoma de Células Grandes.²

Gemcitabine ha sido aprobado por la FDA para emplearse como primera línea de tratamiento contra el Cáncer pulmonar de células no pequeñas, en combinación con platino. Se ha observado que al agregarse a un régimen basado en platino, incrementa la sobrevida a un año, en forma superior que otros regimenes de quimioterapia, además que incrementa la respuesta global y la calidad de vida.³

En el estudio ECOG 1594, se compararon 3 regimenes de quimioterapia basados en platino mas un agente quimioterapeutico de nueva generación. Los tres fármacos de nueva generación empleadas fueron paclitaxel, docetaxel y gemcitabine.¹

En el análisis de 1,163 pacientes, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de respuesta global, sobrevida media y en la tasa de sobrevida a un año, sin embargo el brazo que incluía Gemcitabine se asocio a un incremento en el periodo libre de enfermedad, estadísticamente significativo vs. el brazo que incluía paclitaxel (que fue el brazo control), el cual fue de 4.5 vs. 3.5 meses ($p=0.002$). Sin embargo el brazo que incluyó gemcitabine mostró mayor grado de trombocitopenia, anemia y toxicidad renal.⁴

Mielosupresión fue el mayor efecto adverso de la terapia con Gemcitabine, en su mayoría grados 3 de anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia, que van del 4 al 19% de los casos, y con una toxicidad grado 4 de 1 al 6%.³

Solo el 1% de los pacientes tuvieron que abandonar la terapia con gemcitabine.

El 19% de los pacientes requirieron durante el tratamiento transfusiones sanguíneas.

El desarrollo de anemia como consecuencia del cáncer y de su tratamiento es uno de los eventos mas frecuentes del paciente oncológico.⁵

La anemia en este tipo de pacientes es multifactorial y de difícil manejo, incluyendo la anemia relacionada al problema crónico en el paciente, como también la infiltración directa a la medula ósea, especialmente en neoplasias hematológicas y en algunos tumores sólidos. Además hay otros eventos secundarios, como la perdida de sangre, deficiencias nutricionales y estados hemolíticos.⁶

La prevalencia del fenómeno anémico es alta, sin embargo habitualmente es sub-evaluado y sub-tratado.⁷

Los síntomas clínicos de la anemia en pacientes con cáncer varían y es dependiente de la edad del paciente, de los padecimientos comórbidos y del tratamiento empleado.⁸

Los síntomas asociados con anemia pueden contribuir sustancialmente a la fatiga que afecta a los pacientes con cáncer y deteriorar su calidad de vida. En un estudio clínico (Kart et al 1999) se demostró que la fatiga fue el síntoma más frecuente incluso que la náusea, vómito, dolor y depresión, en pacientes con cáncer.⁹

En los estudios clínicos de Glaspy, Demetri y Gabrilove, muestran que los pacientes que tienen problemas de anemia incluso subclínica, tienen disminución de su energía, limitación para realizar sus actividades cotidianas y una disminución de la calidad de vida.¹⁰

Habitualmente se ha puesto como límite para decidir una hemotransfusión, niveles por debajo de 8 o 10 mg/dl, sin embargo en estos estudios, se ha demostrado que rangos por debajo de 10 a 12 mg/dl ya tienen un impacto en la calidad de vida.¹¹

Por lo anterior, la meta deberá ser el buscar que los pacientes con cáncer, conserven niveles superiores a 12 mg/dl.¹²

Antes del advenimiento de la eritropoyetina recombinada, el problema de la anemia no tenía tanto impacto y se reservaba la hemotransfusión, hasta que la anemia tenía un impacto clínico evidente en el paciente, sin embargo los altos costos de estas moléculas, han hecho que en países subdesarrollados, no se empleen en forma cotidiana.^{13,14,15,16,17,18}

Además, hoy en día, en algunos países la disponibilidad paquetes globulares es limitada, tanto por los controles de que existen para garantizar la seguridad de unidades libres de agentes infecciosos conocidos, como también la falta de cultura a la donación altruista. Y un factor aunque secundario no menos importante, el costo que significa el obtener una unidad de sangre considerada como segura, que incluye examen médico, estudios de laboratorio y almacenaje el cual es alto.¹⁹

Es pues válido en nuestro medio, donde la mayoría de los pacientes con cáncer son atendidos en instituciones de salud pública el buscar alternativas en la prevención de estados anémicos en pacientes con cáncer y que están recibiendo quimioterapia antineoplásica.²⁰

La anemia en el paciente oncológico que esta recibiendo quimioterapia es multifactorial, por una parte pérdidas directas sanguíneas, ya sea por sangrados activos, o por un sangrado crónico. Por daño directo a las células madres de la médula ósea, por alteraciones en el transporte y reciclaje de eritrocitos viejos, como por una reducción en la secreción o actividad de la eritropoyetina, como también en la existencia de una barrera o un defecto en el movimiento del Fe de depósito en las células del sistema fagocítico mononuclear hacia el

plasma; esto en forma conjunta generan una falla en los mecanismos compensadores habituales ante la anemia.²¹

Un déficit de Ácido Fólico, también puede ser causa de anemia. Pacientes con un aporte inadecuado, una absorción inadecuada, una utilización inadecuada (cuando se emplean antimetabolitos como el metotrexate), aumento en los requerimientos o aumento en la excreción de folatos, desarrollan anemia carencial, inicialmente hipocrómica y microcítica y posteriormente megaloblástica.^{23,23}

La hipótesis clínica de este estudio, es que con la administración oral de derivados de hierro (sulfato o fumarato ferroso) y ácido fólico, en forma profiláctica, en pacientes que están recibiendo quimioterapia con Gemcitabine y Carboplatino (que se han asociado hasta en un 20% de hematotoxicidad por anemia), es posible prevenir el desarrollo de anemia, o al menos lograr un menor grado de hematotoxicidad. Esto además se vería reflejado en una disminución de la necesidad de hemotransfusiones.

Además se examinarán otros factores que pudieran influir en la génesis de Anemia en los pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica con Gemcitabine/Carboplatino.²⁴

El estudio es factible, ya que no representa un alto costo adicional al esquema de tratamiento. No se ha reportado ninguna interacción entre ácido fólico, sulfato ferroso, gemcitabine o carboplatino.

No significa la administración de sustancias diferentes de las que forman parte de la dieta, con la diferencia de que se administran en mayor cantidad de las ordinarias.

El ácido fólico y fumarato ferroso, son medicamentos ampliamente conocidos, forman parte de los fármacos autorizados internacionalmente para el tratamiento de la anemia, y su dosificación ya es ampliamente conocida.

Objetivo del estudio:

El objetivo primario de este estudio es evaluar la eficacia de agregar Ácido Fólico y Derivados del Hierro (Sulfato Ferroso o Fumarato Ferroso) en forma profiláctica para disminuir la hematotoxicidad en pacientes que reciben un esquema de tratamiento con quimioterapia con Gemcitabine y Carboplatino y que padecen cáncer pulmonar de células no pequeñas.

Diseño del estudio.

Este es un ensayo clínico fase II diseñado para evaluar el uso profiláctico de ácido fólico y un derivado del hierro (sulfato o fumarato ferroso) para reducir la incidencia de anemia o reducir su grado, en sujetos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, bajo tratamiento con Gemcitabine y Carboplatino hasta por 3 ciclos.

Se comparará el resultado con un grupo control, que incluya en una relación 1:1 al grupo en estudio, pacientes en igual de características clínicas, pero que no recibieron la profilaxis con hematínicos (Ac. Fólico y derivados del hierro). Dicho grupo será histórico y será integrado por pacientes que en forma retrospectiva o simultánea recibieron el mismo régimen de quimioterapia, y comparten el ser portadores de Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas. Los que integran este grupo, deberán de ser sujetos que por lo menos hayan concluido su último ciclo de tratamiento en un periodo no mayor a 12 meses, pacientes que recibieron su tratamiento en la misma institución y que antes del inicio de su tratamiento, hubiesen cumplido con los requisitos de inclusión del estudio.

El grupo en estudio, serán los pacientes que recibirán la profilaxis con hematínicos, y que lo recibirán en forma prospectiva en forma abierta.

La comparación primaria de tratamientos se basará en el nivel de anemia (en base al nivel de hemoglobina) que los pacientes presentaron por ciclo, en una escala de 0-5 según los criterios del NCI para hematotoxicidad. En una segunda comparación se evaluará los requerimientos de paquetes de transfusión sanguínea de hematíes.

HIPÓTESIS.

La hipótesis estadística primaria, es que el porcentaje de sujetos que presenten anemia será menor en el grupo de sujetos que recibieron la profilaxis con hematinicos (Ácido fólico y el derivado del hierro), que en el grupo histórico control de pacientes que no lo recibieron, todos pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas, y que reciben quimioterapia con Gemcitabine y Carboplatino.

La hipótesis estadística secundaria, es que el numero de paquetes globulares que se hemotransfundirán será menor en el grupo de sujetos que recibieron la profilaxis con hematinicos, que en el grupo histórico de control de pacientes que no lo recibieron.

La hipótesis nula, es que no habrá diferencia, entre el grupo control y el grupo en estudio que recibió profilaxis con hematinicos, por lo que el factor carencial no tendría un papel fundamental en el desarrollo de anemia en pacientes con cáncer pulmonar que están recibiendo quimioterapia con Gemcitabine/Carboplatino.

PLAN EXPERIMENTAL.

Este es un ensayo clínico, fase 2, abierto, diseñado para evaluar el uso profiláctico de ácido fólico y derivados del hierro, para reducir la incidencia de anemia en sujetos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, que cumplan con los criterios de inclusión y comparados con un grupo histórico que haya recibido el mismo régimen de quimioterapia.

Secundariamente se tratarán de identificar otros factores que intervienen en la génesis de la anemia de pacientes que reciben quimioterapia con Gemcitabine/Carboplatino.

El estudio se realizará en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en la ciudad de México. Se espera obtener un seguimiento durante la administración de los primeros 3 ciclos de tratamiento.

La duración del estudio se espera sea aproximadamente de 5 meses desde la aprobación del mismo por el comité de ética. Se planea que la duración del estudio para cada sujeto sea de alrededor de 3 meses (desde la firma del consentimiento hasta la visita de fin de estudio), con un periodo de enrolamiento de 6 meses.

Elegibilidad de los sujetos.

Al investigador, se le enviarán a la consulta externa, todos los potenciales candidatos a participar en el estudio.

Se deberán de cumplir todos los criterios de inclusión y exclusión antes de que un sujeto participe en el estudio clínico.

Criterios de Inclusión.

- Candidato a recibir quimioterapia con Gemcitabine a 1,000mg/m² los días 1 y 8 cada 3 semanas y Carboplatino a una AUC de 5.
- Nunca haber recibido quimioterapia con Gemcitabine o Carboplatino.
- Diagnostico de Cáncer Pulmonar de Células No Pequeñas, confirmado por reporte de patología, en etapa clínica IIIb o IV, o recurrente.
- Estatus de desempeño ECOG <2
- 18 años de edad o mayor
- Hombres o mujeres
- Conteo absoluto de Neutrófilos superior o igual a $1.5 \times 10^9/L$
- Conteo planetario superior o igual a $100 \times 10^9/L$
- El sujeto haber otorgado por escrito su consentimiento informado para participar en el estudio clínico.

Criterios de Exclusión.

- Trasplante previo de médula ósea o de células madre.
- Metástasis cerebral clínicamente sintomática o tratada con esteroides (podrán participar aquellos pacientes que ya recibieron radioterapia paliativa y tengan un buen estatus de desempeño con Ecog 0-1).
- Cualquier condición mieloides premaligna o cualquier malignidad con características mieloides (por ejemplo, síndromes mielodisplásicos, leucemias mielógenas agudas o crónicas).
- Pacientes con historia de Anemia Clínica No Aguda y que haya requerido de algún tratamiento médico o trasfusional.
- Antecedentes de malignidad que no sea cáncer de pulmón, con excepción de carcinoma células basal o celular escamoso de piel tratado y curado, carcinoma cervical in situ u otra malignidad quirúrgicamente curada.
- Infección activa documentada al momento del inicio del tratamiento.
- Prueba positiva documentada para infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

- Hemoglobina <10g/dl. al momento de la inclusión al estudio.
- AST y/O ALT > 1.5 el límite superior normal concomitante con fosfatasa alcalina >2.5 veces el límite superior normal, que reflejaría una falla hepática.
- Bilirrubina > al límite superior normal de acuerdo con el estándar institucional.
- Función renal inadecuada (creatinina > 1.5 al límite superior normal) que reflejaría una neuropatía asociada.
- Tratamiento previo con Gemcitabine simultaneo con Carboplatino a las dosis empleadas en el actual estudio, definido como un esquema terminado y/o que fracasó.
- Quimioterapia en las 3 primeras semanas previas a la quimioterapia del estudio planeada.
- Tratamiento previo con radiación en las 4 semanas anteriores a la quimioterapia del estudio planeada, con la excepción de radiación focal para metástasis ósea.
- Estar recibiendo eritropoyetina o algún factor estimulante hematopoyético.
- Estar participando actualmente en algún otro estudio con medicamentos en investigación clínica o que hayan al menos transcurrido 30 días desde que termino dicho estudio o la recepción del medicamento.
- Embarazo o lactancia para mujeres en edad fértil.
- No uso de un método anticonceptivo adecuado.
- Hipersensibilidad conocida a alguno de los fármacos empleados en el estudio.
- Participación previa en este estudio.
- Incapacidad o no deseo de cumplir con los procedimientos del estudio clínico.

Inclusión de Sujetos.

Antes de que un sujeto ingrese al estudio, es necesario se cuente con el consentimiento informado del paciente, deberá estar firmado y fechado.

Se le asignara conforme fueron registrados los pacientes un número consecutivo para su identificación.

Para cada paciente se abrirá una carpeta, la cual estará la información necesaria para el estudio, y que se tomaran directamente del expediente clínico.

Procedimientos del tratamiento.

Cada sujeto recibirá un esquema de quimioterapia del estudio que consiste de una infusión IV de Gemcitabine a $1000\text{mg}/\text{m}^2$. Dicha dosis deberán de estar dentro de un rango $\pm 10\%$ debido al redondeo necesario para indicar la preparación de la quimioterapia. Recibirá esta dosis en el día 1 y 8 cada 3 semanas. La dosis se calculara de acuerdo al área de superficie corporal real del paciente. En los casos en los que el área de superficie corporal no sea la apropiada por un sobrepeso mayor del 20% del peso ideal, se podrá emplear el área de superficie ideal. Un profesional en el cuidado de la salud administrará la quimioterapia del estudio bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

Además, cada paciente recibirá Carboplatino, a una dosis de 5 AUC (de no contar con la tasa de depuración de creatinina calculada por orina de 24h, esta podrá obtenerse según la formula de Cockcroft, N [Nephron 1976;13:31-41]), o por medio de un cálculo de filtración glomerular por medicina nuclear.

A partir del día 1, los pacientes recibirán un suplemento de Sulfato ferroso, 1 tableta de 200 mg cada 12 horas en ayuno, durante el periodo del estudio y Ácido Fólico 1 tableta de 5mg al día durante el periodo del estudio.

La dosis se repetirá de los días 22 al 25, y corresponderá al 1er día del siguiente ciclo, siempre y cuando el CAN sea $>1.5 \times 10^9/\text{L}$ y la cuenta plaquetaria $>100 \times 10^9/\text{L}$. En caso

de Hb <10 g/dl, a criterio del médico evaluador, se podrán hemotransfundir tantos paquetes globulares se considere necesario para corregir dicha alteración sanguínea.

La dosis de quimioterapia del estudio debe retrasarse no más de 2 semanas hasta que se hayan documentado estos niveles. Una vez que se hayan recuperado estos niveles, se puede reanudar el tratamiento a la dosis completa administrada en el ciclo anterior.

Si el investigador considera necesario reducir la dosis de la quimioterapia del estudio, esta deberá reducirse 10% en cada ciclo. Esta reducción estará permitido siempre y cuando se presente una toxicidad no hematológica Grado IV (que no sea alopecia), como neurotoxicidad periférica, nefrotoxicidad, toxicidad cardíaca o reacción alérgica, y de ser hematológica a juicio del investigador si es grado III o IV.

En el caso de que el CAN de un sujeto no regrese a los niveles clínicamente aceptables para reanudar el tratamiento en los ciclos subsecuentes o que ya se haya reducido una vez la dosis de quimioterapia del estudio de este sujeto, el investigador podrá retirar al paciente del estudio.

Si se redujo la dosis de un sujeto, el médico decidirá si en el siguiente ciclo se puede volver a incrementar la dosis a la dosis completa.

Durante el estudio, el investigador podrá prescribir medicamentos o tratamientos concomitantes que se consideren necesario a para proporcionar un cuidado de soporte adecuado, con excepción de los mencionados como contraindicados mas adelante.

Durante el estudio no se deberán administrar los siguientes productos:

Cualquier otro agente en investigación.

Cualquier factor de crecimiento hematopoyético en ciclos mientras el sujeto esté recibiendo la profilaxis tales como darbepoetina y eritropoyetina para el tratamiento de anemia o tratamiento con filgrastim o molgamustrim con fines profilácticos.

Corticoesteroides (que no sean esteroides tópicos, como parte de la premedicación para la quimioterapia, o para el tratamiento de un evento adverso, o inhalados para el tratamiento del EPOC y/o Asma).

Si un sujeto presenta un evento adverso que requiera hospitalización o tratamiento, dicho evento deberá documentarse e incluirse la medicación empleada.

Si es necesaria la hemotransfusión, será necesario su reporte, y justificar su empleo.

Procedimientos de la evaluación del estudio.

El punto primario de evaluación será el valor de la hemoglobina al día 20 post-tratamiento.

El laboratorio del Hospital de Oncología del CMN analizará las muestras de sangre.

Antes del inicio del tratamiento será exigible contar con una biometría hemática completa con no mas de 2 semanas de antigüedad, como también una química sanguínea y pruebas de función hepática con no mas de 1 mes de antigüedad.

Se evaluará al paciente a no mas de 15 días antes de la administración de la quimioterapia del estudio:

- Historia médica básica
- Estatus de desempeño ECOG
- Examen físico y signos vitales.
- Contar con el reporte histopatológico que confirme un Cáncer Pulmonar de Células no pequeñas.
- Altura y peso corporal (cálculo del ASC)
- Tasa de depuración de creatinina (Ya sea por calculo con muestra en orina de 24 horas de recolección o bien por calculo matemático por la formula de Cockroft [Nephron 1976;13:31-41], o un cálculo de la tasa de filtración glomerular, por estudios de medicina nuclear.

Los procedimientos que son parte del cuidado de rutina o de administración del fármaco no se consideran procedimientos específicos del estudio.

Se realizarán las siguientes pruebas y/o recolectarán los datos que a continuación se mencionan en cada ciclo de la quimioterapia del estudio:

Administración de la quimioterapia (Gemcitabine + Carboplatino) en el día 1 de cada ciclo.

Administración de la quimioterapia (Gemcitabine) en el día 8 de cada ciclo.

Registro de eventos adversos y medicación concomitante

Se tomará una muestra con biometría hemática incluyendo leucocitos, cuenta plaquetaria, eritrocitos, hemoglobina y hematocrito; química sanguínea, antes de iniciar el siguiente ciclo de quimioterapia del estudio en cada ciclo (día 20) y al final del último ciclo en el estudio (hasta un total de 3 ciclos), y por lo menos cada 2 ciclos pruebas de función hepáticas y electrolitos séricos, para descartar cualquier tipo de toxicidad adjudicable a la quimioterapia.

En los casos de que el paciente pase a una fase de vigilancia o bien se cambie el régimen de quimioterapia a una segunda línea, se continuará revisando sus registros médicos para descartar eventos adversos de hasta por 15 días después de haber recibido su último ciclo de quimioterapia dentro del estudio clínico.

RETIRO DE SUJETOS.

De acuerdo con las regulaciones aplicables, un sujeto tiene derecho a retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier razón sin perjuicio de su cuidado médico futuro por parte del médico o de la institución.

Los sujetos pueden ser retirados del estudio si:

- El sujeto retira su consentimiento
- El investigador toma la decisión de retirar el sujeto
- Si se suspende la administración de Gemcitabine/Carboplatino, de acuerdo a las indicaciones de prescripción de alguno de ellos, o si se cambia a un tratamiento alternativo, o agente quimioterapéutico alternativo antes del ciclo 3 de tratamiento.
- La paciente se embaraza durante el estudio.
- Si el paciente incumple con las visitas médicas indicadas, o bien no se apega a las indicaciones médicas.

Se debe hacer todo lo necesario para realizar las pruebas y evaluaciones finales cuando un sujeto termine el último ciclo de quimioterapia del estudio, independientemente del estatus de tratamiento.

La suspensión del tratamiento con ácido fólico y/o derivado del hierro, no ocasiona de manera automática el retiro del sujeto del estudio. Se espera que los sujetos permanezcan en el estudio mientras continúen recibiendo la quimioterapia del estudio, independientemente de que sigan recibiendo el ácido fólico y/o del derivado de hierro.

La suspensión de la quimioterapia del estudio por un evento adverso deberá reportarse al comité de ética local si el caso lo ameritara. El sujeto debe ser seguido hasta que se resuelva el evento adverso o se considere que está estable.

Los sujetos con progresión de su enfermedad que requieran tratamiento alternativo serán retirados del estudio y se les tratará de acuerdo al criterio del médico.

No se reemplazarán los sujetos que se retiren o que sean retirados del estudio.

REPORTE DE AVENTOS ADVERSOS.

Un evento adverso es una nueva ocurrencia médica no deseable o cambio (empeoramiento) de una condición existente en un sujeto que se presenta durante el tratamiento con el producto en investigación, se considere o no estar relacionado con el producto en investigación. Por lo tanto, los eventos adversos son signos o síntomas que surgen durante el tratamiento.

Las hospitalizaciones electivas por condiciones existentes previas al tratamiento (por ejemplo, procedimientos cosméticos electivos), o las hospitalizaciones planeadas para el tratamiento de la enfermedad o quimioterapia del estudio no son eventos adversos. Los valores anormales de laboratorio no deberán reportarse como eventos adversos, sin embargo cualquier consecuencia clínica de la anomalía si se reportara como un evento adverso.

La neutropenia, la anemia y trombocitopenia no complicadas, severa o que amenazan la vida son toxicidades esperadas del esquema de quimioterapia y por lo tanto no deben registrarse como eventos adversos en el estudio, ya que los datos ya fueron registrados en la hoja de laboratorio de la forma de reporte de caso.

Las agencias reguladoras definen a un evento adverso serio como un evento que sugiere un daño significativo o efecto colateral, independientemente de la opinión del investigador. Esto incluye, pero no se limita a cualquier evento que:

- Sea fatal
- Amenace la vida (ponga al sujeto en riesgo inmediato de muerte)
- Requiera la hospitalización del sujeto o prolongación de la hospitalización existente.
- Provoque incapacidad persistente o significativa
- Sea una anomalía congénita, defecto de nacimiento.

Los eventos médicos importantes que no amenacen la vida, provoquen la muerte u hospitalización inmediata pero que puedan poner en peligro al sujeto o requieran intervención para evitar uno de los resultados antes mencionados, también pueden considerarse serios. Algunos ejemplos son broncoespasmo alérgico, convulsiones y discrasias sanguíneas.

Las condiciones que resulten de la progresión de la enfermedad se registrarán como evento adverso. Si un sujeto es hospitalizado por progresión de la enfermedad, la condición clínica se reportará como un evento adverso serio.

Todos los eventos adversos, serios o no, que ocasionen que un sujeto suspenda en forma permanente el tratamiento deberán de incluirse en la hoja de fin de estudio, que incluya los detalles del retiro.

Los casos de muerte que se presenten durante el estudio deberán de reportarse al comité local de ética, esto incluye los casos de muerte en el transcurso de los 20 días posteriores a la administración del último ciclo de aplicación del tratamiento del estudio.

Es decisión del investigador clínico si un evento adverso es lo suficientemente severo como para que un sujeto suspenda el tratamiento. Un sujeto también puede suspender voluntariamente el tratamiento si éste piensa que lo que está presentando es un evento adverso intolerable. En cualquiera de estos casos, se le proporcionará al sujeto el cuidado apropiado bajo supervisión médica hasta que desaparezcan los síntomas o la condición sea estable.

VARIABLES EN ESTUDIO.

Puntos de medición primario.

Se tomara como punto de medición primario si hubo una disminución clínicamente significativa en el valor de la hemoglobina al final del ciclo de quimioterapia. De ser menor a 10g/dl se considerará un valor Anormal. (Un valor menor a 10g/dl se considera una toxicidad hematológica mayor al grado II según el NCI y la OMS). De cada paciente se obtendrán 3 determinaciones

Puntos de medición secundarios.

Numero de hemotransfusiones requeridas.

Ajustes en la dosis de tratamiento.

Hospitalizaciones asociadas a un diagnostico de anemia.

Tamaño de la muestra.

Por tratarse de un ensayo clínico, se considerará como meta por conveniencia el reclutar 15 pacientes por grupo de tratamiento, pudiendo ampliarse hasta donde fuese posible durante el periodo del ensayo clínico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para analizar si hubo diferencia en los niveles de hemoglobina, se establecerá en cada una de las determinaciones de la misma, si el valor fue inferior a 10g/dl, valor considerado clínicamente significativo, para decidir hemotransfundir a un paciente o bien modificar la dosis de tratamiento. Si el valor es inferior, se le dará un valor No adecuado, y de ser superior como Adecuado. Con los valores de todas las muestras, se establecerá por medio de una tabla de 2x2 si existen diferencias entre ambos grupos por medio de una Prueba Exacta de Fisher. Por medio de una prueba de T se demostrara la similitud de las características clínicas evaluadas en ambos grupos antes del inicio del tratamiento.

Se tomara como punto de medición secundaria, el número de paquetes empleados en la hemotrasfusión de los sujetos en estudio, comparando al final del estudio ambos grupos.

Otro punto en la medición secundaria será la reducción en la dosis de tratamiento, tomando como base, la dosis empleada por metro cuadrado en el primer ciclo de tratamiento.

Otro punto a evaluar será el número de hospitalizaciones y eventos adversos en ambos grupos.

Las tasas de incidencia de los eventos adversos e tabularán por sistema corporal, término preferido y severidad.

El investigador, someterá cuando sea necesario, al comité local de ética, todas las enmiendas subsecuentes al protocolo y de los cambios realizados al consentimiento informado. Se deberá así mismo, sobre alguna desviación del protocolo y de los eventos serios que ocurran.

El investigador mantendrá el anonimato del sujeto, identificando su carpeta de informes solo por sus iniciales y el número de estudio. El investigador conservará en estricta confidencialidad su carpeta de informes.

De conformidad con las regulaciones y lineamientos Federales y de la institución, el investigador deberá permitir a los representantes de estas organizaciones, incluyendo al comité de ética, acceso directo para revisar los registros médicos originales de los sujetos con el fin de verificar los procedimientos y datos relacionados con el estudio. El acceso directo incluye examinar, analizar, verificar y reproducir cualquier registro e informe que sea importante para la evaluación del estudio. El investigador está obligado a informar al sujeto que sus registros relacionados con el estudio serán revisados por los representantes antes mencionados sin violar la confidencialidad del mismo.

El investigador se reserva el derecho de terminar el estudio, notificando al comité de ética, de este evento las causas de la terminación del estudio de la terminación prematura en caso de que se presentara el caso.

RESULTADOS.

Fueron incluidos en el estudio 30 pacientes en total. 15 en el grupo control y 15 en el grupo que recibió profilaxis.

Ambos grupos al momento de su inclusión tenían niveles de Hemoglobina superiores a 10g/dl., y cumplían con todos los requisitos señalados.

Al comparar ambos grupos, mostraron ser similares ($p>0.05$), en cuanto a la Edad, Sexo, ECOG, y el porcentaje de pacientes con antecedente de Tabaquismo.

Ambos grupos, fueron similares en cuanto al valor basal de hemoglobina, con una media de 14.22 g/dl ($DE \pm 1.64$) el grupo en estudio y 13.42 ($DE \pm 2.58$) el grupo control ($p>0.05$).

Todos los pacientes completaron al menos 3 ciclos de tratamiento con el mismo régimen de quimioterapia, y se obtuvieron de cada paciente una biometría hemática basal, y otra después de cada ciclo de quimioterapia.

Los pacientes que mostraron como toxicidad valores de Hb. inferiores a 10mg/dl., fueron transfundidos a criterio del médico tratante.

Fueron evaluados los resultados de hemoglobina, después de cada ciclo de quimioterapia (día 20 del tratamiento), si dicho valor tuvo repercusión clínica se le otorgo a la variable "Hemoglobina" un valor de 1, en caso de no tener repercusión clínica un valor de 0 (entiéndase como repercusión clínica la necesidad de transfusión y/o diferir la aplicación del siguiente ciclo de quimioterapia). En total se analizaron 90 biometrías hemáticas (3 por cada paciente).

De los 45 ciclos aplicados en el grupo en estudio (que recibieron profilaxis), ninguno presentó niveles de Hb < 10 g/dl. (0% de toxicidad)

Del grupo control, de los 45 ciclos aplicados de quimioterapia, en 5 ciclos se presentaron niveles de Hb. < 10 g/dl. (11.1% de toxicidad).

	Grupo Estudio	Grupo Control
Hb >10 g/dl	45	40
Hb < 10 g/dl	0	5

Empleando la prueba exacta de Fisher, al comparar ambos grupos (estudio y control) en una tabla de 2x2, donde se enfrentaron el numero de ciclos que presentaron un evento de anemia (Hb < 10g/dl) obteniendo una $p=0.0277$, que se traduce en una diferencia estadística significativa.

	Valor límite	Grupo Estudio	Grupo Control
Hb*	< 10 g/dl	0%	11.11%
Plaquetas	< 100,000	4.44%	6.66%
Neutrófilos	< 1500	6.66%	6.66%

* $p=0.0277$

En el grupo con profilaxis, no fue necesario en ninguna ocasión la hemotransfusión, por el contrario en el grupo control, hubo necesidad de aplicar en 7 ocasiones paquetes globulares. ($p<0.01$).

Debido a que no se presentaron eventos adversos que pusieran en peligro la vida del paciente, no fue necesario en ninguno de los pacientes ajustar la dosis del tratamiento, ni se requirió de hospitalizaciones.

No hubo diferencia significativa en el resultado de leucocitos ni en las plaquetas de las muestras analizadas.

Por lo anterior, se rechaza la hipótesis nula, y se acepta la hipótesis estadística primaria y secundaria.

CONCLUSIONES.

La anemia es una de las complicaciones mas frecuentes del Cáncer Pulmonar y también un evento adverso adjudicable al tratamiento.

La causa de la Anemia es multifactorial. Algunos estudios, hacen mención de hasta un 50% de presentación después de la aplicación de 6 ciclos de quimioterapia con platino.

Otros estudios demuestran que hasta un 40% de los pacientes requieren de hemotransfusión durante su tratamiento.

Debido a la Mielosupresión y la nefrotoxicidad del platino, se presentan anemias inducidas severas. Así mismo, hoy en día hay nuevas drogas que también con su empleo aumenta la incidencia de Mielotoxicidad.²⁵

El Cáncer Pulmonar liderea las causas de mortalidad en algunos países y de ahí la importancia de buscar nuevos métodos, que limiten o eliminen los efectos adversos inducidos por el tratamiento. Debido a que la mayoría de los pacientes tendrán una etapa avanzada y la alta letalidad de la enfermedad, la paliación de los síntomas y el mantenimiento de una buena calidad de vida, son tal vez las metas mas importantes en el tratamiento de la enfermedad avanzada.²⁶

La deficiencia de hierro contribuye en forma significativa en el desarrollo de anemia, como también la disminución de los folatos como parte de los factores esenciales en la eritropoyesis.

En el presente estudio, demostramos, que el dar en forma profiláctica un suplemento en la dieta de Sulfato Ferroso y Acido Fólico, se reduce la frecuencia de toxicidad hematológica por anemia grado 2 o mayor. ($p=0.0277$).

Además, se redujo la necesidad de hemotransfusión en estos pacientes al utilizar la profilaxis.

El estudio, es un piloto, por lo cual la muestra es pequeña. Será el punto de partida para posteriormente ejecutarlo en un estudio Fase III aleatorizado, donde se podrá emplear en el grupo control un placebo, logrando una muestra mas significativa y con mayor poder

estadístico definir si la profilaxis con hematínicos es de utilidad, basados en evidencia clínica.

Sin embargo, mientras tanto es factible el poder utilizar hematínicos en forma profiláctica, mientras se pueda conocer resultados de un estudio fase III, ya que es seguro su empleo, no se conocen interacciones medicamentosas que pudieran impactar en las respuestas, la buena tolerabilidad y la economía de la profilaxis empleada.

En un estudio futuro, será conveniente no solo evaluar la hemoglobina y su repercusión clínica, sino también un análisis multidisciplinario, donde se evalúen los cambios en la morfología de las células hemáticas inducidas por quimioterapia, analizar cambios en las concentraciones séricas de hierro y folatos. Identificar serológicamente la presencia de sustancias que se liberan como resultado de la cinética tumoral y que pudieran inducir hematotoxicidad.

BIBLIOGRAFIA.

1. Non-Small Cell Lung Cancer. Clinical practice guidelines in oncology. V. 2,2005. National Cancer Compressive Network.
2. De Vita V, Hellman S, Rosenberg S: Cancer, principles and practice of Oncology. 6th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2002.
3. Noble S, Goa K, Gemcitabine: A review of pharmacology and Clinical potential. Drugs 1997; 54: 447-72
4. Pazdor R, Coia L, Hoskins W: Cancer Management: A multidisciplinary approach. 7th Ed. The Oncology Group, 2003.
5. Wiss G: Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease: Blood Reviews 2002; 16:87-96
6. Langer CJ, Choy H, Glaspy J, et al: Standards of care for anemia management in oncology focus on lung cancer: Cancer 2002; 95:613-23
7. Ahlberg K, Ekmand T, Gaston F, et al: Assessment and managements of cancer related fatigue in adults: Lancet 2003; 362:640-50
8. Maesto I, Gomez-Aldaravi L, Torregrosa, et al: Gemcitabine an low dose carboplatin in the treatment of elderly patients with advanced non small cell lung cancer: Lung Cancer 2003; 42:345-54
9. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, et al.: Anaemia in cancer: Pathophysiology and treatment. Cancer Treatment Reviews 2000; 26:303-11
10. Cella D: Factors influencing quality of life in cancer patients; anemia and fatigue: Semin Oncol 1998; 25 (suppl 7); 43-6
11. Crauford J, Cella D, Cleeland Cs, et al: Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy: Cancer 2002; 95: 888-95.
12. Belle V.: What is the value of hemoglobin as a prognostic and predictive factor in cancer?: EJC Suppl 2, 2004. 11-9
13. Aapro M, Bajetta E, Freud M, et al: Is there a possible survival benefit to increasing hemoglobin levels with epoetin alfa during chemotherapy?: EJC Suppl 2. 2004: 20-8
14. Morere J: Role of epoetin in the management of anaemia in patients with long cancer: Lung Cancer 2004. In press.

15. Ferrario E, Ferrari L, Bradoli P, et al: Treatment of cancer related anemia with epoetin Alfa; a review: *Cancer Treatment Reviews* 2004. In press.
16. Scagliotti G, Novello S.: Role of erythropoietin in the treatment of lung cancer associated anaemia. *Lung Cancer* 2001; 34: S91-4
17. Dowlati A, RZik S, Fillet G , et al: Anaemia of lung cancer id due to impaired erythroid marrow response to erythropoietin stimulation as well as relative inadequacy of erythropoietin production. *Br J Haematol* 1997; 2: 297-9
18. Ariaganello O, Mancusol A, Molfetta M, et al: A new induction schedule of epoetin alpha 40,000 IU in anemic patients with advanced lung cancer. *Lung Cancer* 2004. Article in press
19. Walken RH: Special report; Transfusion Risk: *Am. J Clin Pathol* 1987; 88:347-8
20. Hansen O, Bhekke J, Hansen K, et al: The need of transfusion of packed red blood cells in palliative chemotherapy with carboplatin and vinorelbine in advanced NSCLC when no erythropoietin is used: *Lung Cancer* 2003; 41 (Suppl.2): 591 (AP1).
21. Groopman J, Itri L: Chemotherapy induced anaemia in adults; incidence and treatment: *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1616-34
22. Pivot X, Guardiola E, Etienne A, et al: An analysis of potential factors allowing an individual prediction of cisplatin induced anaemia. *Eur J Cancer* 2000, 36: 852-7
23. Li G, Presnell S, Gu L: Folate deficiency, mismatch repair dependent apoptosis, and human disease: *J Nutr Bioch* 2003; 14:568-75
24. Gallelli L, Nardi M, Prantera T, et al: Retrospective analysis of adverse drug reactions induced by gemcitabine treatment in patients with non-small cell lung cancer. *Pharm Res* 2004; 3: 259-63
25. Curt G, Bretbart N, Cella D, et al. Impact of cancer related fatigue on lives of patients; new findings from the fatigue coalition: *The Oncologist* 2000; 5:353-60
26. Gerson R, Serrano A, Flores F, et al: Gemcitabine en cancer avanzado: Estudio fase I. *Rev INCAN* 1998; 44:72-5
27. Rotain, Tempera, Skosey. *Outline of oncology therapeutics*. WB Saunders, 2001.
28. Perry M. *The Chemotherapy Source Book*. 3d Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
29. De Vita V, Hellman S, Rosenberg S: *Cancer, principles and practice of Oncology*. 6th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2002.
30. 40th Annual Meeting. American Society of Clinical Oncology. ASCO 2004.

31. Abraham J, Allegra C.: Bethesda: Handbook of Clinical Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
32. An introduction to Clinical Research. The Science and the Art. University of Miami, 2003.

ANEXOS

INFORMACION PARA EL PACIENTE ADULTO DEL ESTUDIO Y FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROTOCOLO: "ENSAYO CLINICO PROSPECTIVO PARA EVALUAR EL USO PROFILACTICO DE ACIDO FOLICO Y HIERRO, EN LA FRECUENCIA DE HEMATOTOXICIDAD EN SUJETOS CON CANCER PULMONAR DE CELULAS NO PEQUEÑAS TRATADOS CON GEMCITABINE Y CARBOPLATINO"

Se le esta solicitando que participe en un estudio de investigación. Antes de que decida si quiere participar, es importante que usted entienda por qué se esta realizando la investigación, lo que ésta involucrará, así como los posibles beneficios, riesgos y malestares asociados al estudio. Por favor tómese su tiempo para leer detalladamente la siguiente información y, si así lo desea, para comentar con su familia y/o su médico familiar.

Usted es portador un Cáncer Pulmonar de Células No Pequeñas (CPCNP), y su médico le ha recomendado iniciar un tratamiento con quimioterapia, basada en Carboplatino y Gemcitabina, un esquema validado internacionalmente como de primera línea, para el tratamiento de su enfermedad.

Un evento frecuente de toxicidad adjudicable a este tratamiento es la Anemia, que se ha observado hasta en 1 de cada 5 pacientes que son tratados con este tipo de quimioterapia.

Algunos de estos pacientes requieren de apoyo transfusional o apoyo con hematínicos (nutrientes como el ácido fólico y el hierro), para la adecuada recuperación de la anemia.

El propósito de la investigación, es ofrecerles a pacientes, con las características clínicas como usted, en forma profiláctica (preventiva), durante el tratamiento, un suplemento de estos nutrimentos (Acido Fólico y Hierro), y observar si es posible prevenir la aparición de Anemia.

Participarán en el estudio por lo menos 15 pacientes en nuestra institución.

¿Tengo que participar?

Usted decide si quiere o no participar en este estudio.

Si usted no desea participar en el estudio, recibirá el tratamiento recomendado por su médico, pero sin el ácido fólico y hierro suplementario.

Si usted decide participar en el estudio, se le pedirá que firme esta forma de consentimiento informado escrito, pero sigue siendo libre de retirarse en cualquier momento, dando o no una explicación. El retirarse del estudio no afectará en forma alguna su tratamiento subsecuente.

¿Qué me sucederá si participo?

Si participa en este estudio, usted recibirá el medicamento bajo estudio, además del tratamiento con quimioterapia indicado, el cual sería el que su doctor normalmente le ofrecería.

El tiempo durante el cual usted tomará el medicamento bajo estudio dependerá de cómo responde su cáncer y de si usted experimenta algún efecto secundario. Si el medicamento bajo estudio no le beneficia, o si usted experimenta efectos secundario, usted o su doctor en el estudio pueden tomar la decisión de que ya no es lo mejor para usted permanecer en el estudio y se suspenderá el tratamiento. Sin embargo, usted continuaria recibiendo tratamiento médico según lo considere apropiado su doctor en el estudio.

Su participación en este estudio puede durar hasta 4 meses, pero usted podría participar por más o menos tiempo.

Usted puede decidir en cualquier momento que ya no desea participar en el estudio. Además, el estudio puede suspenderse por razones administrativas no relacionadas al propósito del estudio.

Si usted decide que le gustaría ser considerado para participar en este estudio, necesitará que se le haga un examen médico y algunas pruebas para asegurar que es seguro para usted participar y que usted reúne todos los requerimientos del estudio.

Se le pedirá que explique su historial médico. Le debe decir a su doctor si ha tenido alguna otra enfermedad, si está recibiendo algún otro tratamiento médico.

Se le practicarán los estudios y exámenes necesarios para definir el grado de su enfermedad. Estos son procedimientos de rutina que se usaran para ayudar a monitorear su enfermedad independientemente de que estuviera o no participando en este estudio.

Se le tomarán algunas muestras de sangre para análisis de laboratorio. Si usted tiene algún factor para considerar que pudiera estar embarazada, se solicitará una prueba de embarazo.

Estas pruebas no necesariamente se realizan en un mismo día. Los doctores y enfermeras en el estudio que lo atenderán le informarán cuando han sido programadas y harán otra cita para discutir los resultados.

Si llegara olvidar tomar una dosis, debe tomar la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde y notificarlo a su médico en la siguiente visita.

Una vez que usted haya comenzado a tomar el medicamento, se le pedirá que regrese a ver a su doctor cada 3 semanas para las visitas de estudio regulares, pero si es necesario, usted podrá contactar a los doctores o enfermeras en el estudio antes de dichas visitas, usando los números telefónicos proporcionados.

Su doctor revisará en su visita médica, como se ha sentido usted, y cómo está tolerando el medicamento bajo estudio. Se le harán preguntas sobre otros medicamentos que pueda estar tomando. Se le recolectarán las muestras de sangre para análisis de laboratorio. Si su doctor en el estudio lo considera necesario, se realizarán las radiografías o exploraciones convenientes.

Usted podrá seguir tomando el medicamento hasta que usted o su doctor en el estudio sientan que el tratamiento ya no le está ayudando, o si experimenta efectos secundarios inaceptables.

Se le pedirá que deje de tomar el tratamiento, si, por la razón que sea, claramente ya no es lo mejor para usted seguir tomándolo. Se le pedirá que visite a su médico, el cual evaluará si es posible algún otro tipo de tratamiento.

¿Qué tengo que hacer?

Usted debe estar dispuesto a asistir a las visitas programadas y a contestar todas las preguntas que su médico le haga.

Es importante que tome el medicamento bajo estudio tal y como se le indico. El medicamento debe guardarse fuera del alcance y la vista de niños. No debe emplearse después de la fecha de caducidad indicada.

Es importante informe a su doctor sobre cualquier otro medicamento que este tomando durante el estudio. Le debe decir a su doctor si padece alguna alergia, en caso de ser mujer si pudiera estar embarazada o amamantando al momento de ingresar al estudio. No deberá embarazarse durante el tratamiento.

Debe usar un método aceptable de control natal en caso conveniente, para prevenir el embarazo.

Los varones también deben practicarse métodos de control natal durante su participación, para evitar el embarazo de la pareja. Los métodos aceptables incluyen espuma espermicida y condones o haberse practicado previamente la vasectomía.

Efectos secundarios relacionados con el tratamiento.

El tratamiento con quimioterapia que esta recibiendo, puede causar efectos secundarios normalmente leves a moderados y reversibles. En caso de experimentar alguno de esto en forma grave, usted deberá notificar inmediatamente a su médico.

Los mas comunes son: Diarrea, Nausea, Reacciones Cutáneas, Vómito, Pérdida del apetito, Anemia, Neutropenia, Trombocitopenia.

Mas raramente, puede presentarse: Problemas con las uñas, pérdida del cabello, debilidad, deshidratación, alteraciones hepáticas, cambios en la coagulación de la sangre, trombocitopenia, anemia, neumonitis intersticial (raro), dolor, fiebre, rash, nefrotoxicidad, neuropatía periférica, hemorragia y somnolencia.

El empleo de Acido Fólico y Hierro (que son los medicamentos que se agregaran al tratamiento estándar), podría tener como efectos adversos:

Nausea, flatulencia, irritabilidad, rash, diarrea, heces oscuras (No se han reportado efectos adversos serios por este tipo de tratamiento).

Puede haber riesgos involucrados con el consumo combinado de estos medicamentos que todavia no han sido identificados. Se tomarán todas las precauciones y se le alienta a que reporte cualquier cosa que le preocupe o le esté molestando.

¿Cuáles son los posibles beneficios derivados de la participación?

Se espera que el agregar el ácido fólico y el hierro disminuya la presencia de Anemia, como efecto adverso frecuente al recibir este tipo de quimioterapia.

Se le informara si surge nueva información sobre este tipo de tratamiento, que pueda influencia su decisión de continuar en el estudio.

¿Cuáles so los costos de participar?

Usted, por ser derechohabiente del IMSS, tiene derecho a recibir todo su tratamiento sin costo alguno. Si usted sufriera alguna lesión derivada directamente de su participación en el estudio, su atención también será proporcionada en nuestra institución. Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio, ni tampoco recibirá ninguna indemnización de cualquier evento adverso relacionado con el estudio clínico.

¿Cómo se usarán mis datos personales?

Al firmar esta forma, usted da su consentimiento para que el doctor en el estudio y su equipo recolecten sus datos personales, y estos se usaran para conducir el estudio y para los propósitos de investigación y análisis estadísticos.

En los informes, no se incluirá su nombre, ni su numero de seguridad social. Se emplearan solo sus iniciales. Usted da consentimiento para que su médico, las autoridades regulatorias o el comité de ética, tenga acceso directo a su expediente clínico con el compromiso de conservar en absoluta confidencialidad su identidad.

Usted da el consentimiento para emplear muestras de tejido tomadas de su tumor (posiblemente tomadas de una biopsia), para emplearse en otras investigaciones futuras, si en el futuro surgiera alguna nueva tecnología que permitiera hacer pruebas más avanzadas. Estas pruebas serán para propósitos de investigación exclusivamente.

Por favor observe que los resultados del estudio pueden ser publicados en la literatura médica, pero su identidad no será revelada.

¿A quién debo contactar si necesito más información o ayuda?

En caso de una lesión relacionada al estudio o cuando quiera que usted tenga preguntas sobre el estudio, favor de contactar a:

Dr. Carlos Alberto Ronquillo Carreón
Oncología Médica
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Av. Cuauhtémoc No. 330
Col Doctores. CP 06720 México DF.

TEL. (55) 5627 6900 Ext. 22793

En caso de urgencia, favor de enviar un mensaje por operadora al 58 333 222, desde un teléfono de tonos, e indicándole al sistema la opción 3 #, favor de dejar su mensaje nombre y numero telefónico, y en la brevedad posible nos comunicaremos con usted.

Declaración de Consentimiento Informado

He recibido información verbal sobre el estudio "Ensayo clínico prospectivo para evaluar el uso profiláctico de Ácido Fólico y Hierro, en la frecuencia de hematotoxicidad en sujetos con Cáncer Pulmonar de Células No Pequeñas tratados con Gemcitabina y Carboplatino", y he leído la información escrita adjunta.

He tenido la oportunidad de comentar el estudio y hacer preguntas.

Acepto participar en el estudio y estoy consciente de que mi participación es enteramente voluntaria.

Entiendo que puedo retirarme en cualquier momento sin dar una razón u sin que esto afecte mi futuro tratamiento.

Al firmar esta información y forma de consentimiento doy mi autorización para que mis datos personales, incluyendo los datos relacionados a mi salud o condición física o mental, así como los relacionados a mi raza u origen étnico, puedan ser usados como se describe en esta forma de consentimiento. Las muestras recolectada en este estudio, los resultados de cualquier prueba, así como cualquier patente, prueba de diagnóstico, fármaco y producto biológico desarrollado directa o indirectamente como resultado de este estudio, y cualquier información derivada directa o indirectamente como resultado de este estudio, y cualquier información derivada directa o indirectamente de dichas muestras son propiedad exclusiva del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Acepto no recibir ninguna gratificación, ni indemnización, por parte de la Institución y de los investigadores, como resultado del participar en el estudio de investigación.

FIRMA DEL PACIENTE

FECHA DE LA FIRMA

NOMBRE ESCRITO DEL PACIENTE

FIRMA DE QUIEN CONDUCE EL
CONSENTIMIENTO

FECHA DE LA FIRMA

FIRMA DEL TESTIGO 1

FECHA

NOMBRE DEL TESTIGO 1

DIRECCION

PARENTESCO CON EL PACIENTE

FIRMA DEL TESTIGO 2

FECHA

NOMBRE DEL TESTIGO 2

DIRECCION

PARENTESCO CON EL PACIENTE:

PACIENTE EN ESTUDIO DE INVESTIGACION CLINICA

EL PACIENTE SE ENCUENTRA ACTUALMENTE BAJO UN ESTUDIO CLINICO DE INVESTIGACION FASE 2, ABIERTO, DISEÑADO PARA EVALUAR EL USO PROFILACTICO DE HEMATINICOS, PARA REDUCIR LA FRECUENCIA DE HEMATOTOXICIDAD (ANEMIA) EN SUJETOS CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS, QUE SE ENCUENTRAN RECIBIENDO QUIMIOTERAPIA CON GEMCITABINE Y CARBOPLATINO.

ES UN ESTUDIO ORIGINAL, NO COMERCIAL, REALIZADO EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA.

EL PACIENTE HA COMPLETADO AL MOMENTO:

SUJETO # _____

- VISITA INICIAL Y CONSENTIMIENTO INFORMADO
- PRIMER CICLO DE QUIMIOTERAPIA
- SEGUNDO CICLO DE QUIMIOTERAPIA
- TERCER CICLO DE QUIMIOTERAPIA
- VISITA DE FIN DE ESTUDIO

- HA TERMINADO SU PARTICIPACION EN EL ESTUDIO

CONTACTO: DR. CARLOS A RONQUILLO CARREON (ONCOLOGIA MÉDICA)