

## HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

### TÍTULO DEL ESTUDIO:

Correlación clínico-genético-fisiológica en la ataxia de Friedreich

### ENTIDADES PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO:

Instituto de Investigación German Trias y Pujol (IGTP), Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Biosintaxis

**INVESTIGADOR PRINCIPAL en el HUMV:** Infante Ceberio, Jon

**EQUIPO INVESTIGADOR:** J. Infante Ceberio, A. L. Pelayo Negro, M. V. Sánchez Peláez

**CENTRO:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

### INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación citado más arriba en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y respeta la normativa vigente. Nuestra intención es proporcionarle información adecuada y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en el estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y luego podrá preguntar cualquier duda que le surja relativa al estudio. Además, puede consultar con cualquier persona que considere oportuno.

### PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede decidir no participar sin que sufra ningún perjuicio y recibirá el tratamiento médico habitual. En caso de que decida participar puede cambiar de parecer y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico y sin que se produzca perjuicio alguno en su tratamiento presente o futuro.

### DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

La ataxia de Friedreich es la ataxia hereditaria más frecuente en el mundo. Está causada por una mutación en el gen que produce una proteína llamada frataxina. Para que se produzca la enfermedad es necesario que las dos copias que todos tenemos de este gen (al igual que de todos los genes) estén alteradas (mutadas). Si una persona solo tiene una de las copias del gen alteradas será un portador, pero no desarrollará la enfermedad. La consecuencia de las mutaciones en este gen es que disminuye la producción de la proteína frataxina. En aquellas personas que tienen las dos copias del gen mutadas la falta de frataxina es total y esto produce la enfermedad. En los portadores, la disminución de la proteína frataxina es menor y permite que no se desarrollen síntomas de la enfermedad.

Actualmente no existe tratamiento para la enfermedad sin embargo se están desarrollando diferentes terapias génicas que tienen por objeto aumentar la producción de la proteína frataxina. Una de estas terapias génicas está siendo investigada por este consorcio de investigación y para poder avanzar en el desarrollo de este tratamiento es necesario saber qué

cantidad de frataxina es necesaria para evitar los síntomas de la ataxia de Friedreich. Esta es la finalidad de este estudio.

En este estudio se pretende seguir durante dos años a un grupo de pacientes con ataxia de Friedreich así como a sus familiares, entre los cuales algunos serán portadores asintomáticos y otros no. Durante el seguimiento con visitas anuales se pretende obtener una serie de biomarcadores clínicos y biológicos que permitan conocer cómo influye la cantidad producida de frataxina en la progresión de la enfermedad.

Selección de los participantes: Se invitará a participar en el estudio a 15-20 pacientes diagnosticados de ataxia de Friedreich así como a sus familiares de primer y segundo grado (padres y hermanos).

Visitas: Se llevarán a cabo visitas con una periodicidad anual en las que se llevarán a cabo una serie de exámenes clínicos y obtención de muestras biológicas.

Los exámenes clínicos: Se administrarán las siguientes escalas de valoración clínica y cuestionarios:

- Escala SARA (valoración clínica de la gravedad de la ataxia)
- Escala UHDRS parte IV
- Escala INAS (síntomas y signos clínicos acompañantes a la ataxia)
- SCAFI (Spinocerebellar Ataxia Functional Index): Incluye test cronometrado de la marcha en 8 metros, test de los 9 agujeros y PATA test (test decronometrado del habla)
- Escala EQ-5D (calidad de vida)
- Escala PHQ-9 (Síntomas depresivos)
- Escala FARS
- Score de severidad funcional cerebelosa compuesta (CCSF): Incluye dos test cronometrados de función motora con miembros superiores, el test de los 9 agujeros (9-HP test) y el Click Test

La administración de todos los test mencionados llevará un tiempo aproximado de 1 hora.

Se llevará a cabo un estudio de Resonancia Magnética Craneal y medular (3T) sin contraste en la visita basal y la de los dos años a los pacientes con ataxia de Friedreich. La duración del procedimiento es de aproximadamente 45 minutos.

Obtención de muestras biológicas:

- En cada visita se obtendrán muestras de sangre mediante venopunción y de orina. En total se obtendrá un máximo de 100 ml de sangre de donde se obtendrá suero, plasma, RNA, DNA y leucocitos.

- En los sujetos con ataxia de Friedreich y en los portadores asintomáticos se obtendrá líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante punción lumbar, en la visita basal y en la visita de 24 meses: Este es un procedimiento en el que se extrae una pequeña cantidad de LCR que envuelve el cerebro y la médula espinal mediante la inyección de una aguja en la parte baja de la espalda. El doctor inyectará un anestésico local en la piel. Cuando la zona esté dormida se le inyectará una fina aguja en el canal espinal, en la espalda, por debajo del nivel donde termina la médula espinal. Se le extraerán 15 mL de LCR para su almacenamiento y análisis. Su cuerpo restablecerá dicha cantidad de LCR en 1-2 horas. Este procedimiento se llevará a cabo en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Parte del LCR será utilizado para el presente estudio y el remanente será depositado en el Biobanco Valdecilla para la Investigación.

- En todos los sujetos participantes se realizará una *biopsia de piel* en la cara medial de la falange proximal del dedo índice con un punch de 2mm tras aplicar anestesia local con lidocaína al 2%, en principio sin que se requiera sutura posterior.

## **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

Éste es un estudio de investigación biomédica que espera mejorar el conocimiento científico relativo a las bases genéticas y los biomarcadores de esta enfermedad y aplicarlos a una terapia génica que está en desarrollo, pero que en el momento actual no tiene beneficios directos para su salud. En este sentido, los posibles resultados de la investigación sólo se le comunicarán en el caso de que éstos sean relevantes para usted y su salud.

## **RIESGOS DEL FÁRMACO O DE LA INTERVENCIÓN**

- Se le extraerán 100 ml de sangre venosa que será obtenida mediante venopunción. Es posible que el paciente sufra alguna molestia (en general de carácter leve) derivada de la extracción: dolor, hematoma cutáneo....

- El efecto secundario más frecuente de una punción lumbar es el dolor de cabeza. Menos del 10% de las personas a las que se realiza una punción lumbar sufren cefalea. Estos dolores de cabeza normalmente son leves y duran entre unas horas y dos días. Pueden producirse cefaleas más intensas en raras ocasiones. En este caso pueden ser tratadas con un procedimiento que se llama parche hemático epidural: se extrae sangre del brazo y se pone en el sitio donde se realizó la punción lumbar para taponar el agujero existente en las membranas que rodean la médula espinal y frenar la pérdida de LCR. El parche hemático epidural habitualmente alivia la cefalea en unas pocas horas. El dolor de espalda o la rigidez cervical después de una punción lumbar suele ser leve y puede afectar hasta a la mitad de las personas. Es posible que pueda tener una reacción alérgica al anestésico local o al antiséptico utilizado. Esto podría causar inflamación o erupción cutánea en la zona. Por favor, avise si alguna vez ha tenido una reacción cutánea a algún antiséptico o anestésico. El daño nervioso tras una punción lumbar es extremadamente raro. Algunas veces, durante el procedimiento, los nervios que se encuentran flotando en el líquido espinal pueden tocar los lados de la aguja por lo que se estimulan y pueden producir un hormigueo que puede durar unos segundos. El riesgo de sangrado y hematoma después de una punción lumbar es raro y debería comunicar al doctor si está tomando anticoagulantes, en cuyo caso no se realizará el procedimiento. El riesgo de infección por la introducción de la aguja de la punción lumbar es extremadamente raro. Se tomarán todas las precauciones para anticipar los problemas posibles y minimizar estos riesgos. La punción lumbar se hará por un doctor con experiencia, entrenado para realizar dicho procedimiento utilizando una técnica estéril. Después de la punción lumbar estará tumbado durante una hora para disminuir el riesgo de cefalea. No debería hacer ninguna actividad física extenuante durante 24 horas después del procedimiento. Esto incluye levantar pesos, agacharse, tareas domésticas, trabajo en la huerta o jardín o ejercicios como correr o andar en bicicleta.

- La realización de biopsia de piel requiere la administración de anestesia local, que no será posible en caso de las personas alérgicas a la misma. La intervención podrá dejar de forma residual una pequeña cicatriz o dolor local transitorio derivado del procedimiento.

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN DE LAS MUESTRAS**

Las muestras se conservarán en tubos contenedores independientes a  $-80^{\circ}\text{C}$  en un congelador situado en el laboratorio de Neurología del Departamento de Medicina y Psiquiatría de la Universidad de Cantabria, situado en la Facultad de Medicina, durante el tiempo necesario hasta la cesión de parte de las mismas al Instituto de Investigación German Trias y Pujol (IGTP) y la

empresa Biosintaxis para llevar a cabo los diferentes análisis. El remanente de dichas muestras será almacenado en el Biobanco Valdecilla (Nodo de ADN y fluidos). Dichas muestras podrán ser utilizadas en futuras investigaciones aprobadas por el Comité de Investigación Clínica de Cantabria por este grupo de investigación, o por grupos colaboradores en el ámbito nacional o internacional. Este estudio seguirá la normativa vigente de la Ley 14/2007 de investigación biomédica en lo referente al manejo y almacenamiento de muestras biológicas.

## **CONFIDENCIALIDAD**

El procesamiento de los datos personales se realizará según el Reglamento (UE) 2016/674 del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, y su regulación en España a través de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales. Los datos recogidos sobre usted estarán identificados mediante un código de forma que su identidad sea confidencial y no sea posible su identificación. Sólo el investigador y personas autorizadas relacionadas con el estudio tendrán acceso a los datos. En caso de publicarse resultados en revistas científicas no podrán identificarse sus datos. En el caso de que participe en el estudio y posteriormente decidiera retirarse podrá pedir que sus muestras biológicas sean destruidas. Si decide participar se le pedirá que firme un formulario de consentimiento informado y se le dará una copia de esta hoja informativa y dicho formulario de consentimiento.

Si tiene alguna duda no dude en contactar con:

**Dr. Jon Infante**  
**Servicio de Neurología**  
**Hospital Universitario Marqués de Valdecilla**  
**Santander**

**Tlf: 942202507**

**Email: [jon.infante@scsalud.es](mailto:jon.infante@scsalud.es)**