

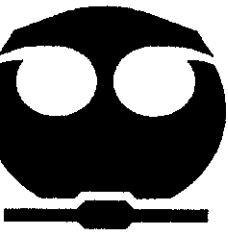


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

PROPUESTA DE UN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA PARA LA EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE TAMOXIFENO Y RALOXIFENO EN LA PREVENCIÓN DE CÁNCER DE SENO EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A:
MELISSA ROSALES CORTES



093767

MÉXICO, D. F.

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Jurado asignado:

Presidente	Profa. María del Socorro Alpizar Ramos
Vocal	Profa. Ana Ingrid Keller Wurtz
Secretario	Profa. Ernestina Hernández García
1er. Suplente	Prof. Ricardo Rodríguez Saenz
2º. Suplente	Prof. Esteban Quintanar García

Sitio donde se desarrolló el tema: Ciudad Universitaria

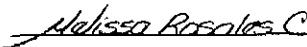
Asesor: Ernestina Hernández García



Supervisor técnico: Raúl Lugo Villegas



Sustentante: Melissa Rosales Cortés



AGRADECIMIENTOS

A mis padres que les debo la vida, y todo lo que soy.
Soy lo que soy, gracias a su amor, a su ejemplo,
a su protección y a sus sabios consejos que me formaron.

A mis hermanas, por su compañía que
nunca me faltó.

A Julio porque siempre me
brindó su apoyo, confianza
y cariño en cada momento.

A Jorge por su paciencia, por
contagiarme su energía y brindarme
su amistad incondicional.

A mis nuevos amigos: Klaus y Cynthia
Por haberme enseñado a aprender, entender,
preguntar, considerar diferencias y a ser un
ganador.

A Ernestina y Raúl porque su colaboración
en la presente fue de vital importancia.

INDICE

Objetivo	3
Introducción	4
Capítulo I: Generalidades sobre el Cáncer de seno.	
Introducción	6
Incidencia en México	6
Descripción del cáncer de seno	7
Mamografía	9
Explicación de las etapas del cáncer de seno	9
Aspectos generales de las opciones de tratamiento	12
Tratamiento por etapa 14	
Capítulo II: Investigación Clínica	
Fases de los estudios clínicos	20
Buenas Prácticas Clínicas	24
Capítulo III: Protocolo de Investigación	
Título	30
Índice	31
Sinopsis	33
Introducción	34
Objetivos del estudio	40
Diseño del estudio	40
Selección de pacientes	42
Metodología del estudio	43
Medicamento del estudio	46
Recolección de datos	48
Análisis de datos y consideraciones estadísticas	48
Consideraciones éticas y legales	49
Bibliografía	51
Lista de Apéndices	52
Apéndice A. Calendario del estudio	53
Apéndice A.1. cuestionario de Evaluación del riesgo	54

Apéndice B	55
Apéndice B.1 Procedimientos detallados del estudio	57
Apéndice B.2 Procedimientos detallados de seguridad del estudio y determinaciones clínicas	58
Apéndice C. Procedimiento para los informes de eventos adversos	69
Apéndice D. Procedimientos administrativos y reglamentarios Adicionales	75
Apéndice E. Declaración de Helsinki	88
Apéndice F Modelo de consentimiento informado	92

Capítulo IV Conclusiones.

Capítulo V Bibliografía

OBJETIVO

Desarrollar un protocolo como propuesta para realizar la investigación clínica, fase III, de un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo para determinar eficacia y seguridad del tamoxifeno y raloxifeno en la prevención de cáncer de seno.

INTRODUCCION

La incidencia de cáncer en México se ha incrementado en los últimos 30 años. A partir de 1990, las neoplasias malignas ocupan el segundo lugar como causa de muerte entre la población general en México. En la mujer los dos tumores más frecuentes son el cáncer cérvico uterino y el cáncer de seno; pese al gran avance en el manejo terapéutico de cáncer de seno aún existen controversias sobre cual es el mejor tratamiento para esta enfermedad.

El tamoxifeno es un medicamento en forma de tableta que se administra por vía oral; se ha utilizado por más de 20 años para tratar pacientes con cáncer de seno, cuyo mecanismo de acción es interferir con la actividad del estrógeno que ayuda al crecimiento de las células de cáncer de seno. En 1998 fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para reducir la incidencia de cáncer de seno en mujeres con alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

El raloxifeno es un medicamento con vía de administración oral, aprobado en 1997 por la FDA para la prevención de la osteoporosis. Algunas investigaciones a gran escala han demostrado que las mujeres que toman este medicamento presentan menos casos de cáncer de seno que aquellas que tomaron placebo.

Se desarrolla la propuesta de un protocolo de investigación clínica, fase III, aleatorizado, doble ciego, comparativo para determinar la eficacia y seguridad en el tratamiento de pacientes con tamoxifeno y raloxifeno siendo el objetivo la prevención del cáncer de seno en mujeres con alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

CAPITULO I
GENERALIDADES SOBRE EL CÁNCER DE SENO

INTRODUCCION :

El cáncer de la glándula mamaria ocupa en nuestros días un lugar preponderante a nivel mundial como causa de enfermedad y muerte en pacientes del sexo femenino. En algunos países, toma gran importancia por sus altas tasas de incidencia mientras en otros lugares se presenta en forma más esporádica. Sin embargo, es un tipo de cáncer que al detectarlo en forma temprana, es curable.

En todo el mundo se hacen esfuerzos importantes para detener su avance y/o encontrar una cura más efectiva.

En los países económicamente más atrasados las enfermedades infectocontagiosas son causas importantes de mortalidad, mientras que en los países con economías más fuertes predominan las enfermedades crónico-degenerativas. En México se comienza a padecer también las enfermedades que caracterizan a los países desarrollados, entre las cuales esta el cáncer mamario. En las dos últimas décadas, la incidencia de cáncer mamario en México ha ido en aumento.

Este fenómeno ha ocurrido en varios países, donde en los últimos años se observa un aumento en la incidencia de la enfermedad. Se atribuye este efecto, a los programas de detección más efectivos, mejoría en los sistemas de estadísticas en salud y la mejor educación de las mujeres para cuidar su salud. ^(1,2)

INCIDENCIA EN MEXICO

El Cáncer en general se presenta actualmente como la segunda causa de muerte en nuestro país y aproximadamente el 6% de las defunciones por cáncer corresponden al mamario. A su vez, este tipo de cáncer ocupa el sexto lugar dentro de las causas de muerte por cáncer y el segundo lugar de muerte por cáncer en mujeres.

Se considera que en el año 2010 en México habrá una tasa de mortalidad de 13 por 100,000 mujeres adultas y cerca de 4500 defunciones por año debidas a esta causa.

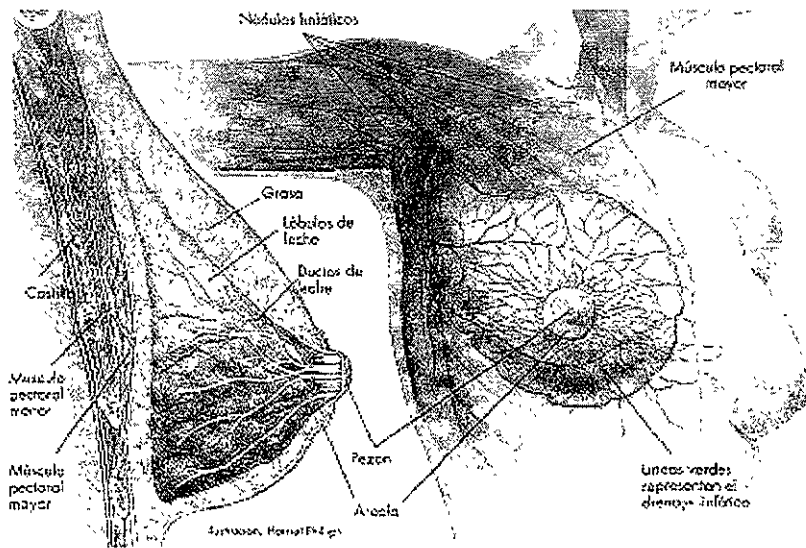
En el mundo se presentan alrededor de 570000 casos nuevos por año y se estiman 1000000 (un millón) de nuevos casos para el año 2000. Sin embargo, no es México un país con la mayor incidencia de cáncer mamario; solamente en los Estados Unidos se calculan 200000 casos nuevos por año y 40000 defunciones anuales por esta causa. ⁽³⁾

DESCRIPCIÓN DEL CÁNCER DE SENO

El cáncer del seno, un cáncer común en las mujeres, es una enfermedad en la cual se encuentran células cancerosas (malignas) en los tejidos del seno. Los senos están compuestos de

ductos, lóbulos, lobulillos. tejido fibroso y grasa, sobrepuestos a músculos y huesos (las costillas).

Cada seno tiene entre 15 y 20 secciones llamadas lóbulos, los cuales a su vez se dividen en secciones más pequeñas llamadas lobulillos. Los lóbulos y lobulillos se conectan por tubos delgados llamados conductos. (figura 1)



**Figura 1. Esquema de seno
(Case Carol,RN,Med ⁽⁴⁾)**

El cáncer ductal, el tipo de cáncer más común del seno, se encuentra en las células de los conductos. El cáncer que se origina en los lóbulos o lobulillos se llama cáncer lobular. El cáncer lobular es el tipo de cáncer que con más frecuencia afecta a los dos senos. Otro tipo de cáncer que podemos mencionar es el inflamatorio del seno, el cual es poco común. Esta enfermedad se caracteriza por observarse el seno cálido, enrojecido e hinchado.

El cáncer del seno hereditario comprende aproximadamente del 5% al 10% de todos los casos del cáncer del seno. Los genes de las células son los portadores de la información genética que se hereda de los padres. Se han encontrado varios genes defectuosos en varias pacientes de cáncer. Los familiares de las pacientes de cáncer del seno portadores de estos genes defectuosos corren mayor riesgo de desarrollar cáncer del seno o del ovario.

Otro factor digno de consideración son los anticonceptivos hormonales. Algunas investigaciones sugieren que hay una conexión entre el uso de los anticonceptivos y un ligero aumento en el riesgo de desarrollar cáncer del seno.

Mediante el análisis de los receptores de estrógeno y progesterona se puede determinar el efecto de las hormonas en el crecimiento de las células cancerosas. Para ello se deberá llevar tejido, del tumor a un laboratorio para que se efectúen los análisis de estrógenos y progesterona durante la biopsia, ya que puede ser difícil conseguir suficientes células cancerosas más adelante. No obstante, se pueden emplear nuevas técnicas con tejido que no se haya extraído recientemente. Los resultados permitirán que el médico decida si deberá usar terapia hormonal y detener el crecimiento del cáncer. De igual forma los resultados pueden proporcionar mayor información sobre la probabilidad de que el tumor vuelva (recurra).⁽⁵⁾

El riesgo de contraer el cáncer del seno varía según el individuo. Depende de una combinación de los hábitos de vida y características personales conocidas como factores de riesgo, como por ejemplo:

- Historia familiar de cáncer del seno, especialmente su madre, hermanas, o hijas.
- Edad – en general, a medida que se envejece, el riesgo crece.
- Nunca haber tenido un hijo.
- Haber tenido su primer hijo después de los 30 años de edad.
- Primer período menstrual (menarca) muy joven.
- Historia de enfermedad del seno benigna que haya requerido biopsias.
- Otras enfermedades del seno: carcinoma lobular in situ (CLIS) o hiperplasia atípica.

Dos de las terceras partes de los casos de cáncer del seno ocurren en las mujeres mayores de 50 años. El síntoma más común es un nódulo (quiste o endurecimiento) en el seno. Otros síntomas son: el cambio de tamaño o la forma del seno, secreción de los pezones, o cambios en el color y la textura de la piel del seno o de la piel oscura alrededor del pezón⁽⁶⁾

MAMOGRAFIA

La mamografía es un examen médico en el que se toman unas radiografías o rayos X de los senos; el mamograma es la radiografía en sí. Este simple procedimiento sirve para detectar tumores y quistes muy pequeños. Imposibles de detectar con un examen manual. De hecho, la mamografía puede detectar el cáncer de seno en sus primeras etapas, cuando aún se puede tratar

(hasta dos años antes de que un nódulo o quiste se pueda palpar).

No es necesario hospitalizarse para hacerse una mamografía. El procedimiento se puede llevar a cabo en el consultorio de un médico que tenga las instalaciones y el equipo adecuado, o en una clínica, hospital o centro de radiología. La mamografía es realizada por un técnico especializado, y un médico especialista en radiología.

Existen dos tipos de mamografías: la de detección (exploratorio) y la de diagnóstico. El mamograma exploratorio es una forma rápida y sencilla de detectar el cáncer del seno en sus etapas tempranas, cuando los tratamientos son más eficaces y el nivel de supervivencia es alto. Generalmente se toman dos radiografías de cada seno. El mamograma diagnóstico es indicado cuando pudiera haber un problema, también se usa cuando es difícil obtener una imagen clara del seno debido a circunstancias especiales (por ejemplo, entre las mujeres que tienen implantes en los senos). La mamografía diagnóstica lleva más tiempo porque se tienen que tomar más radiografías.

Es muy probable que haya algunas molestias cuando los senos se encuentran pequeños y menos sensibles.

Las radiografías se toman en poco tiempo y las molestias desaparecen una vez que se quitan las placas de plástico.⁽⁷⁾

EXPLICACION DE LAS ETAPAS DEL CÁNCER DE SENO

Etapas del cáncer de seno

Una vez detectado el cáncer del seno, se harán más análisis para determinar si el cáncer se ha diseminado del seno a otras partes del cuerpo. Este procedimiento se conoce con el nombre de clasificación por etapas. Para la clasificación del cáncer del seno se emplean las siguientes etapas:

Carcinoma in situ ó etapa 0.

Alrededor del 15% al 20% de los cánceres del seno son cánceres tempranos, por lo que se llaman a veces carcinomas in situ. Existen 2 tipos de cáncer del seno in situ: El carcinoma ductal in situ (DCIS por sus siglas en inglés, también conocido con el nombre de carcinoma intraductal) y el carcinoma lobular in situ (LCIS por sus siglas en inglés. El carcinoma lobular in situ no es cáncer, pero para fines de clasificación de la enfermedad, se le llama cáncer del seno in situ, carcinoma in situ o cáncer del seno en etapa 0. Algunas veces el carcinoma lobular in situ se encuentra cuando se está llevando a cabo una biopsia para la detección de otra masa o anomalía observada en el mamograma. Las pacientes con esta condición tienen una probabilidad del 25% de desarrollar cáncer del seno en cualquiera de los senos en los próximos 25 años.

Etapas I

En este caso, el cáncer no mide más de 2 centímetros (cerca de 1 pulgada) y no se ha extendido fuera del seno. (ver figura 2)

Etapa II

Se pueden presentar cualquiera de los siguientes casos:

- El cáncer no mide más de 2 centímetros pero se ha diseminado a los ganglios linfáticos debajo del brazo (los ganglios linfáticos axilares).
- El cáncer mide entre 2 y 5 centímetros (de 1 a 2 pulgadas). El cáncer puede o no haberse diseminado a los ganglios linfáticos axilares.
- El cáncer mide más de 5 centímetros (más de 2 pulgadas), pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares.

Etapa III

La etapa III se divide en etapa IIIA y IIIB.

La etapa IIIA se reconoce por cualquiera de las siguientes características:

- El cáncer mide menos de 5 centímetros y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares, y los ganglios linfáticos están unidos entre sí o a otras estructuras.
- El cáncer mide más de 5 centímetros y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares.

La etapa IIIB se reconoce por cualquiera de las siguientes características:

- El cáncer se ha diseminado a tejidos cerca del seno (la piel o la pared torácica, incluyendo las costillas y los músculos del tórax).
- El cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos dentro de la pared torácica cerca del esternón.

Etapa IV

El cáncer se ha diseminado a otros órganos del cuerpo, con mayor frecuencia a los huesos, los pulmones, el hígado o el cerebro; o el tumor se ha diseminado localmente a la piel y a los ganglios linfáticos dentro del cuello, cerca de la clavícula. ⁽⁶⁾

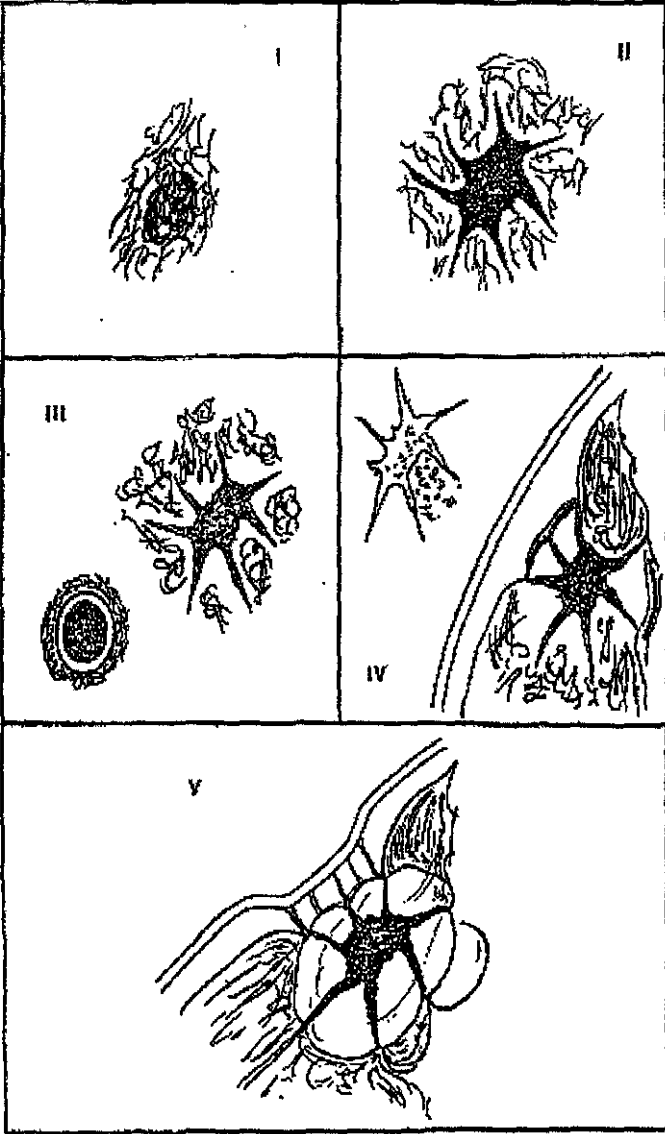


Figura 2
 Estadios del cáncer de seno
 (DeVita Jr V.T, Ed. Espaxs)⁽⁹⁾

Cáncer inflamatorio del seno

El cáncer inflamatorio del seno es un tipo especial de cáncer del seno que suele ser poco común. El seno da la impresión de estar inflamado pues presenta una apariencia rojiza y una temperatura tibia. La piel puede tener signos de surcos, ronchas o huecos en general. El cáncer inflamatorio del seno tiende a diseminarse rápidamente.

Recurrente

La enfermedad recurrente significa que el cáncer ha vuelto (recurrido) después de haber sido tratado. Puede volver al seno, a los tejidos blandos del tórax (la pared torácica) o a otra parte del cuerpo.

ASPECTOS GENERALES DE LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO

Tratamiento del cáncer del seno

Existen tratamientos para todas las pacientes con cáncer del seno. Se emplean los siguientes tipos de tratamiento:

- 1) Cirugía (la extracción de las células cancerosas a través de una operación quirúrgica).
- 2) Radioterapia (el uso de dosis elevadas de rayos X para eliminar las células cancerosas).
- 3) Quimioterapia (el uso de fármacos para eliminar las células cancerosas).
- 4) Terapia hormonal (el uso de fármacos para cambiar la forma en que actúan las hormonas, o la extirpación de órganos que producen hormonas, como los ovarios).

Otras alternativas que se están evaluando son:

La terapia biológica (el uso del sistema inmune para combatir el cáncer), el trasplante de médula ósea, y el trasplante de células madres periféricas sanguíneas.

- 1) La mayoría de las pacientes con cáncer del seno se someten a una cirugía con el fin de extraer el tumor del seno. Generalmente, también se extraen algunos ganglios linfáticos axilares, los cuales se analizan bajo el microscopio con el fin de detectar la presencia de células cancerosas.

Se emplean varios tipos de operaciones:

a) Cirugía para conservar el seno:

- La lumpectomía (a veces denominada biopsia escisional o escisión amplia) consiste en la extracción del tumor del seno y parte del tejido de alrededor. Generalmente, es seguida por un tratamiento con radioterapia a la parte del seno que queda después de la operación. La mayoría de los médicos también extraen algunos de los ganglios linfáticos axilares.
- La mastectomía parcial o segmentada consiste en la extracción del cáncer y parte del tejido de alrededor del tumor y el recubrimiento de los músculos del tórax debajo del tumor. Generalmente se extraen algunos ganglios linfáticos axilares. En la mayoría de los casos, este procedimiento es seguido por radioterapia.

b) Otros tipos de cirugía:

- La mastectomía total o simple consiste en la extracción de todo el seno. Algunas veces también se extraen ganglios linfáticos axilares.
- La mastectomía radical modificada consiste en la extracción del seno, varios de los ganglios linfáticos axilares, el recubrimiento de los músculos del tórax, y algunas veces, parte de los músculos de la pared torácica. Ésta es la operación más común para el cáncer del seno.
- La mastectomía radical (también llamada mastectomía radical de Halsted) consiste en la extracción del seno, los músculos del tórax y todos los ganglios linfáticos axilares. Ésta fue la operación que más se usó durante varios años, pero en la actualidad sólo se emplea cuando el tumor se ha diseminado a los músculos del tórax.

2) La radioterapia consiste en el uso de rayos X de alta energía para eliminar células cancerosas y reducir tumores. La radiación puede provenir de una máquina fuera del cuerpo (radioterapia externa) o de materiales que producen radiación (radioisótopos) administrados a través de tubos plásticos delgados que se aplican al área donde se encuentran las células cancerosas (radioterapia interna).

3) La quimioterapia consiste en el uso de medicamentos para eliminar células cancerosas. La quimioterapia puede tomarse en forma oral, o administrarse insertando una aguja en una vena o músculo. Se considera un tratamiento sistémico, ya que el medicamento es introducido al torrente sanguíneo, viaja a través del cuerpo y puede eliminar células cancerosas fuera del área del seno.

4) Si los exámenes muestran que las células del cáncer del seno tienen receptores de estrógeno y receptores de progesterona, la paciente podría recibir terapia hormonal. La terapia hormonal se emplea para cambiar el comportamiento de las hormonas del cuerpo que contribuyen al crecimiento del cáncer. Esto puede lograrse por medio del uso de fármacos que cambian la forma en que funcionan las hormonas, o por medio de cirugía para extraer los órganos que producen hormonas, como los ovarios. La terapia hormonal puede actuar sobre todas las células del cuerpo

y puede incrementar sus posibilidades de adquirir cáncer del útero. La paciente deberá ir al médico para hacerse una prueba de la pelvis cada año, y deberá informarle lo más pronto posible a su médico sobre cualquier tipo de sangrado vaginal que no esté relacionado con su período menstrual.

5) El propósito de la terapia biológica es el de tratar que el cuerpo combata el cáncer. En ella se utilizan materiales producidos por el cuerpo o elaborados en un laboratorio para impulsar, dirigir o restaurar las defensas naturales del cuerpo contra las enfermedades. La terapia biológica es conocida a veces con el nombre de terapia modificadora de la respuesta biológica (BRM) o inmunoterapia. En la actualidad, este tratamiento está siendo administrado únicamente en pruebas clínicas.

6) El trasplante de médula ósea es un nuevo tipo de tratamiento que está siendo estudiado en pruebas clínicas. Algunas veces el cáncer del seno se hace resistente al tratamiento de radioterapia y quimioterapia. Por lo tanto, se tendrían que usar dosis elevadas de quimioterapia para tratar este tipo de cáncer. Puesto que las dosis elevadas de quimioterapia podrían destruir la médula ósea, antes de iniciar el tratamiento se extrae una cantidad de médula ósea de los huesos. A continuación, se congela la médula ósea extraída y se trata a la paciente con dosis elevadas de quimioterapia con o sin radioterapia como tratamiento contra el cáncer. La médula que se le haya extraído se descongela y se le administra con una aguja que se inserta en una vena para reemplazar la médula destruida por el tratamiento. Este tipo de trasplante se denomina trasplante autólogo. Si la médula que se le administra es extraída de otra persona, se llama un trasplante alogénico.

7) Existe otro tipo de trasplante autólogo conocido con el nombre de trasplante de célula madre periférica. En este procedimiento, la sangre se pasa por una máquina que extrae las células madres (las células inmaduras de las cuales se derivan todos los glóbulos) y luego se devuelve la sangre al cuerpo.

Este procedimiento se llama leucoféresis y por lo general dura 3 ó 4 horas. Las células madres se tratan con medicamentos para eliminar cualquier célula cancerosa, y luego se congelan hasta que sean trasplantadas. Este procedimiento se puede llevar a cabo por sí solo o ir acompañado de un trasplante de médula ósea autólogo.

TRATAMIENTO POR ETAPA

El tratamiento de cáncer del seno dependerá del tipo y etapa de la enfermedad, y de la edad de la paciente, si ha alcanzado la menopausia y su estado de salud en general.

La paciente podría recibir un tratamiento considerado estándar basándose en la eficacia del tratamiento en varias pacientes durante estudios anteriores o podría optar por participar en una prueba clínica. No todas las pacientes se curan con terapia estándar y algunos tratamientos estándar podrían tener más efectos secundarios de los deseados. Por estas razones, las pruebas clínicas están diseñadas para encontrar mejores maneras de tratar a las pacientes con cáncer y se basan en la información más actualizada.

Aún si el médico extrae todo el cáncer que se puede ver durante la operación, se le podría administrar radioterapia, quimioterapia o terapia hormonal después de la cirugía para eliminar todas las células cancerosas que puedan haber quedado. La terapia que se administra después de una operación cuando no hay células cancerosas visibles se llama terapia adyuvante.

CARCINOMA INSITU

El tratamiento dependerá de si tiene carcinoma ductal in situ (DCIS) o (LCIS) carcinoma lobular in situ, ya que es difícil distinguir entre estos dos tipos. Podría ser útil obtener una segunda opinión haciendo que sus preparaciones de biopsia (muestras en portaobjetos) sean analizadas por un patólogo en otro hospital.

Si se trata de DCIS, el paciente podría recibir uno de los siguientes tratamientos:

1. Cirugía para extraer todo el seno (mastectomía total).
2. Cirugía preservadora del seno con radioterapia.
3. Prueba clínica de una cirugía para extraer sólo el cáncer (lumpectomía) seguida por radioterapia con o sin terapia hormonal.

En muy pocas ocasiones también se extraen algunos ganglios linfáticos axilares durante las cirugías anteriormente mencionadas.

Si la paciente tiene LCIS, ésta podría correr un mayor riesgo de desarrollar cáncer invasivo en ambos senos: alrededor de un 25% en un período de 25 años. El LCIS no constituye cáncer del seno, y muchas mujeres con LCIS nunca desarrollan cáncer del seno. Los tratamientos para el LCIS son variados y bastante polémicos.

El tratamiento podría consistir en una de las siguientes acciones:

1. Terapia hormonal para reducir el riesgo de que el cáncer crezca.
2. Una biopsia para diagnosticar el LCIS seguida de exámenes regulares y mamogramas anuales para detectar cualquier cambio lo más temprano posible.
3. Cirugía para extirpar ambos senos (mastectomía total).

Si una paciente se va a someter a una mastectomía, podría considerar la posibilidad de hacerse una reconstrucción del seno (hacer una nueva elevación del seno), lo cual podría realizarse al mismo tiempo que la mastectomía o en el futuro. El seno podría hacerse con el propio tejido de la paciente (no del seno) o por medio de implantes, de los cuales existen distintos tipos. La FDA ha anunciado que los implantes rellenos de gel de silicona pueden usarse únicamente en pruebas clínicas. Los implantes rellenos de solución salina, que contienen agua salada en vez de gel de silicona, también se pueden usar.

CANCER DEL SENO EN ETAPA I

La paciente podría recibir cualquiera de los siguientes tratamientos:

1. Cirugía para preservar el seno y eliminar únicamente el cáncer y algunos tejidos alrededor del seno (lumpectomía) o para extraer parte del seno (mastectomía parcial o segmentada); ambas cirugías vienen seguidas de radioterapia.

También se extraen algunos ganglios linfáticos axilares. Este tratamiento provee tasas de curación a largo plazo idénticas a las de la mastectomía. Las recomendaciones del médico acerca del procedimiento a llevarse a cabo dependerán del tamaño del tumor, su ubicación y su apariencia en el mamograma.

2. Cirugía para extraer todo el seno (mastectomía total) o todo el seno y el recubrimiento sobre los músculos del tórax (mastectomía radical modificada). También se extraen algunos ganglios linfáticos axilares.

Terapia adyuvante (administrada en conjunción con los tratamientos mencionados anteriormente):

1. Quimioterapia
2. Terapia hormonal
3. Una prueba clínica de terapia adyuvante en ciertos pacientes.
4. Una prueba clínica de terapia no adyuvante para pacientes con una buena posibilidad de recuperación (pronóstico).

CANCER DEL SENO EN ETAPA II

La paciente podría recibir cualquiera de los siguientes tratamientos:

1. - Cirugía de preservación del seno para eliminar únicamente el cáncer y algunos tejidos alrededor del seno (lumpectomía) o para extraer parte del seno (mastectomía parcial o segmentada); ambas cirugías vienen seguidas de radioterapia. También se extraen algunos ganglios linfáticos axilares. Este tratamiento provee tasas de curación a largo plazo idénticas a las de la mastectomía. Las recomendaciones del médico acerca de los procedimientos a llevarse a cabo están basadas en el tamaño del tumor, su ubicación y su apariencia en el mamograma.

2. - Cirugía para extraer todo el seno (mastectomía total) o todo el seno y el recubrimiento sobre los músculos del tórax (mastectomía radical modificada). También se extraen algunos ganglios linfáticos axilares.

Terapia adyuvante (se administra además de los tratamientos arriba mencionados):

1. Quimioterapia con o sin terapia hormonal.
2. Terapia hormonal.
3. Una prueba clínica de quimioterapia antes de la cirugía (terapia neoadyuvante).
4. Una prueba clínica de dosis elevadas de quimioterapia con trasplante de médula ósea para las pacientes con cáncer en más de tres ganglios linfáticos.

CANCER DEL SENO EN ETAPA III

El cáncer del seno en etapa III se divide en etapa IIIA (puede operarse) y etapa IIIB (la biopsia es generalmente la única cirugía que se realiza).

Cáncer en etapa IIIA:

La paciente puede recibir cualquiera de las siguientes cirugías como tratamiento:

1. Cirugía para extraer todo el seno, el recubrimiento sobre los músculos del pecho y varios de los ganglios linfáticos (mastectomía radical modificada) o todo el seno, los músculos del tórax y todos los ganglios linfáticos (mastectomía radical).
2. Radioterapia administrada después de la cirugía.
3. Quimioterapia con o sin terapia hormonal administrada con cirugía y radioterapia.
4. Una prueba clínica donde se esté probando una nueva quimioterapia con o sin fármacos hormonales; también se está probando la quimioterapia antes de la cirugía (terapia neoadyuvante).
5. Una prueba clínica de dosis elevadas de quimioterapia con trasplante de médula ósea o trasplante de célula madre periférica.

Cáncer en etapa IIIB:

El paciente probablemente será sometido a una biopsia, y se le administrará uno o varios de los siguientes:

1. Cirugía, (Mastectomía radical o radical modificada) y/o radioterapia al seno y a los ganglios linfáticos.
2. Quimioterapia con o sin hormonas para reducir el tumor, seguida de cirugía, radioterapia o ambas.
3. Terapia hormonal seguida de más terapia.
4. Una prueba clínica donde se esté probando nuevos medicamentos quimioterapéuticos, terapia biológica, nuevas combinaciones de medicamentos y nuevas formas de administración de quimioterapia.
5. Una prueba clínica de dosis elevada de quimioterapia con trasplante de médula ósea o trasplante de célula madre periférica.

CANCER DEL SENO EN ETAPA IV

El paciente probablemente será sometido a una biopsia, y se le administrará uno o varios de los siguientes:

1. Radioterapia o en algunos casos, una mastectomía para reducir los síntomas.
2. Terapia hormonal con o sin cirugía para extraer los ovarios.
3. Quimioterapia combinada.
4. Una prueba clínica donde se esté probando una nueva quimioterapia y fármacos hormonales, y nuevas combinaciones de medicamentos y terapia biológica.
5. Una prueba clínica de dosis elevada de quimioterapia con trasplante de médula ósea o trasplante de célula madre periférica.

CANCER INFLAMATORIO DEL SENO

El tratamiento probablemente consistirá en la combinación de quimioterapia, terapia hormonal y radioterapia, quizás seguida de cirugía para extraer el seno. Generalmente, el tratamiento se asemeja al que se utiliza para cáncer del seno en etapa IIIB o IV.

CANCER DEL SENO - RECURRENTE

El cáncer del seno que vuelve (recurre) a menudo puede ser tratado, pero generalmente no curado si recurre en otra parte del cuerpo. Sin embargo, algunas pacientes con recurrencia en el seno pueden ser curadas. La elección de tratamiento dependerá de los niveles de los receptores hormonales, el tipo de tratamiento que tuvo anteriormente, el tiempo transcurrido desde el primer tratamiento hasta que el cáncer reapareció, el sitio de recurrencia, si la paciente aún tiene períodos menstruales y otros factores.⁽⁸⁾

La paciente podría recibir cualquiera de los siguientes tratamientos:

1. Terapia hormonal con o sin cirugía para extirpar los ovarios.
2. Cirugía, radioterapia o ambas (para el grupo pequeño de pacientes cuyo cáncer recurrió a un sólo lugar).
3. Otros tipos de terapia hormonal.
4. Quimioterapia de combinación.
5. Tratamiento con terapias utilizadas anteriormente en la paciente.
6. Una prueba clínica con un nuevo tipo de quimioterapia, o terapia biológica.

CAPITULO II
INVESTIGACION CLINICA

FASES DE LA INVESTIGACION DE MEDICAMENTOS

El objetivo de los ensayos clínicos en investigación del cáncer es encontrar mejores formas de tratarlo y ayudar a mejorar la calidad de vida de quienes lo padecen en la actualidad o en el futuro.

En el caso del cáncer, la búsqueda de mejores tratamientos comienza con la investigación básica que se hace en el laboratorio y en estudios con animales. Los mejores resultados de esta investigación se utilizan más tarde en estudios con pacientes, con la esperanza de que estos estudios clínicos lleven a otros descubrimientos, que permitan ayudar a muchos otros pacientes con cáncer.

El desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo, laborioso y de un costo muy elevado. En general, de cada 10,000 compuestos sintetizados, solamente 1000 llegarán a la fase de investigación en animales; apenas 10 iniciarán estudios en seres humanos y solamente uno de ellos llegará al mercado para uso terapéutico. Este proceso tiene una duración aproximada de 12 años y requiere una alta inversión para llevarla a cabo.

El proceso de desarrollo de un medicamento se divide en cinco fases, cuyas características más importantes se resaltan en el cuadro I⁽¹⁰⁾

FASE PRECLÍNICA

Toda nueva molécula, ya sea sintética, de origen natural o recombinante, debe ser probada en animales antes de ser utilizada en seres humanos. Se realizan pruebas de genotoxicidad, así como de absorción y metabolismo del fármaco y sus metabolitos, la toxicidad de los metabolitos y la velocidad en la cual el fármaco y sus metabolitos son excretados del cuerpo.

Se debe usar la menor cantidad de animales posible y asegurar su cuidado. Generalmente, dos o más especies (un roedor y un no roedor) son probadas debido a que el fármaco puede afectar a una especie de diferente forma que a la otra. Se pueden llevar a cabo pruebas de corta duración (de 2 semanas a 3 meses) o de larga duración (desde varias semanas a varios años). Algunas pruebas en animales continúan después del inicio de las pruebas en humanos, para determinar si el fármaco puede causar cáncer o defectos al nacer.

En esta fase, se busca la información preliminar sobre la actividad farmacológica y la seguridad del producto. Más de un 90% de las sustancias que entran en esta fase se eliminan porque no demuestran suficiente actividad farmacológica o porque son demasiado tóxicas para el uso en humanos. Aquellos productos que demuestran actividad farmacológica específica y un perfil de toxicidad aceptable, pasan a la siguiente fase. En los Estados Unidos, para poder pasar a la siguiente fase, la compañía farmacéutica que está desarrollando el producto debe presentar una aplicación conocida como IND (Investigational New Drug) ante la FDA, en la cual se solicita la autorización para iniciar la investigación en humanos.⁽¹¹⁾

Cuadro 1 FASES DEL DESARROLLO DE UN NUEVO MEDICAMENTO

Fase		Sujeto	No.De participantes	Objetivo principal
Experimental	Preclínica	Animales de laboratorio	Variable	Toxicidad en animales Teratogénesis, onco-génesis
Terapéutica Exploratoria	Fase I	Voluntarios sanos	20 a 100	Seguridad, farmacocinética
	Fase II	Enfermos	300 a 1000	Eficacia, establecimiento de dosis y farmacodinamia.
Terapéutica Confirmatoria	Fase III	Enfermos	1000 a 3000	Eficacia comparativa, confirmación de seguridad
	Fase IV	Enfermos	Más de 1000	Ampliar experiencia en eficacia y seguridad. Vigilancia Farmacológica. Mercadeo

FASE I - FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMÍA

Durante esta fase el producto se administra a seres humanos por primera vez. Para ello se escoge a sujetos sanos, voluntarios, generalmente del sexo masculino o a mujeres postmenopáusicas, a fin de evitar el riesgo de administrar el producto a una mujer embarazada.

En esta fase participan grupos pequeños de sujetos, usualmente entre 20 y 80, aunque en algunos estudios el número puede ser hasta de 300 sujetos. La fase tiene como meta fundamental establecer sus características farmacocinéticas: su absorción, distribución, metabolismo y eliminación y sus características farmacodinámicas. La fase I también evalúa la relación estructura-actividad, y el mecanismo de acción en humanos.

De los productos que llegan a esta fase, un 70% pasa a la fase II. En esta categoría se incluye también a los estudios de bioequivalencia, en los que se comparan productos genéricos con los productos originales.

FASE II - EFICACIA Y DOSIS

El objetivo fundamental de esta fase es determinar la eficacia y seguridad terapéutica, a corto plazo, del producto. Esta fase de prueba también ayuda a determinar la dosis adecuada, los efectos secundarios comunes sobre una base subjetiva por ejemplo mareos y náuseas, así como los efectos secundarios bioquímicos por ejemplo cambios en enzimas o niveles de sodio y el riesgo asociado con el fármaco.

Para lograrlo, se administra por primera vez a pacientes que sufren la enfermedad para la cual se está investigando el producto. En esta fase participan entre 300 y 1000 pacientes y comprende 2 etapas:

1. - Fase II a: son estudios cortos, generalmente menos de dos semanas, abiertos o comparados con placebo, en los que participan grupos pequeños de pacientes, y cuyo objetivo es evaluar la seguridad y la dosis óptima del medicamento. Esta es la fase en que se desecha el mayor número de nuevas moléculas durante la investigación en humanos. Cerca de un 50% de estas moléculas son descartadas por razones de eficacia, seguridad o falta de interés comercial.
2. - Fase II-b: son estudios más prolongados y con números mayores de pacientes; por lo general son de diseño comparativo contra un agente activo, cuyo fin es demostrar la eficacia del producto.

FASE III- EFICACIA COMPARATIVA:

Esta es la fase más extensa del programa de desarrollo de un medicamento. En ella se busca establecer la eficacia comparativa del producto frente a diferentes agentes, de eficacia comprobada, disponibles en el mercado. Los estudios fase III son comparativos, controlados, y en ellos participan de 1000 a 3000 pacientes. Sus resultados se consideran pivote para la aprobación final del producto. Al igual que la fase II, ésta se subdivide en 2 etapas:

1. - Fase IIIa: Son los estudios que generan la información necesaria sobre la seguridad y eficacia comparativa del producto.
2. - Fase IIIb: Son estudios complementarios que se realizan después de haber presentado la aplicación ante la FDA para la aprobación final del producto, pero antes de haber recibido esta aprobación. Se realizan con el fin de ampliar la información disponible para una indicación del producto o para satisfacer regulaciones locales.

El 80% de los productos que llegan a esta fase logran la aprobación de la FDA y se comercializan. El proceso de registro de un medicamento varía según la legislación de cada país.

Estudios para nuevas indicaciones de productos ya aprobados requieren de un retroceso del producto a Fase II o III, para demostrar su eficacia en la nueva indicación. De manera que un mismo producto puede estar, simultáneamente, en Fase IV para una indicación y en Fase II ó III para otra.

FASE IV- POST-COMERCIALIZACIÓN:

Son estudios a gran escala que se realizan después de haber obtenido la autorización de la FDA o de la autoridad regulatoria en cada país en particular para la comercialización del producto. Uno de sus objetivos principales es ampliar la información que se había obtenido en la Fase III, sobre reacciones adversas y eficacia del medicamento. Algunos de estos estudios son a largo plazo y buscan determinar el impacto del medicamento en la morbilidad y mortalidad. También se incluyen estudios para nuevas indicaciones en que se presume el producto pueda ser útil y estudios en grupos de pacientes que no fueron adecuadamente evaluados en las fases anteriores, como el caso de la población pediátrica. Estos últimos estrictamente hablando, son estudios de fase III, de carácter terapéutico exploratorio.

La fase IV incluye una variedad de estudios para ampliar información sobre seguridad del producto y apoyar necesidades de mercadeo. Al igual que en las fases anteriores, estos deben cumplir con las normas de buena práctica clínica. El cuadro 2, resume los objetivos más frecuentes de estudio Fase IV

Cuadro 2 OBJETIVOS DE LOS ESTUDIOS FASE IV

- Detectar la incidencia de reacciones adversas poco frecuentes o no esperadas
- Determinar los efectos a largo plazo, de la administración del medicamento.
- Evaluar el medicamento en poblaciones no estudiadas completamente en las fases de premercado.
- Establecer posibles nuevos usos para el medicamento.

No se deben considerar como de Fase IV los estudios de mercadeo, "estudios de siembra", estudios de promoción de ventas y algunos estudios de vigilancia farmacológica postmercado para detectar reacciones adversas, cuando el producto ya ha sido aprobado para determinada indicación. Estudios en estas categorías generalmente no requieren de aprobación por un comité ético, pues no son verdaderos ensayos clínicos en el sentido estricto del término, ya que no se está utilizando ningún producto experimental ni se está estudiando una nueva indicación, sino que se está aplicando una medida terapéutica considerada tratamiento estándar para esa patología.

BUENAS PRACTICAS CLINICAS

El uso de las buenas prácticas clínicas (GCP) en investigación clínica significa la aplicación de métodos estándares para la realización de estudios clínicos. Estos métodos regulan el diseño, conducción, monitoreo, auditoria, terminación, análisis y documentación de los estudios, con el fin de asegurar la confianza en la información ética. Esta regulación tiene su origen en la declaración de Helsinki, donde se garantiza que los derechos, el bienestar y la confidencialidad de los participantes en estudios clínicos están protegidos y que los datos obtenidos son creíbles.

Las GCP pueden ser definidas como la "normativa según la cual se preparan, se llevan a cabo y se documentan los ensayos clínicos, de modo que exista la seguridad general de que los datos son ciertos y que los derechos, integridad y confidencialidad de los pacientes están protegidos."⁽¹²⁾

El concepto surge como una iniciativa de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para regular los procedimientos y garantizar la calidad de los estudios en los que participan humanos. Estos estándares, publicados en 1977 en el Código de Regulaciones Federales de la FDA incorporaron, además del componente ético ya establecido en el Código de Nüremberg y en la declaración de Helsinki, el concepto de Solidez Científica del Estudio, y el de Integridad, Precisión y Calidad de los datos obtenidos en la investigación.⁽¹³⁾

Hasta el año 1996 existían múltiples versiones de estos estándares: el código de Regulaciones Federales de la FDA, las Guías de la Buena Practica Clínica de la Comunidad Europea, emitida en 1991, etc. Estos estándares fueron "armonizados" en la Conferencia Internacional de Armonización en 1996, unificando las normas a nivel internacional.⁽¹⁴⁾

Los principios y normas de la buena práctica clínica se pueden agrupar en 3 categorías, y fueron creados para estandarizar la calidad de los estudios de investigación clínica. (cuadro 1)

Una investigación que cumple con las GCP's es considerada científica y éticamente confiable.⁽¹⁰⁾

Cuadro 3. PRINCIPIOS GENERALES DE BUENA PRACTICA CLINICA

<i>Principio</i>	<i>Objetivo</i>
<i>Protección de los participantes</i>	Que los derechos, la integridad y la confidencialidad de los sujetos participantes estén protegidos.
<i>Solidez científica del estudio</i>	Que el diseño y el respaldo científico de los estudios sean sólidos.
<i>Integridad, precisión y calidad de la información del estudio.</i>	Que los datos y los resultados reportados en estos estudios sean creíbles y precisos.

PROTECCIÓN DE LOS DERECHOS DE LOS PARTICIPANTES

Para que estos derechos estén debidamente protegidos, se debe cumplir con los siguientes elementos:

- a) **Apego a los principios éticos:** todo estudio se debe realizar de acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki.
- b) **Participación voluntaria:** Libre de toda coacción y expresada en un Informe de Consentimiento que explique en detalle la investigación y la posibilidad de retiro en cualquier momento sin penalización.
- c) **Riesgo aceptable:** Los beneficios esperados para el sujeto y la sociedad deben superar los riesgos y molestias predecibles a consecuencia del estudio. Los derechos, la seguridad y el bienestar del sujeto deben prevalecer por encima de los intereses de la ciencia y la sociedad.
- d) **Confidencialidad:** La identidad y la privacidad de los participantes deben estar debidamente protegidas.
- e) **Supervisión:** Un comité ético científico debe aprobar el protocolo del estudio y vigilar su desarrollo.
- f) **Atención médica:** Las decisiones médicas y la atención de las posibles complicaciones que ocurran serán responsabilidad del médico calificado que tiene a cargo su estudio.

SOLIDEZ CIENTIFICA DEL ESTUDIO

La solidez científica del estudio debe apoyarse en los siguientes elementos:

- a) **Calidad del investigador:** es preciso que el investigador a cargo haya recibido la educación y cuente con la experiencia necesaria para conducir el estudio.
- b) **Respaldo científico:** La información básica, preclínica y clínica (cuando se cuente con ella) debe sustentar adecuadamente el estudio propuesto.
- c) **Diseño del protocolo:** El estudio debe conducirse en estricto apego a un protocolo claro, detallado y con un diseño apropiado.
- d) **Calidad del producto de investigación:** Debe ser manufacturado, manejado y almacenado de acuerdo con las normas de la Buena Práctica de Manufactura de productos Farmacéuticos.
- e) **Recursos e infraestructura del centro:** el sitio donde se conduce el estudio debe contar con los recursos e infraestructura suficientes para cumplir con lo que establece el protocolo y para resolver las posibles complicaciones que puedan sufrir los participantes.

INTEGRIDAD, PRECISIÓN Y CALIDAD DE LA INFORMACIÓN DEL ESTUDIO.

Para garantizar la calidad de los datos del estudio, éste debe contar con:

- a) **Mantenimiento adecuado de registros:** Toda la información del estudio debe quedar registrada y archivada, de manera que su veracidad y exactitud puedan ser corroboradas en cualquier momento.
- b) **Establecimiento de procedimientos:** que aseguren la calidad de cada aspecto del estudio.

Los puntos que constituyen las buenas prácticas clínicas (GCP's) son:

Guías del comité internacional de armonización
Regulaciones gubernamentales específicas para cada país.
Leyes locales y estatales
Procedimientos Estándares de Operación (comité de ética, promotor, hospital, etc.)
Estándares de salud.

La mayoría de las compañías farmacéuticas han desarrollado sus propios procedimientos estándar de trabajo (SOPs) para cumplir las exigencias legales de nuestro país y las normas de GCP's. Las normas (SOPs) de cada compañía describen los procedimientos que ésta debe seguir cuando se realicen ensayos clínicos; los monitores de estudios clínicos, por tanto, deben asegurarse de que los procedimientos de sus compañías se respetan estrictamente.⁽¹²⁾

RESPONSABILIDADES EN LA CONDUCCION DEL ESTUDIO.

La ejecución de un estudio de investigación clínica conlleva responsabilidades éticas, científicas, administrativas y legales.

Las GCP's también describen las responsabilidades de los promotores, monitores, los comités de ética y los investigadores durante el desarrollo de un estudio clínico.⁽¹⁰⁾ (ver Cuadro 4)

Investigadores, promotores y monitores.

Todo trabajo realizado de acuerdo con las GCP's debe tener un investigador principal que es el responsable de la coordinación del estudio. Es responsable de asegurar que todo el personal que participa en el estudio clínico está perfectamente informado de los procedimientos, objetivos y las exigencias de éste.

El investigador debe poseer un profundo conocimiento de las propiedades del medicamento en estudio. El promotor le debe proporcionar un protocolo que contiene toda la información necesaria referente a la farmacocinética, farmacodinamia, los estudios preclínicos, así como una información actualizada sobre los estudios clínicos realizados.

Planificación

Los estudios clínicos precisan de una gran cantidad de tiempo para su realización. Los investigadores deben asegurarse de que podrán dedicar el tiempo suficiente a la selección de los pacientes, a las reuniones regulares con el monitor, al comienzo, durante y al final del estudio. Generalmente cada cuatro o seis semanas.

Protocolo del estudio

El diseño y desarrollo del estudio es responsabilidad del promotor y describirá la población que debe ser estudiada, la metodología, los exámenes a realizar, el análisis estadístico previo, las acciones a llevar a cabo en el caso de eventos adversos y abandonos durante el estudio. El contenido y formato del protocolo están definidos de un modo muy estricto por las normas y procedimientos de acuerdo a las GCP's.

El monitor está obligado a discutir el protocolo con cada investigador y este punto aunque es muy laborioso, constituye uno de los puntos esenciales de las GCP's. Con frecuencia, se pide la opinión del investigador sobre el protocolo cuando éste está todavía en la fase de borrador. En este caso, se deberán revisar cuidadosamente los criterios de inclusión y exclusión con el fin de definir el reclutamiento de forma realista.

El centro donde se realiza el estudio debe disponer del equipo, personal e instalaciones necesarios para su realización. El monitor debe realizar una inspección previa a las instalaciones que documentará con un informe para confirmar la idoneidad del mismo.

De acuerdo con los procedimientos es responsabilidad del promotor e investigador, asegurar que los datos que se van a obtener del estudio clínico serán tan fiables como sea posible.

Obtención del consentimiento informado

La obtención del consentimiento informado del paciente es una de las responsabilidades más delicadas que recaen sobre el investigador. Es por tanto esencial que cada paciente sea informado de todas las consecuencias de su participación en un estudio clínico. La información debe dársele simultáneamente de forma oral y por escrito.

El investigador debe conocer el contenido íntegro de la versión de la declaración de Helsinki, que debe figurar como anexo al protocolo de estudio.

Confidencialidad

Es deber del investigador asegurar el anonimato de los pacientes. Únicamente deben figurar en los cuadernos de recogida de datos el número de identificación y las iniciales de éste. El nombre del paciente jamás deberá figurar en ningún documento o material del estudio.

CAPITULO III
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Estudio doble ciego, aleatorizado controlado con placebo, comparativo para determinar la eficacia y seguridad del tamoxifeno y raloxifeno en la reducción de la incidencia de cáncer de seno en mujeres posmenopáusicas

INDICE

SINOPSIS.....	33
1. -Introducción.....	34
1.1 Antecedentes específicos.....	34
1.2 Farmacología clínica del tamoxifeno.....	36
1.3 Farmacología clínica del raloxifeno.....	38
2. Objetivo (s) del estudio.....	40
3. Diseño del estudio.....	40
3.1 Fase de línea base.....	41
3.2 Fase de tratamiento doble ciego.....	42
4. SELECCIÓN DE PACIENTES	
4.1 Población de estudio.....	42
4.2 Número de pacientes.....	42
4.3 Criterios de inclusión.....	43
4.4 Criterios de exclusión.....	43
4.5 Medicamentos Prohibidos / permisibles.....	43
5. - METODOLOGIA DEL ESTUDIO	
5.1 Evaluaciones de eficacia.....	43
5.1.1 Parámetro principal de eficacia.....	43
5.1.2 Parámetro secundario de eficacia.....	44
5.2 Evaluaciones de seguridad.....	44
5.2.1 Notificación de los eventos adversos.....	44
5.2.1.1 Acontecimientos adversos graves.....	44
5.2.1.2 Seguimiento de los eventos adversos.....	44
5.2.1.3 Retirada de pacientes del estudio.....	45
5.2.1.4 Falta de cumplimiento.....	45
5.2.1.5 Finalización del estudio.....	45
6. -MEDICAMENTO DEL ESTUDIO	
6.1 Descripción.....	46
6.2 Administración.....	46
6.3 Presentación y Almacenamiento.....	46
6.4 Empaque y Etiquetado.....	47
6.5 Mantenimiento de los registros de administración del fármaco.....	47
6.6 Código de Identificación.....	47
6.7 Aleatorización.....	47
6.8 Devolución del medicamento al promotor.....	48

7. RECOLECCIÓN DE DATOS	48
8. - ANÁLISIS DE DATOS Y CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS.....	48
8.1 Metodología estadística	48
8.2 Cálculo del tamaño de muestra	49
9. - CONSIDERACIONES ETICAS Y LEGALES	49
10 BIBLIOGRAFÍA	51
11. LISTA DE APENDICES	52
12. APÉNDICE A	53
Apéndice A.1	54
Apéndice A.2	55
13. APÉNDICE B	57
Apéndice B.1.....	58
Apéndice B.2	64
14. APÉNDICE C	69
15. APÉNDICE D	75
16. APÉNDICE E	88
17. APÉNDICE F	92

Material e Información.

El investigador principal debe asegurarse de que se conserva el registro de la recepción del fármaco del estudio remitido por el promotor, organizar su almacenamiento de forma adecuada y segura y mantener un registro exacto de su dispensación.

Debe archivar y resguardar los documentos del estudio por el tiempo establecido en las GCP's. Así como, debe reportar los avances y la finalización de un estudio al Comité Ético científico.

Reclutamiento de pacientes

El éxito de cualquier estudio depende del reclutamiento de un número suficiente de pacientes que respondan a los criterios definidos por el protocolo. No debe sobrepasarse el número específico en el protocolo, Es responsabilidad del investigador asegurarse de que hay disponible un número apropiado de pacientes para participar en el estudio de forma regular.

Comité de ética

Un requisito muy importante y esencial en todo estudio clínico es la protección de los pacientes. Ningún Estudio clínico podrá ser realizado sin informe previo de un comité Ético de investigación Clínica, independiente de los promotores e investigadores.

La función esencial del comité de ética es salvaguardar los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos en estudio.

Basado en las entidades que los idearon, existen en la actualidad dos tipos de comités de ética:

Comités Institucionales de revisión (Institutional review Board- IRB), según lo establece la FDA (EE.UU.).

Comités de ética Independientes (Independent Ethical Committes –IEC), regulados por las autoridades sanitarias de la Comunidad Europea y países desarrollados no miembros.

El número de miembros que compone el comité puede oscilar entre cinco y once (número impar para facilitar la votación). Por lo menos un miembro debe ser médico y por lo menos un miembro no debe pertenecer a una disciplina científica (por ejemplo jurídica, religiosa o social). El investigador no debe participar en la revisión del protocolo si es miembro del Comité Ético, aunque puede solicitársele información suplementaria a petición del Comité.⁽¹⁰⁾

Cuadro 4 RESPONSABILIDADES EN LA CONDUCCIÓN DE UN ESTUDIO CLÍNICO

PATROCINADOR	MONITOR	INVESTIGADOR	COMITÉ ÉTICO
Protocolo	Facilita	Ejecuta	Aprueba
Medicamento	Supervisa	Recolecta información	Vigila
Recursos	Verifica	Conocimiento y pericia	

Sinopsis del protocolo

Título: Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, comparativo para determinar la eficacia y seguridad del tamoxifeno y raloxifeno en la reducción de la incidencia de cáncer de seno en mujeres posmenopáusicas.

Indicación: Prevención de cáncer de seno.

Objetivo del estudio: Evaluar la eficacia y seguridad del raloxifeno y tamoxifeno en la reducción de la incidencia de cáncer de seno.

Población de pacientes: Mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de desarrollar cáncer de seno.

Diseño del estudio: Estudio clínico doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, comparativo de tamoxifeno y raloxifeno. Después de una fase de selección de 2 semanas las pacientes aleatorizadas, entrarán a una fase de tratamiento doble ciego con una dosis fija durante 36 meses.

Tratamiento: Se administrarán tabletas de raloxifeno o tamoxifeno por vía oral durante 36 meses. Una vez aleatorizadas, las pacientes recibirán una dosis de 20mg de tamoxifeno y placebo de raloxifeno ó 60mg de raloxifeno y placebo de tamoxifeno.

Parámetros de eficacia primaria.- La medida principal de eficacia primaria será la determinación de los niveles del marcador tumoral CA 15.3.

Parámetros de eficacia secundaria.- La determinación de los niveles de catepsina D.

Parámetros de seguridad.- Exploración física, determinaciones de laboratorio clínico, así como frecuencia e intensidad de eventos adversos.

Número total de pacientes: 274

Estudio multicéntrico.

Fase: 3

1.0 INTRODUCCION

1.1 Antecedentes específicos

El tamoxifeno es un antiestrógeno trifeniletileno no esterooidal sintético que ha sido utilizado en el tratamiento del cáncer de mama desde principios de los años 70's. Por su probada eficacia en reducir la incidencia de cánceres primarios contralaterales, y en prolongar no solo la supervivencia libre de enfermedad, sino también la supervivencia global. Actualmente es la terapia hormonal universalmente usada en el tratamiento del cáncer de mama.

Se ha demostrado beneficio en el tratamiento de todos los estadios del cáncer mamario, sumado a una escasa incidencia de efectos secundarios, incluso ha llevado a postular su uso en mujeres sanas para prevenir la aparición del mismo.^(1a)

Un estudio realizado por el Breast Cancer Prevention Trial (BCPT) concluyó que el tamoxifeno reduce la incidencia de cáncer de mama invasivo en un 44% (para mujeres entre 35-49 años), en un 51% (para mujeres entre 50-59 años) y en un 55% (para mujeres mayores de 60 años). El seguimiento de estas pacientes fue de 6 años con una media de 4.2 años.^(1a)

El mecanismo de acción del tamoxifeno es complejo y no bien comprendido en la actualidad, pero está demostrado que es dual y paradójico, comportándose como droga antiestrogénica en la mama y como agonista estrogénico en el tuero. En consecuencia una variada patología endometrial asociada a su uso ha sido descrita y comprende desde pólipos a hiperplasia, así como diversos tipos de tumores malignos.^(2a)

Un estudio realizado demostró que el tratamiento con tamoxifeno va a provocar un estado de hiperestrogenismo referido al endometrio, pero este no es uniforme en cuanto a su efecto y consecuencias patológicas, pudiendo observarse variados cambios morfológicos demostrados en algunas de las pacientes. Así de 915 pacientes solamente 52 tuvieron sintomatología ginecológica (5.6%) y de estas solamente en 38 casos (4.1%) fue necesario realizar un procedimiento quirúrgico para resolver su problema. De estas, 14 bpacientes no mostraron patología orgánica (36.8%) y 31 presentaron patología benigna(81.5%).^(2,3a)

En consecuencia el desarrollo de cáncer endometrial se dio en un muy bajo porcentaje, 7 de 915 casos (0.7%), y como además este es fácilmente diagnosticable y curable en estadios iniciales por histerectomía, se cree que en la balanza beneficio / riesgo para uso del tamoxifeno, el primer platillo de la misma, el de beneficio sobrepasa con mucho al de los riesgos, por lo que se considera que debe continuarse con su uso.^(2,3a)

La cardiopatía isquémica y el cáncer mamario tienen una frecuencia mayor que el carcinoma de endometrio en mujeres postmenopáusicas, el efecto protector señalado del tamoxifeno supera cualquier efecto sobre la neoplasia de endometrio.^(3a)

Se pudo demostrar que el tamoxifeno produce reducción significativa y persistente del colesterol total, del LDL-colesterol, de la relación colesterol total / HDL-colesterol y del fibrinógeno en estos pacientes. Los cambios en el colesterol total y LDL-colesterol, son similares en magnitud a los obtenidos con agentes hipolipidmiantes, lo cual reduciría el riesgo de cardiopatía.

El tamoxifeno no altera la distribución regional de grasa ni los niveles de triglicéridos, HDL-colesterol y sus subfracciones, o la apolipoproteína A1, lo que sugiere que sus efectos sobre los factores de riesgo cardiovascular no son totalmente análogos a los de los estrógenos. ^(4a)

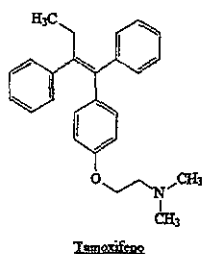
El raloxifeno ha demostrado en estudios experimentales su capacidad para antagonizar el crecimiento de tumores mamarios inducidos por estrógenos en animales. El raloxifeno utilizado durante una media de 40 meses reduce el riesgo de desarrollar cáncer de mama en un 76% en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y sin historia previa de cáncer de mama. ^(5,6a)

El raloxifeno ha demostrado efectos benéficos sobre el esqueleto y de protección cardiovascular en mujeres posmenopáusicas; podría, por lo tanto, ser una terapia alternativa de los estrógenos en ciertos grupos de mujeres. ^(7a)

1.2 Farmacología clínica del tamoxifeno

1.2.1 TAMOXIFENO

Es químicamente un derivado transisomérico del trifenil-etileno. Trans-1-(p-dimetil-aminoetoxifenil)-1,2 difenil-2 etileno. Es un antiestrógeno específico no esteroide que ha demostrado un efecto antitumoral clínicamente comprobado, en el tratamiento de las neoplasias malignas estrógenodependientes^(8a)



Mecanismo de acción: la acción antineoplásica se debe principalmente al bloqueo competitivo que ejerce frente al estradiol a nivel de receptores específicos citoplasmáticos y su posterior acción en sitios aceptores particulares del núcleo celular. De esta manera, impide la incorporación del estradiol al núcleo, necesaria para mantener el crecimiento hormonal. La acción antiestrógena solamente se lleva a cabo en los tejidos cuyas células responden normalmente a la estimulación estrógena para su crecimiento y desarrollo.

Farmacocinética: se absorbe lentamente luego de su administración por vía oral, el nivel plasmático máximo se alcanza después de 4-7 horas de ingerido. Concentraciones estables de tamoxifeno se obtienen sólo después, de aproximadamente 30 días de tratamiento. Una vez absorbido, tiene una fase de distribución relativamente rápida con una vida media terminal de 7 días, tiene una conversión metabólica por hidroxilación y conjugación. El derivado monohidroxilado presenta mayor actividad antiestrogénica que el compuesto original o el metabolito dehidroxilado. Los glucurónidos y otros metabolitos se excretan en las heces; la excreción urinaria es mínima.

Indicaciones: Está indicado en el tratamiento de los tumores hormono-sensibles dependientes de estrógenos, como es el caso del carcinoma mamario en fase avanzada tanto en mujeres pre y postmenopáusicas.

Está indicado también en pacientes con cáncer mamario refractarios a la manipulación hormonal convencional; se puede manejar como terapia hormonal convencional; se puede emplear como terapia hormonal adyuvante y en asociación con esquemas de quimioterapia o secuencial a ellos.

Se ha observado que el empleo de tamoxifeno en pacientes con cáncer mamario y con metástasis en tejidos blandos obtienen mayor beneficio que las enfermas con metástasis óseas.

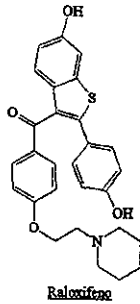
Contraindicaciones el tamoxifeno no deberá ser empleado durante el embarazo ni en el manejo de otras neoplasias malignas no hormono-dependientes.

Efectos secundarios.- Las reacciones adversas más frecuentes incluyen: bochornos, náuseas y vómito, estas pueden ocurrir en el 25% de las pacientes, son rara vez severas no obligando a suspender el tratamiento, menos frecuentes son las irregularidades menstruales, pérdida hemática vaginal, prurito vulvar y la dermatitis. Otros efectos poco frecuentes han sido mencionados durante tratamientos prolongados: hipercalcemia, edema periférico, anorexia, depresión, cefalea, e incremento ponderal sólo excepcionalmente en períodos prolongados y con una sobredosificación se han registrado, embolias pulmonares, tromboflebitis, insuficiencia cardiaca irreversible, lesiones en retina y/o córnea.

Precauciones.- tamoxifeno puede suprimir la menstruación en cierta proporción de mujeres premenopáusicas tratadas con éste fármaco. En casos poco frecuentes en que los efectos secundarios adquieren cierta gravedad es recomendable disminuir la dosis diaria de tamoxifeno; con ésta medida, seguramente, la toxicidad se reducirá a niveles tolerables, sin perder por ello el control de la enfermedad. El tratamiento deberá suspenderse si los efectos tóxicos no se reducen con la medida antes recomendada.

1.2.2 RALOXIFENO

Raloxifeno es un análogo estructural del tamoxifeno, un conocido agente antiestrogénico. Sin embargo, las propiedades bioquímicas de raloxifeno son algo diferentes, motivo por el que se le incluye dentro de la clase de los **moduladores de receptores estrogénicos**. Esta denominación se corresponde con la capacidad para unirse y activar el receptor estrogénico, pero produciendo efectos diferentes según los tejidos donde se sitúen los receptores celulares.^(9a)



Mecanismo de acción: Es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos, utilizado para la prevención a largo plazo frente al desarrollo de osteoporosis en mujeres postmenopausicas. Los moduladores de los receptores estrogénicos interaccionan con estos, produciendo una respuesta agonista o antagonista estrogénica, según el tejido y el contexto fisiológico.

Raloxifeno actúa sobre la remodelación ósea de forma similar a como lo hacen los estrógenos, reduciendo la resorción y el ciclo metabólico total del hueso, raloxifeno no reduce la formación de hueso, fenómeno que sí ocurre con los estrógenos. No obstante, las diferencias en este terreno son mínimas.

Raloxifeno tiene una mayor afinidad que el estradiol (1-5-3 veces) para los receptores estrogénicos y, lo que es más importante, una clara especificidad tisular. Producen efectos estrogénicos típicos sobre el hueso, reduciendo la resorción y el ciclo metabólico total del hueso. Los efectos sobre los lípidos sanguíneos también recuerdan a los estrogénicos, aunque sin efectos sobre HDL. En los tejidos mamario y uterino se producen efectos antiestrogénicos.

Indicaciones terapéuticas: Raloxifeno está indicado para la prevención de las fracturas vertebrales no traumáticas en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de osteoporosis. No se dispone de datos sobre fracturas no vertebrales. En el momento de elegir entre raloxifeno o estrógenos (terapia hormonal sustitutiva) para una mujer postmenopáusica concreta, hay que tener en cuenta los síntomas de la menopausia, los efectos sobre el tejido mamario y los riesgos y beneficios cardiovasculares

Posología y forma de administración: La dosis recomendada es de un comprimido al día por vía oral; se puede administrar a cualquier hora del día, sin depender de las comidas. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. Debido a la naturaleza de la enfermedad, se prevé que raloxifeno se utilice como tratamiento a largo plazo.

En mujeres con una dieta baja en calcio se recomienda administrar suplementos de calcio.

Advertencias y precauciones especiales de empleo: El tratamiento con raloxifeno se asocia a un incremento del riesgo de episodios tromboembólicos venosos similar al riesgo publicado con las pautas de terapia hormonal sustitutiva empleadas en la actualidad. En pacientes con riesgo de episodios tromboembólicos venosos de cualquier etiología se debe considerar el balance riesgo-beneficio. En caso de enfermedad o de una situación que previsiblemente suponga un periodo prolongado de inmovilización, se debe suspender el tratamiento con raloxifeno.

Se debe suspender tan pronto como sea posible en caso de enfermedad o tres días antes de que se produzca la inmovilización. No se debe volver a iniciar dicho tratamiento hasta que la situación se haya resuelto y la paciente haya recuperado completamente la motilidad.

No es probable que el raloxifeno produzca proliferación endometrial. La aparición del sangrado uterino durante el tratamiento con Raloxifeno es inesperada y debe ser debidamente investigada.

Dado que no se dispone de experiencia con la asociación, no se recomienda la utilización concomitante de estrógenos sistémicos.

Raloxifeno no es eficaz para reducir los episodios de vasodilatación (sofocos) u otros síntomas de la menopausia asociados a la deficiencia de estrógenos.

Reacciones adversas

Los estudios del raloxifeno en general han abarcado mujeres que tomaron el medicamento para determinar su efecto con la osteoporosis y la duración tanto de la terapia como la del seguimiento han sido breves. Las mujeres que toman el raloxifeno en estudios clínicos tienen cerca de tres veces más probabilidad de desarrollar trombosis en las venas mayores o embolismo pulmonar, que aquellas que toman un placebo.

En los estudios del raloxifeno y la osteoporosis, el medicamento no aumentó el riesgo de desarrollar cáncer del endometrio

Se han notificado recuentos plaquetarios ligeramente disminuidos (6-10%) durante el tratamiento con raloxifeno.

La incidencia de síntomas en mama y de sangrado uterino en las mujeres tratadas con raloxifeno fue significativamente inferior a las mujeres tratadas con cualquiera de las dos pautas de terapia hormonal sustitutiva.

Se han notificado casos raros de incrementos moderados de la AST y/o ALT en los que no se puede descartar una relación causal con raloxifeno.

Estos incrementos se detectaron con una frecuencia similar en las pacientes tratadas con placebo.

Sobredosificación

No se han descrito casos de sobredosificación en humanos. En un estudio donde se administró una dosis diaria de 600 mg durante 8 semanas, la tolerancia fue buena. No existe antídoto específico para el clorhidrato de raloxifeno.

Interacción con otros medicamentos

La distribución sistémica de raloxifeno no se ve afectada por la administración simultánea de carbonato cálcico o antiácidos que contengan aluminio o hidróxido de magnesio.

El raloxifeno no se debe administrar simultáneamente con colestiramina, puesto que este fármaco reduce significativamente la absorción y el ciclo enterohepático del raloxifeno.

La administración concomitante de ampicilina reduce las concentraciones máximas de raloxifeno. Puesto que la absorción total y la eliminación del raloxifeno no se ven afectadas, el raloxifeno puede ser administrado concomitantemente con ampicilina.

2.0 OBJETIVO(S) DEL ESTUDIO

Evaluar la eficacia y seguridad del tamoxifeno y raloxifeno en la reducción de la incidencia de cáncer de seno en mujeres postmenopausicas con alto riesgo de contraerlo.

3.0 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio clínico doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo y multicéntrico, para comparar la eficacia y seguridad de tamoxifeno y raloxifeno en un total de 274 pacientes (137 en cada grupo de tratamiento) con alto riesgo de desarrollar cáncer de seno (ver figura 1)

El estudio consiste en una fase de selección de 2 semanas de duración y las pacientes aleatorizadas entrarán a una fase de tratamiento doble ciego a dosis fijas durante 36 meses.

Durante este tiempo, las pacientes serán examinadas en 20 visitas programadas. El tratamiento comenzará la noche del día de la Visita 2 (Día 1), donde las pacientes estarán asignadas a tomar tamoxifeno (20 mg) o raloxifeno

(60 mg) con su respectivo placebo; dosis que quedarán fijas a lo largo de los 35 meses del estudio. Tomarán una dosis unitaria por día: 1 tableta del Frasco A y 1 tableta del frasco B.

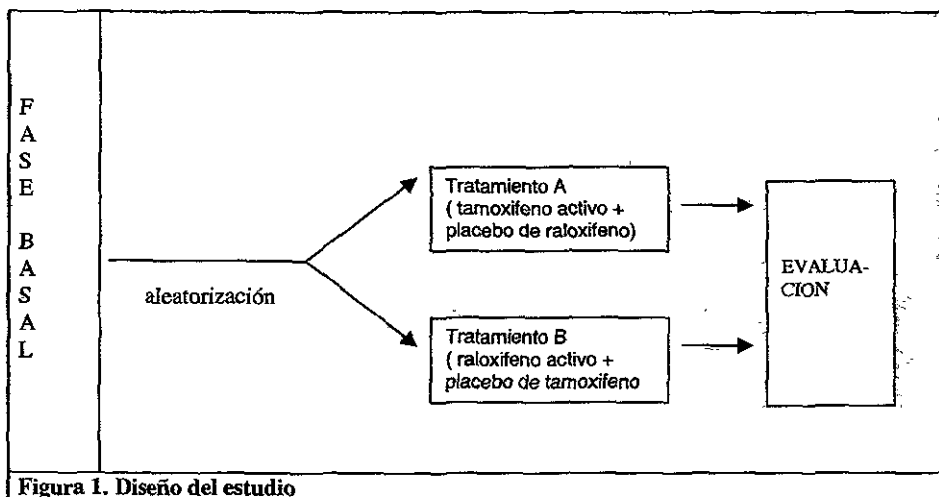


Figura 1. Diseño del estudio

3.1 Fase de línea base

En la visita 1 se seleccionarán a aquellas mujeres que puedan formar parte del estudio. Estas candidatas deberán proporcionar su consentimiento informado.

Se recogerá la historia médica de la paciente, se registrarán los medicamentos que hayan tomado anteriormente y actualmente; así como sus datos demográficos, se realizará un examen físico (ver apéndice B.1) y las siguientes determinaciones: mamograma, examen de seno y ginecológico, electrocardiograma, niveles de CA 15.3 y catepsina D en sangre y análisis clínicos. (ver apéndice B.3)

Cada una de las posibles participantes deberá llenar un cuestionario de una página " formulario de evaluación del riesgo" (Ver apéndice A.1)

El médico deberá enviar dicho formulario al patrocinador. El patrocinador usará un programa de computadora para generar un perfil individualizado de riesgo, basado en la información suministrada; y devolverá dicho perfil al centro para que se le entregue a la posible candidata. Los datos del perfil darán un estimado del potencial que tenga la mujer de desarrollar cáncer de seno en los próximos 3 años, así como los riesgos y beneficios potenciales de los medicamentos en estudio.

Las mujeres participantes recibirán su perfil y aquellas que cumplan con los criterios de inclusión / exclusión establecidos, podrán decidir si están o no interesadas en participar.

3.2 Fase de tratamiento doble ciego

Visita 2

Aquellas participantes que decidan entrar al estudio recibirán un número de aleatorización. En esta visita se entregará el medicamento del estudio y un calendario de toma del medicamento. Se revisarán los medicamentos anteriores y concomitantes.

Visitas 3 a 20

En las visitas 3,4,6,7,9,12,13,15,16,18 y 19 se revisaran los medicamentos concomitantes, se evaluarán eventos adversos y se volverá a entregar medicamento.

En las visitas 5, 11 y 17 se obtendrán muestras para análisis clínicos (biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina); y, se les hará la determinación del marcador CA 15.3 y catepsina D. El investigador realizará un examen físico, registrará los eventos adversos presentados por la paciente y se le entregará el medicamento correspondiente.

En las visitas 8, 14 y 20 (finalización) se realizarán los estudios completos: examen físico del seno y ginecológico, mamograma, electrocardiograma, análisis clínicos (biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina), marcadores tumorales en sangre y evaluación de eventos adversos.

Visita 20/ Finalización

En esta visita se realizaran los estudios completos (de acuerdo a la tabla del apéndice A) y se registrarán los medicamentos concomitantes y evaluación de eventos adversos.

Las pacientes que se retiren precozmente del tratamiento-deben completar esta visita en el momento de su retirada prematura y deberá devolver el medicamento del estudio.

Entre visitas se harán contactos telefónicos a fin de asegurar el cumplimiento del tratamiento y registrar cualquier evento adverso que pudiera ocurrir en dichos intervalos.

4.0 SELECCIÓN DE PACIENTES

4.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pueden participar las mujeres que tengan un alto riesgo de desarrollar cáncer de seno, que han pasado la menopausia y que tienen por lo menos 35 años de edad.

4.2 NUMERO DE PACIENTES

274 pacientes serán incluidas en un total de 4 centros, cada centro incluirá de 65 a 70 pacientes

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN/ EXCLUSIÓN

Las pacientes deben cumplir los siguientes criterios para poder ser incluidas en el estudio. Estos criterios se deben respetar con el fin de proporcionar datos evaluables:

- Mujeres de 35 años o mayores;
- Postmenopáusicas
- Perfil individualizado de riesgo mayor a 40 puntos ó mujeres diagnósticas con carcinoma lobular in situ.
- Las mujeres deben ser capaces de comprender los procedimientos del estudio y colaborar con el mismo.
- Mujeres que hayan firmado el consentimiento informado por escrito antes de entrar en el estudio.

4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

No podrán participar en el estudio las mujeres que cumplan cualquiera de los siguientes criterios:

- Las mujeres con historial de cáncer (excepto cáncer de las células escamosas o basales de la piel).
- Las mujeres con historial de coágulos sanguíneos o derrames cerebrales.
- Mujeres cuya presión alta o diabetes no está bajo control.
- Un ECG anormal.
- La administración de terapia de reemplazo hormonal (estrógeno o una combinación de estrógeno y progesterona), raloxifeno o tamoxifeno dentro de los 90 días anteriores a la exploración inicial.

4.5 Medicamentos prohibidos/ permisibles

Los medicamentos que están prohibidos durante el estudio son la colestiramina y los estrógenos.

Todos los demás medicamentos: analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos etc. se pueden tomar durante todo el estudio.

5.0 METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

5.1 EVALUACIONES DE EFICACIA

Los procedimientos detallados para la recolección de la información sobre eficacia se explican en el Apéndice B

5.1.1. Parámetro principal de eficacia

El parámetro principal de eficacia es la determinación de los niveles del marcador tumoral CA 15.3 .

5.1.2 Parámetro secundario de eficacia

El parámetro secundario de eficacia será la determinación de los niveles de catepsina.

5.2 Evaluaciones de seguridad

Los procedimientos detallados para la recolección de la información sobre seguridad se exponen en el apéndice B.2

5.2.1 Notificación de eventos adversos

Se observará e interrogará a cada una de las pacientes en cada una de las visitas del estudio, de manera no específica acerca de los síntomas nuevos o que continúen desde la visita anterior. Esta información será registrada como se detalla en el Anexo C.

5.2.1.1 Eventos adversos serios

Cualquier evento adverso grave que se produzca en alguna paciente será comunicado inmediatamente al patrocinador.

Se define como evento adverso a cualquiera de los siguientes resultados:

- Muerte por cualquier causa
- Eventos que ponen en peligro inminente la vida del sujeto
- Eventos que requieren hospitalización o prolongación de la estancia hospitalaria.
- Eventos que resulten en incapacidad permanente
- Eventos que involucren anomalías congénitas
- Acontecimientos médicamente significativos (incluyendo las anomalías de laboratorio)

En caso de eventos adversos graves deberá ponerse en contacto inmediatamente con el monitor del estudio.

5.2.1.2 Seguimiento de los eventos adversos

Si la paciente es retirada del estudio por causa de uno o más acontecimientos adversos, éstos deben ser registrados en el CRF, así como el motivo para retirar a la paciente del estudio. Proporcionar documentación relativa a toda la información de seguimiento que tenga relación con el/los acontecimiento/s adverso/s.

El seguimiento médico de cualquier acontecimiento adverso grave o de cualquier valor de laboratorio que no sea normal, continuará hasta que la anormalidad se resuelva o hasta que se proporcione una explicación médica apropiada.

5.2.1.3 Retirada de pacientes del estudio

Dentro de los límites impuestos por los criterios de seguridad y por la elección del propio paciente, se harán todos los esfuerzos posibles para que todos los pacientes finalicen el estudio. Sin embargo, el tratamiento se podrá interrumpir en cualquier momento del estudio según se detalla en el Anexo D. En ese momento se deberán realizar las evaluaciones correspondientes a la Visita 20/Finalización. Los detalles y los motivos de la interrupción deben documentarse. Indíquese en la Hoja de Recogida de Datos (CRF) apropiada el motivo de la retirada de la paciente del estudio antes de haber completado todas las visitas programadas, o debido a algún acontecimiento adverso ocurrido en cualquier momento. Estas pacientes no deben ser reemplazadas por pacientes adicionales.

Las pacientes deberán interrumpir el estudio por los siguientes motivos:

- El hallazgo de una imagen sospechosa de malignidad en la mastografía sugestiva de una lesión no palpable, que la lleve a cirugía para estudio de histopatología.
- Comenzar a tomar el fármaco prohibido durante el estudio;
- Reacciones adversas graves al medicamento del estudio, o bien una enfermedad grave simultánea que (en opinión del investigador) haga necesaria la retirada de la paciente; o
- No cumplir con el protocolo del estudio.

5.2.1.4 Falta de cumplimiento

La falta de cumplimiento se define como uno o más de los postulados siguientes:

- Saltarse 7 o más días consecutivos de toma del fármaco del estudio, y
- Saltarse dos o más de las visitas del estudio, necesarias.

5.2.1.5 Finalización del estudio

Se considera que una paciente ha finalizado el estudio después de haber recibido 20 semanas de tratamiento a doble ciego y de haber acudido a la Visita 20/Visita de Finalización. Indíquese claramente en el CRF correspondiente la finalización del estudio por una paciente, incluyendo la fecha y la última dosis de fármaco del estudio.

6.0 MEDICAMENTO DEL ESTUDIO

6.1 DESCRIPCIÓN

Nombre genérico	Forma farmacéutica	Concentración (mg)
Tamoxifeno	Tabletas	20
Raloxifeno	Comprimidos	60
Placebo correspondiente		

6.2 ADMINISTRACIÓN

Después de la fase basal, el medicamento se tomará oralmente durante 36 meses, las tabletas de tamoxifeno y los comprimidos de raloxifeno así como los placebos correspondientes se administrarán siguiendo el diseño de doble ciego.

El medicamento será envasado en frascos.

A lo largo del estudio, las pacientes deberán tomar 1 tableta del Frasco A (por la mañana) y 1 comprimido del frasco B (por las noches).

La dosificación del medicamento del estudio a doble ciego comienza por la noche de la visita 2/ aleatorización (designada como Día 1) y finaliza en la visita 20.

6.3 PRESENTACIÓN Y ALMACENAMIENTO

El medicamento del estudio será preparado por el laboratorio de Investigación Farmacéutica del patrocinador de acuerdo con un código de aleatorización preparado a partir de los parámetros proporcionados por el Departamento de Biometría. El medicamento se almacenará a temperatura ambiente controlada entre 20 y 25 °C, protegidos de la luz, humedad y en un espacio seguro (bajo llave).

6.4 EMPAQUE Y ETIQUETADO

Los medicamentos del estudio serán etiquetados con una etiqueta de dos partes. Una permanecerá en el frasco, mientras que la otra parte será removida al momento de administrar y se debe pegar al formato de registro de cada paciente.

La etiqueta contendrá la siguiente información:

- Únicamente para uso de estudio clínico
- No. de protocolo
- No de paciente
- No. de lote

A la desprendible se le deberán anotar las iniciales de la paciente y la fecha de entrega.

6.5 MANTENIMIENTO DE LOS REGISTROS DE ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO.

Con la entrega inicial del medicamento en estudio se entregará un conjunto detallado de instrucciones para su administración. Se suministrarán Hojas de Registro de Datos a fin de recolectar en ellas la administración del fármaco. Se deberá mantener un riguroso control por inventario de todo el medicamento en estudio mientras dure el mismo y hasta que todo el medicamento haya sido justificado, o bien, devuelto al promotor.

Se debe pedir a las pacientes que devuelvan los frascos vacíos, los cuales a su vez serán devueltos al promotor.

Las etiquetas duplicadas extraíbles que lleva el frasco del medicamento del estudio se extraerán y pegarán en el registro correspondiente.

6.6 CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN

El promotor proporcionará al investigador los procedimientos de identificación del medicamento recibido para que pueda ser identificado en caso de urgencia. Se utilizarán sobres precintados. Los investigadores no deben romper el precinto, solo cuando sea absolutamente imprescindible y de acuerdo con las condiciones definidas en el protocolo.

6.7 ALEATORIZACIÓN

Se utilizará una asignación aleatoria centralizada permitiendo la inclusión de las pacientes en orden único, independientemente del centro de procedencia. La asignación se hará por vía telefónica o por fax. El investigador contactará al centro de aleatorización cuando una paciente vaya a entrar al estudio y ahí se le asignará el tratamiento correspondiente.

6.8 DEVOLUCIÓN DEL MEDICAMENTO AL PROMOTOR.

Una vez finalizado el estudio, todo el medicamento suministrado, utilizado o no, y todos los frascos vacíos o no, serán devueltos al promotor. Se debe incluir una declaración firmada por el Investigador principal. El monitor recogerá todo el medicamento así como la Declaración.

7. RECOLECCIÓN DE DATOS

El patrocinador proporcionará los CRF (formatos de registro de datos) para todas las pacientes. Estos CRF's se llenarán según las instrucciones que le dará la persona encargada del estudio. Todos los documentos originales, los CRF's y los demás documentos del estudio se conservarán en el centro del estudio durante el tiempo que el patrocinador le especifique. El monitor del estudio realizará el seguimiento periódico de estos documentos.

8 ANALISIS DE DATOS Y CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

8.1 METODOLOGÍA ESTADISTICA

- En todas las pruebas realizadas se consideran criterios bilaterales, con un error tipo I (α) de 0.05, a menos que se indique algo diferente.
- El análisis primario deberá ser realizado en la Población PP (Protocolo Correcto) y la conclusión será comparada con la conclusión de la población ITT (intención por tratar).
- Pruebas de homogeneidad deberán ser realizadas en la línea base para asegurar la comparabilidad entre diferentes grupos (Tamoxifeno contra raloxifeno) incluyendo:
 - Prueba de t para tratamiento contra talla, peso, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión sistólica y presión diastólica.
- La demografía se describe con media, desviación estándar, rango, mínimo y máximo para valores de variables continuas. Para variables con valores de tipo discreto se describen con tablas de frecuencia y porcentajes. Lo anterior se realiza para cada grupo de tratamiento (Grupo con raloxifeno y Grupo con Tamoxifeno).
- La evaluación de la eficacia primaria esta basada en la medición de los marcadores tumorales a lo largo de diferentes visitas (CA 15.3 y catepsina D).
- Para la evaluación de la eficacia primaria se utilizará un modelo de análisis multivariado de medidas repetidas para evaluar las diferencias entre los niveles de los marcadores tumorales a lo largo del tiempo (diferencias intra-sujeto) y la posible diferencia existente entre los perfiles de ambos grupos (diferencias inter-sujetos).
- La evaluación del médico se describe en tablas de frecuencia y se comparan las evaluaciones parciales con la evaluación global
- La seguridad será evaluada mediante la frecuencia de eventos adversos presentados en la población reclutada, con base a su descripción.

8.2 CALCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

ANTECEDENTES

Se plantea un estudio para evaluar la reducción del riesgo del cáncer de seno en grupos de pacientes a los que se les administra tamoxifeno y raloxifeno.

Los objetivos principales de este estudio están enfocados a la evaluación de la eficacia y seguridad de Tamoxifeno y raloxifeno.

De acuerdo a la bibliografía proporcionada, se ha encontrado que la reducción de riesgo en pacientes tratados con Tamoxifeno es de un 35% (Bernard Fisher, Joseph P, Constantino, Et Al; Journal of the national Cancer Institute, Vol 90 No 18, 1998).

Mientras que la reducción del riesgo en pacientes tratados con Raloxifeno es de un 24% Steven R.Cummings MD, Stephen Eckert PhD, Et Al; JAMA, Vol 281 No 23, 1999).

TAMAÑO DE MUESTRA

Inicialmente, el error tipo I se establece en 5% ($\alpha=0.05$), y el error tipo II en 20% ($\beta= 0.20$), para entonces presentar los diferentes escenarios para las variaciones de alfa y beta.

Se realiza el calculo del tamaño de muestra para la diferencia de dos proporciones binomiales encontrándose que el tamaño de muestra por grupo de tratamiento es de 105 pacientes, pero considerando el período de duración del estudio, se prevé un índice de deserción de un 30%, se incluirán 137 pacientes por grupo de tratamiento.

9. - ASPECTOS ETICOS Y LEGALES

Es responsabilidad del investigador que este estudio se lleve a cabo en conformidad con la Declaración de Helsinki (Apéndice E) y de acuerdo con las pautas de los apéndices adjuntos y en acatamiento de todas las leyes y reglamentos pertinentes del país. Es responsabilidad del investigador que este estudio no se inicie hasta que el protocolo y una copia del documento del consentimiento informado hayan sido revisados y aprobados por un consejo de revisión institucional (CRI) o un comité de ética (CE) debidamente constituidos, y que todos los requisitos institucionales locales hayan sido realizados.

Es responsabilidad del investigador asegurar que cada una de las pacientes y/o su tutor legal (o la persona encargada de atenderlo) lea, entienda, y ponga su firma y la fecha en un documento de consentimiento informado. Los elementos básicos del consentimiento informado se listan en el Apéndice D.

La indemnización del investigador, sus colaboradores y la institución se proporciona como se estipula en el Convenio del Estudio Clínico.

Es responsabilidad del investigador conservar el expediente y los registros del paciente como se explica en detalle en el Apéndice D.

Los nombres de las pacientes no serán proporcionados al patrocinador del estudio. En los formatos sólo será registrado el número de paciente y sus iniciales y si el nombre del paciente aparece en cualquier otro documento (por ejemplo reporte del radiólogo), debe cubrirse antes de proporcionar una copia al patrocinador.

10. BIBLIOGRAFIA

1a.- Fisher B, Costantino JP, Wickerham L, Redmond KC, Kavanah M et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-I Study. *J.Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371-88

2a.- O'Regan RM, Cisneros A, England GM, MacGregor JI, Muenzner DH et al. Effects of the Antiestrogens Tamoxifen, Toremifene and ICI 182,780 on Endometrial Cancer Growth. *J.Natl.Cancer Inst* 1998; 90:1551-8

^{3a}Bernstein L, Deapen D, Cerhan J, Schwartz SM, Liff J. Tamoxifen Therapy for Breast Cancer and endometrial cancer Risk. *J.Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1654-62

^{4a}Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Reid IR. The effect of the anti-estrogen tamoxifen on cardiovascular risk factors in normal postmenopausal women. *J.Clin.endocrinol Metab* 80(11): 3191-5, 1995

^{5a}Cumming SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA. Et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from MORE Randomized Trial. *JAMA* 1999; 281, 2189-97.

^{6a}Khovidhunkit W y Shoback D. Clinical Effects of raloxifene Hydrochloride in Women *Annals of Internal Medicine* 130 (5); 431-439 Marzo 1999.

^{7a}Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279,1445-51

^{8a} Tamoxifeno http://www.cof.es/pam220/n_med/tamoxif.html

^{9a} Raloxifeno http://www.cof.es/pam220/n_med/raloxif.html

^{10a}Consenso nacional sobre tratamiento del cáncer mamario. Reunión de expertos en México. *Revista del Instituto Nacional de Cancerología* 1995; 41(3).

^{11a} México. Secretaría de Salud
Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, para la prevención, tratamiento y control de cáncer del cuello, útero y de la mama en la atención primaria *Diario Oficial de la Federación*, CDXCVI 11, 16 ene.-1995, 1-11 p.

^{12a}Abbott, diagnostic products. Catálogos de referencia de cada prueba suministrados por este fabricante de reactivos para laboratorio.

^{13a}Wu, J. Y Nakamura, R (1998) Human circulating tumor markers. *Current Concepts and clinical Applications*.

^{14a} CDER Handbook <http://www.fda.gov/cder/handbook/index.html>

^{15a} FDA Guidelines <http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/cfr-table-search.html>

^{16a} **La Declaración de Helsinki** Recomendaciones para guiar a los médicos en investigación biomédica que involucra a sujetos humanos. Adoptada por la 18° Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964, y enmendada por la 290 Asamblea Médica Mundial, Tokyo, Japón, octubre de 1975; la 350 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983; la 410 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 1989 y la 480 Asamblea General, Somerset West, República de Sudáfrica, octubre de 1996

LISTA DE APÉNDICES

APÉNDICE A, Calendario del estudio

APÉNDICE A.1. Cuestionario de Evaluación del riesgo

APÉNDICE B

Apéndice B.1 Procedimientos detallados del estudio

Apéndice B.2 Procedimientos detallados de seguridad del estudio

Apéndice B.3 Determinaciones clínicas

APÉNDICE C Procedimiento para los informes de eventos adversos

APÉNDICE D Procedimientos administrativos y reglamentarios adicionales

APÉNDICE E- Declaración de Helsinki

APÉNDICE F Modelo de consentimiento informado

Apéndice A
Calendario de visitas y cuestionario de riesgo

Apéndice A.1
Calendario de visitas y procedimientos

Visita Clínica ^a	Línea Basal V1	Aleatorización V2	V 3	V 4	V 5	V 6	V 7	V 8	V 9	V 10	V 11	V 12	V 13	V 14	V 15	V 16	V 17	V 18	V 19	V 20 Finalización
Inicio del estudio	1ª semana	2da semana	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Consentimiento informado	*																			
Inclusión/exclusión		*																		
Evaluación del riesgo	*																			
Examen físico	*				*			*			*			*			*			*
Examen de seno citológico	*							*						*						*
Electrocardiograma	*							*						*						*
Pruebas de laboratorio clínico (hematología, química, análisis orina)	*				*			*			*			*			*			*
Pruebas de marcadores tumorales en sangre (CA 15.3, alfa-fetoproteína D)	*				*			*			*			*			*			*
Eventos adversos			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Medicamentos previos y concomitantes	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Clasificación/admisión/estratificación del medicamento del estudio		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Calendario de administración del medicamento		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

^a Las pacientes serán contactadas por teléfono dos veces entre visitas. Si la paciente experimentara un evento adverso durante el doble ciego, se podrá programar una visita extra.

APÉNDICE A.2

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN DEL RIESGO

HISTORIAL DE CÁNCER

Debemos redactar el historial estándar de la paciente. Este historial tiene que incluir una encuesta sobre los antecedentes familiares de cáncer, así como algunos datos importantes para determinar el rango de riesgo de contraer cáncer de seno que usted presenta actualmente.

1. - Indique en cual de los siguientes rangos está incluido su edad:

- a) 35-40
- b) 40-50
- c) 50-60
- d) 60-70
- e) 70 o más

1. ¿Tiene familiares en primer grado con diagnóstico de cáncer de seno?

- | | Si | No |
|-------------|--------------------------|--------------------------|
| a) Madre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) Hermanas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) Hijas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d) Tías | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

2. ¿Tiene hijos?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

3. ¿A que edad tuvo su primer parto?

4. ¿Presentó ausencia de lactancia?

6. ¿Le han realizado alguna biopsia?

Cuantas? _____

7. La edad en que comenzó a menstruar comprende cual de los siguientes rangos:

- a) menos de 11 años
- b) 11-12
- c) 12-13
- d) 13-14
- e) 15-16
- f) 16 o más

8.- ¿A que edad se presentó la menopausia?

9. - ¿Ha tomado estrógenos por períodos de tiempo prolongados (más de 1 año)?

Si

No

10. - ¿Ha recibido radioterapia a nivel de tórax?

11. -¿ Consume usted alcohol?

¿Cada cuanto? _____

Cuántas unidades:

- a) 1
- b) 2
- c) 3 o más

12. - ¿Ha estado expuesta a reactivos químicos como bencenos?

Si

No

Si la respuesta es si, cuanto tiempo de exposición? _____

APÉNDICE B

Procedimientos detallados del estudio, de seguridad y determinaciones clínicas

APÉNDICE B.1

Procedimientos detallados del estudio (examen físico, mamograma)

Examen físico

Inspección: pone de manifiesto algunos signos que pueden ser sumamente útiles para el diagnóstico de tumores en fase precoz, como las irregularidades del perfil mamario y la retracción cutánea o del pezón.

La inspección debe ser realizada en un ambiente bien iluminado y colocando a la paciente primeramente de pie, con los brazos a los costados, luego alzando éstos lentamente hacia la cabeza. A continuación, con los brazos inclinados y los senos pendientes hacia delante; finalmente, haciendo contraer los músculos pectorales con los dedos entrelazados detrás de la nuca.

Palpación: La palpación de los senos se hará con la paciente en posición supina, con las manos detrás de la nuca. El examen debe ser realizado con los músculos pectorales relajados y luego contraídos y debe abarcar las zonas periféricas, surcos submamario y prolongamiento axilar. Se completa con la palpación de la axila y de la región supraclavicular. Los signos palpatorios más significativos son: nódulos aislados que pueden presentarse con aspectos muy variables en cuanto a consistencia, dimensión, relación con estructuras circundantes, forma, bordes, superficie, movilidad, dolor, secreción por el pezón. El examen se completa con la palpación de los ganglios locoregionales, cuyas condiciones están estrechamente relacionadas con las dimensiones del tumor.⁽⁹⁾

IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

1. Mamografía bilateral:

- a) En una mujer adulta que alcanza los 40 años, se considera permisible obtener una radiografía para identificar su radiotipo, aunque no presente sintomatología clínica.
- b) En toda paciente que alcanza los 35 años y que en su anamnesis manifiesta riesgo personal o familiar de cáncer de seno.
- c) A cualquier edad, cuando existan signos o síntomas definidos o dudosos, y en una o en ambos senos.

2. - Seguimiento radiológico:

Para llevar a cabo el seguimiento radiológico, téngase en cuenta lo siguiente:

- a) Toda paciente con radiodensidades importantes deberá ser reinvestigada después de dos años, porque antes de ese tiempo los procesos involutivos retardados no permitirán el diagnóstico.
- b) Si nos atenemos al conocimiento de la “estructuración de una imagen radiológica maligna” y al conocimiento del tiempo de duplicación tumoral, entenderemos porque no se deben sacar radiografías con diferencias menores de 4 a 6 meses. Esta conducta únicamente se aceptará en el caso de una placa con deficiencias técnicas.

3. - Parámetros radiológicos:

Para determinar dichos parámetros habrá que basarse en la siguiente tabla:

RADIOTIPO	PATRÓN RADIOLÓGICO
Radiodenso (RD)	(RD+++) Radiodensidad intensa
	(RD++) Radiodensidad media
	(RD+) Radiodensidad escasa
Radiodenso intermedio (RDI)	(RD+) y (RL+)
	(RL+) Radiolucidez escasa
Radiolucidez (RL)	(RL++) Radiolucidez media
	(RL+++) Radiolucidez intensa

3.1 Características de cada radiotipo

3.1.1 Radiodensidad intensa (RD+++).

- Opacidad más o menos homogénea.
- Los límites con la claridad pre y retromamaria son netos y sin solución de continuidad (excepto los ligamentos de Cooper).
- En general, el estado corresponde al de la mujer joven o nulípara mayor. Este patrón deberá involucionar alrededor de los 25 a 30 años.

3.1.2 Radiodensidad media (RD++).

- Las opacidades disminuyen en forma variable y dispersa por aumento de la transparencia, a partir de los cuadrantes internos.
- Los límites se hacen irregulares con prolongaciones de la radiolucidez desde el borde hacia la radiodensidad.
- Comienza a visualizarse la vascularización.
- Mejora el reconocimiento de la piel por el mayor contraste. Esta etapa se manifiesta en general entre los 25 y 35 años, en las nulíparas o en mujeres con senos muy pequeños puede hacerlo posteriormente.

3.1.3 Radiodensidad escasa (RD+).

- Las características son las mismas que las del patrón (RD++), pero existe mayor lucidez (involución) y aparecen suficientes opacidades como para reconocer el cuerpo glandular en casi toda su extensión.

3.1.4 Radiolucidez escasa (RL+).

- Iguales características que el patrón (RD+), aunque la involución existente no permite reconocer el cuerpo glandular. (RD+) y (RL+) pertenecen a la denominada radiodensidad intermedia (RDI), de patrón heterogéneo que corresponde a las edades entre 35 y 45 años.

3.1.5 Radiolucidez media (RL++).

- El proceso involutivo continúa, y por consiguiente, aumenta la transparencia.
- Al disminuir la densidad globular, aumenta el contraste natural, lo que permite una mejor definición de imágenes patológicas.
- Corresponde cronológicamente a la mujer de 45 a 50 años.

3.1.6 Radiolucidez intensa (RL+++).

- El proceso involutivo se ha completado (involución senil completa).
- Esta etapa, si bien puede presentarse mucho antes (variación física individual), corresponde cronológicamente a la mujer por encima de los 45 a 50 años. Es la que brinda más posibilidades para el diagnóstico radiológico.

La mamografía normal va a ser de aspecto homogéneo porque el tejido graso no produce ningún tipo de imagen, pero patológicamente las lesiones pueden ser:

- Nodulares
- Estrelladas
- Redondas pero completamente densas en su interior con el aspecto de una calcificación.
- Pequeñas calcificaciones, las cuales no son patológicas mientras se encuentren dispersas, pero no así cuando ya se encuentran organizadas, donde se piensa un cáncer (CA) de seno.

Se registrará en el FRC el tipo de radiolucidez que presenta la paciente así como cualquier imagen relevante sospechosa que pudiera ser indicio de cáncer, en éste caso la paciente debe ser inmediatamente tratada a consideración del médico y realizarle el estudio histopatológico, el cual debe también ser reportado ampliamente.

Los exámenes que usualmente confirman o descartan la presencia de una lesión maligna incluyen, la ecografía, biopsia por aspiración con aguja (si el interior de la masa es líquido) o la remoción quirúrgica de la masa, si su contenido es sólido (biopsia quirúrgica)

EL HALLAZGO DE UNA IMAGEN SOSPECHOSA DE MALIGNIDAD EN LA MASTOGRAFÍA, SUGESTIVA DE UNA LESIÓN NO PALPABLE, ES INDICADOR DE CIRUGÍA PARA ESTUDIO DE HISTOPATOLOGÍA.

El tratamiento no se realiza sin diagnóstico histopatológico del tumor, por lo que es requisito indispensable realizar la toma de una biopsia con alguno de los métodos que se enlistan, de todos los tumores aún si no se sospecha que sean cancerosos.⁽⁹⁾

De acuerdo con la norma oficial mexicana (NOM-014-SSA2-1994) se pueden realizar cualquiera de los siguientes tipos de biopsias^(11a).

a) Biopsia con aguja fina

Es la aspiración de células al punccionar un tumor mediante el uso de una aguja y jeringa, la muestra así obtenida se extiende sobre un portaobjetos y se realiza el estudio microscópico:

- Si es positivo ofrece menor morbilidad.
- Si es negativo obliga a tomar biopsia incisional o escisional.

b) Biopsia con aguja

Es la obtención de un fragmento de tejido utilizando agujas especialmente diseñadas para obtener muestras:

- Ofrece mayor seguridad.
- Se prefiere en casos con tumores grandes generalmente tardíos
- Ofrece mayor morbilidad (sangrado, posibilidad de neumotórax).

c) Biopsia incisional o escisional

Es la obtención, mediante un procedimiento quirúrgico, de una muestra de tejido tumoral, al que se le realiza estudio anatomopatológico.

- Ofrece la mayor seguridad.
- La conducta recomendada es realizarlo en forma ambulatoria con anestesia local.
- Por lo general el resultado no demora más de 48 horas que deben utilizarse para instruir a la paciente sobre las posibilidades terapéuticas.
- Se puede diferir la cirugía hasta dos semanas sin que exista efecto adverso.
- Se puede realizar biopsia trans-operatoria con cortes congelados bajo anestesia general en casos muy sospechosos, habiendo tratado las opciones de tratamiento previamente con la paciente.

CITOLOGIAS

Es el estudio histopatológico de células obtenidas de un tejido sospechoso que puede realizarse en:

- Exudados por el pezón
- Líquido obtenido por aspiración de quiste mamario.
- Impronta (aplicación de un portaobjetos sobre el tejido sospechoso con lo cual quedan sobre el portaobjetos algunas células que pueden estudiarse de inmediato al microscopio).

Para el reporte del estudio se utilizará la clasificación de La American Joint Cancer Commitee basada en cuatro características clínicas del tumor: la clasificación TN(tumor, nódulo y metástasis) la cual sigue siendo la más adecuada para valorar el pronóstico. En particular, el tamaño del tumor y la presencia o no de ganglios axilares supuestamente metastásicos tienen un valor indiscutible.

CLASIFICACIÓN TNM

TUMOR (T)

Clasificación	Características
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor de 2 cm o menos.
T1a	Hasta 0.5 cm
T1b	De 0.5 a 1 cm
T1c	De 1 a 2 cm
T2	Tumor de 2 a 5 cm
T3	Tumor mayor de 5 cm
T4	Tumor de cualquier tamaño pero con invasión a la pared torácica o piel (se excluye la invasión al músculo pectoral)
T4a	Extensión a la pared torácica
T4b	Edema o ulceración de la piel o presencia de nódulos satélites
T4c	Ambos (T4a y T4b)
T4d	Carcinoma inflamatorio

NODULOS (N)

Clasificación	Características
N0	Sin evidencia de metástasis regional.
N1	Metástasis a ganglio o ganglios axilares ipsilares móviles.
N2	Metástasis a ganglio o ganglios axilares ipsilaterales adheridos entre si o a otras estructuras.
N3	Metástasis a ganglio o ganglios ipsilaterales de la cadena mamaria interna.

METÁSTASIS (M)

Clasificación	Características
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia, incluyendo los ganglios supraviculares homolaterales.

Para llevar a cabo el estudio histopatológico, se utilizará la calificación histopronóstica de Searff-Bloom-Richardson, este método ha sido adoptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1968 y desde entonces ha demostrado su valor pronóstico en numerosos estudio multicéntricos.^(9a)

Se basa en tres aspectos morfológicos del estudio histopatológico convencional: formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y número de mitosis, a los cuales se les asigna un número para obtener una calificación total, como se describe a continuación:

Formación de túbulos	Pleomorfismo nuclear	Mitosis*	Pronóstico	Calificaciones
Generalizada= 1	Débil = 1	0-1 = 1	Favorable	3-5
Aislada= 2	Moderada= 2	2 = 2	Moderado	6 y 7
Ausente= 3	Intensa= 3	3 o más = 3	Desfavorable	8 y 9

*Evaluar por lo menos 20 campos y tomar en cuenta el número de mitosis más alto encontrado en un solo campo.

Los datos mínimos que se deben reportar en el estudio histopatológico de la pieza operatoria son los siguientes: tamaño y morfología del tumor, índice mitótico, formación de túbulos, invasión ganglionar, número y nivel de ganglios disecados y metástasicos, presencia o no de ruptura ganglionar; invasión periganglionar e invasión vascular linfática.

APÉNDICE B.2

Procedimientos detallados de seguridad del estudio y determinaciones clínicas

1. DATOS DEMOGRÁFICOS DE LOS PACIENTES

Los datos demográficos de las pacientes incluirán la fecha de nacimiento y la raza (grupo étnico). Se determinará el estatus de postmenopausia de al siguiente criterio:

- Postmenopaúsico: por lo menos 12 meses desde el último período menstrual (natural) o de la ooforectomía bilateral (quirúrgica).

La raza se registrará como información demográfica en todos los pacientes. Las categorías raciales y étnicas se definen como sigue:

- Blanco, no hispano: orígenes en Europa, África del Norte u Oriente Medio.
- Negro, no hispano: orígenes en cualquiera de los grupos raciales negros del África;
- Hispano: orígenes en América latina y España;
- Asiático o Isleño del Pacífico: orígenes en el Oriente Lejano, Sureste de Asia, el subcontinente Indio o las Islas del Pacífico. Esta zona incluye, por ejemplo, a China, India, Japón, Corea, las Islas Filipinas y Samoa;
- Indio americano o nativo de Alaska: orígenes en América del Norte; y
- Otros: personas cuya raza no se inscriba en ninguna de las categorías anteriores.

2. HISTORIAL MÉDICO-QUIRÚRGICO

Se tomará nota del historial médico-quirúrgico y de las enfermedades concomitantes de todas las pacientes. Esta información incluye enfermedad/intervención, el año de aparición, el año de finalización o si la enfermedad continúa. En el caso de intervenciones y acontecimientos tales como accidentes o fracturas, se debe registrar el año en que ocurrieron tanto en el apartado de año de aparición como en el de año de finalización.

3. MEDICAMENTOS ANTERIORES/CONCOMITANTES Y SENSIBILIDAD A LOS FÁRMACOS.

Se registrará la información sobre medicamentos anteriores y concomitantes. Se registrarán los medicamentos anteriores tomados hasta 30 días antes del estudio. Esta información incluirá: medicamento, dosificación, fecha de inicio, fecha de término (o continuidad) y motivo principal de su uso. Se aceptan tanto los nombres comerciales como los genéricos.

Se anotará la sensibilidad a los fármacos de todos los pacientes, especificando de qué medicamento se trata y qué reacción ha presentado.

4. EXÁMENES FÍSICOS

En las visitas 1,5,8,11,14,17 y en la 20(Finalización) se realizará un examen físico que incluirá:

- Examen físico (incluyendo altura y peso);
- Signos vitales (ritmo cardíaco en posición supina y presión arterial en posición supina y en pie);
- Piel (en busca de indicios de eritemas);
- COONG (examen de cabeza, ojos, oídos, nariz y garganta);
- Tórax (auscultación de los campos pulmonares);
- Cardiovascular (auscultación de los ruidos cardíacos [S_1 y S_2] y de la presencia de soplos, galopes o roces), y
- Gastrointestinal (rigidez y sensibilidad al tacto del abdomen).

Se harán otras evaluaciones físicas cuando sea necesario para valorar al paciente. Cualquier cambio negativo desde el examen inicial se considerará evento adverso.

5. EXÁMENES DE SENO Y GINECOLÓGICO

Los procedimientos detallados se encuentran en el apéndice B.1

6. CIRUGÍAS / INTERVENCIONES OPTATIVAS

Se registrarán las cirugías / intervenciones optativas de todos los pacientes realizadas después del examen inicial y que no sean resultado de eventos adversos. Se anotará de que cirugía/procedimiento se trata y la fecha de su práctica.

7. REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

Se registrará la información sobre eventos adversos de todos los pacientes. La información a registrar incluye:

- Condición / diagnóstico.
- Si el evento ha sido un signo o síntoma causado por el tratamiento (SSCT).
- Si el evento fue serio.
- Fecha de aparición.
- Fecha de término, o bien si continúa.
- Naturaleza del evento.
- Intensidad del evento.
- Su relación con el fármaco del estudio.
- Acción emprendida con respecto al fármaco del estudio por causa del evento.
- Resultado clínico del evento.
- Si el acontecimiento ha desembocado en cirugía.

8. ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

En las Visitas 1, 8, 14 Y 20 (Finalización) se hará un ECG. Se excluirá del estudio a los pacientes que muestren alguna de las siguientes anomalías en el ECG de línea de base (Visita 1).

- Ritmo-Conducción;
 - Taquicardia nodal o de la unión;
 - Contracciones ventriculares prematuras >10/min;
 - Taquicardia ventricular;
 - Flutter ventricular;
 - Fibrilación ventricular;
 - Bloqueo AV en primer grado o más;
 - Trastornos difusos de la conducción supraventriculares o ventriculares;
 - Bloqueo cardíaco completo
 - Síndrome de Wolff-Parkinson-White;
 - Bloqueo fascicular de la rama izquierda/derecha;
 - Síndrome del seno enfermo;
 - Infarto de miocardio;
 - Reciente (en los últimos 6 meses) o agudo, o
 - Isquemia /infarto subendocárdico;
- Cambios en el ECG;
 - Cambios en ST-T compatibles con isquemia, o
 - Prolongación del intervalo QTc (>500).

9. MUESTRAS DE LABORATORIO

En las visitas 1,5,8,11,14,17 y 20(Finalización) se recogerán muestras de sangre y orina para las determinaciones clínicas. Los parámetros clínicos serán determinados por un laboratorio central.

9.1 Parámetros clínicos

	Determinaciones	
Hematología Visitas 1,5,8,11,14,17 y 20	Hemoglobina Hematocrito Glóbulos Rojos Glóbulos Blancos Recuento plaquetario Diferencial	Neutrófilos Linfocitos Monocitos Eosinófilos Basófilos
Química (Visitas 1,5,8,11,14,17 y 20.)	Amilasa AST ALT Albúmina Fosfatasa alcalina B-12/folato (Sólo en la Visita 1) Nitrógeno ureico en sangre Creatinina Fosfocinasa (CFC) Creatinina HFE (Visitas 1 y 6/Finalización) Electrolitos (sodio, potasio, cloro, calcio) Hemoglobina A _{1c} (Visitas 1 y 6/Finalización) Glucosa Proteínas totales Bilirrubina total Ácido Úrico	
Análisis de orina (Visitas 1,5,8,11,14,17 y 20)	Proteínas en orina por colorimetría pH Gravedad específica Glucosa Examen microscópico de los sedimentos	

10. MARCADORES TUMORALES EN SANGRE

En las visitas 1,5,8,11,14,17 y 20 /finalización se realizarán las determinaciones de los marcadores tumorales CA 15.3 y catepsina D.

A continuación se enuncian los valores normales:

Marcador tumoral CA 15.3

El CA 15.3 es un marcador de cáncer de mama, el cual posee un valor de **<30 U/ml (IMX-Abbot)^(12a)** en 98,5% de las mujeres normales. Para la detección del CA 15.3 se han aislado dos anticuerpos monoclonales, denominados 115D8 y DF3. El primero es un anticuerpo dirigido contra las membranas de los glóbulos grasos lácteos humanos y el segundo va dirigido contra una fracción de carcinoma metastásico de mama humano.

Los valores de CA 15.3 se encuentran elevados en pacientes con cáncer de mama, por lo que el uso de este marcador es de gran utilidad clínica para dar seguimiento a la respuesta de los pacientes en tratamiento, ya que el aumento del marcador guarda correlación con la progresión de la enfermedad, mientras que su disminución correlaciona con un buen pronóstico para el paciente. Por otra parte, un aumento posterior a cirugía y terapia primaria sugiere un gran riesgo de recurrencia del cáncer antes de que este sea detectado clínicamente.^(12a)

Catepsina D

La catepsina D es una aspartil-proteasa lisosomal que puede hallarse tanto en lisosomas como en el complejo de Golgi de las células. Esta enzima proteolítica es utilizada como indicador en el cáncer de mama de metástasis potencial. Se ha usado en combinación con el receptor para estrógenos (ER) y receptor para progesterona (PgR), ya que todos se miden en el citosol, obtenidos de un extracto del tumor, y son expresados en nmol/g de citosol. **Cuando los valores de catepsina D son <30 nmol/g existe un pronóstico más favorable para el paciente, mientras que el pronóstico es desfavorable en niveles de >60 nmol/g.**^(13a)

APÉNDICE C

Procedimientos para los informes de eventos adversos

1. EVENTOS ADVERSOS DURANTE EL ESTUDIO

El investigador o coordinador del estudio observará y hará preguntas en forma no específica a cada paciente en cada visita durante la fase de línea base, tratamiento del estudio y seguimiento definido por el protocolo por cualquier evento adverso (EA) nuevo o continuado desde la visita anterior. Todo EA nuevo o que cambie en naturaleza, frecuencia o intensidad referido por la paciente o su cuidador u observado por el investigador o el coordinador del estudio después de que el consentimiento informado haya sido firmado será registrado en el Formulario de informe de casos (FRC) para EA.

El investigador revisará los resultados de las pruebas de laboratorio clínico en forma oportuna al recibirlos. Aquellos resultados que cumplan la definición de EA de la Sección 3.3 de este apéndice serán registrados en el FRC en la sección para EA y serán tratados según se ha indicado en los procedimientos administrativos para comunicar EA.

El investigador revisará los medicamentos concomitantes tomados por el sujeto / paciente. Se referirá el EA que llevó a la administración de cualquier medicamento concomitante nuevo (no especificado en el protocolo) en el FRC.

2. DEFINICIONES

Condición preexistente

Una condición preexistente es aquella que está presente al iniciarse el tratamiento del estudio.

Línea de base

Definida por el Grupo Terapéutico para cada programa.

Evento adverso

Cualquier síntoma o enfermedad clínicamente desfavorable en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administra un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un EA puede ser cualquier señal desfavorable y no intencional (incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad asociado en el tiempo con el uso de un producto medicinal (experimental), esté relacionado o no con el medicamento (experimental).

Acontecimiento adverso relacionado

Un EA donde existe una posibilidad razonable de que la experiencia pudo haber sido ocasionada por el fármaco (cuando se marque como Desconocido se dará por entendido que está relacionado con el fármaco en estudio).

Eventos adversos serios (EAS)

Cualquier evento adverso que ocurre a cualquier dosis y que tiene cualquiera de los siguientes resultados:

- Muerte;
- Evento adverso con amenaza de muerte;
- Hospitalización o prolongación de una hospitalización existente;

- Discapacidad / incapacidad persistente o significativa;
- Anomalia congénita / defecto de nacimiento; y
- Acontecimiento médicamente significativo (incluye anomalías de laboratorio).

Es posible que los eventos médicamente significativos no conlleven una amenaza de muerte inmediata ni resulten en muerte u hospitalización, pero pueden poner en peligro al paciente o pueden requerir una intervención para evitar uno de los resultados que figuran en la definición anterior. Los ejemplos de tales acontecimientos incluyen tratamiento intensivo en una sala de emergencia o en el hogar por broncoespasmo alérgico; discrasias sanguíneas o convulsiones que no resultan en hospitalización; o el surgimiento de dependencia de un fármaco o abuso de un fármaco, o anomalías de laboratorio.

Las siguientes hospitalizaciones no se consideran EAS:

- Procedimientos diagnósticos o quirúrgicos electivos para una condición preexistente;
- Para la terapia de la(s) enfermedad(es) diana del estudio si el protocolo explícitamente previó y definió los síntomas o episodios;
- Para la medición de la eficacia del estudio, según lo definido en el protocolo.

Acontecimiento adverso con amenaza de muerte

Cualquier evento adverso que pone al paciente, a juicio del investigador, en peligro inmediato de muerte por la reacción ocurrida, es decir que no incluye una reacción que, de haber ocurrido en una forma más severa, podría haber ocasionado la muerte.

Acontecimiento adverso imprevisto

Cualquier evento adverso cuya especificidad o severidad no sea compatible con el Folleto del investigador actual. Por ejemplo, bajo esta definición, una necrosis hepática estaría imprevista (por motivo de mayor severidad) si el Folleto del investigador sólo se refiriera a enzimas hepáticas elevadas o hepatitis.

Asimismo, un tromboembolismo cerebral y vasculitis cerebral estarían imprevistos (por motivo de mayor especificidad) si el Folleto del investigador sólo enumerara accidentes vasculares cerebrales. Imprevisto, según lo utilizado en esta definición, se refiere a un EA que no se haya observado anteriormente (p.ej., incluido en el Folleto del investigador) antes que la perspectiva de que tal experiencia no se esperara por las propiedades farmacológicas del producto farmacéutico.

Evento adverso de laboratorio clínico

Una anomalía de laboratorio clínico que se considera un EA si ha sido confirmada por un mínimo de 1 prueba repetida y que sugiere una enfermedad y/o toxicidad de un órgano de una severidad que requiera un manejo activo, p.ej., cambio de dosis, suspensión del fármaco, seguimiento más frecuente, investigación diagnóstica, etc.

Señales y síntomas surgidos del tratamiento (TESS)

Cualquier EA que no haya sido evidente durante la línea base definida por el protocolo del estudio o que aumente en intensidad o frecuencia, o que cambie de naturaleza durante el tratamiento.

Evento adverso postratamiento

Cualquier EA que ocurre después de suspendido el tratamiento del estudio. Se definirán el seguimiento postratamiento y los eventos adversos postratamiento de interés para el estudio por protocolo.

Falta de eficacia

Un empeoramiento de la enfermedad estudiada o falta de efecto deseado del fármaco del estudio (no referido como EA si está definido como parámetro de eficacia en el protocolo).

2.1. Atributos de los eventos adversos

2.1.1. Señales y síntomas surgidos del tratamiento (TESS)

Cualquier condición / diagnóstico que cumpla la definición de un acontecimiento de TESS se registra como tal en el FRC.

2.1.2. Eventos adversos serios

Todos los SAE, según lo definido en la Sección 2, deben ser notificados inmediatamente al Patrocinador del estudio dentro de las 24 horas de haber llegado por primera vez el acontecimiento al conocimiento del Investigador (ver la Sección 4.1 de este apéndice).

Si existe una excepción a la definición de los EAS, está descrita en el protocolo.

2.1.3 Intensidad

Se utilizan los siguientes criterios para evaluar la intensidad de cada EA:

- *Leve*: El sujeto / paciente está consciente de la señal o el síntoma, pero puede tolerarlo fácilmente.
- *Moderado*: El sujeto / paciente tiene suficiente molestia como para ocasionar una interferencia o un cambio en las actividades habituales.
- *Severo*: El sujeto / paciente está incapacitado y no puede trabajar ni participar en muchas de o todas sus actividades habituales.

Nota: Para los estudios oncológicos, en lugar de estos criterios se puede utilizar criterios de codificación normalizados según lo definido en el protocolo.

2.1.4. Relación con el fármaco del estudio - evaluación del médico^(14a)

Hay 6 categorías para la evaluación del médico de la relación causal entre el fármaco del estudio y un EA:

Evaluación del médico	Relación causal notificada a las agencias reglamentarias
Definitivamente	Sí
Probablemente	Sí
Posiblemente	Sí
Improbable	No
Definitivamente no	No
Desconocido*	Sí (es decir, se interpreta como posiblemente relacionado)

*Información insuficiente o indeterminable, también

2.1.5. Resultado clínico

Se utilizan las siguientes categorías para evaluar el resultado clínico de cada EA

- *Recuperado (con o sin efectos residuales):*

El sujeto / paciente se ha recuperado plenamente del EA con o sin efectos residuales observables.

- *No recuperado todavía:*

El sujeto / paciente todavía está bajo tratamiento por los efectos residuales del EA original. Esto no incluye tratamiento de condiciones preexistentes incluyendo la indicación para el fármaco del estudio.

- *Fallecido debido a este evento adverso*
- *Fallecido por otras causas*
- *Desconocido*
- *Cirugía/procedimiento*

3. REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

3.1. Condición preexistente

Se deberá comunicar una condición preexistente como un EA si la frecuencia, intensidad o naturaleza de la condición empeora durante el tratamiento del estudio.

3.2. Falta de eficacia

No se deberá comunicar como EA señales o síntomas definidos en el protocolo como falta de eficacia o recabados como parámetros de eficacia.

3.3. Acontecimiento adverso de laboratorio clínico

Se deberá comunicar una anomalía de laboratorio clínico como EA sólo si se cumplen las condiciones definidas en la Sección 2.

3.4. Hospitalización o cirugía/procedimiento

Cualquier EA que resulta en hospitalización (es decir, el sujeto / paciente es internado y no sólo tratado en una sala de emergencia) deberá ser comunicado como un EAS salvo indicación contraria específica en el protocolo. Se deberá comunicar toda condición / diagnóstico responsable por cirugía/procedimiento como EA si cumple los criterios para el mismo. La cirugía/el procedimiento en sí será comunicado como Resultado Clínico del acontecimiento subyacente.

Se comunican como EAS los eventos que prolongan cualquier hospitalización.

3.5. Muerte

Se deberá comunicar la causa de muerte como EA. La muerte no deberá ser comunicada como EA sino como Resultado Clínico. La única excepción es la Muerte Repentina cuando se desconoce la causa de muerte, que se comunica como EA con muerte como el Resultado Clínico.

3.6. Hallazgos de la exploración física general

Se deberá registrar en el FRC los antecedentes médicos generales y todo hallazgo clínicamente significativo durante la fase selectiva. Después de que se haya firmado el documento de consentimiento informado, se deberá documentar como tal todo hallazgo clínicamente significativo que cumpla la definición de un EA.

4. NOTIFICACIÓN DEL PATROCINADOR

Todos los EA que ocurran en cualquier momento del estudio incluyendo el período de postratamiento según lo definido en el protocolo deberán registrarse en los FRC del sujeto / paciente.

4.1. Eventos adversos inmediatamente notificables

Si un EA cumple la definición de Grave (ver la Sección 2 de este apéndice), es *inmediatamente notificable*. El investigador deberá ponerse en contacto con el patrocinador por teléfono o fax dentro de 24 horas y deberá enviar un informe escrito lo más pronto posible. Además, el investigador deberá completar un formato de EA en el FRC. Si ocurre un SAE, el investigador podrá retirar al sujeto / paciente del estudio a discreción mientras toma la medida de seguimiento apropiada.

Se deberá proveer los informes de seguimiento y el formato de EA al patrocinador dentro de los 10 días hábiles que siguen al informe del EAS.

4.2 Otros acontecimientos adversos

Los EA que no sean inmediatamente notificables según las definiciones en este apéndice sólo serán registrados en el FRC. Estos formularios serán recogidos por el patrocinador una vez resuelto el acontecimiento o, si el acontecimiento continúa, en intervalos de aproximadamente 12 a 16 semanas hasta que termine el EA o si este no termina, hasta que el sujeto / paciente complete el estudio o el período de seguimiento especificado por el protocolo.

4.3. Período de seguimiento

Para los EAS, el sujeto / paciente debe permanecer bajo observación hasta que el EAS se haya calmado o estabilizado y que todos los valores y hallazgos patológicos graves hayan vuelto a la normalidad o se hayan estabilizado.^(14a)

APÉNDICE D

Procedimientos administrativos y reglamentarios adicionales

- APÉNDICE D

Procedimientos administrativos y reglamentarios adicionales

1. PROCEDIMIENTOS ADMINISTRATIVOS

1.1. Ética y consentimiento informado

1.1.1. Declaración de Helsinki

Este estudio se realizará según la Declaración de Helsinki (ver el Apéndice E).

1.1.2. Revisión y aprobación del estudio por una Junta de Revisión Institucional (IRB) o un Comité de Ética (EC)

Una IRB o un EC organizado y funcionando según GCP y las leyes y los reglamentos aplicables, deberá proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de todos los sujetos / pacientes del estudio. Ningún sujeto / paciente deberá ser admitido a un ensayo antes de que la IRB o el EC emita su aprobación / opinión favorable para el estudio.

El investigador es responsable de:

- Informar prontamente a la IRB o el EC acerca de todos los cambios en la actividad investigadora, todos los eventos adversos no rotulados y todos los problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos / pacientes humanos u otros;
- No realizar ningún cambio en la investigación sin la aprobación de la IRB o el EC, salvo cuando sea absolutamente necesario para eliminar aparentes riesgos inmediatos para los sujetos / pacientes humanos;
- Presentar un informe de la marcha que describa el estado de la investigación para la IRB o el EC a intervalos apropiados que no deberán exceder 1 año; y
- Presentar un informe final cuando lo requiera la IRB o el EC dentro de los 3 meses después de haberse completado, terminado o suspendido el estudio. También se proveerán copias de estos informes al patrocinador.

1.1.3. Consentimiento informado del sujeto / paciente

El investigador deberá explicar plenamente el propósito del estudio al sujeto / paciente o su tutor antes de hacer ingresar al sujeto / paciente en el estudio. El investigador es responsable por obtener el consentimiento informado escrito de cada sujeto / paciente. Para los sujetos / pacientes menores de la edad legal de consentimiento o que no pueden proveer un consentimiento escrito, se deberá obtener un consentimiento informado escrito de su tutor legal o representante legal. Además, se deberá obtener el acuerdo del niño para participar en el estudio cuando sea apropiado, tomando en consideración por ejemplo la edad y madurez del niño.

La persona que firma el formulario de consentimiento recibirá una copia del formulario firmado. Se archivará el formulario de consentimiento firmado en el sitio junto con las copias del investigador (CRF) para cada sujeto / paciente.

El formulario de consentimiento tiene las siguientes características:

- Es un documento escrito que incluye los requisitos de consentimiento informado enumerados a continuación. Este formulario podrá ser leído al sujeto / paciente o al representante legalmente autorizado, quien tendrá una oportunidad adecuada de leerlo, hacer preguntas y recibir la información solicitada antes de firmarlo.

La información dada al sujeto / paciente o su representante estará en un idioma que entienda el sujeto / paciente o su representante. Ningún consentimiento informado podrá incluir ningún lenguaje justificativo por el cual el sujeto / paciente o su representante esté obligado a renunciar a ninguno de los derechos legales del sujeto / paciente, o que exima, o que aparente eximir al investigador, el patrocinador, el establecimiento o sus agentes de responsabilidad por negligencia.

Todos los estudios realizados alrededor del mundo deberán tener un consentimiento informado que incluya los siguientes elementos de consentimiento informado enumerados a continuación:

- Que el ensayo involucra investigación.
- El propósito del ensayo.
- El(los) tratamiento(s) del ensayo y la probabilidad de la asignación aleatoria a cada tratamiento.
- Los procedimientos a seguirse en el ensayo, incluyendo todos los procedimientos invasivos.
- Las responsabilidades del sujeto / paciente.
- Aquellos aspectos del ensayo que son experimentales.
- Los riesgos o inconvenientes razonablemente previsibles para el sujeto / paciente y, cuando se aplique, a un embrión, feto o lactante.
- Los beneficios razonablemente esperados. Cuando no hay ningún beneficio clínico previsto para el sujeto / paciente, el sujeto / paciente deberá estar consciente de ello.
- El(los) procedimiento(s) o la(s) vía(s) de tratamiento alternativo(s) disponible(s) para el sujeto / paciente y sus posibles beneficios y riesgos importantes.
- La compensación y/o el tratamiento disponible para el sujeto / paciente en el caso de una lesión relacionada con el ensayo.
- El pago prorrateado previsto, de haberlo, para el sujeto / paciente por participar en el ensayo.
- Los gastos previstos, de haberlos, para el sujeto / paciente por participar en el ensayo.
- Que la participación del sujeto / paciente en el ensayo es voluntaria y que el sujeto / paciente puede negarse a participar o retirarse del estudio, en cualquier momento, sin sanción ni pérdida de los beneficios a los cuales de otro modo tiene derecho el sujeto / paciente.
- Que el(los) monitor(es), el(los) revisor(es), la IRB o el EC y la(s) autoridad(es) regulatoria(s) tendrán acceso directo a la documentación médica original del sujeto / paciente para la verificación de los procedimientos y/o los datos del ensayo clínico, sin violar la confidencialidad del sujeto / paciente, en la medida permitida por las leyes y los reglamentos aplicables y que, al firmar un formulario de

consentimiento informado, el sujeto / paciente o el representante legalmente aceptable del sujeto / paciente está autorizando tal acceso.

- Que la documentación que identifica al sujeto / paciente permanecerá confidencial y, en la medida permitida por las leyes y/o los reglamentos aplicables, no estará a disposición del público. Si se publican los resultados del ensayo, la identidad del sujeto / paciente permanecerá confidencial.
- Que el sujeto / paciente o el representante legalmente aceptable del sujeto / paciente será informado en forma oportuna si surge información que pueda ser relevante a la disposición del sujeto / paciente a seguir participando en el ensayo.
- La(s) persona(s) a contactar para información adicional acerca del ensayo y los derechos de los sujetos / pacientes de ensayos, así como a quién contactar en el caso de una lesión relacionada con el ensayo.
- Las circunstancias y/o motivos previsibles por los cuales se podría terminar la participación del sujeto / paciente en el ensayo.
- La duración prevista de la participación del sujeto / paciente en el ensayo.
- El número aproximado de sujetos / pacientes involucrados en el ensayo.
- Estos requisitos del consentimiento informado no tienen por objeto tomar prioridad sobre ninguna ley federal, estatal o local aplicable que requiera la divulgación de información adicional para que el consentimiento informado tenga eficacia legal.
- No hay nada en estos reglamentos que tenga la intención de limitar la autoridad del médico a proveer atención médica de emergencia en la medida que se le permite hacerlo al médico bajo la ley federal, estatal o local aplicable.

1.2. Evaluaciones clínicas no especificadas en el protocolo

Se puede realizar procedimientos no especificados en el protocolo sólo si se requieren para el manejo exitoso de un sujeto / paciente o si no afectarán la realización o los resultados del estudio y cada procedimiento deberá ser aprobado por el patrocinador.

1.3. Monitoreo del estudio

El Monitor del Sitio, mantendrán un contacto frecuente entre el investigador principal y el patrocinador para asegurar que este estudio sea realizado según el protocolo y que los formularios sean exactos y estén completos antes de ser enviados al patrocinador.

1.3.1. Visita previa al estudio

Representantes del patrocinador, por lo general los mismos que monitorearán el sitio, visitarán al investigador, el personal del sitio y el establecimiento del estudio antes de que se inicie el estudio clínico para:

- Repasar los elementos claves de la información disponible sobre el fármaco experimental y el protocolo;
- Determinar la habilidad del sitio para realizar el estudio en base a, por ejemplo, experiencia, suficiencia de las instalaciones físicas;
- Disponibilidad de una población adecuada y conveniente de pacientes; y
- Participación y accesibilidad de la IRB o el EC para visitas de monitoreo del sitio incluyendo verificación de documentos fuentes contra registros médicos.

1.3.2. Reunión de investigadores

Los investigadores principales no deberán inscribir pacientes en un estudio salvo que hayan recibido adiestramiento acerca de todos los aspectos de un estudio clínico. Para estudios multicéntricos, este adiestramiento típicamente se provee en una Reunión de investigadores. Una reunión de investigadores previa al estudio es una reunión formal entre el patrocinador y los investigadores y su personal para examinar todos los aspectos de un estudio clínico antes de iniciar el estudio. Los propósitos principales de esta reunión incluyen:

- Examinar el protocolo y los procedimientos del estudio;
- Resolver cualquier pregunta acerca del(de los) propósito(s) y la realización del estudio;
- Instruir a todos los participantes acerca de los procedimientos administrativos y reglamentarios (es decir, GCP) a seguirse.

1.3.3. Visita de inicio del estudio

Esta visita, que es realizada por el Monitor del Sitio, típicamente ocurre después de la Reunión de investigadores y después de que los materiales escritos del estudio y las provisiones farmacológicas clínicas estén en el sitio, y antes de la inscripción de los sujetos / pacientes. El propósito de esta visita es asegurar que tanto el patrocinador como el sitio del investigador hayan cumplido todas las obligaciones necesarias antes de tratar a sujetos / pacientes en un ensayo clínico. Durante la visita, el Monitor del sitio examina junto con el investigador y el personal apropiado del sitio los elementos claves de los documentos y las provisiones del estudio, así como sus obligaciones y roles en el estudio.

1.3.4. Visitas del monitor y contactos telefónicos

Se programarán visitas de monitoreo rutinarias a intervalos apropiados detallados en las pautas de monitoreo en base al diseño y la complejidad del protocolo y las líneas de tiempo para obtener los resultados del estudio para:

- Verificar que se estén protegiendo los derechos y el bienestar de los sujetos / pacientes humanos (por ejemplo, documento de consentimiento informado firmado, aprobaciones de IRB/EC, etc.);
- Asegurar que el estudio se realice según el protocolo (y cualquier enmienda / agregado), los requisitos reglamentarios locales, los procedimientos de Parke-Davis y las GCP;
- Verificar la precisión y la terminación oportuna de los datos registrados (por ejemplo, CRF) con relación a documentos fuentes (ver la Sección 1.3.4.1 más abajo);
- Resolver preguntas acerca de los datos;
- Recabar datos y muestras biológicas en forma oportuna;
- Mantener un registro preciso de la marcha del estudio;
- Dar cuenta con precisión de las provisiones farmacológicas clínicas;
- Asegurar la aceptabilidad continuada de las instalaciones para la realización del estudio;

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

- Asegurar el mantenimiento apropiado de los documentos requeridos;
- Preparar el sitio para revisiones.

Además, tanto el patrocinador como el sitio son responsables por documentar las conversaciones telefónicas importantes (por ejemplo, las que tratan criterios de inclusión / exclusión en el protocolo, procedimientos de posología del medicamento, acontecimientos adversos y roturas de códigos de emergencia).

1.3.4.1. Verificación de datos fuentes

El propósito de la Verificación de Datos Fuentes (VDF) es asegurar en la mayor medida posible la precisión, calidad y realidad de los datos registrados en los CRF mediante una comparación con los documentos fuentes. Los documentos fuentes son los documentos o registros originales donde primero se registraron los datos brutos/fuentes sobre un sujeto / paciente, por ejemplo, fichas médicas, documentos del hospital, informes de laboratorios clínicos, radiografías, trazados de instrumentos automatizados, documentos de consentimiento informado firmados y fechados.

1.3.5. Visita de fin de estudio

Se realiza la visita final de monitoreo del sitio cuando:

- El investigador completa el estudio o solicita suspender la participación en el estudio; o
- El patrocinador decide suspender el estudio para todos los investigadores en un ensayo (por ejemplo, debido a acontecimientos adversos o haber alcanzado la inscripción para el estudio) o para un investigador individual (por ejemplo, debido a una pobre inscripción de pacientes).

Los propósitos de la Visita de Fin de Estudio incluyen:

- Examinar y asegurar que la documentación requerida y las políticas de retención de documentación estén completas;
- Juntar los FRC completados;
- Asegurar que se hayan identificado, documentado y notificado a la Compañía todos los acontecimientos adversos;
- Asegurar la devolución / disposición final de todas las provisiones farmacológicas clínicas restantes;
- Asegurar que el investigador haya notificado a la IRB o el EC que el estudio se completó o suspendió;
- Examinar los procesos que ocurren después de la Vista de Fin de Estudio; y
- Finalizar los asuntos referidos a pagos.

1.3.6. Comunicación de deficiencias

El Monitor del Sitio informará al sitio de toda deficiencia relacionada con la realización del estudio observada durante las visitas de monitoreo.

1.4. Distribución de medicamentos

Cada recipiente de medicamento estará provisto con un rótulo removible que se ha de fijar en el formulario apropiado (es decir, Registro de Distribución de Medicamentos [MDR]) cuando se distribuye el medicamento. Junto con el envío del fármaco se incluirá un juego detallado de indicaciones para la distribución y la Autorización de Liberación de Fármacos Experimentales (IDRA), que es el proceso mediante el cual se envían fármacos de estudio a los sitios de investigación.

Durante y al final del estudio, se debe manipular todos los recipientes, ya sea que estén vacíos o no, según lo indicado por el protocolo y el Monitor del Sitio.

1.5. Código aleatorio

El Departamento de Operaciones Farmacéuticas Clínicas (CPO) (o el departamento de biometría localmente) genera el código aleatorio y luego el CPO u otro establecimiento designado proveerá el medicamento reunido para cada sujeto / paciente en base a un código aleatorio.

1.6. Información de emergencia

1.6.1. Ficha de información de emergencia del sujeto / paciente

Por lo menos 1 de los investigadores de cada sitio estará a la disposición del sujeto / paciente en todo momento durante su participación en el estudio. Se le proveerá al sujeto / paciente una ficha de información de emergencia que contiene toda la información necesaria para contactar al investigador en caso de emergencia, junto con una descripción de los medicamentos del estudio que pueda haber recibido el sujeto/paciente y las posibles precauciones de emergencia a tomarse (de haberlas). Se le indicará al sujeto/paciente que lleve esta ficha consigo en todo momento durante el estudio.

Se renunciará al requisito de la Ficha de información de emergencia del sujeto/paciente si los pacientes han de estar hospitalizados a lo largo del estudio, incluyendo el período de seguimiento definido por el protocolo.

1.6.2. Roturas del código de emergencia (estudios cegados únicamente)

Se le proveerá al investigador un mecanismo para la determinación urgente del régimen de tratamiento del sujeto/paciente en el caso de que no sea posible contactar al patrocinador y que esto haga falta para el tratamiento apropiado del sujeto/paciente. Según el estudio, es una ficha de código de medicamento para un paciente o más, o un número de identificación personal (PIN) para uso telefónico. Se puede averiguar el medicamento del estudio administrado a un sujeto/paciente individual sin romper el código para los demás sujetos/pacientes en el estudio. Se deberá documentar la fecha y el motivo por romper el código en el Archivo de Estudio del Investigador. El investigador principal y, de aplicarse, un sitio secundario designado, mantendrán archivadas las fichas del código. Este material será devuelto al patrocinador al final del estudio.

1.7. Confidencialidad de la información del sujeto/paciente

Se les asignará un número de sujeto/paciente del estudio a todos los sujetos/pacientes. De ahí en más, los sujetos/pacientes serán identificados en los CRF sólo por sus iniciales y ese número. Toda información publicada como resultado del estudio será tal que no permita la identificación de ningún sujeto/paciente. La información de este estudio estará disponible dentro de Parke-Davis y podrá ser compartida con las autoridades reglamentarias. También puede ser el objeto de una revisión por parte de una agencia reglamentaria (por ejemplo la FDA) dentro del

gobierno local. La identidad del sujeto/paciente permanecerá protegida salvo lo requerido para indagaciones legales o reglamentarias.

1.8. Resumen del estudio y publicación de los resultados del estudio

El análisis de los datos, los informes estadísticos y la preparación de informes sobre la investigación serán responsabilidad del patrocinador o una persona designada debidamente autorizada.

1.8.1. Derechos de propiedad intelectual

Al firmar un Acuerdo de Estudio Clínico (CSA), el investigador acuerda guardar en secreto y utilizar sólo para completar el estudio:

- Información provista a él por o de parte del patrocinador; y
- Datos, invenciones y descubrimientos generados como resultado del estudio.

El investigador también acuerda devolver todas las copias de tal información a Parke-Davis por solicitud del patrocinador y que los datos, las invenciones y los descubrimientos generados durante el transcurso de este estudio serán propiedad del patrocinador y firmará cualquier documento para transferir tal propiedad si se lo solicita. Esta obligación no se aplicará a ninguna información o dato que más adelante se convierta en dominio público.

2. PROCEDIMIENTOS DE DOCUMENTACIÓN

2.1. Información requerida por el patrocinador para la revisión reglamentaria

Este estudio no comenzará en ningún país hasta que los requisitos del patrocinador y para aprobación reglamentaria hayan sido satisfechos para ese país. El investigador principal debe proveer los siguientes documentos e información al patrocinador:

2.1.1. Antes de iniciar el estudio

2.1.1.1. Estudios realizados bajo una solicitud de nuevo fármaco experimental

- Protocolo firmado (y enmiendas/agregados, de aplicarse);
- Una Declaración del Investigador de FDA (formulario FDA 1572) firmada para cada investigador principal e investigador co-principal;
- Currículum vitae actual para el investigador principal, los co-investigadores principales y los subinvestigadores enumerados en los 1572;
- Gamas de referencia de laboratorio actuales y fechadas para todos los laboratorios enumerados en los 1572;
- Certificaciones de laboratorio actuales y fechadas para todos los laboratorios enumerados en los 1572;
- Aprobaciones de IRB o EC del protocolo del estudio; enmiendas/agregados, donde se apliquen; ICD y avisos utilizados para reclutar pacientes, de aplicarse. Las aprobaciones de IRB/EC deberán incluir una referencia específica al documento aprobado, el nombre formal de la IRB o el EC que otorga la aprobación y la firma del presidente de la IRB o el EC o la persona designada por él.
- Contrato firmado.

2.1.1.2. Estudios no realizados bajo una solicitud de nuevo fármaco experimental

- Protocolo firmado (y enmiendas/agregados, de aplicarse);
- Aprobaciones de IRB o EC del protocolo del estudio; enmiendas/agregados, donde se apliquen; consentimiento informado y avisos utilizados para reclutar pacientes, de aplicarse
- Aprobación reglamentaria del protocolo (y enmiendas/agregados), si la dictan la ley local;
- Curriculum vitae actual para cada investigador principal y co-investigador principal (si no se puede proveer antes de iniciar el estudio, se deberá proveer antes de que finalice el estudio);
- Gamas de referencia y certificaciones de laboratorio actuales (si no se puede proveer antes de iniciar el estudio, se deberá proveer antes de que finalice el estudio); y
- Acuerdo de estudio clínico firmado.

2.1.2. Durante el estudio

- Revisiones o actualizaciones de todo documento enumerado en la Sección 2.1.1;
- CRF completos para cada sujeto/paciente inscripto en el estudio;
- Informes acerca de todos los eventos adversos graves y embarazos y todo informe a la IRB o el EC describiendo eventos adversos graves o muertes ocasionados por o durante el uso del fármaco experimental; y
- El informe anual del investigador a la IRB o el EC sobre la marcha, así como una copia de la reaprobación anual de la IRB o el EC del estudio en el cual se basa el informe, si así lo dicta la ley local.

2.1.3. Fin del estudio

- Revisiones o actualizaciones adicionales a cualquiera de los documentos enumerados en la Sección 2.1.1;
- CRF completados para los sujetos/pacientes que todavía no hayan sido retirados;
- El informe final del investigador sobre el estudio, de aplicarse;
- La notificación escrita del investigador a la IRB o el EC de que el estudio está completo o suspendido, si así lo dicta la ley local;
- Declaración firmada de suspensión del estudio clínico;
- Autorización de carta de clarificación de datos firmada por el investigador.

2.1.4. Retención de la documentación del estudio

Para cumplir con los requisitos de GCP, el investigador deberá guardar en el sitio durante por lo menos 15 años después de la finalización del estudio, el Registro maestro de pacientes que identifica a todos los sujetos/pacientes inscriptos en el estudio de modo que cada sujeto/paciente pueda ser identificado en un examen.

El investigador deberá guardar todos los documentos del estudio y los registros adecuados relacionados con los archivos de los sujetos/pacientes y otros datos fuentes (por ejemplo archivos de hospital, documentación de consultas, informes de laboratorio,

trazados de electrocardiogramas, etc.) durante un mínimo de 2 años después de que se retire el fármaco de investigación nuevo (IND) o hasta 2 años después de que el IND sea aprobado o retirado para la indicación propuesta de un protocolo clínico.

El investigador deberá contactar al patrocinador para aprobación antes de eliminar cualquier documento relacionado con el estudio, aunque se hayan cumplido los requisitos de retención.

Si el investigador principal deja el establecimiento donde se ha realizado el estudio, él o el representante actual deberá contactar al patrocinador para realizar las disposiciones adecuadas para asegurar que la documentación del estudio, incluyendo una copia del registro maestro de sujetos/pacientes, se guarde según lo especificado arriba y para proveer acceso continuado a la documentación por el personal del laboratorio y las autoridades regulatorias.

2.2. Pautas para registrar datos en los Formularios de informe de caso

El FRC completado es un documento legal para presentación a una agencia regulatoria federal como parte de una presentación regulatoria. Por lo tanto, hay que seguir las siguientes pautas para completarlo.

- Todos los datos introducidos en el FRC deberán estar en tinta negra (no roja). No se puede suprimir ni corregir ninguna introducción de datos en el FRC original borrando ni usando corrector, papel líquido, cinta adhesiva para corrección ni cualquier otro medio. Cuando una introducción de datos está equivocada, trazar una sola línea a lo largo de la introducción errónea (los datos originales deben seguir siendo discernibles) e indicar los datos correctos de cualquier forma apropiada. Toda corrección con el(los) motivo(s) por la corrección (por ejemplo, error de introducción) debe tener las iniciales y estar fechado por 1 de los investigadores o el coordinador del estudio. Por lo general las iniciales deberán estar cerca de los datos corregidos, claramente asociados con la corrección específica realizada;
- Se juramentará la validez de los datos registrados en los FRC durante cada visita de los sujetos/pacientes mediante una firma fechada. Según lo indicado en cada FRC, algunos deberán ser firmados por un investigador, otros pueden ser firmados por un coordinador del estudio;
- Hay que contestar todas las preguntas. Si no se puede proveer la información, se deberá hacer una introducción apropiada o marcar una sola línea: NA por No Aplicable/Disponible; ND por No Hecho; o UNK por Desconocido;
- Cada página del FRC deberá contener las iniciales del sujeto/paciente, el número de identificación del sujeto/paciente, así como el número del estudio en los espacios provistos. Para fines de privacidad del sujeto/paciente, se deberá utilizar iniciales en lugar de nombres completos para identificación. Por el mismo motivo, no se deberá introducir el número de seguro social, la dirección ni el número de teléfono particular de un sujeto/paciente en el FRC;
- El investigador es responsable por proveer el FRC original completado para cada sujeto/paciente al Monitor del Sitio. Si el sujeto/paciente es hospitalizado, el Monitor del Sitio puede comparar la información en el FRC con la documentación del hospital del sujeto/paciente para verificar su precisión. Si, debido a la política del establecimiento, sólo se puede incluir una copia de cierta documentación del hospital en el FRC, la copia deberá ser completamente legible y tener la firma o las iniciales del investigador en tinta.

2.3. / Revisión de los formatos de reporte de casos

Los Colegas Clínicos/Médicos, Monitores del Sitio, Biometría, Coordinación de Datos Clínicos y/o Comunicaciones Clínicas del patrocinador, o personas equivalentes

en una Organización de Investigación Contratada, revisarán los FRC completados. Se contactará al investigador si hace falta alguna corrección o adición. El investigador es responsable por cooperar plenamente con el personal del laboratorio o la persona designada por ella para corregir cualquier introducción de datos erróneos o contradictorios.

2.4. Responsabilidad del investigador por las provisiones de fármacos clínicos

Se deberá dar cuenta de todas las provisiones de fármacos clínicos, es decir, fármacos nuevos o comercializados) en forma posológica terminada, suministradas por Parke-Davis al investigador para uso en el estudio clínico en documentación escrita (es decir, registros de recepción, distribución y devolución/destrucción) que el investigador deberá mantener y guardar y que será monitoreada por el personal del laboratorio. Nota: de aplicarse, el investigador podrá designar un farmacéutico para ser responsable por las provisiones de fármacos clínicos.

2.4.1. Recepción de provisiones de fármacos clínicos

El investigador deberá verificar y reconocer la recepción de las provisiones de fármacos clínicos y guardar la documentación afin (por ejemplo, formulario de Autorización de liberación de fármaco experimental).

2.4.2. Almacenamiento

Se debe mantener las provisiones de fármacos clínicos según lo especificado en el protocolo (por ejemplo, condiciones ambientales requeridas para estabilidad) bajo condiciones seguras (bajo llave). El acceso al medicamento del estudio almacenado deberá estar limitado a los investigadores, el coordinador del estudio y el farmacéutico (cuando se aplique).

2.4.3. Distribución de provisiones de fármacos clínicos

Se proveerán los formularios de Registro de Distribución de Medicamentos (MDR) con los FRC. El investigador deberá asegurar que se completen los MDR con la información apropiada (por ejemplo, rótulos removibles, fecha de distribución y devolución por el paciente, etc.). Se deberá proveer una copia de estos registros al patrocinador como parte del cierre del estudio. El investigador deberá guardar la documentación de responsabilidad por los fármacos junto con la documentación del estudio de los sujetos/pacientes.

2.4.4. Devolución de provisiones de fármacos clínicos

Según lo especificado en el protocolo, todos los recipientes de medicamentos y todo los medicamentos no utilizados que quedan al terminar o completarse el estudio deberán devolverse a la dirección indicada en el protocolo o con el envío de los fármacos.

Los recipientes de medicamentos usados deberán guardarse por separado y devolverse periódicamente durante el ensayo.

3. ENMIENDAS Y AGREGADOS AL PROTOCOLO

Definiciones

Una *enmienda al protocolo* es cualquier cambio sistemático (por ejemplo, revisión, adición, supresión) realizado en el Protocolo final para todos los sitios de un estudio clínico y se identifica con números arábigos consecutivos (por ejemplo, Enmienda 1, Enmienda 2, etc.). Se puede realizar enmiendas a pesar de que el investigador haya firmado el protocolo o que el protocolo haya sido implementado o no en un sitio.

Un *agregado al protocolo* es cualquier cambio sistemático (por ejemplo, revisión, adición, supresión) realizado en el Protocolo final para uno(algunos) sitio(s) pero no todos los sitios de un estudio clínico multicéntrico y se identifica con letras solas en orden secuencial (por ejemplo, Agregado A, Agregado B).

Una *enmienda de protocolo urgente* es una que debe instituirse rápidamente, por lo general para eliminar un aparente peligro inmediato para los sujetos y podrá implementarse antes de la revisión eventual de IRB/EC (dentro de 5 días hábiles) y de la presentación a las autoridades reglamentarias.

Un *protocolo enmendado* es una copia de trabajo del Protocolo final que incorpora los cambios descritos en las enmiendas al protocolo que sólo afectan el manejo del estudio en el sitio, por lo general se crea para uso por el investigador clínico y el personal, y se distribuye a los sitios junto con las enmiendas.

Todas las enmiendas y los agregados al protocolo deben ser aprobados por el investigador principal, el patrocinador, el Estadista y la IRB o el EC del establecimiento del investigador. El investigador es responsable por presentar todo cambio propuesto en el protocolo aprobado por escrito a la IRB o el EC para su examen y aprobación, y por enviar una copia de la aprobación al patrocinador.

Con la excepción indicada en la Sección 3.1 más abajo, la enmienda o el agregado se aplicará a todos los sujetos/pacientes inscritos en el estudio (o todos los sujetos/pacientes en los sitios afectados por los agregados) después de haber pasado por el procedimiento aplicable descrito arriba y haber sido aprobado por la IRB o el EC en el sitio de estudio particular antes de poder ponerse en efecto en ese sitio.

Las modificaciones o enmiendas/agregados al protocolo entran en 1 de las siguientes categorías.

3.1. Enmienda de protocolo urgente

Si la enmienda elimina un aparente peligro inmediato para la seguridad del sujeto/paciente (enmienda de protocolo urgente), puede ser implementada inmediatamente. Parke-Davis notificará prontamente a la FDA y/o las autoridades reglamentarias apropiadas de la enmienda mientras que el investigador notificará a su IRB/EC del cambio por escrito dentro de los 5 días hábiles que siguen su implementación.

3.2. Enmiendas/agregados adicionales

Los ejemplos de modificaciones al protocolo que requieren enmiendas/agregados al Protocolo final y por lo tanto antes de la aprobación de IRB/EC incluyen:

- Cambios en la posología o formulación del fármaco;
- Aumentos en la duración de la exposición de los sujetos/pacientes al fármaco;
- Aumentos en los números de sujetos/pacientes;
- Cambios significativos en el diseño del protocolo (por ejemplo, eliminar/agregar un grupo testigo)
- Adición de una prueba o un procedimiento que monitorea mejor/reduce el riesgo de efectos secundarios/acontecimientos adversos;
- Eliminación de una prueba destinada a monitorear la seguridad;
- Pedido específico de una agencia reglamentaria;

- Modificación en criterios de inscripción (es decir, inclusión/exclusión) o evaluabilidad;
- Cambio significativo en el estado de seguridad/eficacia del fármaco del estudio;
- Ambigüedad (científica o gramatical) en el protocolo que necesita clarificación;
- Cambios en el plan de análisis estadístico.

3.3. Terminación del estudio

El estudio normalmente se completará según lo descrito en el protocolo. Sin embargo, si en el transcurso del estudio se observa una reacción adversa severa o una enfermedad concurrente en algún sujeto/paciente, se puede considerar la terminación abrupta del estudio para ese paciente. Tal decisión puede ser tomada por el investigador principal o el patrocinador, o ambos.^(15a)

APÉNDICE E
La Declaración de Helsinki

APÉNDICE E

La Declaración de Helsinki

Recomendaciones para guiar a los médicos en investigación biomédica que involucra a sujetos humanos

Adoptada por la 18^o Asamblea Médica Mundial
Helsinki, Finlandia, junio de 1964,

y enmendada por

la 290 Asamblea Médica Mundial, Tokyo, Japón, octubre de 1975;
la 350 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983;
la 410 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 1989;

y la

480 Asamblea General, Somerset West, República de Sudáfrica, octubre de 1996^(16a)

INTRODUCCIÓN

Es la misión del médico proteger la salud de la gente. Su conocimiento y conciencia están dedicados a cumplir esta misión.

La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial obliga al médico con las palabras a la salud de mi paciente será mi primera consideración "y el Código Internacional de Ética Médica declara que a un médico sólo actuará a favor de los intereses del paciente al proveer atención médica que podría tener el efecto de debilitar la condición física y mental de los pacientes."

El propósito de la investigación biomédica que involucra a sujetos humanos debe ser mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos, así como la comprensión de la etiología y la patogénesis de la enfermedad.

En la práctica médica actual, la mayoría de los procedimientos diagnósticos, terapéuticos o profilácticos involucran peligros. Esto se aplica especialmente a la investigación biomédica.

El avance médico se basa en investigación que en última instancia debe descansar en parte en experimentación que involucra a sujetos humanos.

En el campo de la investigación biomédica, hay que reconocer una distinción fundamental entre la investigación médica cuya meta es esencialmente diagnóstica o terapéutica para el paciente, y la investigación médica cuyo objeto esencial es puramente científico sin implicar un valor diagnóstico o terapéutico directo para la persona sometida a la investigación.

Hay que ejercer cuidado especial en la realización de investigación que puede afectar el ambiente y hay que respetar el bienestar de los animales utilizados para la investigación.

Ya que es esencial que se apliquen los resultados de los experimentos de laboratorio a seres humanos para avanzar el conocimiento científico y para ayudar a una humanidad que sufre, la Asociación Médica Mundial ha preparado las siguientes recomendaciones como guía para cada médico en investigación biomédica que involucra a sujetos humanos. Deberán mantenerse bajo revisión en el futuro. Se debe enfatizar que las normas según lo elaborado sólo son una guía para los médicos de todo el mundo.

Los médicos no están eximidos de las responsabilidades criminales, civiles y éticas bajo las leyes de sus propios países.

I. PRINCIPIOS BÁSICOS

- A. La investigación médica que involucra a sujetos humanos debe conformarse a los principios científicos generalmente aceptados y debe basarse en experimentación de laboratorio y en animales realizada adecuadamente y en un conocimiento cabal de la literatura científica.
- B. El diseño y la realización de cada procedimiento experimental que involucra a sujetos humanos deberían estar claramente formulados en un protocolo experimental que deberá ser transmitido para consideración, comentario y guía a un comité especialmente nombrado independiente del investigador y el patrocinador siempre que este comité independiente se conforme a las leyes y los reglamentos del país en el cual se realiza el experimento de investigación.
- C. La investigación biomédica que involucra a sujetos humanos sólo deberá ser realizada por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de una persona médica clínicamente competente. La responsabilidad por el sujeto humano siempre debe descansar en una persona médicamente calificada y nunca descansar en el sujeto de la investigación, aunque el sujeto haya dado su consentimiento.
- D. No se puede realizar investigación biomédica que involucra a sujetos humanos legítimamente si la importancia del objetivo no está en proporción con el riesgo inherente para el sujeto.
- E. Cada proyecto de investigación biomédica que involucra a sujetos humanos deberá estar precedido por una evaluación cuidadosa de los riesgos predecibles en comparación con los beneficios previsibles para el sujeto u otros. La preocupación por los intereses del sujeto siempre deberá prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
- F. Siempre hay que respetar el derecho del sujeto de investigación a proteger su integridad. Se deberá tomar todas las precauciones posibles para respetar la privacidad del sujeto y minimizar el impacto del estudio en la integridad física y mental del sujeto y en la personalidad del sujeto.
- G. Los médicos deberán abstenerse de participar en proyectos de investigación que involucran a sujetos humanos salvo que estén satisfechos que se crea que los peligros involucrados son predecibles. Los médicos deberán suspender cualquier investigación si se descubre que los peligros pesan más que los posibles beneficios.
 - I. El médico está obligado a conservar la precisión de los resultados en la publicación de los resultados de su investigación. No se deberá aceptar para la publicación informes de experimentación que no estén de acuerdo con los principios establecidos en esta Declaración.
 - J. En cualquier investigación sobre los seres humanos, cada posible sujeto deberá estar informado adecuadamente acerca de las metas, los métodos, los beneficios previstos y los posibles peligros del estudio así como las molestias que puede conllevar. Se le deberá informar que tiene la libertad de abstenerse de participar en el estudio y que tiene la libertad de retirar su consentimiento a participar en cualquier momento. El médico entonces deberá obtener el consentimiento informado dado libremente por el sujeto, preferentemente por escrito.
- J. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico deberá ejercer un cuidado especial si el sujeto está en relación de dependencia con él o pueda consentir bajo coacción. En ese caso el consentimiento informado deberá

ser obtenido por un médico que no esté participando en la investigación y que sea completamente independiente de esta relación oficial.

- K. En caso de incompetencia legal, se deberá obtener el consentimiento informado del tutor legal según la legislación nacional. Donde la incapacidad física o mental imposibilita la obtención del consentimiento informado, o cuando el sujeto sea menor, el permiso del pariente responsable reemplaza el del sujeto según la legislación nacional.

Cuando el niño menor puede de hecho dar su consentimiento, se deberá obtener el consentimiento del menor además del consentimiento del tutor legal del menor.

- L. El protocolo de investigación siempre deberá contener una declaración de las consideraciones éticas involucradas y deberá indicar que se cumple con los principios enunciados en esta Declaración.

II. INVESTIGACIÓN MÉDICA COMBINADA CON ATENCIÓN PROFESIONAL (investigación clínica)

- A. En el tratamiento de la persona enferma, el médico deberá tener la libertad de utilizar una nueva medida diagnóstica y terapéutica, si a su juicio ofrece la esperanza de salvar la vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento.
- B. Se deberá pesar los posibles beneficios, peligros y molestias de un nuevo método contra las ventajas de los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos actuales.
- C. En cualquier estudio médico, cada paciente, incluyendo los de un grupo testigo, de haberlo, deberá tener asegurados los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos probados. Esto no excluye el uso de un placebo inerte en estudios donde no existe ningún método diagnóstico o terapéutico probado.
- D. La negación del paciente a participar en un estudio no deberá interferir nunca con la relación entre el médico y el paciente.
- E. Si el médico considera que es esencial no obtener el consentimiento informado, se deberá declarar las razones específicas por esta propuesta en el protocolo experimental para su transmisión al comité independiente. (I,B)
- F. El médico podrá combinar la investigación médica con la atención profesional, siendo el objetivo la adquisición de nuevo conocimiento médico, sólo en la medida que la investigación médica esté justificada por su posible valor diagnóstico o terapéutico para el paciente.

III. INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA NO TERAPÉUTICA QUE INVOLUCRA A SUJETOS HUMANOS (investigación biomédica no clínica)

- A. En la aplicación puramente científica de la investigación médica llevada a cabo en un ser humano, es el deber del médico seguir siendo el protector de la vida y la salud de aquella persona en la cual se está realizando la investigación biomédica.
- B. Los sujetos deberán ser voluntarios, ya sea personas sanas o pacientes para quienes el diseño experimental no esté relacionado con la enfermedad del paciente.
- C. El investigador o el equipo investigador deberá suspender la investigación si a su juicio podría, de continuarse, ser nociva para el individuo.
- D. En la investigación del hombre, el interés de la ciencia y la sociedad nunca deberá tomar precedencia sobre las consideraciones relacionadas con el bienestar del sujeto.

Apéndice F

Modelo de Consentimiento Informado

Modelo de consentimiento informado.

Hoja de información para la paciente

Estimada paciente,

Se le ha solicitado que participe en el estudio antes mencionado. Por favor, lea detenidamente este documento. Después de haberlo leído usted tendrá la oportunidad de hacer cualquier pregunta que desee a su médico en cuanto a este estudio y a su posible participación en él.

El estudio

El propósito de éste estudio es determinar la eficacia y seguridad del Tamoxifeno y del Raloxifeno en la reducción de la incidencia de cáncer de seno en mujeres con alto riesgo de desarrollar la enfermedad. El protocolo de estudio ha sido revisado y aceptado por un Comité de Ética y autorizado por la Secretaría de Salud. El estudio será realizado de conformidad con la Declaración de Helsinki (lineamientos éticos para médicos involucrados en investigación biomédica).

Que significará para usted el hecho de tomar parte en el estudio?

El medicamento del estudio puede ayudarle a prevenir el cáncer de seno. Es posible, sin embargo que usted no reciba beneficio directo por la participación en el estudio. La información obtenida en este estudio puede beneficiar a otras personas con alto riesgo de contraer cáncer de seno.

El tratamiento puede causar algunos efectos colaterales no deseados, los cuales deberán ser informados por su médico antes de iniciar el estudio.

Que pasará durante el estudio?

- Usted tomará dos tabletas diarias (una por la mañana y otra por la noche) durante 36 meses de tamoxifeno ó raloxifeno.
- Cuando usted ingrese al estudio, se le realizarán una serie de exámenes de laboratorio necesarios para el diagnóstico adecuado de su salud actual.
- El médico le pedirá que se presente a su siguiente visita, después de iniciado su tratamiento. En las visitas 5,8,11,14,17 y 20 se le harán exámenes físicos, de seno, ginecológicos y de laboratorio.

Además su médico le indicará en cada visita la fecha siguiente de su próxima cita.

- Es necesario que reporte a su médico cualquier queja, efecto colateral u otra experiencia anormal, aun cuando usted piense que no esté relacionada con el tratamiento de estudio.

Posibles molestias o efectos colaterales

Las reacciones adversas más frecuentes incluyen bochornos, náuseas, sensaciones repentinas de calor y vómito, estas pueden ocurrir en el 25% de las pacientes, son rara vez severas, menos frecuentes son calambres en las piernas y estreñimiento.

Las pacientes tendrán a su disposición tratamientos que puedan minimizar o eliminar la mayoría de estos efectos secundarios.

Que significará su decisión?

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. El no participar en el estudio no tendrá ninguna consecuencia para su tratamiento futuro ni sobre la relación con su médico tratante.

Si usted decide tomar parte del estudio, se le pedirá firmar una forma para documentar su libre consentimiento para participar. Sin embargo, usted conserva el derecho de retirar su consentimiento y suspender su participación en cualquier momento sin necesidad de proporcionar una razón. Esto no tendrá ninguna consecuencia sobre su tratamiento futuro.

Si decide retirarse del estudio o si su participación es interrumpida, seguirá los procedimientos normales de seguimiento médico y su doctor podrá recomendarle otros tratamientos alternativos.

Confidencialidad de los datos

Los datos del estudio serán tratados confidencialmente. El patrocinador del estudio recibirá sus datos en forma anónima (bajo un código) con objeto de elaborar un reporte. Durante el estudio se mantendrá la *confidencialidad de sus datos* aún cuando su expediente o parte de éste sea revisado por el patrocinador del estudio o por alguna autoridad de salud.

Se le entregará una copia de esta hoja de información. Su médico tratante o sus colegas contestarán a cualquier pregunta que usted pueda plantear antes, durante y después del estudio.

Consentimiento del paciente para participar en el estudio clínico

Por la presente, yo confirmo _____
(Nombre del paciente)

(Iniciales del paciente) (No de paciente)

que he sido informado por _____
(Nombre del médico)

acerca de la esencia, significado y el propósito del estudio clínico mencionado a continuación:

ESTUDIO DOBLE CIEGO, ALEATORIZADO, CONTROLADO CON PLACEBO, COMPARATIVO PARA DETERMINAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TAMOXIFENO Y RALOXIFENO EN LA REDUCCION DE LA INCIDENCIA DE CANCER DE SENO EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS.

He leído y entendido la "hoja de información para el paciente". Por el momento, no tengo más preguntas. Estoy de acuerdo en que los resultados del estudio puedan ser aprobados por las autoridades de salud respectivas y por el laboratorio, para su evaluación científica. Mi nombre y dirección permanecerán en secreto. Es de mi conocimiento que debo informar a mi médico tan pronto como sea posible cualquier efecto indeseado o síntoma no usual. También debo informar inmediatamente a mi médico si consulto a cualquier otro médico durante el estudio clínico. Tengo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento sin proporcionar explicaciones y sin ninguna desventaja para mi tratamiento posterior. También el médico puede discontinuar prematuramente el estudio según su propia decisión.

Tengo derecho de solicitar más información acerca del estudio en cualquier momento. He recibido una copia de la hoja de información para el paciente y de este formato de consentimiento.

(Lugar y fecha)

(Firma del paciente)

(firma del Testigo)

(Firma del Testigo)

(Dirección y parentesco)

(Dirección y parentesco)

CAPÍTULO IV
CONCLUSIONES

Durante más de 100 años, los Institutos Nacionales de la Salud han venido descubriendo nuevos tratamientos mediante los estudios clínicos. Gracias a este proceso, se descubren y registran nuevos medicamentos, se diseñan nuevos tratamientos y se curan enfermedades. Los estudios clínicos han sido un medio importante para lograr controlar enfermedades que un día fueron consideradas mortales.

Por otra parte, la investigación clínica no sólo es el eslabón que permite convertir los descubrimientos de la investigación básica en innovaciones terapéuticas; también es el método para evaluar la eficacia, seguridad a largo plazo y el costo beneficio de los tratamientos ya incorporados en la práctica clínica. Este es un tema que cada vez adquiere más relevancia, en busca de un uso más racional de los recursos para la salud.

El protocolo propuesto indica que la aleatorización y el cegado de los tratamientos, el mantenimiento de registros, el reporte de eventos adversos y el análisis estadístico de los datos obtenidos, determinarán el éxito de la investigación clínica. También se hace énfasis que mediante un adecuado y estricto control se podrá asegurar la calidad de la información recopilada y tener la confianza que los datos obtenidos son íntegros, veraces y precisos para poder comparar la eficacia y seguridad del uso de tamoxifeno vs raloxifeno; que en un futuro podrían servir para el tratamiento preventivo de uno de los principales problemas de salud pública en nuestro país, el cáncer de seno. En particular, el cáncer de seno se perfila como una amenaza latente para las mujeres, ya que es más probable de padecerlo debido al aumento importante de la esperanza de vida, la reducción de la tasa de crecimiento total anual, así como cambios en los estilos de vida particularmente la práctica de la lactancia cada vez menor y la disminución de las tasas de fertilidad.

La aprobación por parte de un Comité de Ética y la obtención de un Consentimiento Informado de los pacientes que participan en el estudio, son el pivote de la investigación. El protocolo establece la importancia de los aspectos éticos del estudio y de los investigadores, así como el interés en el concepto de "Buena Práctica Clínica".

Un buen estudio, supone una segura base moral y para ello es indispensable comprender los objetivos y la naturaleza del "Protocolo de investigación clínica".

CAPÍTULO V
BIBLIOGRAFÍA

- 1) López Ríos Olga, Lazcano Ponce Eduardo C., La Epidemiología del cáncer de mama en México. ¿consecuencia de la transición demográfica? Salud Pública. México 1997, 39:259-265.
- 2) Mohar Alejandro, Mendivil Frías Mauricio. Epidemiología descriptiva de Cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. Salud Pública. México 1997; 39:253-258.
- 3) Dirección General de Estadística, Informática y Evaluación. Secretaría de Salud. Daños a la Salud. Boletín de Información y Estadística 1992 Volumen 12.
- 4) Carol Case, RN, Med. Guía paso por paso, para el examen propio del seno. PRP, Inc. 1996,1997.
- 5) Breast Cancer
http://www.cancerpage.com/cancers/default.asp?channel =Breast_Cancer
- 6) Riesgos
<http://bcra.nci.nih.gov/bcr/learnmore.html>
- 7) Un mamograma podría salvarle la vida.
<http://www.noah.cuny.edu/spcancer/nci/cis/spmammogram.html>
- 8) Cáncer de seno (mama)
<http://www.meb.unibonn.de/cancernet/spanish/200013.html>. CancerNet del Instituto Nacional de Cáncer.
- 9) De Vita, Jr; Hellman S; Rosemberg S.A; Avances en Oncología 1995. Ed. ESPAXS, Barcelona 1996; 215-244.
- 10) Rodríguez Gómez Guillermo; Manual de Investigación Clínica. 1ª edición Editorial ICIC San José, Costa Rica 1999; 39-46, 63-65, 227-284.
- 11) FDA Homepage
<http://www.fda.gov/>
- 12) Hutchinson, David R; Trueba A.Martínez. Guía Práctica de GCP para Investigadores. Broowood Medical Publications Ltd. 1993.GU24,UK. Versión española traducida y adaptada por PENTAFARMA. pp 2-11
- 13) ICH Guidelines
[http:// www.ifpma.org/ich5.html](http://www.ifpma.org/ich5.html)
- 14) Guideline for Good Clinical Practice
ICH Harmonized Tripartite Guideline, May 1996.

1a.- Fisher B, Costantino JP, Wickerham L, Redmond KC, Kavanah M et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J.Natl Cancer Inst 1998; 90:1371-88

2a.- O'Regan RM, Cisneros A, England GM, MacGregor JI, Muenzner DH et al. Effects of the Antiestrogens Tamoxifen, Toremifene and ICI 182,780 on Endometrial Cancer Growth. J.Natl.Cancer Inst 1998; 90:1551-8

^{3a}Bernstein L, Deapen D, Cerhan J, Schwartz SM, Liff J. Tamoxifen Therapy for Breast Cancer and endometrial cancer Risk. J.Natl Cancer Inst 1999; 91: 1654-62

^{4a}Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Reid IR. The effect of the anti-estrogen tamoxifen on cardiovascular risk factors in normal postmenopausal women. J.Clin.endocrinol Metab 80(11): 3191-5,1995

^{5a}Cumming SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA. Et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from MORE Randomized Trial. JAMA 1999; 281, 2189-97.

^{6a}Khovidhunkit W y Shoback D. Clinical Effects of raloxifene Hydrochloride in Women Annals of Internal Medicine 130 (5); 431-439 Marzo 1999.

^{7a}Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. JAMA 1998; 279,1445-51

^{8a} Tamoxifeno http://www.cof.es/pam220/n_med/tamoxif.html

^{9a} Raloxifeno http://www.cof.es/pam220/n_med/raloxif.html

^{10a}Consenso nacional sobre tratamiento del cáncer mamario. Reunión de expertos en México. Revista del Instituto Nacional de Cancerología 1995; 41(3).

^{11a} México. Secretaría de Salud Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, para la prevención, tratamiento y control de cáncer del cuello, útero y de la mama en la atención primaria Diario Oficial de la Federación, CDXCVI 11, 16 ene.-1995, 1-11 p.

^{12a} Abbott, diagnostic products. Catálogos de referencia de cada prueba suministrados por este fabricante de reactivos para laboratorio.

^{13a}Wu, J. Y Nakamura, R (1998) Human circulating tumor markers. Current Concepts and clinical Applications.

^{14a} CDER Handbook <http://www.fda.gov/cder/handbook/index.html>

^{15a} FDA Guidelines <http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/cfr-table-search.html>

16^a La Declaración de Helsinki Recomendaciones para guiar a los médicos en investigación biomédica que involucra a sujetos humanos. Adoptada por la 18^o Asamblea Médica Mundial

Helsinki, Finlandia, junio de 1964, y enmendada por
la 29^a Asamblea Médica Mundial, Tokyo, Japón, octubre de 1975;
la 35^a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983;
la 41^a Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 1989
y la 48^a Asamblea General, Somerset West, República de Sudáfrica, octubre de 1996