UNIVERSIDAD NACIONAL

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE FILOSOFÍA Y LETRAS

ESCUELA DE LITERATURA Y CIENCIAS DEL LENGUAJE

MAESTRÍA PROFESIONAL EN TRADUCCIÓN (INGLÉS-ESPAÑOL)

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS EN LA TRADUCCIÓN DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO CLÍNICO:

Variability of Parkinson's Disease Biomarker Analytes

Traducción e Informe de Investigación

Trabajo de graduación para aspirar al grado de
Magister en Traducción Inglés-Español

presentado por

ADRIANA BOLAÑOS CARPIO
Cédula 3-0323-0664

418.02
B687c

2014

DONACION

SIDUNA

UNIVERSIDAD NACIONAL
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE FILOSOFÍA Y LETRAS
ESCUELA DE LITERATURA Y CIENCIAS DEL LENGUAJE
MAESTRÍA PROFESIONAL EN TRADUCCIÓN (INGLÉS–ESPAÑOL)

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS EN LA TRADUCCIÓN DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO CLÍNICO:

Variability of Parkinson's Disease Biomarker Analytes

Traducción e Informe de Investigación

Trabajo de graduación para aspirar al grado de
Magister en Traducción Inglés–Español

presentado por

ADRIANA BOLAÑOS CARPIO
Cédula 3-0323-0664

2014

418.02
B687c

UNIVERSIDAD NACIONAL
BIBLIOTECA
JOAQUIN
GARCIA
MONGE
VICERRECTORIA ACADEMICA

BC167653

25 MAR 2015

BIBLIOTECA JOAQUÍN GARCÍA M.

SIGNATURA	N.° inscripción (BC)

Devuelva este libro en la
última fecha y en la hora indicada

FECHA

Nómina de participantes en la actividad final del Trabajo de Graduación

Consideraciones bioéticas en la traducción del protocolo de estudio clínico:

Variability of Parkinson's Disease Biomarker Analytes

presentado por la sustentante

ADRIANA BOLAÑOS CARPIO

el día

1 de noviembre de 2014

Personal académico calificador:

Dra. Judit Tomcsányi Major
Profesora encargada
Seminario de Traductología III

M.A. Elizabeth Mora Chacón
Profesora tutora

M.A. Sherry Gapper Morrow
Coordinadora
Plan de Maestría en Traducción

Sustentante:

Adriana Bolaños Carpio

Nota aclaratoria

La traducción que se presenta en este tomo se ha realizado para cumplir con el requisito curricular de obtener el grado académico de Maestría en Traducción Inglés – Español, de la Universidad Nacional.

Ni la Escuela de Literatura y Ciencias del Lenguaje de la Universidad Nacional, ni la traductora, tendrá ninguna responsabilidad en el uso posterior que de la versión traducida se haga, incluida su publicación.

Corresponderá a quien desee publicar esa versión gestionar ante las entidades pertinentes la autorización para su uso y comercialización, sin perjuicio del derecho de propiedad intelectual del que es depositario el traductor.

En cualquiera de los casos, todo uso que se haga del texto y de su traducción deberá atenerse a los alcances de la Ley de Derechos de Autor y Derechos Conexos, vigente en Costa Rica.

A la memoria de "don Alturo"

Agradecimientos

Un sincero agradecimiento a todos los profesores del Plan de Maestría en Traducción por sus enseñanzas.

A mi hermana por todas sus recomendaciones y ayuda, y a mi mamá por motivarme a terminar la maestría.

Agradezco también a los lectores externos, una microbióloga, un médico y un farmacéutico, por sus aportes a este trabajo.

ÍNDICE **PÁGINA**

Nómina de participantes		i
Nota aclaratoria		ii
Dedicatoria		iii
Agradecimientos		iv
Índice		v
Resumen		vi
Abstract		vii
Traducción		1
Informe de investigación		86
Introducción		87
Capítulo 1	Marco Teórico	95
Capítulo 2	Grados de peligrosidad de violación de principios bioéticos en la traducción al español del protocolo *Variability of Parkinson's Disease Biomarker Analytes*	105
Capítulo 3	Grados de peligrosidad de violación de principios bioéticos en la traducción al español de textos paralelos	124
Conclusiones		139
Bibliografía		142
Anexos		148

Resumen

En este informe de investigación se analizan las consideraciones bioéticas a tener en cuenta por un traductor para resguardar los principios bioéticos de los participantes en los estudios clínicos. Por tal motivo se tradujo al español un protocolo de investigación clínica sobre la enfermedad de Parkinson: *Variability of Parkinson's Disease Biomarker Analytes*[1]. Tomando como base la teoría del funcionalismo de Christiane Nord (1991 y 1997), se definieron los factores extratextuales que determinan la funcionalidad de la traducción con miras a su destinatario. También se usó el trabajo de bioética en investigación descrito inicialmente por Rensselaer Van Potter en 1971 y se contó con diferentes códigos éticos. Estas teorías se usaron para identificar y analizar los aspectos traductológicos en la traducción de un protocolo de investigación clínica sobre la enfermedad de Parkinson que pueden representar un riesgo para los principios bioéticos de los participantes en un estudio clínico. Una vez traducido el texto, se identificaron problemas de traducción con implicaciones bioéticas y se estableció una escala para clasificarlos según su nivel de peligrosidad de violar algún principio. Los problemas de traducción encontrados afectan en diferente grado los derechos de los participantes en un estudio clínico y no se limitan a traductores novatos. Existen además convenciones específicas para este tipo de género textual que es importante que los traductores conozcan.

Palabras clave: bioética, traducción biomédica, investigación clínica, protocolos de estudios clínicos

[1] The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research. Parkinson's Progression Markers Initiative. *Variability of Parkinson's Disease Biomarker Analytes*. Nueva York: s.e, 2011. Archivo en PDF.

Abstract

This graduation project analyzes bioethics considerations that a translator should take into account in order to safeguard bioethics principles of subjects participating in clinical trials. Bearing this in mind, a clinical study protocol in Parkinson's disease was translated into Spanish (Variability of Parkinson's Disease Biomarker Analytes[2]). Based on Christiane Nord's (1991 y 1997) functionalist approach to translation, extratextual factors were defined. Rensselaer Van Potters' (1971) works about bioethics and some other bioethics codes were also reviewed. These theories were used to identify and analyze translatology aspects in the translation process that could risk bioethical principles of participants in clinical trials. Once the text was translated, problems with bioethical implications were identified and classified according to their level of risk of violating any bioethical principle. Problems found affect in different ways the rights of participants in clinical trials and are not limited to inexperienced translators. There are also specific conventions for this type of textual genre that are important for translators to know.

Palabras clave: bioethics, biomedical translation, clinical research, clinical study protocols

[2] The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research. Parkinson's Progression Markers Initiative. *Variability of Parkinson's Disease Biomarker Analytes*. Nueva York: s.e, 2011. Archivo en PDF.

Traducción

Protocolo de estudio clínico[1]

Variabilidad de los analitos biomarcadores de la enfermedad de Parkinson

Patrocinador:	Fundación Michael J. Fox 90 Broad Street, 10th Floor Nueva York, NY 10004
Organización de investigación clínica por contrato:	PAREXEL International Unidad de fase clínica temprana – Los Ángeles (Estudios Clínicos California) 1560 East Chevy Chase Drive, Suite 140 Glendale, CA 91206 Número de teléfono: (818) 254-1600
Investigador principal:	Dr. Hakop Gevorkyan Fase Temprana PAREXEL Los Ángeles (Estudios Clínicos California) 1560 East Chevy Chase Drive, Suite 140 Glendale, CA 91206

[1] **Nota del traductor:** Se cuenta con autorización escrita desde el 19 de setiembre del 2013 para traducir este documento al español, con propósitos académicos.

Número de estudio de PAREXEL:	203602
Número de protocolo del patrocinador:	MJFF-0002
Nombre del medicamento en investigación:	No aplica. No se administrará tratamiento
Fase de desarrollo:	No aplica. (Desarrollo de un método)
Fecha del protocolo final:	1 de julio del 2011

Este estudio clínico se realizará de acuerdo con el protocolo y en cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), la Declaración de Helsinki[1] (versión del 2008) y con otros requisitos regulatorios aplicables.

Declaración de confidencialidad

Este documento contiene información confidencial de la Fundación Michael J. Fox. No copiar o distribuir sin la autorización escrita del patrocinador.

SINOPSIS DEL PROTOCOLO

Título del protocolo:	Variabilidad de los analitos biomarcadores de la enfermedad de Parkinson
Números del estudio:	Número de estudio de PAREXEL: 203602 Número del patrocinador: MJFF-002
Fase de desarrollo:	No aplica (Desarrollo de métodos)
Patrocinador:	Fundación Michael J. Fox
Investigador principal:	Dr. Hakop Gevorkyan
Centro(s) de estudio:	Este estudio se realizará en un único centro (Unidad de fase clínica temprana de PAREXEL – Los Ángeles).
Objetivo(s) del estudio:	• Determinar las fluctuaciones diurnas de biomarcadores candidatos específicos (incluido α-sinucleína y DJ-1) en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en personas con enfermedad de Parkinson (EP) y en sujetos sanos de edad avanzada. • Determinar la variabilidad dentro y entre sujetos de biomarcadores candidatos específicos (incluido α-sinucleína y DJ-1) en sangre y en LCR en personas con EP y en sujetos sanos de edad avanzada. • Establecer un banco de muestras de sangre y LCR, tomadas a personas con EP y a sujetos sanos de edad avanzada,

	para su uso futuro y potencial en la validación de biomarcadores de sangre y LCR.
Diseño del estudio:	Este es un estudio no aleatorio de recolección de muestra/ desarrollo de método, con una visita (periodo de recolección). Este estudio se realizará en pacientes con EP leve a moderada y en sujetos sanos emparejados según la edad, para determinar las fluctuaciones diurnas en biomarcadores candidatos de EP y para estimar su variabilidad dentro y entre sujetos. Los datos también se recolectarán para observar algún efecto de los medicamentos para tratar la EP sobre los analitos biomarcadores. Durante el estudio se registrarán los medicamentos prescritos y los de venta libre. Los pacientes/sujetos tendrán una visita de tamizaje en menos de 28 días antes de la primera visita del estudio. Para la visita del estudio, los pacientes/sujetos serán admitidos en unidad el día antes a la inserción de los catéteres lumbar y venoso (día 0). Los catéteres lumbar y venoso se insertarán el día 1. El líquido cefaloraquídeo se recolectará entonces durante 26 horas [0 (en menos de 30 minutos de la cateterización), 1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24 y 26 horas]. Las muestras de sangre se tomarán en forma conjunta con las de LCR. Las muestras de sangre y LCR se procesarán para evaluar candidatos biomarcadores y se almacenarán para su uso futuro potencial en la validación de biomarcadores de sangre y LCR. Los pacientes/sujetos

	permanecerán en la unidad por al menos 24 horas después de la última toma de muestra de LCR.
Medicamento en investigación (MI):	No se administrarán tratamientos en investigación. Sin embargo, durante el estudio se permitirá el uso de algunos medicamentos.
Número de sujetos:	Se reclutará un número adecuado de pacientes y sujetos para completar 12 pacientes con EP y 6 sujetos sanos emparejados según la edad.
Población del estudio:	**Pacientes con enfermedad de Parkinson:** **Criterios de inclusión:** • Los pacientes deben tener al menos dos de los siguientes síntomas: temblor en reposo, bradicinesia, rigidez (deben presentar ya sea temblor o bradicinesia) evaluado por un médico del centro. • Diagnóstico de enfermedad de Parkinson de 10 años o menos en la fase de tamizaje. • Estados I – III en la escala Hoehn y Yahr. • Paciente hombre o mujer de 30 años o mayor al momento del diagnóstico de EP. Los pacientes deben ser mayores de 40 años. • Índice de masa corporal (IMC) de aproximadamente 18 a 32 kg/m^2; y un peso corporal total > 50 kg (110 lbs.) • Evidencia de haber firmado y fechado personalmente un documento de consentimiento informado que indique que al

	paciente (o a un representante legal aceptable) se le ha hecho saber todos los aspectos pertinentes del estudio. • Los sujetos con EP pueden tomar cualquier medicamento para su enfermedad incluido amantadina, agonistas dopaminérgicos, L-dopa e inhibidores de la MAO-B pero deben estar en dosis estable por 4 semanas. • Disposición y capacidad de cumplir con las visitas programadas, la toma de muestras de sangre y de LCR, los exámenes de laboratorio y otros procedimientos del estudio. **Criterios de exclusión:** • Tratamiento en curso con anticoagulantes (por ejemplo, coumadín, heparina) que impidan la finalización segura de la punción lumbar. • Uso de productos o dispositivos en investigación en menos de 30 días o 5 vidas medias (lo que sea mayor) antes de la toma de sangre y LCR. Se pueden tomar suplementos dietéticos que no formen parte de un estudio clínico; por ejemplo, coenzima Q10. • Evaluaciones, exámenes de laboratorio, ECG de 12 derivaciones, radiografía de columna lumbar, examen físico o cualquier otra condición médica o circunstancia que haga que el paciente no sea apto para participar en el estudio. • Pacientes con malformaciones espinales en la parte baja,

	infección local u otras anormalidades que restrinjan la punción lumbar. • Historial de enfermedad febril en menos de 5 días antes del periodo del estudio. • Historial de consumo regular de alcohol que exceda 14 unidades por semana en menos de 6 meses del tamizaje. Una unidad equivale a 83 mL de vino de 12%. • Examen positivo de orina por drogas de abuso o alcohol durante el tamizaje o antes de la recolección de sangre y LCR. • Examen positivo de embarazo (sujetos femeninos) en el tamizaje o día 0. • Uso de medicamentos prescritos o de venta libre, vitaminas y suplementos dietéticos en menos de 7 días o 5 vidas medias (lo que sea mayor) antes de la toma de sangre y LCR, que interfiera con los análisis propuestos. Se permitirán medicamentos concomitantes a discreción del investigador principal (IP). Se debe suspender el uso de suplementos de hierbas y métodos hormonales anticonceptivos (incluidos los anticonceptivos orales y transdérmicos, progesterona inyectable, implantes subdérmicos de progestina, DIU liberadores de progesterona, métodos anticonceptivos postcoito) y terapia de reemplazo hormonal, 28 días antes de

	la toma de sangre y LCR o según crea conveniente el IP. La Depo-Provera debe suspenderse al menos 6 meses antes de la toma de sangre y LCR. Como excepción, los analgésicos, la cafeína y los métodos no farmacológicos pueden usarse, a discreción del investigador, para manejar los síntomas relacionados con la cateterización lumbar. No debe usarse aspirina, productos que contengan aspirina ni antiinflamatorios no esteroidales que afecten la función plaquetaria. • Pacientes que hayan donado más de 500 mL de sangre en menos de 56 días antes de la toma de sangre y LCR. • Examen positivo de hepatitis B, hepatitis C o virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en el tamizaje. • Pacientes que realizan ejercicio extenuante de forma regular (por ejemplo, correr, nadar, levantar pesas o alguna actividad física similar durante más de 5 horas por semana, incluidas las realizadas como parte de su trabajo) en menos de 72 horas de tomar la muestra de sangre y LCR. • Alergia a la lidocaína (xilocaína) o sus derivados. • Evidencia o historial de sangrado activo significativo o de enfermedad de la coagulación. • Evidencia o historial de dolor o lesión de espalda considerada por el IP como clínicamente significativa.

	• Historial de dolores de cabeza o migrañas, consideradas por el IP como clínicamente significativas. **Sujetos control sanos (CS):** **Criterios de inclusión:** • Paciente masculino o femenino mayor de 40 años. • Índice de masa corporal (IMC) de aproximadamente 18 a 32 kg/m^2; y un peso corporal total > 50 kg (110 lbs.) • Evidencia de haber firmado y fechado personalmente un documento de consentimiento informado que indique que al sujeto (o un representante legal aceptable) se le ha hecho saber de todos los aspectos pertinentes del estudio. • Disposición y capacidad de cumplir con las visitas programadas, la toma de muestras de sangre y de LCR, los exámenes de laboratorio y otros procedimientos del estudio. **Criterios de exclusión:** • Enfermedad neurológica en curso o activa clínicamente significativa. • Pariente de primer grado de consanguinidad con EP idiopática (padre, hermano, hijo). • Sujeto que actualmente tome agonistas dopaminérgicos, amantadina u otro medicamento para la EP. • Tratamiento con anticoagulantes (por ejemplo, coumadín, heparina) que impidan la finalización segura de la punción

	lumbar. • Uso de productos o dispositivos en investigación en menos de 30 días o 5 vidas medias (lo que sea mayor) antes de la toma de sangre y LCR. Se pueden tomar suplementos dietéticos que no formen parte de un estudio clínico; por ejemplo, coenzima Q10. • Evaluaciones, exámenes de laboratorio, ECG de 12 derivaciones, radiografía de columna lumbar, examen físico o cualquier otra condición médica o circunstancia que haga que el paciente no sea apto para participar en el estudio. • Pacientes con malformaciones espinales en la parte baja, infección local u otras anormalidades que restrinjan la punción lumbar. • Historial de enfermedad febril en menos de 5 días antes del periodo del estudio. • Historial de consumo regular de alcohol que exceda 14 unidades por semana en menos de 6 meses del tamizaje. Una unidad es equivalente a 83 mL de vino de 12%. • Examen positivo de orina por drogas de abuso o alcohol al tamizaje o antes de la toma de sangre y LCR. • Examen positivo de embarazo (sujetos femeninos) en el tamizaje o día 0. • Uso de medicamentos prescritos o de venta libre, vitaminas y

	suplementos dietéticos en menos de 7 días o 5 vidas medias (lo que sea mayor) antes de la toma de sangre y LCR, que interfiera con los análisis propuestos. Se permitirán medicamentos concomitantes a discreción del investigador principal (IP). Se debe suspender el uso de suplementos de hierbas y métodos hormonales anticonceptivos (incluidos los anticonceptivos orales y transdérmicos, progesterona inyectable, implantes subdérmicos de progestina, DIU liberadores de progesterona, métodos anticonceptivos postcoito) y terapia de reemplazo hormonal, 28 días antes de la toma de sangre y LCR o según crea conveniente el IP. La Depo-Provera debe suspenderse al menos 6 meses antes de la toma de sangre y LCR. Como excepción, los analgésicos, la cafeína y los métodos no farmacológicos pueden usarse, a discreción del investigador, para manejar los síntomas relacionados con la cateterización lumbar. No debe usarse aspirina, productos que contengan aspirina ni antiinflamatorios no esteroidales que afecten la función plaquetaria. • Sujetos que hayan donado más de 500 mL de sangre en menos de 56 días antes de la toma de sangre y LCR. • Examen positivo de hepatitis B, hepatitis C o virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en el tamizaje. • Pacientes que realizan ejercicio extenuante de forma regular

BC167653
SIDUNA

418.02
B687c

	(por ejemplo, correr, nadar, levantar pesas o alguna actividad física similar durante más de 5 horas por semana, incluidas las realizadas como parte de su trabajo) en menos de 72 horas de tomar la muestra de sangre y LCR. • Alergia a la lidocaína (xilocaína) o sus derivados. • Evidencia o historial de sangrado activo significativo o de enfermedad de la coagulación. • Evidencia o historial de dolor o lesión de espalda considerada por el IP como clínicamente significativo. • Historial de dolores de cabeza o migrañas, consideradas por el IP como clínicamente significativas.
Procedimientos del estudio:	**Tamizaje (del día -28 al día -1):** Los pacientes o sujetos firmarán el consentimiento informado y se les realizará los procedimientos para determinar su elegibilidad; incluidos examen físico, neurológico, escala unificada de clasificación para la EP (UPDRS, por sus siglas en inglés), evaluación de Hoehn y Yahr (H&Y), radiografía de columna lumbar (en menos de 12 meses), signos vitales, historial médico y medicamentoso, ECG de 12 derivaciones, exámenes de laboratorio para evaluar seguridad, exámenes de coagulación, embarazo en suero (únicamente a mujeres), tamizaje de drogas en orina, etanol en orina, hepatitis B, hepatitis C y VIH.

	Estado inicial (día 0): A los sujetos que resultaron aptos se les internará en la unidad el día 0 para realizar las evaluaciones de inicio, incluyendo revisión de criterios de inclusión y exclusión, examen físico y neurológico, signos vitales, historial médico y medicamentoso, signos y síntomas iniciales, exámenes de coagulación, tamizaje de drogas en orina, embarazo en suero (únicamente a mujeres) y exámenes de laboratorio para evaluar seguridad. **Internamiento (día 1 al día 3):** A los pacientes o sujetos se les realizará los procedimientos del estudio iniciando la mañana del día 1, incluyendo inserción del catéter venoso, inserción del catéter lumbar, toma de muestras de sangre y LCR durante 26 horas [0 (en menos de 30 minutos de la cateterización) 1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24 y 26 horas], signos vitales (día 1: antes de la cateterización lumbar, 1 hora después de la cateterización, antes de las comidas y a la hora de acostarse; día 2: antes de las comidas y a la hora de acostarse, día 3: al momento del egreso), exámenes de laboratorio completos para monitorear seguridad (día 1), eventos adversos (antes de la cateterización lumbar y venosa, 1 hora después de éstas, antes de las comidas, a la hora de acostarse) y monitoreo de medicamentos concomitantes. Los pacientes y sujetos egresarán al menos 24 horas después de la última muestra LCR (en la mañana del día 3). Se registrará la hora de las comidas y

	de los medicamentos para el Parkinson. El día 3, antes del egreso, se realizará un examen físico y neurológico. **Seguimiento:** Se contactará por teléfono a los pacientes y sujetos aproximadamente 7 días después de los procedimientos (+/- dos días) para monitorear cualquier evento relacionado con los procedimientos.
Criterios de evaluación:	**Biomarcadores candidatos:** Se evaluarán los siguientes parámetros de biomarcadores candidatos (α-sinucleína, DJ-1): • Variación diurna • Variabilidad dentro del sujeto • Variabilidad entre sujetos • Se podrán evaluar otros biomarcadores de sangre y LCR para propósitos exploratorios futuros. **Seguridad:** Los siguientes parámetros de seguridad se registrarán durante el estudio: • Signos vitales (presión arterial y frecuencia cardiaca en posición supina, temperatura oral, frecuencia respiratoria). • ECG de 12 derivaciones • Exámenes clínicos de laboratorio (hematología, coagulación, química clínica y análisis de orina)

	• Evaluación de eventos adversos • Evaluación de medicamentos concomitantes • Examen físico • Radiografías de columna lumbar
Métodos estadísticos:	**Consideraciones del tamaño de la muestra:** No se realizaron cálculos formales del tamaño de la muestra. El número de sujetos se escogió basado en estudios de viabilidad y se considera que son aptos para cumplir con los objetivos del estudio. **Presentación de datos y análisis estadístico:** Todos los datos demográficos y de seguridad se registrarán y resumirán en forma tabular por medio de estadística descriptiva, según corresponda. La α-sinucleína y el DJ-1 en LCR y en sangre se resumirán en el tiempo usando un gráfico apropiado o de forma tabular. También se puede considerar un resumen estadístico adicional, según resulte apropiado para los datos. Se usará un modelo de análisis de varianza (ANOVA, por sus siglas en inglés) para calcular la información dentro y entre sujetos para cada uno de las variables de resultados, α-sinucleína y DJ-1, obtenidas del muestreo de LCR. Cada modelo lineal incluirá efectos fijos por periodo y tiempo de la toma de la muestra. La respuesta correspondiente obtenida de la muestra de sangre usando el catéter venoso se

	usará como predictor de covarianza. Los valores esperados obtenidos de cada regresión se visualizarán para evaluar la exactitud de la muestra de sangre del catéter venoso como un pronosticador de la respuesta del LCR. Para cada una de las variables de resultados, α-sinucleína y DJ-1, se usarán cifras para visualizar la asociación lineal entre las muestras obtenidas de LCR versus las obtenidas de sangre. Para cada una de las variables de resultados, α-sinucleína y DJ-1, obtenidas de muestras de LCR y sangre, se emplearán perfiles en el tiempo usando el sujeto individual y su media para visualizar cambios en la conducta de la respuesta en el tiempo. Se pueden realizar análisis exploratorios adicionales, según corresponda.

LISTADO DEL PERSONAL DEL ESTUDIO

Patrocinador:	Fundación Michael J. Fox
Monitor médico y reporte de eventos adversos:	Dr. Ken Marek Científico principal Instituto para las enfermedades neurodegenerativas New Haven, CT Número de teléfono: (203) 401-4353 Número de contacto 24 horas: (201) 444-9640 Número de fax: (203) 401-4301
Organización de investigación clínica por contrato:	PAREXEL International Unidad de fase clínica temprana – Los Ángeles (Estudios Clínicos California) 1560 East Chevy Chase Drive, Suite 140 Glendale, CA 91206 Número de teléfono: (818) 254-1600
Investigador principal:	Dr. Hakop Gevorkyan
Laboratorio clínico	Glendale Adventist Medical Center Laboratory 1509 Wilson Terrace Glendale, CA 91206 Número de teléfono: (818) 409-8310
Repositorio de muestras biológicas:	Coriell Institute for Medical Research 403 Haddon Avenue Camden, NJ 08103

ÍNDICE

SINOPSIS DEL PROTOCOLO....3

LISTADO DEL PERSONAL DEL ESTUDIO....16

ÍNDICE....17

Listado de cuadros....21

LISTADO DE ABREVIATURAS....22

1. INTRODUCCIÓN....25

1.1. Antecedentes....25

1.2. Justificación para la realización del estudio clínico....28

1.3. Evaluación riesgo-beneficio....28

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO....29

3. DISEÑO GENERAL Y PLAN DEL ESTUDIO....30

3.1. Resumen....30

3.2. Puntos finales....31

3.2.1. Biomarcadores candidatos....31

3.2.2. Puntos finales de seguridad....31

3.3. Justificación del diseño del estudio....32

4. POBLACIÓN DEL ESTUDIO....33

4.1. Cantidad de participantes....33

4.2. Criterios de inclusión y exclusión....33

4.2.1. Pacientes con enfermedad de Parkinson (EP)....33

4.2.2. Sujetos control sanos (CS)....36

4.3. Descontinuación de participantes y su reemplazo....38

4.4. Finalización del estudio clínico....39

5. MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN....41

5.1. Identificación del medicamento en investigación....41

5.2. Identificación de los participantes....41

5.3. Ciego y apertura del ciego....41

5.4. Medicamentos concomitantes....41

6. VARIABLES Y MÉTODOS DE EVALUACIÓN....43

6.1. Variables de seguridad....43

6.1.1. Historial médico, datos demográficos e información inicial adicional....43

6.1.2. Eventos adversos....44

6.1.2.1. Definiciones....44

6.1.2.2. Registro de eventos adversos....45

6.1.2.3. Evaluación de eventos adversos....46

6.1.2.4. Reporte de eventos adversos serios....50

6.1.2.5. Seguimiento de eventos adversos....52

6.1.2.6. Embarazo....53

6.1.3. Evaluación de laboratorios clínicos....53

6.1.4. Signos vitales....55

6.1.5. Electrocardiogramas de 12 derivaciones....56

6.1.6. Exámenes físicos....56

6.1.7. Variables de seguridad adicionales....57

6.2. Variables farmacodinámincas....57

6.2.1. Muestras de LCR, suero y sangre completa para el análisis de α-sinucleína y DJ-1....57

6.2.2. Toma y manejo de la muestra de LCR....57

6.2.3. Toma y manejo de la muestra de suero y de sangre completa....59

6.2.4. Envío de muestras....60

7. REALIZACIÓN DEL ESTUDIO....61

7.1. Programación de evaluaciones....61

7.2. Evaluaciones por visita....63

7.2.1. Visita de tamizaje (días -28 al día -1)....63

7.2.2. Admisión (día 0)....64

7.2.3. Visitas del estudio....65

7.2.3.1. Día 1....65

7.2.3.2. Día 2....66

7.2.3.3. Día 3....66

7.2.4. Visita de seguimiento (día 10 [+/- 2])....66

7.2.5. Visita de terminación anticipada....67

7.2.6. Finalización del estudio....67

7.3. Restricciones....67

7.3.1. Restricciones dietéticas y de líquidos....67

7.3.2. Otras restricciones....68

7.4. Volumen de sangre....69

8. MÉTODOS ESTADÍSTICOS....70

8.1. Población del estudio....70

8.1.1. Disposición de los participantes....70

8.1.2. Desviaciones del protocolo....70

8.1.3. Análisis de las poblaciones....70

8.2. Consideraciones generales....71
8.3. Análisis de seguridad....72
8.3.1. Eventos adversos....72
8.3.2. Exámenes clínicos de laboratorio....72
8.3.3. Signos vitales....73
8.3.4. Electrocardiograma....73
8.3.5. Examen físico y neurológico....73
8.4. Análisis farmacodinámico....73
8.5. Análisis intermedio....74
8.6. Determinación del tamaño de la muestra....74
9. ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y ADMINISTRATIVOS....75
9.1. Garantía de la calidad de los datos....75
9.2. Acceso a documentos o datos fuente....75
9.3. Archivo de los documentos del estudio....76
9.4. Buenas Prácticas Clínicas....77
9.5. Consentimiento informado....77
9.6. Aprobación del protocolo y enmienda(s)....78
9.7. Protección de los datos confidenciales....78
9.8. Políticas de publicación....79
10. BIBLIOGRAFÍA....80
11. APÉNDICES....83

Listado de Cuadros

Cuadro 1 Programación de evaluaciones.....61

LISTADO DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Definición
ALT	Alanina aminotransferasa
ANOVA	Análisis de varianza (conocido por sus siglas en inglés)
AST	Aspartato aminotransferasa
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
CEI	Comité de Ética Independiente
CIR	Comité Institucional de Revisión
cm	Centímetro
CPK	Creatinina fosfoquinasa (conocida por siglas en inglés)
DE	Desviación estándar
DIU	Dispositivo intra uterino
EA	Evento adverso
EADP	Evento adverso derivado de un procedimiento
EADT	Evento adverso derivado de un tratamiento
EAS	Evento adverso serio
ECG	Electrocardiograma
EDTA	Ácido etilendiaminotetracético (conocido por sus siglas en inglés)
ELISA	Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (conocida por siglas en inglés)
EP	Enfermedad de Parkinson
FA	Fosfatasa alcalina
FC	Frecuencia cardiaca

FCI	Formulario de consentimiento informado
FDA	Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos (conocida por sus siglas en inglés)
FR	Frecuencia respiratoria
FRC	Formulario de reporte de casos
Gamma-GT	Gamma glutamil transferasa
HBsAg	Antígeno de superficie de la hepatitis B (*Hepatitis B Superficial Antigen*, conocido por sus siglas en inglés)
ICH	Conferencia Internacional de Armonización (*International Conference Harmonization*, conocida por sus siglas en inglés)
IDS	Identificación del sujeto
IMC	Índice de masa corporal
IND	Nuevo fármaco en investigación (*Investigational New Drug*, conocido por sus siglas en inglés)
IP	Investigador principal
kg	Kilogramo
LCR	Líquido cefaloraquídeo
LDH	Lactato deshidrogenasa
lpm	Latidos por minuto
MedDRA	Diccionario Médico para Asuntos Regulatorios (*Medical Dictionary for Regulatory Affairs*, conocido por sus siglas en inglés)
mL	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercurio

NU	Nitrógeno ureico en sangre
OMS	Organización Mundial de la Salud
OTC	De venta libre (*Over the counter*, conocido por sus siglas en inglés)
PA	Presión arterial
PAS	Plan de análisis estadístico
PCR	Proteína C reactiva
MI	Medicamento en investigación
POS	Procedimiento de operación estándar
RBC	Hemograma[2]
RSC	Recuento sanguíneo completo
STAT	*Statim* (latín), de una vez
TP	Tiempo de protrombina
TPTA	Tiempo parcial de tromboplastina activado
TSS	Tubo separador de suero
VIH	Virus de inmunosuficiencia humana
WBC	Leucograma[3]

[2] **Nota del traductor**: En este protocolo se usarán las siglas en inglés porque en español no se acostumbra abreviar esta palabra.
[3] Idem.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurológica común y progresiva caracterizada por la pérdida severa de células negras de la *pars* compacta y por la acumulación de α-sinucleína agregada en regiones específicas de la corteza, el tallo cerebral y la médula espinal[2]. Un hallazgo patológico característico es la degeneración de neuronas monoaminas en el mesencéfalo y en el tallo cerebral, aunque el daño no está restringido a estas estructuras. Los estudios genéticos han demostrado que muchas mutaciones están asociadas al parkinsonismo, incluidas las mutaciones en α-sinucleína y DJ-1. Estos genes y productos genéticos han sido estudiados como biomarcadores para la EP.

1.1 Antecedentes

Se exploró la función potencial de la α-sinucleína en la patogénesis y la fisiopatología de la EP mediante estudios de genética molecular que identificaron las mutaciones asociadas con la EP en el gen α-sinucleína, así como la identificación de la α-sinucleína como un componente mayor de los cuerpos de Lewy, un marcador característico de esta enfermedad. La α-sinucleína se identificó tanto en suero humano como en líquido cefalorraquídeo por medio de un ensayo sensible, inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA). Se estudiaron las concentraciones de α-sinucleína en el líquido cefalorraquídeo en 33 pacientes con EP idiopática y en 39 sujetos control neurológico.[3] Se observaron niveles reducidos de α-sinucleína en el LCR de sujetos mayores y una reducción mucho mayor de α-sinucleína en los sujetos con EP. Se realizaron más estudios usando ELISA con una sensibilidad mejorada.[4] Este fue un estudio transversal de 100 donadores de LCR con EP avanzada, demencia y cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer y controles de enfermedad no neurodegenerativa. Las concentraciones medias de α-sinucleína del LCR fueron inferiores

en donadores con EP o demencia con cuerpos de Lewy comparadas con los controles de enfermedad de Alzheirmer y enfermedad no neurodegenerativa. En contraste, los pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob mostraron concentraciones marcadas y elevadas de α-sinucleína en LCR. También se han realizado estudios iniciales para determinar si la α-sinucleína puede detectarse en plasma humano, y si existe alguna diferencia cuantitativa o cualitativa entre las concentraciones de α-sinucleína en pacientes con EP versus los controles.[5] Estos estudios demostraron que se obtuvieron niveles significativamente elevados de formas oligoméricas de α-sinucleína en plasma de 34 pacientes con EP comparado con los 27 controles. La enfermedad de Parkinson se caracteriza por la degeneración progresiva de neuronas dopaminérgicas. La DJ-1 es una proteína antioxidante cuya pérdida de función por mutación génica se ha asociado a EP familiar. Aunque no está claro el mecanismo por el cual las neuronas dopaminérgicas se dañan selectivamente en la EP, la evidencia indica que el estrés oxidativo puede desempeñar una función importante en su patogénesis.[6,7] Se realizaron ensayos cuantitativos de *inmunoblot* para determinar los niveles de DJ-1 en el LCR de pacientes con EP esporádica y en controles sin EP.[8] Estos resultados mostraron que las concentraciones de DJ-1 en el LCR de EP fueron significantemente mayores que aquellas en controles sin EP. Además, se han estudiado los niveles de DJ-1 en el plasma de pacientes con EP esporádica, demencia con cuerpos de Lewy y en controles sanos emparejados según la edad.[9] Los niveles de DJ-1 en plasma en la EP fueron mayores que aquellos en el control. Además, los niveles de DJ-1 en plasma en los estadíos avanzados de EP fueron mayores que aquellos en estadío temprano. Los niveles de DJ-1 en plasma también fueron significativamente mayores en pacientes con demencia con cuerpos de Lewy en comparación con el grupo control y el estadío temprano.

Recientemente se completó un estudio semejante al presentado en este protocolo (MJFF-001), en 12 pacientes sanos masculinos y femeninos, con edades de entre 30 y 55 años. Se recolectó sangre y LCR en un periodo de 26 horas en dos ocasiones separadas por 10 a 14 días. El estudio se diseñó para investigar los biomarcadores candidatos en la sangre y en el LCR; sin embargo, los análisis se limitaron a concentraciones de α-sinucleína y DJ-1 en LCR. El modelo ANOVA mostró un aumento estadísticamente significativo respecto al tiempo en las concentraciones de α-sinucleína en plasma en 26 horas ($p < 0,0001$), pero sin efecto en el periodo ($p = 0,79$), lo que indica que hubo poca variabilidad en el ensayo cuando la prueba se repitió dentro de un periodo corto de tiempo. El aumento de α-sinucleína en LCR en el tiempo fue aparente y significativo tan temprano como 4 horas después de la cateterización y los valores medios observados aumentaron aproximadamente 38% en 26 horas. Aunque el modelo ANOVA no mostró fluctuaciones diurnas en las concentraciones de DJ-1 en LCR ($p = 1,0$) hubo un efecto pequeño del periodo estadísticamente significativo ($p = 0,04$), lo que indica cierta variabilidad cuando la prueba se repitió dentro de un periodo corto de tiempo. Los valores medios observados en el periodo 1 fueron aproximadamente 5% menores que los del periodo 2. En las concentraciones de α-sinucleína y DJ-1 del LCR hubo variabilidad moderada dentro del sujeto (aproximadamente 20%) y variabilidad entre sujeto (aproximadamente 30%). Ocho de trece sujetos (61,5%) sufrieron un total de 14 EA derivados de procedimientos. El EA más común fue dolor de cabeza, considerado leve y relacionado al procedimiento (5 de 13 sujetos [38,5%]).

Este estudio investigará los biomarcadores de la EP que puedan estudiarse en la sangre y el LCR, incluidos α-sinucleína y DJ-1, obtenidos de pacientes con EP y de sujetos sanos.

1.2 Justificación para la realización del estudio clínico

En los últimos veinte años, se ha progresado mucho en identificar y evaluar los biomarcadores de la EP, pero a la fecha, no se dispone de un biomarcador para la EP totalmente validado. Los biomarcadores tienen el potencial de complementar la evaluación clínica usada como un estudio de resultados primarios en los estudios clínicos de EP. El listado actual de los biomarcadores candidatos preliminares contiene alteraciones genéticas y protéicas que diferencian a los pacientes con Parkinson de los controles sanos. Sin embargo, estos informes son iniciales. En la actualidad, la Fundación Michael J. Fox está realizando un estudio longitudinal para recopilar datos clínicos, biológicos y de imágenes en sujetos con EP y controles para investigar α-sinucleína, DJ-1 y otros marcadores candidatos. Este estudio proporcionará información adicional sobre la variabilidad normal de estos marcadores dentro de los pacientes y sujetos.

1.3 Evaluación riesgo-beneficio

La información disponible indica que el presente estudio clínico tiene una relación riesgo-beneficio aceptable. Las prácticas usadas en este estudio para monitorear la seguridad son adecuadas para proteger a los pacientes y a los sujetos y detectarían todos los eventos adversos derivados de procedimientos (EADP). El volumen aproximado de líquido cefalorraquídeo (LCR; 88 mL) y de sangre (252,1 mL) planeado para la toma de cada paciente o sujeto en el curso del estudio completo (para la sangre, incluido el tamizaje, no se incluyen *rechecks* o exámenes extra ordenados por el IP), no presenta un riesgo exagerado para los participantes. No habrá un beneficio directo de salud para ellos al donar LCR y sangre. Un beneficio de salud indirecto para los sujetos reclutados en el estudio es los exámenes médicos gratis en el tamizaje y durante el estudio.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Los objetivos del estudio son:

- Determinar las fluctuaciones diurnas de biomarcadores candidatos específicos (incluyendo α-sinucleína y DJ-1) en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en personas con enfermedad de Parkinson (EP) y en sujetos sanos de edad avanzada.
- Determinar, dentro de sujetos y entre sujetos, la variabilidad de biomarcadores candidatos específicos (incluidos α-sinucleína y DJ-1) en sangre y en LCR en personas con EP y en sujetos sanos de edad avanzada.
- Establecer un banco de muestras de sangre y de LCR tomadas de personas con EP y de sujetos sanos de edad avanzada, para su uso futuro y potencial en la validación de biomarcadores de sangre y LCR.

3. DISEÑO GENERAL Y PLAN DEL ESTUDIO

3.1 Resumen

Este es un estudio no aleatorio de recolección de muestra y desarrollo de método, con una visita (periodo de recolección). Este estudio se realizará en pacientes con EP de leve a moderada y en sus correspondientes sujetos mayores sanos, para determinar las fluctuaciones diurnas en biomarcadores candidatos de EP y para estimar su variabilidad dentro y entre sujetos. Los datos también se recopilarán para observar algún efecto de los medicamentos para la EP sobre los analitos biomarcadores. Durante el estudio se registrarán los medicamentos prescritos y los de venta libre desde 30 días antes de la toma de la muestra de sangre y LCR hasta la finalización del estudio.

Se reclutará una cantidad adecuada de participantes para completar 12 pacientes con EP y 6 sujetos correspondientes, mayores sanos. Los pacientes y los sujetos tendrán una visita de tamizaje en menos de 28 días antes de la visita del estudio. A los pacientes y los sujetos se les internará en la unidad el día antes de la inserción de los catéteres lumbar (día 0) y venoso para realizar la visita del estudio. Ambos catéteres se insertarán el día 1. El líquido cefalorraquídeo se tomará durante 26 horas [0 (en menos de 30 minutos de la cateterización), 1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24 y 26 horas]. Se tomarán muestras de sangre paralelamente con las de LCR. Las muestras de sangre y LCR se procesarán para evaluar biomarcadores candidatos y guardarlas para su uso futuro potencial en la validación de biomarcadores de sangre y LCR. La seguridad se monitorizará al evaluar signos vitales, ECG de 12 derivaciones, exámenes clínicos de laboratorio (hematología, coagulación, química clínica y análisis de orina), evaluación de eventos adversos (EA), evaluación de medicamentos concomitantes, exámenes físicos y radiografía de columna lumbar. Los

pacientes y los sujetos permanecerán en la clínica al menos por 24 horas después de la última toma de muestra de LCR y de la finalización de las evaluaciones de seguridad.

Por favor remítase a la sección 7.2 y al cuadro 1 para un listado detallado de los procedimientos por realizar cada día del estudio.

3.2 Puntos finales

Los puntos finales primarios serán los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo y de la sangre y los puntos finales secundarios serán las medidas de seguridad. Seguidamente, se indican los puntos finales específicos.

3.2.1 Biomarcadores candidatos

A los biomarcadores candidatos (α-sinucleína, DJ-1) se les evaluará los siguientes parámetros:

- Variación diurna
- Variabilidad dentro del sujeto
- Variabilidad entre sujetos
- Se evaluarán otros biomarcadores de LCR y sangre para futuros propósitos exploratorios.

3.2.2 Puntos finales de seguridad

Durante el estudio se registrarán los siguientes parámetros de seguridad:

- Signos vitales (presión arterial y frecuencia cardiaca en posición supina, temperatura oral, frecuencia respiratoria)
- ECG de 12 derivaciones
- Exámenes clínicos de laboratorio (hematología, coagulación, química clínica y análisis de orina)
- Evaluación de eventos adversos

- Evaluación de medicamentos concomitantes
- Exámenes físico y neurológico
- Radiografías de columna lumbar

3.3 Justificación del diseño del estudio

Este es un estudio de toma de muestra/desarrollo de método, con una visita (periodo de recolección). Este estudio se realizará en pacientes con EP leve a moderada y en sujetos sanos emparejados según la edad, para determinar las fluctuaciones diurnas en biomarcadores candidatos de EP y para estimar su variabilidad dentro y entre sujetos. Se tomará sangre y LCR en un periodo de 26 horas. No se administrarán medicamentos en investigación durante el estudio, únicamente se permitirán los medicamentos prescritos para los pacientes con EP y que están detallados en la sección 4. Los biomarcadores por estudiar se han analizado en LCR y sangre y en la bibliografía publicada se les ha relacionado con la EP. Se medirán en pacientes con EP y en sujetos sanos, para obtener información de su fluctuación diurna, y variabilidad dentro y entre sujetos en ambas poblaciones. Los pacientes y los sujetos permanecerán internados desde su admisión hasta al menos 24 horas después de obtener la última muestra de LCR, con el fin de evaluar más de cerca la seguridad de los procedimientos. La cantidad de LCR que se tomará es semejante a la obtenida en otros estudios que realizan recolección de LCR en el mismo centro de investigación. El exceso de muestras se puede almacenar y eventualmente usar para evaluar otros biomarcadores sin la necesidad de tomar muestras de LCR de pacientes adicionales.

4. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

La población del estudio consistirá de pacientes masculinos y femeninos con EP y sujetos sanos emparejados según la edad. Los sujetos deben estar dispuestos a dar su consentimiento informado por escrito y cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, según lo establecido para cada población.

4.1 Cantidad de participantes

Se reclutará una cantidad adecuada de participantes para que 12 pacientes con EP y 6 sujetos sanos, emparejados según la edad, completen el estudio.

4.2 Criterios de inclusión y exclusión

Se considerará elegible para participar en el estudio clínico a los participantes que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión descritos para su población respectiva.

4.2.1 Pacientes con enfermedad de Parkinson (EP):

Criterios de inclusión:

1. Los pacientes deben tener al menos dos de los siguientes síntomas: temblor en reposo, bradicinesia, rigidez (debe presentar ya sea temblor o bradicinesia) evaluado por un médico del personal del centro.
2. Diagnóstico de enfermedad de Parkinson de 10 años o menos en la fase de tamizaje.
3. Estados I – III en la escala Hoehn y Yahr.
4. Paciente hombre o mujer de 30 años o mayor al momento del diagnóstico de EP. Los pacientes deben ser mayores de 40 años.
5. Índice de masa corporal (IMC) de aproximadamente 18 a 32 kg/m^2; y un peso corporal total > 50 kg (110 lbs.)

6. Evidencia de haber firmado y fechado personalmente un documento de consentimiento informado que indique que al paciente (o a un representante legal aceptable) se le ha dado a conocer todos los aspectos pertinentes del estudio.
7. Los sujetos con EP pueden tomar cualquier medicamento para su enfermedad incluidos amantadina, agonistas dopaminérgicos, L-dopa e inhibidores de la MAO-B pero deben estar en dosis estable por 4 semanas.
8. Disposición y capacidad de cumplir con las visitas programadas, la toma de muestras de sangre y de LCR, los exámenes de laboratorio y otros procedimientos del estudio.

Criterios de exclusión:

1. Tratamiento en curso con anticoagulantes (por ejemplo, coumadín, heparina) que impida la finalización segura de la punción lumbar.
2. Uso de productos o dispositivos en investigación en menos de 30 días o 5 vidas medias (lo que sea mayor) antes de la recolección de sangre y LCR. Se pueden tomar suplementos dietéticos que no formen parte de un estudio clínico; por ejemplo, coenzima Q10.
3. Evaluaciones, exámenes de laboratorio, ECG de 12 derivaciones, radiografía de columna lumbar, examen físico o cualquier otra condición médica o circunstancia que haga que el paciente no sea apto para participar en el estudio.
4. Pacientes con malformaciones espinales en la parte baja, infección local u otras anormalidades que restrinjan la punción lumbar.
5. Historial de enfermedad febril en menos de 5 días antes del periodo del estudio.
6. Historial de consumo regular de alcohol que exceda 14 unidades por semana en menos de 6 meses del tamizaje. Una unidad equivale a 83 mL de vino de 12%.

7. Examen positivo de orina por drogas de abuso o alcohol al tamizaje o antes de la toma de sangre y LCR.
8. Examen positivo de embarazo (sujetos femeninos) en el tamizaje o día 0.
9. Uso de medicamentos prescritos o de venta libre, vitaminas y suplementos dietéticos en menos de 7 días o 5 vidas medias (lo que sea mayor) antes de la toma de sangre y LCR, que interfiera con los análisis propuestos. Se permitirán medicamentos concomitantes a discreción del investigador principal (IP). Se debe suspender el uso de suplementos de hierbas y métodos hormonales anticonceptivos (incluidos los anticonceptivos orales y transdérmicos, progesterona inyectable, implantes subdérmicos de progestina, DIU liberadores de progesterona, métodos anticonceptivos postcoito) y terapia de reemplazo hormonal, 28 días antes de la toma de sangre y LCR o según crea conveniente el IP. La Depo-Provera debe suspenderse al menos 6 meses antes de la toma de sangre y LCR. Como excepción, los analgésicos, la cafeína y los métodos no farmacológicos pueden usarse, a discreción del investigador, para manejar los síntomas relacionados con la cateterización lumbar. No debe usarse aspirina, productos que contengan aspirina ni antiinflamatorios no esteroidales que afecten la función plaquetaria.
10. Pacientes que hayan donado más de 500 mL de sangre en menos de 56 días antes de la toma de sangre y LCR.
11. Examen positivo de hepatitis B, hepatitis C o virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en el tamizaje.
12. Pacientes que realizan ejercicio extenuante de forma regular (por ejemplo, correr, nadar, levantar pesas o alguna actividad física semejante durante más de 5 horas por semana, incluidas las realizadas como parte de su trabajo) en menos de 72 horas de tomar la muestra de sangre y LCR.

13. Alergia a la lidocaína (xilocaína) o sus derivados.
14. Evidencia o historial de sangrado activo significativo o de enfermedad de la coagulación.
15. Evidencia o historial de dolor o lesión de espalda considerado por el IP como clínicamente significativa.
16. Historial de dolores de cabeza o migrañas, considerados por el IP como clínicamente significativas.

4.2.2 Sujetos control sanos (CS):

Criterios de inclusión:

1. Paciente masculino o femenino mayor de 40 años.
2. Índice de masa corporal (IMC) de aproximadamente 18 a 32 kg/m^2; y un peso corporal total > 50 kg (110 lbs.)
3. Evidencia de haber firmado y fechado personalmente un documento de consentimiento informado que indique que al sujeto (o a un representante legal aceptable) se le ha dado a conocer todos los aspectos pertinentes del estudio.
4. Disposición y capacidad de cumplir con las visitas programadas, la toma de muestras de sangre y de LCR, los exámenes de laboratorio y otros procedimientos del estudio.

Criterios de exclusión:

1. Enfermedad neurológica en curso o activa clínicamente significativa.
2. Pariente de primer grado de consanguinidad con EP idiopática (padre, hermano, hijo).
3. Sujeto que actualmente tome agonistas dopaminérgicos, amantadina u otro medicamento para la EP.
4. Tratamiento con anticoagulantes (por ejemplo, coumadín, heparina) que impidan la finalización segura de la punción lumbar.

5. Uso de productos o dispositivos en investigación en menos de 30 días o 5 vidas medias (lo que sea mayor) antes de la toma de sangre y LCR. Se pueden tomar suplementos dietéticos que no formen parte de un estudio clínico; por ejemplo, coenzima Q10.
6. Evaluaciones, exámenes de laboratorio, ECG de 12 derivaciones, radiografía de columna lumbar, examen físico o cualquier otra condición médica o circunstancia que haga que el paciente no sea apto para participar en el estudio.
7. Pacientes con malformaciones espinales en la parte baja, infección local u otras anormalidades que restrinjan la punción lumbar.
8. Historial de enfermedad febril en menos de 5 días antes del periodo del estudio.
9. Historial de consumo regular de alcohol que exceda 14 unidades por semana en menos de 6 meses del tamizaje. Una unidad equivale a 83 mL de vino de 12%.
10. Examen positivo de orina por drogas de abuso o alcohol al tamizaje o antes de la toma de sangre y LCR.
11. Examen positivo de embarazo (sujetos femeninos) en el tamizaje o día 0.
12. Uso de medicamentos prescritos o de venta libre, vitaminas y suplementos dietéticos en menos de 7 días o 5 vidas medias (lo que sea mayor) antes de la toma de sangre y LCR, que interfiera con los análisis propuestos. Se permitirán medicamentos concomitantes a discreción del investigador principal (IP). Se debe suspender el uso de suplementos de hierbas y métodos hormonales anticonceptivos (incluidos los anticonceptivos orales y transdérmicos, progesterona inyectable, implantes subdérmicos de progestina, DIU liberadores de progesterona, métodos anticonceptivos postcoito) y terapia de reemplazo hormonal, 28 días antes de la toma de sangre y LCR o según lo considere conveniente el IP. La Depo-Provera debe suspenderse al menos 6 meses antes de la toma de sangre y LCR. Como excepción, los analgésicos, la cafeína y los métodos no farmacológicos

pueden usarse, a discreción del investigador, para manejar los síntomas relacionados con la cateterización lumbar. No debe usarse aspirina, productos que contengan aspirina ni antiinflamatorios no esteroidales que afecten la función plaquetaria.

13. Sujetos que hayan donado más de 500 mL de sangre en menos de 56 días antes de la toma de sangre y LCR.
14. Examen positivo de hepatitis B, hepatitis C o virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en el tamizaje.
15. Pacientes que realizan ejercicio extenuante de forma regular (por ejemplo, correr, nadar, levantar pesas o alguna actividad física similar durante más de 5 horas por semana, incluidas las realizadas como parte de su trabajo) en menos de 72 horas de tomar la muestra de sangre y LCR.
16. Alergia a la lidocaína (xilocaína) o sus derivados.
17. Evidencia o historial de sangrado activo significativo o de enfermedad de la coagulación.
18. Evidencia o historial de dolor o lesión de espalda considerada por el IP como clínicamente significativa.
19. Historial de dolores de cabeza o migrañas, consideradas por el IP como clínicamente significativas.

4.3 Descontinuación de participantes y su reemplazo

Se motiva a los participantes a completar todas las evaluaciones del estudio; sin embargo, pueden retirarse en cualquier momento o por cualquier razón. Se deberá hacer todo esfuerzo por determinar porqué algún paciente sale del estudio prematuramente. Se debe dar seguimiento a todos los participantes que descontinúen del estudio con un EA en curso hasta que el evento se resuelva o se considere estable. Si un participante se retira del estudio prematuramente, se debe recopilar todos los datos antes de que egrese del centro

de investigación, al momento de su descontinuación prematura o al egreso programado. Se puede terminar la participación antes de completar el estudio y por razones como:

1. Evento adverso
2. Violación del protocolo
3. Paciente perdido para el seguimiento
4. Retiro del consentimiento por razones propias
5. Otro

Se debe realizar un esfuerzo legítimo para determinar las razones por las que un participante descontinúa del estudio. Si el participante no puede localizarse por teléfono, se debe enviar una carta certificada, como mínimo, pidiéndole que llame a la clínica.

Los participantes que descontinúan deben reponerse hasta que 12 pacientes con EP y 6 sujetos sanos completen el estudio.

Se considera que un participante completó el estudio cuando haya dado todas las muestras programadas de sangre y LCR. Si un participante ha perdido o no ha completado las muestras de sangre y LCR durante el estudio, el IP y el patrocinador determinarán caso por caso si se le da el estatus de completo.

4.4 Finalización del estudio clínico

Si el IP, el patrocinador o el monitor médico se enteran de alguna condición o evento que indica un posible riesgo para los participantes si el estudio clínico continúa, entonces éste se puede cerrar después de las consultas apropiadas entre las partes involucradas. También se puede concluir el estudio a discreción del patrocinador en ausencia de este tipo de hallazgos.

Las condiciones que pueden garantizar la finalización del estudio clínico, incluyen pero no se limitan a:

- Descubrimiento de algún riesgo inesperado, relevante o inaceptable para los participantes reclutados en el estudio clínico
- Fracaso para reclutar a los participantes en la proporción requerida
- Decisión del patrocinador para suspender o descontinuar el estudio

Si el estudio se termina y, por cualquier razón, se cierra el centro, toda su documentación debe devolverse al patrocinador. Cualquier acción que se requiera de parte de Parexel para evaluar o mantener la seguridad de los participantes del estudio continuará a pesar de que el patrocinador haya cerrado el estudio.

5. MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

5.1 Identidad de los medicamentos en investigación

Este es un estudio sin tratamiento y no se administrará medicamento de estudio.

5.2 Identificación de los participantes

A todos los participantes tamizados se les asignará un número de tamizaje para rastrearlos desde el tamizaje hasta antes de la inserción de los catéteres (toma de sangre). Los números de tamizaje se designarán de forma secuencial, empezando con el 001.

A los participantes se les asignará un número de paciente o de sujeto antes de insertarles los catéteres (toma de sangre) en el día 1. Los números de paciente se designarán de forma secuencial, empezando con el 101 y los números de sujeto también pero empezando con el 201.

Una vez que se ha asignado un número, éste no se volverá a asignar. Si un participante descontinúa prematuramente del estudio y se repone bajo la dirección del patrocinador, se le asignará un número de paciente o de sujeto. Los números de reposición se designarán de forma secuencial, empezando con el 301 para los pacientes y con el 401 para los sujetos.

5.3 Ciego y apertura del ciego

Este es un estudio sin tratamiento y, por lo tanto, no tiene ciego.

5.4 Medicamentos concomitantes

Se considera medicamento concomitante cualquier medicamento, prescrito o de venta libre, incluidos hierbas u otros remedios no tradicionales. Los medicamentos concomitantes y los usados anteriormente se registrarán desde 30 días antes del tamizaje hasta la finalización del estudio.

Se prohíbe el uso de medicamentos prescritos o de venta libre, vitaminas y suplementos dietéticos en menos de 7 días o 5 vidas medias (lo que sea mayor) antes de la toma de

sangre y LCR, que interfieran con los análisis propuestos. Se permitirán medicamentos concomitantes a discreción del investigador principal (IP).

Se debe suspender el uso de suplementos de hierbas y métodos hormonales anticonceptivos (incluidos los anticonceptivos orales y transdérmicos, progesterona inyectable, implantes subdérmicos de progestina, DIU liberadores de progesterona, métodos anticonceptivos postcoito) y terapia de reemplazo hormonal, 28 días antes de la recolección de sangre y LCR o según crea conveniente el IP. La Depo-Provera debe suspenderse al menos 6 meses antes de la toma de sangre y LCR.

Como excepción, los analgésicos, la cafeína y los métodos no farmacológicos pueden usarse a discreción del investigador, para abordar los síntomas relacionados con la cateterización lumbar. No debe usarse aspirina, productos que contengan aspirina ni antiinflamatorios no esteroidales que afecten la función plaquetaria.

También se prohíbe el tratamiento con un medicamento en investigación en menos de 30 días o 5 vidas medias (lo que sea mayor) antes de la toma de sangre y LCR.

Se documentarán como medicamentos anteriores aquellos tomados en menos de 28 días antes del inicio del estudio (día 1, inserción del catéter lumbar y del venoso [toma de sangre]). Se documentarán como medicamentos concomitantes aquellos tomados después del inicio del estudio.

6. VARIABLES Y MÉTODOS DE EVALUACIÓN

Este estudio consistirá de un único periodo que requiere la estadía durante la noche en la unidad de la clínica, del día 0 al día 3.

6.1 Variables de seguridad

6.1.1 Historial médico, demografía e información inicial adicional

El historial médico comprende:

- Historial médico general
- Historial medicamentoso
- Historial de reproductividad

Se registrará la siguiente información demográfica:

- Edad
- Origen étnico (hispano/latino o no hispano/no latino)
- Raza (blanco, indio americano/nativo de Alaska, asiático, nativo de Hawái o de otra isla del Pacífico, negro/afroamericano)
- Altura, sin zapatos (cm)
- Pero corporal, sin zapatos (kg)
- Índice de masa corporal (kg/m^2)

Se registrarán las siguientes características iniciales:

- Historial de abuso de drogas
- Historial de abuso de alcohol
- Historial de fumado
- Historial del uso de cafeína (u otras bebidas estimulantes)
- Dietas especiales (por ejemplo, vegetariana)
- Historial de donación de sangre o plasma

6.1.2 Eventos adversos

El reporte de eventos adversos iniciará a la hora de la firma del consentimiento informado (en el tamizaje) y continuará hasta el egreso del estudio el día 3. Cualquier evento registrado desde la firma del consentimiento informado hasta la admisión, se incluirá como parte del historial médico. El día 0, los EA se anotarán desde la hora de admisión a la clínica. El día 1, se le preguntará a los pacientes y los sujetos si han tenido algún EA al inicio (antes de la inserción del catéter lumbar), 1 hora después de la cateterización lumbar, antes de las comidas y a la hora de acostarse, como mínimo. El día 3, se les preguntará sobre los EA antes del egreso, como mínimo. También se documentarán EA reportados de forma espontánea durante todo el estudio.

Si después de la punción lumbar ocurrieran dolores de cabeza persistentes y severos, se puede aplicar un "parche de sangre" a discreción del investigador. Este procedimiento involucra la inyección de pequeñas cantidades de la misma sangre del participante en la región de la supuesta fuga para tratar de sellarla. El parche de sangre ha sido efectivo en dar al menos alivio parcial del dolor de cabeza después de una punción normal en hasta aproximadamente 95% de los casos.[10]

6.1.2.1 Definiciones

Un EA es cualquier condición médica no deseada en un participante del estudio al que se le administró un medicamento en investigación (MI) o al que se le realizó un procedimiento, el cual no tiene necesariamente una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un EA puede ser cualquier signo, síntoma o enfermedad desfavorable y no intencional (incluidos los resultados anormales de laboratorio que sean clínicamente significativos), asociado temporalmente con el uso de un MI o con un procedimiento del estudio, aunque no se

considere relacionado con el MI o el procedimiento. Los eventos adversos pueden incluir el inicio de una enfermedad nueva o la exacerbación de una condición existente anteriormente. Se registrarán otros eventos no deseados como EA en el marco de un estudio clínico; por ejemplo, aquellos que ocurran durante periodos en los que no haya procedimientos (incluyendo en el tamizaje o en el seguimiento), asociados con un procedimiento o evaluación relacionada al estudio.

Las enfermedades concomitantes, -aquellas que existían antes de entrar al estudio clínico-, no se considerarán EA a menos que se agraven durante el periodo del tratamiento. Se registrarán las condiciones existentes anteriormente como parte del historial médico del participante.

Se define como evento adverso derivado de un procedimiento (EADP) un EA que empieza o empeora en severidad durante o después de la inserción del catéter lumbar o el venoso (toma de sangre), lo que inicie primero.

6.1.2.2 Registro de eventos adversos

Se debe recopilar y registrar eventos adversos (EA) para cada paciente o sujeto desde la firma del formulario de consentimiento informado (FCI) hasta la finalización de su participación en el estudio; por ejemplo, si el paciente o el sujeto descontinúa o completa el estudio.

Un EA puede ser informado espontáneamente por el paciente o el sujeto, o descubierto por el personal del estudio durante los exámenes físicos o al indagar de forma abierta, no coaccionada con una pregunta como: ¿Cómo se ha sentido desde la última vez que le pregunté? Se debe registrar todos los EA y cualquier acción curativa. Se debe documentar la naturaleza del EA, la fecha (y la hora, si se conoce) del inicio del evento, la fecha (y la hora, si se conoce) del resultado del EA, la severidad y la acción tomada junto con la

evaluación de seriedad del investigador y la relación causal hacia el procedimiento del estudio.

Se debe registrar todos los EA en las propias palabras del paciente o del sujeto (textualmente) a menos que en la opinión del investigador, los EA formen parte de una condición, enfermedad o síndrome reconocido. En este último caso, la condición, enfermedad o síndrome debe nombrarse en lugar de cada síntoma individual. Los EA se codificarán usando el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA).

6.1.2.3 Evaluación de eventos adversos

El investigador evaluará cada EA con respecto a las categorías indicadas en las siguientes secciones:

6.1.2.3.1 Intensidad

El investigador evaluará todos los EA según su severidad de acuerdo con la siguiente categorización estándar.

Leve	Síntomas que pueden ser transitorios, no influyen con la realización de las actividades diarias del paciente o el sujeto. Generalmente no requieren tratamiento.
Moderado	Síntomas marcados, suficientes para hacer que el paciente o el sujeto estén incómodos. Influencia moderada con la realización de las actividades diarias del paciente o el sujeto. Puede requerir tratamiento.
Severo	Los síntomas causan incomodidad considerable. Influencia sustancial con la realización de las actividades diarias del paciente o el sujeto. No es capaz de continuar en el estudio y puede requerir tratamiento.

Cuando ocurren cambios en la intensidad de un EA más de una vez al día, se debe anotar la máxima intensidad para el evento. Se debe recopilar como un nuevo EA cualquier cambio en la severidad de los signos y síntomas en un número de días, enmendando el grado de severidad y la fecha (y la hora, si se conoce) del cambio.

6.1.2.3.2 Causalidad

El investigador evaluará la relación de causalidad entre el procedimiento del estudio y el EA.

Se debe seleccionar una de las siguientes categorías basadas en el juicio médico, considerando las definiciones y todos los factores que hayan contribuido.

Relacionado	Un evento clínico, incluidas las anomalías de un examen de laboratorio, ocurre en una relación temporal verosímil con la administración del tratamiento o el procedimiento del estudio, y en la que la enfermedad concomitante u otros medicamentos o químicos no pueden explicar. La respuesta a la suspensión del tratamiento o el procedimiento (*dechallenge**) debe ser clínicamente viable. El evento debe ser farmacológica y fenomenológicamente definitivo, usando un procedimiento del *rechallenge*+ de ser necesario.
Probablemente relacionado	Un evento clínico, incluidas las anomalías de un examen de laboratorio, con una secuencia temporal razonable a la administración del tratamiento o el procedimiento del estudio, improbable de atribuirse a la enfermedad simultánea u otros medicamentos o químicos, y el cual sigue una respuesta clínicamente razonable a la suspensión del tratamiento o el procedimiento (*dechallenge*). No se requiere la información del *rechallenge* para cumplir con esta definición.

Posiblemente relacionado	Un evento clínico, incluidas las anomalías de un examen de laboratorio, con relación temporal a la administración del tratamiento o el procedimiento del estudio, pero el cual también podría explicarse por la enfermedad concomitante u otros medicamentos o químicos. La información de la suspensión del tratamiento o el procedimiento puede faltar o no estar clara.
Probablemente no relacionado	Un evento clínico, incluidas las anomalías de un examen de laboratorio, con relación temporal a la administración del tratamiento o el procedimiento del estudio, que hace improbable una relación causal, y en el que otros medicamentos o químicos o la enfermedad de fondo dan explicaciones verosímiles.
No relacionado	Un evento clínico, incluidas las anomalías de un examen de laboratorio, con poca o ninguna relación temporal a la administración del tratamiento o el procedimiento del estudio. Puede tener información de *dechallenge* y *rechallenge* negativa. Se explica típicamente por factores externos (por ejemplo, enfermedad concomitante, factores ambientales u otros medicamentos o químicos).

*El *dechallenge* es cuando se descontinúa un medicamento o procedimiento sospechoso de causar un EA. Si los eventos del EA desaparecen parcial o completamente, dentro de un tiempo razonable a la descontinuación del procedimiento o el medicamento, se llama *dechallenge* positivo. Si los síntomas continúan a pesar de que se suspendió el medicamento o el procedimiento, se llama *dechallenge* negativo. Nótese que existen excepciones cuando un EA no desaparece al descontinuar el medicamento o el

procedimiento; sin embargo, existe una relación clara con el medicamento y el procedimiento (por ejemplo, como en supresión de médula ósea, erupciones con medicamentos fijos o discinesia tardía).

+El *rechallenge* es cuando se vuelve a administrar al participante un medicamento o procedimiento sospechoso de causar un EA en un participante específico en el pasado. Si el EA vuelve a ocurrir a la exposición, esto se llama *rechallenge* positivo. Si el EA no vuelve a ocurrir, esto se llama *rechallenge* negativo.

6.1.2.3.3 Seriedad

Se considera que un evento adverso o una reacción adversa sospechosa es "seria" si, a criterio del investigador o del patrocinador, resulta en:

- Muerte
- Evento adverso que amenaza la vida del participante; la hospitalización o la prolongación de una hospitalización
- Incapacidad persistente o significante, o la alteración sustancial de la habilidad para realizar las funciones normales de vida
- Anormalidad congénita o defecto de nacimiento.

Los eventos médicos importantes que no lleven a la muerte, que no amenacen la vida del participante o no requieran hospitalización pueden considerarse serios si con base en el juicio médico apropiado, éstos arriesgan al paciente o al sujeto; o se requiera de intervención médica o quirúrgica para prevenir uno de los resultados mencionados anteriormente. Algunos ejemplos de estos eventos médicos incluyen broncoespasmo alérgico, que requiera tratamiento en sala de emergencia o en casa; discrasia sanguínea o convulsiones que no resulten en hospitalización; o el desarrollo de dependencia a drogas o abuso de drogas.

Se debe distinguir entre EA serios y severos. La severidad es una medida de intensidad mientras que la seriedad se define por medio de los criterios anteriores. Por ejemplo, un sangrado gastrointestinal leve que requiera una hospitalización nocturna para su monitoreo, se consideraría como EAS, pero no necesariamente severo. De forma similar, un EA que es severo en intensidad no es necesariamente un EAS. Por ejemplo, se puede evaluar la alopecia como severa pero no se consideraría como EAS.

Se debe ejercitar el juicio médico y científico a la hora de decidir si un EA es serio y si es apropiado un reporte expedito.

6.1.2.4 Reporte de eventos adversos serios

El investigador revisará cada EAS y evaluará la intensidad y la relación causal del evento hacia los procedimientos del estudio. Se registrarán todos los EAS desde la firma del consentimiento informado hasta el seguimiento. Los EAS que ocurran después del seguimiento y que sean del conocimiento del investigador deben reportarse únicamente si existe (a criterio del investigador) una relación causal razonable con los procedimientos del estudio.

El investigador es responsable de notificar al patrocinador cualquier EAS, ya sea que se considere relacionado o no, que sufra un participante durante el estudio en un lapso de 24 horas de haberse enterado.

Como requisito mínimo, la notificación inicial debe incluir la siguiente información:

- Número del estudio
- Número de paciente/sujeto
- Género
- Fecha de nacimiento
- Nombre del IP y dirección completa del centro de investigación

- Detalles del EAS
- Criterio de clasificación de "seriedad"
- Procedimiento del estudio y fecha de realizado
- Fecha de inicio del EAS
- Evaluación de causalidad (si existe suficiente información para hacer esta clasificación)

El patrocinador solicitará aclaración de información discrepante o que se haya omitido de la notificación inicial. El IP o un delegado autorizado es responsable de faxear la información requerida al patrocinador en un lapso de 24 horas de la solicitud del patrocinador.

Se le debe dar seguimiento a los informes iniciales de EAS con descripciones detalladas, incluidas fotocopias de otros documentos según se necesiten (por ejemplo, reportes hospitalarios, reportes de consultas, autopsias, etc). Se les debe remover los identificadores personales del paciente. Toda información relevante obtenida por el investigador al revisar estos documentos debe registrarse y enviar por fax al patrocinador en un lapso de 24 horas de recibida. Si se enviar por fax un nuevo formulario de reporte de EAS, entonces el IP debe firmarlo y fecharlo. El patrocinador también puede solicitar información adicional sobre el EAS, la cual el IP o un delegado autorizado debe enviar por fax de vuelta en un lapso de 24 horas de solicitada.

- Detalles del EAS
- Criterio de clasificación de "seriedad"
- Procedimiento del estudio y fecha de realizado
- Fecha de inicio del EAS
- Evaluación de causalidad (si existe suficiente información para hacer esta clasificación)

El patrocinador solicitará aclaración de información discrepante o que se haya omitido de la notificación inicial. El IP o un delegado autorizado es responsable de faxear la información requerida al patrocinador en un lapso de 24 horas de la solicitud del patrocinador.

Se le debe dar seguimiento a los informes iniciales de EAS con descripciones detalladas, incluidas fotocopias de otros documentos según se necesiten (por ejemplo, reportes hospitalarios, reportes de consultas, autopsias, etc). Se les debe remover los identificadores personales del paciente. Toda información relevante obtenida por el investigador al revisar estos documentos debe registrarse y enviar por fax al patrocinador en un lapso de 24 horas de recibida. Si se enviar por fax un nuevo formulario de reporte de EAS, entonces el IP debe firmarlo y fecharlo. El patrocinador también puede solicitar información adicional sobre el EAS, la cual el IP o un delegado autorizado debe enviar por fax de vuelta en un lapso de 24 horas de solicitada.

INSTRUCCIONES PARA EL REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS SERIOS

Instituto para Enfermedades Neurodegenerativas

New Haven, CT

Dr. Ken Marek

Número de teléfono: (203) 401-4353

Número de contacto 24 horas: (201) 444-9640

Número de fax: (203) 401-4301

1. Llame al Monitor Médico para informarle que enviará por fax un formulario de EAS. Si no está disponible o usted ha llamado después de horas hábiles (8:30 am a 5:30 pm, de lunes a viernes), deje su mensaje en la contestadora, y llámelo al número de contacto para 24 horas.
2. Indíquele el nombre del IP, el nombre del notificador, el número de teléfono al que se puede llamar al notificador, el número del protocolo y el título.
3. Envíe por fax el formulario de EAS y cualquier documentación de apoyo en un lapso de 24 horas desde que se enteró del evento.

6.1.2.5 Seguimiento de eventos adversos

Se monitoreará todos los EA que sufra un participante, independientemente de la causalidad sospechada, hasta que el evento se haya resuelto, hasta que cualquier valor anormal de laboratorio regrese a su valor inicial o se estabilice en un nivel aceptable para el investigador y el Monitor Médico, hasta que exista una explicación satisfactoria de los cambios observados, o hasta que el participante se considere perdido para el seguimiento.

6.1.2.6 Embarazo

El patrocinador tiene la responsabilidad de monitorear el resultado de todos los embarazos reportados durante el estudio clínico.

El embarazo en sí no se considera un EA a menos que exista una sospecha de que el procedimiento haya interferido con la eficacia del medicamento anticonceptivo. Los abortos electivos sin complicaciones no deben considerarse como EA a menos que hayan sido abortos terapéuticos (revisar más abajo). Las hospitalizaciones debido a un parto normal de un recién nacido sano no deben considerarse EAS.

El investigador debe informar al patrocinador cada embarazo en un lapso de 30 días después de haberse enterado. El investigador debe dar seguimiento y documentar el curso y resultado de todos los embarazos aunque la participante haya salido del estudio clínico o éste haya finalizado.

El investigador debe informar al patrocinador todos los resultados del embarazo en el formulario de reporte de embarazos en un lapso de 30 días después de que se haya enterado del parto normal o del aborto electivo.

Cualquier EAS que suceda durante el embarazo debe registrarse en el formulario de reporte de EAS (por ejemplo, complicaciones maternas serias, aborto terapéutico, embarazo ectópico, parto de feto muerto, muerte neonatal, anomalía congénita, defecto de nacimiento) y notificarse en un lapso de 24 horas de acuerdo al procedimiento para el reporte de EAS.

6.1.3 Exámenes clínicos de laboratorio

Las muestras de sangre se deben tomar usando las técnicas estándares de venopunción y se realizarán de acuerdo con los POE de PAREXEL. Los participantes deben tener por lo menos 8 horas de ayuno antes de la toma de muestras. El laboratorio del *Glendale Adventist Medical Center* será el encargado de realizar los exámenes clínicos de laboratorio.

Se determinarán las siguientes variables de laboratorio:

Las **pruebas de laboratorio de rutina** (hematología, química clínica, coagulación y análisis de orina) se realizarán en el tamizaje, día 0 y día 1.

- **Hematología:** Se evaluarán los siguientes parámetros hematológicos: hemoglobina, hematocrito, hemograma (RBC), leucograma (WBC) con diferencial y conteo absoluto de plaquetas.
- **Coagulación:** tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa), tiempo de protrombina (TP).
- **Química clínica:** Se evaluarán los siguientes parámetros quimicoclínicos: proteína total, sodio, potasio, cloruro, dióxido de carbono (CO_2), bilirrubina total, bilirrubina directa, lactato deshidrogenasa (LDH), nitrógeno ureico en sangre (NU), aspartato transaminasa (AST), alanina transaminasa (ALT), creatinin cinasa, glucosa, ácido úrico, albúmina, creatinina, fosfatasa alcalina, calcio y fósforo inorgánico.
- **Análisis de orina:** pH, glucosa, cetonas, gravedad específica, nitrito, proteína, bilirrubina, urobilinógeno y sangre. Si el análisis de orina resulta anormal se realizará un análisis microscópico.

Serología: anticuerpos anti-VIH, HBsAg y anticuerpo de hepatitis C. La serología se realizará en el tamizaje.

Examen de embarazo en suero: El examen de embarazo en suero se realizará a todas las participantes femeninas en el tamizaje y en el día 0.

Drogas en orina: Se realizará una prueba de drogas de abuso en el tamizaje y el día 0, que incluye: anfetaminas, barbitúricos, benzodiacepinas, cocaína, opiáceos, fenciclidina y canabinoides.

Se realizará una prueba de **alcohol en orina** en el tamizaje y en el día 0.

Se recolectará sangre para los exámenes clínicos de laboratorio según lo detallado seguidamente:

- Hematología: Se recolectará la sangre (4 mL) en un tubo de EDTA.
- Química (incluyendo examen de embarazo en suero): Se recolectará la sangre (8,5 mL) en un tubo no aditivo.
- Serología: Se recolectará la sangre (8,5 mL) en un tubo no aditivo.
- Coagulación: Se recolectará la sangre (2,7 mL) en un tubo de citrato de sodio.

El volumen total recolectado para el examen clínico de laboratorio durante el estudio será de aproximadamente 54,1 mL de sangre.

Cualquier valor fuera del rango normal se marcará para llamar la atención del investigador o designado en el centro. El investigador o su designado indicarán si el valor es de significancia clínica o no. Si el resultado de cualquier examen (o repetición del examen, si se hizo) de las muestras que se tomaron en la fase de tamizaje se indica como clínicamente significativo, no se aprobará el ingreso del paciente o sujeto al estudio sin el permiso del Monitor Médico. Se pueden realizar exámenes adicionales durante el estudio si los indica el médico. Si se encuentra una anormalidad clínicamente significativa en las muestras que se tomaron después de la primera cateterización lumbar o venosa (toma de muestra) (la que suceda primero), o durante el estudio, se debe registrar como un EA y se debe dar seguimiento al paciente o sujeto hasta que el(los) examen(es) se haya(n) normalizado o estabilizado.

6.1.4 Signos vitales

Los signos vitales se evaluarán en el tamizaje, día 0, día 1 (antes de la cateterización lumbar, 1 hora después de ésta, antes de las comidas y al acostarse), día 2 (antes de las comidas y al acostarse) y día 3 (antes del egreso). Se medirán los siguientes signos vitales:

6.1.7 Variables de seguridad adicionales

Se requerirá la documentación de una radiografía normal de columna lumbar en menos de 12 meses antes de la inserción del catéter lumbar.

6.2 Variables farmacodinámicas

6.2.1 Muestras de LCR, suero y sangre completa para análisis de α-sinucleína y DJ-1

Se evaluará α-sinucleína y DJ-1 de líquido cefalorraquídeo, suero y sangre completa a las 0 (en menos de 30 minutos de la cateterización), 1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24 y 26 horas, iniciando inmediatamente después de aplicar los catéteres lumbar y venoso el día 1 de la visita del estudio. Los primeros 2 mL de LCR del día 1 se enviarán a un laboratorio local para evaluar glucosa, conteo de células y proteínas. Para las tomas de LCR, el volumen residual (aproximadamente 2 mL) que queda en el catéter de una recolección previa se recolectará y enviará al laboratorio local para evaluar glucosa, conteo de células y proteínas. Una vez que se haya extraído el catéter, también se le realizará un cultivo de rutina a la punta. Se evaluarán muestras de LCR, suero y sangre completa para obtener α-sinucleína y DJ-1. También se harán análisis de suero, sangre completa o LCR para obtener otros biomarcadores. Las muestras que no se usen se congelarán para análisis posteriores de α-sinucleína y DJ-1 u otros biomarcadores.

6.2.2 Toma y manejo de muestras de LCR

El investigador puede usar, de ser necesario, un fluoroscopio o anestesia local para la inserción del catéter intratecal. Una vez que se haya colocado el catéter de forma segura, las muestras de LCR se tomarán conectando el catéter a una bomba peristáltica. Se recolectarán muestras de seis (6) mL a las 0 (en menos de 30 minutos de la cateterización), 1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24 y 26 horas. La tasa de recolección de la muestra será de aproximadamente 0,5 mL/min. De esta forma, se anticipan 12 minutos para recolectar cada

muestra de 6 mL. Para tomar las muestras cerca de la hora identificada, la recolección de LCR empezará aproximadamente 6 minutos antes de la hora identificada de cada muestra y concluirá aproximadamente 6 minutos después de estas horas. El volumen residual (aproximadamente 2 mL) que quede en el catéter de una recolección previa se recolectará antes de la toma de muestras posteriores usando la misma tasa de 0,5 mL/min y se guardarán separadas de otras muestras. Las muestras del volumen residual se procesarán de forma similar a las muestras de cada hora. Las muestras de 6 mL de LCR y las residuales de 2 mL se recolectarán, centrifugarán (4°C, 1600 x g, 15 minutos). Los supernatantes de la muestra de LCR de 6 mL se transferirán primero como seis alícuotas de 0,5 mL y luego como tres de 1,0 mL. Los supernatantes de la muestra residual de 2 mL se transferirán como una alícuota de 2,0 mL. Todas las alícuotas de LCR se pondrán en tubos de polipropileno con tapa de rosca y etiquetados de forma apropiada, y se guardarán a aproximadamente -80°C o en hielo seco en menos de 1 hora de su recolección. Cada etiqueta del LCR debe contener la palabra "LCR", la fecha de recolección, la hora de recolección, las iniciales del paciente o del sujeto y el número de paciente o de sujeto. Las horas reales de inicio y finalización de la muestra de LCR se registrarán en el CRF o en la herramienta de recolección de datos. También se registrará la hora entre la recolección y el procesamiento, el procesamiento y el congelamiento, y la hora de la última comida. La calidad de cada una de las muestras de LCR debe ser clara y visualmente sin color. Para la recolección de la hora 0, el análisis microscópico de las concentraciones de células sanguíneas rojas (RBC) en el LCR se medirá de la muestra de seguridad de 2 mL. Para la recolección de las muestras de las 12 y 26 horas, las concentraciones de RBC se medirán desde la recolección de la muestra de desecho en esas horas. El microanálisis del LCR (y la evaluación de proteína) debe realizarse después de una mezcla suave de la muestra

(inversión suave). El análisis se debe hacer STAT, debido a que las células son estables en el LCR sólo por un periodo corto de tiempo (1 hora). Si se considera que la muestra de LCR está contaminada con sangre (determinado por inspección visual; por ejemplo, coloreada o turbulenta), no debe usarse y el investigador debe evaluar la continuación del paciente o el sujeto en el estudio. Se registrará la calidad de la muestra también como la concentración de RBC. El investigador o su designado examinarán el procedimiento de muestreo del LCR de forma regular para monitorizar la calidad de la muestra, así como al paciente o al sujeto.

6.2.3 Toma y manejo de la muestra de suero y sangre completa

Las muestras de suero y de sangre completa para análisis de α-sinucleína y DJ-1 se tomarán a las 0 (en menos de 30 minutos de la cateterización), 1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24 y 26 horas.

Para el suero, se recolectarán en un tubo vacutainer de tapa roja aproximadamente 10 mL de sangre completa. Las muestras se centrifugarán a 1350 x g por 15 minutos a 4°C. El suero entonces se trasferirá primero como seis alícuotas de 0,5 mL y luego como tres alícuotas de 1,0 mL en criotubos individuales. Cada etiqueta debe contener la palabra "suero", la fecha de recolección, la hora de recolección, las iniciales del paciente o del sujeto y el número de paciente o sujeto. También se recolectará la hora de procesamiento y de congelamiento. Las muestras de suero se guardarán a aproximadamente -80°C (o a aproximadamente -20°C si no se cuenta con -80°C), hasta su envío en hielo seco.

Las muestras de 8 mL de sangre completa se recolectarán en dos tubos vacutainer de EDTA con tapa morada de 4 mL, mezclado completamente y luego congelado de inmediato. Cada etiqueta debe contener las palabras "sangre completa", la fecha de recolección, la hora de recolección, las iniciales del paciente o del sujeto y el número de paciente o sujeto.

También se recolectará la hora de congelamiento. Las muestras de sangre completa se guardarán a aproximadamente -80°C (o a aproximadamente -20°C si no se cuenta con -80°C), hasta su envío en hielo seco.

El volumen total de sangre recolectada para el análisis de α-sinucleína y DJ-1 durante el estudio será de aproximadamente 198 mL.

6.2.4 Envío de muestras

Todas las muestras de suero, sangre completa y LCR se deben enviar de noche y en hielo seco a:

Coriell Medical Research Institute

C/O Alison Scutti

403 Haddon Avenue

Camdem, NJ 08103

Los envíos se deben hacer únicamente los lunes y martes para asegurar que los especímenes se reciban el viernes o antes.

7. REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

7.1 Programación de evaluaciones

El estudio consiste de una visita de tamizaje (día -28 al día -1), admisión (día 0), procedimientos internos y evaluaciones de seguridad (días 1 al día 3) y un contacto telefónico de seguimiento para evaluación de seguridad el día 10 (± 2 días). Por lo tanto, la duración del estudio para un participante individual será de aproximadamente 39 días.

Remítase al Cuadro 1 para la programación de las evaluaciones.

Cuadro 1 Programación de evaluaciones

	Tamizaje	**Visita de estudio interna: Periodo 1**			
		Días			
Evaluación	**Visita de tamizaje**	**0**	**1**	**2**	**3**
Consentimiento informado	X				
Historial médico y medicamentoso	X	X			
Datos demográficos	X				
Criterios de inclusión y exclusión	X	X			
Radiografía de columna lumbar	X[a]				
Pruebas de drogas en orina	X	X			
Examen de orina para detectar etanol	X	X			
Examen físico y neurológico	X	X			X
Signos vitales	X	X	X[b]	X	X
ECG de 12 derivaciones	X				

Pruebas de hepatitis B, hepatitis C y VIH	X				
Hematología	X	X	X		
Coagulación	X	X	X		
Química clínica	X	X	X		
Análisis de orina	X	X	X		
Examen de embarazo en suero (únicamente para participantes femeninas)	X	X			
Escalas UPDRS/Hoehn y Yahr (únicamente para pacientes)	X				
Admisión a la clínica		X			
Inserción del catéter lumbar			X		
Remoción del catéter lumbar				X	
Inserción del catéter IV			X		
Remoción del catéter IV				X	
Muestras de LCR			X[c]	X[c]	
Muestras de sangre			X[c]	X[c]	
Medicamentos concomitantes	X	X	X	X	X
Eventos adversos	X	X	X[b]	X[d]	X[e]
Egreso de la clínica					X

UPDRS = Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson, por sus siglas en inglés; ECG = electrocardiograma; VIH = virus de inmunodeficiencia humana; IV = intravenoso; LCR = líquido céfaloraquídeo

a Se obtendrá una radiografía de columna lumbar si el sujeto no tiene una disponible 12 meses antes de la cateterización lumbar.

b Los signos vitales y los EA deben evaluarse antes de la cateterización lumbar, 1 hora antes de ésta, antes de las comidas y al acostarse.

c Las muestras de LCR y sangre deben tomarse durante 26 horas [0 (en menos de 30 minutos de la cateterización), 1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24 y 26 horas]. Los primeros 2 mL de LCR se enviarán al laboratorio local para evaluar glucosa y conteo de células y proteínas.

d Los EA deben evaluarse antes de las comidas y antes de acostarse.

e Los EA deben evaluarse antes del egreso.

7.2 Evaluaciones por visita

7.2.1 Visita de tamizaje (días -28 al día -1)

La visita de tamizaje se realizará en menos de 28 días antes de la dosis (día -28 al día -1) a menos que el Monitor Médico o el investigador lo aprueben de otra manera. Durante la visita de tamizaje, el personal de Parexel explicará en detalle los procedimientos del estudio, se obtendrá el consentimiento informado y se realizarán las siguientes evaluaciones:

- Revisión de criterios de inclusión y exclusión
- Historial médico y medicamentoso
- Evaluación de la Escala Unificada de Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) y de la Hoehn y Yahr
- Información demográfica: raza, etnicidad, género, edad (años), altura (cm), peso (kg) e IMC
- Examen físico completo y examen neurológico
- Electrocardiograma: ECG de 12 derivaciones
- Signos vitales (PA supina, FC, temperatura corporal y FR)
- Exámenes clínicos de laboratorio (hematología, química clínica, coagulación y análisis de orina)
- Pruebas para detección de drogas en orina y cotinina
- Prueba para detección de etanol en orina

- Serología (hepatitis B, hepatitis C y pruebas de VIH)
- Examen de embarazo en suero para sujetos femeninos
- Inicio del monitoreo de EA y medicamentos concomitantes
- Radiografía de columna lumbar (si no se ha realizado una en menos de 12 meses antes de la inserción del catéter lumbar)

El participante o sujeto que presente alguna anormalidad clínicamente significativa, a criterio del investigador, será excluido del estudio.

7.2.2 Admisión (día 0)

Los participantes ingresarán a Parexel el día 0. La estadía proporcionará un nivel mejorado de supervisión y seguridad para el paciente o sujeto; también facilitará el mantenimiento del cumplimiento y asegurará que todos los procedimientos del estudio se completen en el tiempo apropiado.

Los siguientes procedimientos y evaluaciones se completarán el día 0:

- Revisar criterios de inclusión y exclusión para volver a confirmar la eligibilidad
  - Actualizar el historial médico y medicamentoso
  - Examen físico y neurológico
  - Signos vitales (PA en posición supina, FC, temperatura corporal y FR)
  - Exámenes clínicos de laboratorio (química en suero, hematología, coagulación y análisis de orina)
  - Prueba para detectar etanol en orina
  - Pruebas para detectar drogas en orina
  - Examen de embarazo en suero para participantes femeninas
  - Monitoreo de eventos adversos y medicamentos concomitantes

- Si el paciente o sujeto es elegible, ingresará a la unidad para los procedimientos del estudio.
- Las comidas se servirán durante la estadía. Los participantes empezarán el ayuno a aproximadamente las 10:00 pm.

7.2.3 Visitas del estudio

7.2.3.1 Día 1

Los siguientes procedimientos y evaluaciones se completarán el día 1:

- Inserción del catéter lumbar
- Inserción del catéter venoso
- Muestras de LCR [las muestras de 6 mL se tomarán a 0 (en menos de 30 minutos de la cateterización), 1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24 y 26 horas; el residuo de volumen (aproximadamente 2 mL) que queda en el catéter de una recolección previa se recolectará antes de la recolección de muestras posteriores y a la remoción del catéter y su envío al laboratorio local para evaluar glucosa y conteo de células y proteínas. También se hará un cultivo de rutina de la punta del catéter al removerlo].
- Muestras de suero [las muestras de 10 mL se tomarán a las 0 (en menos de 30 minutos de la cateterización), 1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24 y 26 horas].
- Muestras de sangre completa [las muestras de 8 mL se tomarán a las 0 (en menos de 30 minutos de la cateterización), 1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24 y 26 horas].
- Exámenes clínicos de laboratorio (química en suero, hematología, coagulación y análisis de orina) a las 0 horas (en menos de 30 minutos de la cateterización)
- Signos vitales (presión arterial en posición supina, frecuencia cardiaca y temperatura corporal): antes de la cateterización lumbar y venosa (toma de muestras), 1 hora después de éstas, antes de las comidas y al acostarse.

- Eventos adversos: 1 hora después de la cateterización lumbar, antes de las comidas y al acostarse
- Actualizar los medicamentos concomitantes
- Las comidas se servirán durante la estadía.

7.2.3.2 Día 2

- Extracción del catéter lumbar
- Extracción del catéter venoso
- Signos vitales (presión arterial en posición supina, frecuencia cardíaca y temperatura corporal) antes de las comidas y al acostarse.
- EA: antes de las comidas y al acostarse
- Actualizar los medicamentos concomitantes, de ser necesario
- Las comidas se servirán durante la estadía.

7.2.3.3 Día 3

- Los signos vitales (PA en posición supina, FC, temperatura corporal y FR) se tomarán antes del egreso
- El examen físico y neurológico se realizará antes del egreso
- Eventos adversos y medicamentos concomitantes
- Los participantes egresarán del centro investigador después de las evaluaciones de seguridad.

7.2.4 Visita de seguimiento (día 10 [± 2])

Se contactará por teléfono a los pacientes o sujetos aproximadamente 7 días después del procedimiento (día 10 ± 2) para monitorear cualquier evento relacionado al procedimiento.

7.2.5 Visita de terminación anticipada

Si un participante descontinúa prematuramente antes de los procedimientos del LCR, a la hora de la discontinuación prematura o del egreso programado, se deben recolectar todos los datos que suelen tomarse al egreso (sección 7.2.3.3). También se harán los procedimientos de seguimiento.

7.2.6 Finalización del estudio

Se define la finalización del estudio como la terminación de las visitas del estudio. Un participante que ha dado todas las muestras de LCR y sangre para detectar biomarcadores es alguien que ha completado.

Para aquellos pacientes o sujetos que descontinúen prematuramente, la visita de finalización del estudio se define como la hora de la última toma de datos.

7.3 Restricciones

7.3.1 Restricciones de dieta y líquidos

Cafeína: Se prohíben los productos que contienen xantinas (café, té, chocolate) desde la admisión hasta el egreso el día 3.

Alcohol: Se prohíbe el uso de alcohol 48 horas antes de la visita de tamizaje. Se prohíbe el uso de alcohol desde 48 horas antes de la admisión (día 0) hasta el egreso el día 3.

Comidas: No se permiten comidas o bebidas distintas a las proporcionadas en el centro de investigación. Se darán todas las comidas y refrigerios. Los participantes recibirán las comidas habituales y los refrigerios del centro de investigación a horas establecidas durante la estadía.

Se puede consumir agua sin restricción empezando 1 hora después de la inserción del catéter lumbar. Se puede consumir bebidas descafeinadas con las comidas y el refrigerio de la noche.

Ayuno: Los participantes deben abstenerse de comer o beber (excepto agua) al menos 8 horas antes de cualquier evaluación de laboratorio químico clínico de seguridad.

7.3.2 Otras restricciones

Nicotina: Se permite reclutar participantes que fuman; sin embargo, se prohíbe fumar durante la estadía.

Actividad: Se prohíbe realizar ejercicio regular extenuante (por ejemplo, correr, nadar, levantar pesas o alguna actividad física similar durante más de 5 horas por semana, incluyendo las realizadas como parte de su trabajo) en menos de 1 mes antes de tomar la muestra de sangre y LCR. La restricción de actividad durante los días de cateterización lumbar (día 1) se realizará de acuerdo con los procedimientos estándar de operación del centro de investigación.

Fármacos: Se prohíbe el uso de medicamentos prescritos o de venta libre, vitaminas y suplementos dietéticos en menos de 7 días o 5 vidas medias (lo que sea mayor) antes de la toma de sangre y LCR, que puedan interferir con los análisis propuestos. Se permitirán medicamentos concomitantes a discreción del investigador principal (IP).

Se debe suspender el uso de suplementos de hierbas y métodos hormonales anticonceptivos (incluyendo anticonceptivos orales y transdérmicos, progesterona inyectable, implantes subdérmicos de progestina, DIU liberadores de progesterona, métodos anticonceptivos postcoito) y terapia de

reemplazo hormonal, 28 días antes de la toma de sangre y LCR o según crea conveniente el IP. La Depo-Provera debe suspenderse al menos 6 meses antes de la toma de sangre y LCR.

Como excepción, los analgésicos, la cafeína y los métodos no farmacológicos pueden usarse, a discreción del investigador, para tratar los síntomas relacionados con la cateterización lumbar. No debe usarse aspirina, productos que contengan aspirina ni antiinflamatorios no esteroidales que afecten la función plaquetaria.

También se prohíbe el tratamiento con un medicamento en investigación en menos de 30 días o 5 vidas medias (lo que sea mayor) antes de la toma de sangre y LCR.

7.4 Volumen de sangre

El volumen total de sangre que se recolectará durante el estudio para los exámenes clínicos de laboratorio (sección 6.1.3) y para la EP (sección 6.2.3) será de aproximadamente 252,1 mL.

8. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Antes del cierre de la base de datos, en un documento separado, se emitirá un plan de análisis estadístico (PAE) que proporcione los métodos detallados para el análisis resumido abajo. Cualquier desviación del análisis planeado será descrita y justificada en el reporte de estudio clínico final e integrado.

8.1 Población del estudio

8.1.1 Disposición de participantes

El número y porcentaje de participantes que ingresen y completen el estudio clínico se presentarán estratificados por población.

8.1.2 Desviaciones de protocolo

Las desviaciones de protocolo se catalogarán por participante.

8.1.3 Análisis de poblaciones

Población de seguridad:	Todos los pacientes o sujetos que tuvieron la inserción de un catéter lumbar o venoso (toma de muestra). Los participantes se incluirán en el análisis de acuerdo con el estatus por enfermedad (EP o sujeto sano).
Población de farmacodinámica:	Todos los pacientes o sujetos que tuvieron la inserción de un catéter lumbar o venoso y que tuvieron concentraciones detectables de al menos una α-sinucleína y DJ-1. Los participantes se incluirán en el análisis de acuerdo al estatus por enfermedad (EP o sujeto sano).

8.2 Consideraciones generales

Los datos para todos los participantes reclutados que tuvieron la inserción de un catéter lumbar o venoso (toma de sangre) se presentarán en listados de datos. Un participante que se reclutó pero que no tuvo una recolección completa de muestras desde la inserción del catéter lumbar o venoso (toma de muestra) se incluirá en esos listados de datos para los cuales posee los datos, pero se excluirá de los resúmenes de datos. Para esos listados o resúmenes de datos donde se presentarán los datos iniciales y los cambios desde las medidas iniciales, se considerará la última medida observada antes de la cateterización como medida inicial, a menos que se establezca lo contrario.

Todas las evaluaciones antes y después de la cateterización, incluidas las evaluaciones no programadas, se mostrarán en los listados de datos. Para las evaluaciones no programadas, antes de la cateterización, se usará la última evaluación tomada para un tiempo en los resúmenes de datos (resúmenes de cuadros, figuras y análisis estadístico); para todos los tiempos, se usará el análisis inicial para cualquier hora dada en los resúmenes de datos (resúmenes de cuadros, figuras y análisis estadístico).

Los datos continuos se resumirán usando estadística descriptiva: número de observaciones (n), media (aritmética), mediana, desviación estándar (DE), mínimos y máximos. Para resumir datos discretos (categóricos) se usarán frecuencias y porcentajes. En los resúmenes de seguridad el denominador para todos los percentiles será el número de participantes expuestos a la cateterización lumbar. Los datos que se registren como faltantes se excluirán de todo el análisis descriptivo y no descriptivo. No habrá imputación de datos.

8.3 Análisis de seguridad

8.3.1 Eventos adversos

Se enlistarán los eventos adversos. Todos los EA reportados se codificarán y clasificarán de acuerdo con el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA). El número y percentil de pacientes o sujetos que experimentan un evento se tabulará por población (EP o sano) para cada clase de órgano y sistema y por término preferido. Los eventos adversos también se tabularán por población según la intensidad y la causalidad.

Los eventos adversos se categorizarán de la siguiente manera:

1. Evento adverso debido a un procedimiento emergente (EADP): se define como un EA que inicia o empeora en severidad durante o después de la inserción del catéter lumbar o venoso (toma de muestra), lo que ocurra primero.
2. Evento adverso no debido a un procedimiento emergente (EANDP): son los EA que ocurren antes de la inserción del catéter lumbar o venoso (toma de muestra) y no empeoran en severidad o relación después de la inserción.

Los AE serios se enlistarán de forma separada.

8.3.2 Exámenes Clínicos de Laboratorio

Para cada paciente o sujeto, se presentarán listados individuales de datos de los resultados de laboratorio. Se incluirán alertas a los valores fuera de los límites de referencia de laboratorio junto con la evaluación del IP.

Las anormalidades de las pruebas de laboratorio que resultaron clínicamente significativas y que el IP consideró como EA se presentarán en los listados de EA.

Los exámenes clínicos de laboratorio (valores observados) se resumirán por población de forma descriptiva y tabulada. Se presentarán los cuadros de desplazamiento para los parámetros de laboratorio seleccionados (química, hematología y coagulación).

8.3.3 Signos vitales

Se presentarán listados de datos de signos vitales (observados y cambios desde la fase inicial) para cada paciente o sujeto. Los resultados de los signos vitales individuales que resultaron clínicamente significativos y que el IP consideró como EA se presentarán en los listados de EA.

Los valores observados así como los cambios desde la fase inicial se resumirán de forma descriptiva y tabulada por población.

8.3.4 Electrocardiograma

Los datos del ECG de 12 derivaciones se enlistarán para cada paciente o sujeto y por tiempo. El IP evaluará las anomalías como clínicamente significativas (CS) o no clínicamente significativas (NCS). Las que se consideren CS se registrarán como EA.

8.3.5 Examen físico y neurológico

Se enlistarán los hallazgos de los exámenes físicos y neurológicos anormales.

8.4 Análisis farmacodinámico

Para cada biomarcador, α-sinucleína y DJ-1, todos los datos de concentración-tiempo recolectados desde la catetarización lumbar para muestras de LCR y todos los datos de concentración-tiempo recolectados desde la cateterización venosa para muestras de suero y sangre completa, se enlistarán por paciente o sujeto y por tiempo. Los listados de los biomarcadores mostrarán las horas de las muestras programadas por el protocolo (hora nominal), la fecha de la muestra, la hora de inicio y de finalización, la hora de congelamiento, cualquier comentario asociado a la muestra, así como las concentraciones para cada tipo de biomarcador (α-sinucleína y DJ-1). Las muestras residuales observadas y recolectadas para las muestras de LCR se enlistarán de forma separada.

Para cada respuesta observada del biomarcador (α-sinucleína y DJ-1), los datos de concentración-tiempo de las muestras de LCR, de suero y de sangre completa se resumirán por grupo (EP o sano) y tiempo. Se usarán cifras para visualizar el comportamiento de cada respuesta del biomarcador en el tiempo. La presentación gráfica de los datos de concentración-tiempo del biomarcador incliuirá cifras de los pacientes o sujetos individuales en el tiempo, así como cifras de la media de la respuesta del biomarcador en el tiempo para cada grupo de paciente o sujeto (EP o sano). Para cada una de las variables de resultados, α-sinucleína y DJ-1, las cifras se emplearán para visualizar la asociación lineal entre las muestras obtenidas del LCR contra las obtenidas de sangre.

Se usará un modelo mixto de medidas repetidas con análisis de varianza (ANOVA) para estimar la información dentro y entre el sujeto para cada variable de resultados (α-sinucleína y DJ-1) obtenida del muestreo de LCR, suero y sangre completa. Se utilizará la respuesta correspondiente obtenida de la muestra de sangre usando el catéter venoso como una covariable predictora.

8.5 Análisis intermedio

No se planea un análisis intermedio formal.

8.6 Determinación del tamaño de la muestra

No se realizaron cálculos formales para el tamaño de la muestra. Se considera que un total de 12 pacientes con EP y seis sujetos sanos son adecuados para lograr los objetivos del estudio.

9. ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y ADMINISTRATIVOS

9.1 Aseguramiento de la calidad de los datos

El patrocinador realizará una visita de iniciación del estudio para verificar las calificaciones del IP, inspeccionar las instalaciones e informar al IP de sus responsabilidades y procedimientos para asegurar la documentación adecuada y correcta.

El IP debe preparar y mantener registros adecuados y exactos de todas las observaciones y otros datos pertinentes al estudio clínico para cada participante en el estudio. La comunicación frecuente entre el centro de investigación y el patrocinador es esencial para asegurar que la seguridad del estudio se monitoriza de forma adecuada. El IP hará, de forma regular, todas las evaluaciones de seguridad apropiadas. El Monitor Médico del patrocinador podría revisar la información de seguridad conforme esté disponible a lo largo del estudio.

Todos los aspectos del estudio se monitorearán de forma cuidadosa con respecto a las BPC y a los POE para cumplir con las regulaciones gubernamentales que aplique. El monitor del estudio será un individuo autorizado y designado por el patrocinador. El monitor del estudio tendrá acceso a todos los registros necesarios para asegurar la integridad de los datos y junto con el IP revisará de forma periódica el progreso del mismo.

9.2 Acceso a documentos o datos fuente

La recolección de datos para este protocolo se conseguirá usando formularios en papel para los datos fuente.

Se usará un sistema de captura electrónica de datos (EDC, por sus siglas en inglés), DataLabs, para recolectarlos. Se llenará un formulario electrónico de reporte de casos (eCRF, por sus siglas en inglés) para cada paciente o sujeto. Es responsabilidad del IP asegurar la exactitud, llenado, legibilidad y los periodos de tiempo de los datos de los

pacientes o sujetos reportados en la fuente. Los documentos fuente de apoyo a los datos del eCRF deben indicar la participación en el estudio y deben documentar las fechas y detalles de los procedimientos, EA y estatus de los pacientes y sujetos. El IP o su representante designado debe completar los documentos fuente y verificarlos según se recolecte la información. Cualquier ingreso pendiente debe completarse inmediatamente después de la evaluación final. Se debe dar una explicación de todos los datos faltantes.

El IP asegurará la exactitud, el llenado, y el periodo de tiempo de los datos que se reporten al patrocinador. Los procesos y procedimientos de recolección de datos se revisarán y validarán para asegurar que estén completos, sean exactos, confiables y consistentes. Se mantendrá un rastro de auditoría completo de todos los cambios en los datos.

El IP o su designado prepararán y mantendrán los documentos designados del estudio (registros médicos, ECG, reporte de EA y medicamentos concomitantes, formularios de recolección de datos sin procesar, etc.) de forma adecuada y exacta para registrar todas las observaciones y datos pertinentes.

El IP autorizará a los representantes del patrocinador, designados contractuales, inspectores autorizados de las entidades regulatorias, y al CIR a tener acceso directo a todos los documentos pertinentes del estudio.

Se usará una verificación electrónica de consistencia para identificar algún error o inconsistencia en los datos. Esta información se entregará a los centros de investigación respectivos por medio de consultas electrónicas.

9.3 Archivo de los documentos del estudio

Según las guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés), los documentos esenciales se deben conservar por un mínimo de 2 años después de la última aprobación de una aplicación de mercadeo en una región ICH y hasta que no

hayan aplicaciones de mercadeo consideradas o pendientes en una región ICH o al menos 2 años hayan pasado desde la descontinuación formal del desarrollo clínico del producto en investigación. Estos documentos deben conservarse por más tiempo si se requiriera por requisitos legales aplicables.

9.4 Buena Práctica Clínica

Los procedimientos dispuestos en este protocolo de investigación clínica se diseñaron para asegurar que el patrocinador y el IP se adhieran a los principios de las guías ICH de BPC y a la Declaración de Helsinki (versión del 2008). El estudio clínico también velará por guardar los requisitos legales de las regulaciones nacionales y locales (según las regulaciones de nuevo producto en investigación [IND, por sus siglas en inglés] de los Estados Unidos [21 CFR 56]).

9.5 Consentimiento informado

Antes de reclutar a cada paciente o sujeto en el estudio clínico, se debe obtener el consentimiento informado por escrito de acuerdo con la regulación y los requisitos legales del país participante. Como parte de este procedimiento, el IP o su designado deben explicar de forma oral y por escrito la naturaleza, duración y el propósito del estudio, de tal forma que el paciente o sujeto esté consciente de los riesgos potenciales, inconveniente o EA que le puedan suceder. Se debe informar al paciente o al sujeto que es libre de suspender su participación en el estudio en cualquier momento. Recibirán toda la información requerida por las regulaciones federales y las guías ICH. El IP o su designado le brindarán al patrocinador una copia del formulario de consentimiento informado aprobado por el CIR antes del inicio del estudio.

El documento de consentimiento informado debe firmarse y fecharse; una copia debe entregarse al paciente o al sujeto, y el IP conservará otra como parte de los registros

clínicos del estudio. El investigador no comenzará ninguna investigación requerida específicamente para el estudio clínico hasta que se haya obtenido el consentimiento informado. También se debe documentar los términos del consentimiento y cuando se obtuvo.

Si se requiere una enmienda al protocolo, entonces se debe revisar el documento de consentimiento informado para que refleje los cambios al protocolo. Si se revisa el documento de consentimiento informado, debe ser revisado y aprobado por el CIR/CEI, y firmado por todos los participantes reclutados de forma posterior en el estudio clínico así como aquellos que ya lo estén.

9.6 Aprobación y enmienda(s) del protocolo

Antes del inicio del estudio clínico, el protocolo de investigación clínica y otros documentos relevantes deben ser aprobados por el CIR, según los requisitos legales locales. El patrocinador debe asegurarse que se ha cumplido con todos los requisitos éticos y legales antes de que se reclute el primer participante en el estudio clínico.

Este protocolo debe seguirse al pie de la letra. Para alterar el protocolo se deben escribir enmiendas que deben ser publicadas por el personal responsable y recibir aprobación del CIR antes de su implementación (según sea apropiado).

Los cambios administrativos podrían realizarse sin necesidad de una enmienda formal, pero también se mencionarán en el reporte de estudio clínico integrado. Todas las enmiendas se distribuirán a todos los recipientes del protocolo de investigación, con instrucciones apropiadas.

9.7 Protección de datos confidenciales

Todos los hallazgos del estudio clínico y los documentos se consideran confidenciales. Los documentos del estudio (protocolos y otros materiales) se guardarán de forma apropiada

para asegurar su confidencialidad. El IP y los miembros de su equipo de investigación (incluyendo al CIR) no deben revelar esta información sin la previa aprobación escrita del patrocinador, excepto la necesaria para obtener el consentimiento informado de los pacientes o sujetos que deseen participar en el estudio o para cumplir con requisitos regulatorios.

Se debe mantener el anonimato de los pacientes o sujetos participantes. A ellos se les identificará en los documentos del estudio por su número de identificación del estudio, iniciales o fecha de nacimiento pero no por su nombre. El IP debe mantener seguros los documentos que identifiquen al paciente o sujeto (por ejemplo, el documento de consentimiento informado firmado).

9.8 Políticas de publicación

Al firmar este protocolo de investigación clínica, el IP está de acuerdo con el uso de los resultados del estudio clínico para los propósitos de registro nacional e internacional, publicación e información para profesionales médicos y farmacéuticos. De ser necesario, se notificará a las autoridades competentes el nombre del investigador, la dirección, sus calidades y el grado de participación.

Un IP no publicará ningún dato (afiche, resumen, artículo, etc.) sin haber consultado de forma previa al patrocinador.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Association Declaration of Helsinki. Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research involving Human Subjects (Declaración de Helsinki de la Asociación Mundial de la Salud). Recomendaciones para guiar a médicos en la investigación biomédica con seres humanos. Adoptada por la 18va Asamblea General de la AMS en Helsinki, Finlandia, junio de 1964, y enmendada por la 29 Asamblea General de la AMS en Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35 Asamblea General de la AMS en Venecia, Italia, octubre de 1983, la 41ra Asamblea General de la AMS en Hong Kong, setiembre de 1989, la 48va Asamblea General de la AMS en Somerset West, República de Suráfrica, octubre de 1996, la 52da Asamblea General de la AMS en Edimburgo, Escocia, octubre del 2000, la 53ra Asamblea General de la AMS en Washington en el 2002 (incluida la nota de aclaración en el párrago 29), la 55 Asamblea General de la AMS en Tokyo en el 2004 (incluida la nota de aclaración en el párrafo 30), y la 59 Asamblea General de la AMS en Seoul, octubre del 2008.
2. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease (Enfermedad de Parkinson). *Lancet* 2009; 373:2055-66.
3. Tokuda T, Salem SA, Allsop D, Mizuno T, et al. Decreased alpha-synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and subjects with Parkinson's disease (Disminución de alfa-sinucleína en el líquido cefalorraquídeo de individuos mayores y sujetos con la enfermedad de Parkinson). *Biochem Biophys Res Commun* 13:349(1): 162-166, 2006.
4. Mollenhauer B, Cullen, V, Kahn I, Krastins B, et al. Direct quantification of CSF alphasynuclein by ELISA and first cross-sectional study in patients with neurodegeneration (Cuantificación directa de la alfasinucleína del LCR por el método

ELISA y primer estudio transversal en pacientes con neurodegeneración). *Exp Neuol* 213(2):315-325, 2008.

5. El-Agnaf OMA, Salem SA, Paleologou KE, Curran MD, Gibson MJ, et al. Detection of oligomeric forms of α-synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease (Detención de formas oligoméricas de la proteína α-sinucleína en plasma humano como un biomarcador potencial para la enfermedad de Parkinson). *FASEB J* 2006;20:419-25.
6. Abou-Sleiman PM, Muqit MM, Wood N. Expanding insights of mitocondrial function in Parkinson's disease (Expandiendo conocimientos de la función mitochondrial en la enfermedad de Parkinson). *Nat Rev Neuro Sci* 2006;7:207-19.
7. Hashimoto M, Rockenstein E, Crews L, Masliah E. Role of protein aggregation in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases (Papel de la agregación proteica en la disfunción mitocondrial y en la neurodegeneración en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson). *Neuromolecular Med* 2003;4:21-36.
8. Waragai M, Wei J, Fujita M, Nakai M, et al. Incresased level of DJ-1 in the cerebrospinal fluids of sporadic Parkinson's disease (Nivel aumentado de DJ-1 en el líquido cefalorraquídeo de enfermedad de Parkinson esporádica). *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 345(3):967- 72.
9. Waragai M, Nakai M, Wei J, Fujita M, et al. Plasma levels of DJ-1 as posible marker of sporadic Parkinson's disease (Niveles plasmáticos de DJ-1 como posibles marcadores de enfermedad de Parkinson esporádica). *Neurosci Lett* 2007;425(1):18-22.

10. Safa-Tisseront V, Thormann F, Malassine P, et al. Effectiveness of epidural blood patch in the management of post-dural puncture headache (Efectividad del parche de sangre epidural en el manejo de los dolores de cabeza después de una punción dural). *Anesthesiology* 2001;95(2):334-9.

11. APÉNDICES

APÉNDICE 11.1 ESCALA UNIFICADA PARA LA EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (UPDRS) incluido el ESTADÍO MODIFICADO DE HOEHN Y YAHR

Informe de investigación

Introducción

El presente trabajo final de graduación para optar por el grado de Magister Profesional en Traducción Inglés – Español consta de la traducción al español del protocolo de investigación clínica titulado *Variability of Parkinson's Disease Biomarker Analytes*[1] y su correspondiente informe de investigación. En el informe se analizará las consideraciones éticas del traductor a cargo de un protocolo de investigación clínica que inviten al lector a repensar el uso de textos paralelos ante la necesidad de resguardar los principios bioéticos de los participantes en los estudios clínicos. Este trabajo surge como resultado de la experiencia de la investigadora quien trabajó once años como monitora de investigación clínica. Parte de las funciones realizadas consistían en revisar las traducciones de los protocolos de los estudios clínicos y sus enmiendas, por lo que es conocedora de primera mano del tipo de problemática que suele presentarse con respecto a la traducción y posterior uso de este tipo de documentos. El estudio se considera de gran beneficio no solo para todos los traductores de textos médicos en general, sino también, para los Comités de Ética de las instituciones a nivel nacional, a cargo de velar por el resguardo de la seguridad de los participantes en los estudios clínicos.

Las guías de la Conferencia Internacional de Armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano [*The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*] de la Buena Práctica Clínica, conocidas como ICH – GCP, sección E6(R1), definen un estudio clínico de la siguiente manera: "A Clinical Trial/Study is any investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of an investigational product(s), and/or to identify any adverse reactions to an investigational product(s),

---

[1] The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research. Parkinson's Progression Markers Initiative. *Variability of Parkinson's Disease Biomarker Analytes*. Nueva York: s.e, 2011. Archivo en PDF.

and/or to study absorption, distribution, metabolism, and excretion of an investigational product(s) with the object of ascertaining its safety and/or efficacy. The terms clinical trial and clinical study are synonymous." (3).

Rodríguez Gómez, en su Manual de Investigación Clínica, ofrece la siguiente definición: "la investigación clínica es la rama de la investigación biomédica que se dedica al estudio de sujetos humanos en quienes se realizan diversas intervenciones diagnósticas o terapéuticas" (2012: 30). Este tipo de intervención, se describe en lo que se conoce como protocolo de investigación clínica. La investigación clínica también es conocida como ensayo clínico, estudio clínico; y el protocolo de investigación clínica también se conoce como protocolo de ensayo clínico o protocolo de estudio clínico, entre otros.

Las guías ICH – GCP también definen lo que es un protocolo: "A document that describes the objective(s), design, methodology, statistical considerations, and organization of a trial. The protocol usually also gives the background and rationale for the trial, but these could be provided in other protocol referenced documents. Throughout the ICH GCP Guideline the term protocol refers to protocol and protocol amendments." Una enmienda la definen como "A written description of a change(s) to or formal clarification of a protocol." (6)

En palabras de Mugüerza (2012: ix), un protocolo de investigación clínica es "el registro pormenorizado por escrito (digamos, el plan maestro) de lo que entraña el ensayo clínico para todos los involucrados en él, y en tal virtud influye de manera decisiva en la calidad del ensayo y en la fiabilidad de sus resultados". Este tipo de documento obligatoriamente incluye las siguientes secciones: 1) sinopsis, 2) la lista del personal que realizará la investigación, 3) los objetivos que se pretenden alcanzar, 4) el diseño del estudio, 5) la población a estudiar, 6) el medicamento que se va a estudiar, 7) las variables y métodos de evaluación, 8) el desarrollo del estudio, 9) los métodos

estadísticos y 10) los aspectos éticos, legales y administrativos. Cada una de estas secciones se divide a su vez en subsecciones que van detallando las acciones para lograr una buena investigación.

El protocolo *Variability of Parkinson's Disease Biomarker Analytes* está disponible para consulta pública en la página web de *The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research* la cual, como su nombre lo indica, apoya investigaciones para tratar el parkinsonismo y, además, forma parte de una iniciativa llamada *The Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI)* que estudia la progresión de la enfermedad de Parkinson con el objetivo de identificar y evaluar biomarcadores en personas con la enfermedad, personas sin la enfermedad y grupos de personas en riesgo de desarrollarla. Se decidió traducir este protocolo[2] ya que, por la naturaleza restrictiva y confidencial de este tipo de documento, los estudios textuales o comparativos sobre aspectos específicos son prácticamente inexistentes. Los contenidos de un protocolo de investigación clínica son altamente confidenciales ya que las compañías o instituciones que los patrocinan, sean públicas o privadas, invierten sumas millonarias para descubrir o descifrar los avances en el estudio de enfermedades nuevas o con poca o ninguna alternativa de cura, con el fin de lograr que los resultados de esos estudios les permitan mejorar el tratamiento de la enfermedad y, con suerte, encontrar su cura. De allí que las compañías farmacéuticas, biotecnológicas y de dispositivos médicos sean sumamente cautelosas en el manejo de la documentación derivada de estos estudios.

Para el campo de la investigación en traductología, contar con un estudio sobre estos documentos permitirá conocer un tipo de texto que rara vez está disponible al público; además, el trabajo se fundamenta en la experiencia profesional y de campo con la que cuenta la investigadora. A diferencia de muchos estudios existentes sobre textos de tipo técnico o especializado, en donde el traductor analiza las decisiones y los errores

---

[2] El permiso respectivo para realizar esta traducción se gestionó en agosto del año 2013 y a la fecha ya se cuenta con la documentación que autoriza el uso de la misma para los propósitos académicos de la presente investigación.

cometidos en la traducción de un texto antes y después de la retroalimentación de un especialista externo, en este caso, será posible documentar el aprendizaje técnico y traductológico de más de diez años en el campo de la investigación clínica en diferentes compañías farmacéuticas por medio de la traducción de un ejemplo auténtico de un documento de tipo confidencial que un traductor rara vez conoce durante su proceso de formación académica.

Antecedentes

De acuerdo con la bibliografía consultada sobre traducción médica, se nota un considerable énfasis en los problemas terminológicos, dejando prácticamente de lado el análisis textual de las implicaciones éticas que conllevan los textos médicos de consentimiento informado y protocolos de investigación clínica.

A nivel nacional, específicamente en la colección de proyectos de graduación del programa de Maestría en Traducción de la Universidad Nacional se han desarrollado once investigaciones sobre traducción médica, una sobre el uso de textos paralelos y una sobre la traducción de un manual de procedimientos. Los trabajos sobre traducción médica cubren gran variedad de temas. Se pueden encontrar ocho traducciones con su respectivo informe de investigación sobre:

a) estrategias de traducción (Alvarado, 2004; González, 2005; y Fernández, 2009);

b) adaptación terminológica, sintáctica o pragmática de textos médicos (Jiménez, 2008; Zamora, 2012 y Hernández; 2013, respectivamente);

c) comparación de diferentes fuentes (Cháves, 2010) y

d) traducción de textos híbridos (Navarro, 2005).

Con respecto a las investigaciones monográficas, se encontraron cuatro, pero tampoco se relacionan con la temática de la presente investigación:

a) El proyecto de Jiménez Fernández (2007) hace referencia a los componentes léxicos presentes en la descripción de las etiquetas alimenticias;

b) El proyecto de Torres Granados (2009) desarrolla el tema de las competencias del traductor de textos técnicos especializados;

c) El proyecto de Castro Benitez (2012) muestra los obstáculos en la elaboración y traducción de resumenes de artículos por publicar en revistas científicas;

d) El proyecto de Alvarado Moya (2004) describe el papel de los textos paralelos como guía estilística, terminológica y fraseológica en la traducción de textos jurídicos.

Por su parte, Chaves Barquero (2013) traduce cuatro capítulos de una guía para usuario de un equipo de espectrometría de absorción atómica y analiza las características textuales de este tipo de documento y problemas de traducción seleccionados. Este trabajo tampoco se relaciona, al menos directamente, con el tema propuesto.

Fuera del ámbito de la Universidad Nacional y Costa Rica, existe un sinnúmero de trabajos de investigación sobre la traducción de textos médicos. Dentro de los revisados, se encuentran los que analizan:

a) terminología (Alcarraz, 1998; Esteban, 2012);

b) aspectos de enseñanza (Martínez 2008; Groenewoud, 2011; Reyes, 2012);

c) dificultades de traducción (Krein, 2003; Sousa, 2010);

d) calidad (Cunha, 2010) y

e) tipologías (Muñoz, 2011; Silva, 2011).

Finalmente, en cuanto a la ética en traducción, se han encontrado trabajos pero enfocados directamente en la interpretación, como es el caso de Baixauli, 2013, y Beltrán, 2013, pero no así sobre la traducción como tal.

Sobre traducción de protocolos de investigación clínica se consultó el "Manual de traducción inglés-español de protocolos de ensayos clínicos" de Mugüerza (2012) que compila consejos y directrices sobre medicina, ortografía, estadística y lingüística para traducir un protocolo de investigación clínica. También, del mismo autor, se siguieron las

recomendaciones del artículo "Traducción de ensayos clínicos: cuestión de protocolo (2010)".

Artículos como los de Álvarez Díaz, Clark y Gómez-Polledo, publicados en la revista Panace@ en el 2008, forman parte del volumen IX dedicado a la traducción de protocolos de investigación clínica. En este número se comenta, desde el punto de vista de diferentes autores, que en el 2006 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios aprobó que se abreviara el proceso de aprobación de un estudio clínico de vacunas, y autorizó que se usara el protocolo en inglés sin su traducción al español. Por otro lado, Bolaños Medina (2012) describe algunas características de los protocolos de investigación clínica y propone que se incluya este género dentro de los cursos universitarios de traducción médica. Los artículos mencionados anteriormente servirán de referencia; sin embargo, tampoco abarcan un análisis como el que se pretende desarrollar en este trabajo.

Esta revisión bibliográfica general muestra que, al menos a nivel nacional, no se ha profundizado aún el tema de la bioética en la traducción de textos médicos, con particular atención en el caso de la traducción de los protocolos de investigación clínica.

Problema de investigación e hipótesis

En el contexto de la experiencia de la investigadora como monitora y revisora de traducciones de protocolos de estudios clínicos se ha podido observar que, pese a que los usuarios del protocolo cuentan con sus traducciones al español, dichas traducciones suelen acompañarse con la versión original del protocolo en inglés. De esta manera se valen de un medio de cotejo para evitar errores de cualquier tipo, pero especialmente aquellos que conllevaran la violación de algún principio bioético de los participantes en el estudio. Esa práctica nos llevó a formular el problema de investigación que dio origen a este proyecto: ¿En qué medida se exponen los principios bioéticos a ser violados al traducir un protocolo de investigación clínica al español, aún cuando se cuenta con la

formación traductológica y la experiencia contextual sobre los protocolos de estudios clínicos?

La hipótesis propuesta para este trabajo es que existen problemas de traducción de tipo léxico y ortotipográfico o de redacción en los protocolos de investigación clínica, que podrían conllevar la violación de principios bioéticos. Ejemplos de este tipo de problemas se describirán con detalle en los Capítulos 2 y 3.

Para resolver la interrogante arriba expuesta, para esta investigación se han planteado los siguientes objetivos:

Objetivo general

Identificar y analizar los aspectos traductológicos en la traducción de un protocolo de investigación clínica sobre la enfermedad de Parkinson que pueden representar un riesgo para los principios bioéticos de los participantes en un estudio clínico.

Objetivos específicos

Los objetivos específicos contemplados para esta investigación son:

1. Identificar, a partir de fenómenos traductológicos observados en la traducción de un protocolo de investigación clínica, problemas de traducción que podrían tener implicaciones bioéticas.

2. Establecer una escala para clasificar los problemas encontrados según su nivel de peligrosidad de violar los principios biéticos de los participantes de los estudios clínicos.

3. Ejemplificar, a partir de la traducción propia y de textos paralelos, los distintos tipos de problemas encontrados.

Estructura del trabajo de investigación

El informe se organiza de la siguiente manera: después de esta *Introducción*, en el *Capítulo 1*, que corresponde al marco teórico, se hace una revisión de los conceptos

de traducción de protocolos de investigación clínica y también se revisarán conceptos en ciencias médicas, de bioética, -específicamente su definición, implicaciones y aplicaciones-, para interrelacionarla con los estudios de traductología. En el *Capítulo 2* se analizan casos específicos de la traducción al español del protocolo *Variability of Parkinson's Disease Biomarker Analytes* para ejemplificar las decisiones traductológicas con implicaciones bioéticas y su grado de peligrosidad. El *Capítulo 3* mostrará ejemplos de problemas de traducción de textos paralelos y sus implicaciones bioéticas. Finalmente, en la *Conclusión* se resumirá la contribución de este proyecto a la traductología.

Capítulo 1

Marco Teórico

En este capítulo se presentan los fundamentos teóricos que sustentan el desarrollo de este proyecto de graduación. Se divide en dos partes: la primera contempla el componente traductológico, mientras que la segunda se ocupa de los aspectos teóricos de la bioética en investigación clínica.

1. Traductología

1.1 Funcionalismo

El funcionalismo es una corriente teórica contemporánea en la traductología, entre cuyos principales exponentes se encuentra la propuesta de Christiane Nord, en los años 90, en dos de sus obras: *Text Analysis in Translation: Theory, Methodology, and Didactic Application of a Model for Translation-Oriented Text Analysis*, de 1991 y en *Translating as a Purposeful Activity: Functionalist Approaches Explained*, de 1997.

Nord propone que se debe hacer un análisis textual antes de traducir un texto fuente. Este análisis servirá para todo tipo de textos y también permitirá entender los tipos de problemas que tiene cada uno, ya sean culturales o lingüísticos. Para llegar a desarrollar su modelo, Nord se basó en conceptos de otros teóricos como Hans J. Vermeer (1978) quien desarrolló la teoría del *skopos* (propósito). Según esta teoría toda traducción está condicionada por la finalidad a la que está dirigida, y la que determina sus características específicas.

El modelo de Nord parte también de una concepción funcional al texto. El texto se considera parte de un acto comunicativo que se da en una situación concreta, y esta situación concreta supone un iniciador del proceso, que puede ser el cliente, un receptor, un productor y un emisor o transmisor del mensaje. El traductor es visto como un mediador entre el texto fuente y meta: "Los traductores permiten que se de la comunicación entre miembros de diferentes comunidades culturales. Cierran el espacio

entre situaciones donde las diferencias en conductas verbales y no verbales, expectativas, conocimiento y perspectivas son tales que no existen suficientes intereses comunes para que el emisor y el receptor se puedan comunicar efectivamente por ellos mismos." (1991: 17, traducción propia).

Nord también toma ideas de Julianne House (1977), quien ve al traductor como un "filtro cultural" que debe leer y entender el texto como si fuera un miembro más de la cultura meta. De esta forma, podrá adaptarlo para que sea entendido.

Nord desarrolla un modelo de traduccón centrado en el traductor, que empieza después de que el iniciador analiza la situación meta y el texto fuente y define la función del texto meta en esa situación específica. Define entonces factores intratextuales y extratextuales.

La visión funcional del texto conlleva poner mayor atención a lo extratextual, es decir, a las características de la situación comunicativa en la que está inmersa la obra. Estos factores se analizan antes de leer el texto fuente al observar la situación en la que el texto se usa. Nord define los siguientes factores extratextuales:

- Emisor: "El emisor de un texto es la persona que lo usa para expresar cierto mensaje a alguien más o para producir cierto efecto, mientras que el productor del texto lo escribe de acuerdo con las instrucciones del emisor, y cumple con las reglas y normas de producción de textos válidas en la respectiva lengua y cultura. " (43, traducción propia).
- Intención del emisor: La intención se puede definir como la función que el emisor trata de que el texto cumpla. También se puede ver como el efecto que el emisor quiere que el recipiente perciba al transmitir el texto. "La intención se define desde el punto de vista del emisor" aunque, "es el recipiente quien <completa> la acción comunicativa al recibir (usar) el texto en cierta función ..." (47, traducción propia).
- Receptor: El receptor es la persona para la que está dirigido el texto. Nord menciona que "cada recipiente del texto meta será diferente del recipiente del texto fuente en al menos un aspecto: él es miembro de otra comunidad lingüística y cultural" (52, traducción propia).

- Canal/medio: "Nos referimos al <medio> como la forma o el vehículo que expresa el texto al lector" (56, traducción propia).
- Lugar y tiempo de la comunicación: "La dimensión de espacio se refiere no sólo al lugar de producción del texto... sino también... a su lugar de recepción... " (60, traducción propia). También menciona que el tiempo y el espacio son categorías básicas de la situación histórica del texto.
- Motivo: Es la razón por la cual se produce un texto. "La dimensión de motivo aplica no solo a la razón por la que un texto ha sido producido sino también a la ocasión por la cual éste ha sido producido" (67, traducción propia).
- Función del texto: "...la noción de función del texto significa la función comunicativa, o la combinación de funciones comunicativas, que un texto llena en su situación concreta de producción o recepción" (70, traducción propia).

Según Nord, existe interdependencia entre los factores extratextuales, o sea, que lo que sabemos sobre uno, puede deducirse de lo que se sabe de los otros.

Como se mencionó anteriormente, Nord propone también factores intratextuales, que son los aspectos propios del texto, y define los siguientes: tema del texto original, realidad extralingüística, presuposiciones, macroestructura, elementos no verbales, léxico, estructura sintáctica y elementos suprasegmentales. Propone que estos factores están condicionados por la situación en la que está inmerso el texto, o sea, por los factores extratextuales. Para los propósitos de esta investigación, se tomaron en cuenta únicamente los factores extratextuales.

Finalmente, Nord define también el concepto de "efecto comunicativo del texto", como la impresión que ambos tipos de factores producen en el receptor.

La teoría del funcionalismo de Nord se usó en esta investigación para introducir el tema de la bioética en los estudios de traducción.

1.2 Bioética

Para definir el concepto de la bioética, es necesario aclarar el de la ética. Desde la antigua Grecia, pensadores como Aristóteles, Sócrates y Platón, hablaban sobre este tema. La palabra "ética" viene del griego *ethos* que significa "disposición moral", "costumbre" o "hábito". En el glosario de "Bioética" de Torres Acosta (2001: 39), se le define como: ... la ciencia que se encarga del estudio de la moral; es la reflexión sistemática sobre normas, principios o valores que guían o deberían guiar la conducta humana, y como tal, se distingue de la moralidad, que es práctica, conducta o comportamiento. Es el estudio racional y sistemático del conjunto de valores morales, constructores del sujeto moral, que obligan a un deber actuar con responsabilidad, siendo dichos valores constructores de conductas justas y armoniosas de convivencia social y de equilibrio ecosistémico.

Dentro de la ética, se puede hablar de una "ética médica", más enfocada en los aspectos relacionados con los pacientes y el personal que los atiende (39); sin embargo, en los años 70 se empieza a usar el término "bioética".

En 1971, el oncólogo holandés Rensselaer Van Potter publica el libro *Bioethics: Bridge to the future*, el cual marca un antes y un después en el ámbito biomédico. Van Potter visualizaba una gran relación entre el mundo de las ciencias de la vida y sus hechos o valores éticos e inclusive llegó a acuñar el término "bioética global" para enfatizar la relación que debería existir entre el mundo animal (incluyendo a los humanos) y vegetal, ya que pensaba en un contexto más biológico de las ciencias naturales en gerenal (1971: 22). Sin embargo, el término fue evolucionando hasta formar parte importante de la investigación clínica en humanos, conocida también como investigación biomédica.

Torres Acosta (2001: 39), define bioética como: ... una materia multidisciplinar que se ocupa de examinar, desde el punto de vista de los valores y los principios éticos,

el impacto del desarrollo y las aplicaciones de las ciencias médicas y biológicas en todos los organismos vivos... Es la ética de todo aquello que tiene que ver con la vida. La bioética concierne esencialmente al ser humano, en relación con sus factores ambientales: naturaleza, cultura, sociedad, y su campo es más vasto y mucho más interdisciplinario que el de la ética médica... es una actividad interdisciplinaria que busca hermanar al ser humano con el mundo y establecer un nexo ético que asegure exitosamente el futuro de ambos. La bioética, al igual que el conocimiento científico y tecnológico se va construyendo socialmente, de acuerdo con las circunstancias políticas, económicas y sociales y lleva la impronta de cada época, de cada cultura y de cada civilización, mostrando así sus procesos evolutivos.

Para lograr la relación ética que menciona esta definición, se han desarrollado diferentes códigos o declaraciones que han establecido con el pasar de los años los principios fundamentales que se deben respetar en cualquier ámbito médico, incluyendo la investigación clínica en humanos, conocida también como investigación biomédica. Los que mencionaremos en este trabajo son tres: El Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki y el Informe de Belmont, ya que de ellos se desprenden los 3 principios bioéticos básicos: autonomía, beneficencia/no maleficencia y justicia, fundamentales para el desarrollo de la investigación.

1.2.1 Código de Núremberg

Este código toma su nombre de la ciudad en la cual se realizó el juicio por crímenes de guerra de médicos nazis durante la Segunda Guerra Mundial. En 1946 en Núremberg, Alemania, muchos de los implicados en haber realizado experimentos, con supuestos fines científicos, con prisioneros de campos de concentración, fueron llevados a juicio ante un Tribunal Internacional integrado por miembros de los países aliados. En 1947, junto con el veredicto se emite el código, que consta de diez preceptos para proteger la integridad del sujeto de investigación, y establecer las condiciones para la

conducta ética de la investigación en seres humanos, destacando el consentimiento informado y voluntario para la investigación.

El consentimiento informado, se convirtió así en la herramienta básica del desarrollo de la bioética moderna, ya que es la forma de respetar la libertad de las personas y su autonomía en la toma de decisiones, sin ser coaccionados por investigadores y pudiendo ser libres de decidir hasta cuándo desean continuar en un estudio clínico.

1.2.2 Declaración de Helsinki

Esta declaración toma su nombre de la ciudad de Helsinki, Finlandia, sede de una de las reuniones de la Asociación Médica Mundial, en 1968. El documento establece los problemas éticos derivados de la investigación biomédica y sus posibles soluciones. Por esta razón, existen varias versiones, para poder analizar los dilemas más actuales que hayan surgido en este campo. Contiene seis normas éticas para orientar a los investigadores. Resalta que el propósito de una investigación médica debe ser el mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos, la comprensión de la etiología y patogénesis de una enfermedad; sin embargo, en todos los casos prevalecerá el interés del sujeto por encima de los intereses científicos. Además, introduce por primera vez el concepto de comité ético-científico como un grupo independiente y evaluador que vele por la seguridad de los sujetos participantes y que garantice los principios éticos de la investigación.

1.2.3 Informe de Belmont

Este informe toma su nombre del *Belmont Center*, en Baltimore, Maryland, lugar donde se reunió *The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical Research* de los Estados Unidos en 1978, y le pone fin a una serie de protestas que reclamaban la protección de los derechos de los participantes en investigaciones de nuevos medicamentos. Estas protestas se debían a que, en 1932, el

Departamento de Salud de los Estados Unidos, solicitó hacer un estudio de sífilis titulado *Tuskegee Study of Untreated Syphilis in the Negro Male*. En el marco de este estudio, a unos 400 hombres negros de Macon Alabama, todos diagnosticados con sífilis, nunca se les informa sobre su enfermedad y no se les da tratamiento, sino que se les sigue el proceso y los síntomas naturales de la enfermedad. Todos los pacientes mueren. Es hasta 1973 que se da a conocer el resultado del estudio y empiezan las protestas.

El aporte del Informe Belmont es que en él se establecen los tres principios fundamentales en la ejecución de ensayos clínicos: autonomía, justicia y beneficencia, ya mencionados.

1.2.4 Principios bioéticos fundamentales

Como hemos visto, la historia se ha encargado de mostrarnos investigaciones que no consideraron a los participantes como personas, con derechos, sino como objetos de estudio. Por esta razón, se han creado numerosos códigos y declaraciones internacionales que nos recuerdan estos principios.

a. Autonomía:

En términos generales, la autonomía es "la capacidad para determinar el curso de acción por uno mismo" (Torres Acosta: 11). Es el derecho que tiene toda persona de tomar sus propias decisiones y que se le respete por ello sin cuestionársele. En la investigación clínica, la protección a este principio se logra por medio de la firma de un consentimiento informado en el cual se le informa al sujeto sobre el estudio clínico, todos sus riesgos, posibles beneficios, y se le solicita su participación voluntaria. Además, a los sujetos con autonomía disminuida, como a los menores de edad, se les da protección adicional mediante el asentimiento informado, además del consentimiento informado de sus padres o encargados legales. Si un menor de edad decide no "asentir", aunque sus padres hayan firmado el consentimiento y den su permiso, prevalece la decisión del menor.

Como menciona Arguedas (2010: 77), la autonomía se convierte en un ejercicio de elección inteligente: El principio ético de autonomía se refiere al respeto por los derechos de cada persona a tomar sus propias decisiones. En el campo de la investigación clínica, el principio de autonomía se concreta con la obtención de un consentimiento informado, comprensivo, competente y voluntario de la persona que va a participar en una investigación. El proceso de consentimiento en investigación clínica, es un ejercicio de elección inteligente que hace la persona basada en información suficiente y comprensible.

b. Beneficencia/no maleficencia:

Según Torres-Acosta (2001: 13), beneficencia es "promover el bienestar o el mejor interés de un individuo, hacer el bien o ayudar a otro", mientras que no-maleficencia es "la obligación de no hacer daño a otros... se relaciona con la máxima *primum non nocere* (ante todo, no hacer daño)".

Este principio consiste en la obligación de no hacer daño a las personas, aún cuando nos lo pidan, y procurar el máximo de los beneficios. En cuanto a la investigación clínica, se logra cumplir este principio si el estudio cuenta con una buena justificación y diseño metodológico en el que se minimicen los posibles riesgos. Los encargados de decidir si un estudio clínico se apega a este principio son los miembros del Comité Ético-Científico independiente quienes revisan el protocolo y todos los documentos pertinentes del estudio antes de que éste se realice, y emiten su aprobación o lo rechazan.

c. Justicia

Como un concepto moral general, la justicia requiere que se dé a la persona lo que es debido. En bioética, la justicia distributiva es especialmente importante, en las decisiones sobre la justa distribución de los recursos del cuidado de la salud (Torres-Acosta: 53).

En investigación clínica, este principio se cumpliría al seleccionar de forma aleatoria a todos los participantes del estudio. De esta manera habrá, una distribución equitativa de los riesgos y beneficios de la investigación.

1.2.5 Principios bioéticos en Costa Rica

En nuestro país tenemos en vigencia la ley número 9234, Ley Reguladora de Investigación Biomédica, que legisla en cuanto a este tema. Algunos de los puntos clave de esta ley que aplican para este trabajo de investigación son:

- Autonomía: "Capacidad de las personas para tomar decisiones sin influencia de otras personas o presiones externas" (2014: 2).

- Protección del ser humano: "La vida, la salud, el interés, el bienestar y la dignidad de los participantes en una investigación en salud, en la que participen seres humanos, prevalecerán sobre el interés de la ciencia, de los intereses económicos o comerciales. Toda investigación en salud en la que participen seres humanos debe responder a un enfoque de derechos humanos." (2014: 5).

- Principios de la investigación biomédica: "Toda investigación en materia de salud en la que participen seres humanos deberá regirse por los principios de respeto a la dignidad de las personas, beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia distributiva. Además de lo anterior, el Comité Ético-Científico (CEC) respectivo deberá asegurarse de que cumple los requisitos de valor social y científico, validez científica, selección no discriminatoria y equitativa de las poblaciones participantes, razón riesgo-beneficio favorable, evaluación independiente, consentimiento informado y respeto por los participantes. Toda investigación científica debe responder a un enfoque de derechos humanos como marco de referencia." (2014: 5).

- Define su contenido mínimo, contenido adicional, proceso de aprobación, calidad de la información y su uso en poblaciones especiales.

- Describe la integración del comité, funciones y obligaciones.

- Establece medidas cautelares, infracciones del investigador o patrocinador, infracciones del CEC, impugnaciones, procedimiento sancionatorio, hechos punibles, inhabilitación, dádivas y coacción, etc.

Los principios y conceptos de la bioética aquí presentados se usarán en esta investigación para analizar la traducción de un protocolo de investigación clínica y determinar los grados de peligrosidad en que los problemas de traducción podrían afectar los principios bioéticos de los participantes en los estudios clínicos.

Capítulo 2

Grados de peligrosidad de violación de principios bioéticos en la traducción al español del protocolo *Variability of Parkinson's Disease Biomarker Analytes*

El objetivo de este capítulo es analizar y ejemplificar, a partir de la traducción al español del protocolo *Variability of Parkinson's Disease Biomarker Analytes*, problemas de traducción que tendrían implicaciones bioéticas, así como, hacer algunas recomendaciones para prevenirlos.

Como se mencionó en la introducción de esta investigación, un protocolo de investigación clínica es un documento técnico, sumamente extenso, y dirigido a investigadores, generalmente médicos especialistas en el área terapéutica que se desea estudiar. En este caso específico, el autor del protocolo sería uno de los médicos de la Fundación Michael J. Fox. Aunque se menciona al investigador principal, generalmente los investigadores no son los autores de los protocolos de investigación clínica, sino que ellos son quienes los llevan a cabo. Los autores o emisores de los protocolos son parte de lo que se llama el Equipo Clínico, que es un grupo de profesionales que trabajan para el patrocinador del estudio, y que incluyen médicos, farmacólogos, bioestadistas, etc., encargados de contestar preguntas de carácter médico de los investigadores, o de recomendar soluciones a problemas que se presenten en la realización del estudio. Además, se encargan de redactar el consentimiento informado, diseñar el protocolo y los CRFs (*Case Report Forms*) u otros documentos necesarios en el estudio, planear los análisis de los datos una vez que el estudio haya concluido y su publicación final en el *Clinical Study Report*. (ICH: 21). Generalmente, no son autores médicos profesionales y pueden escribir en otro idioma (inglés) diferente al materno (Montalt: 22). Es frecuente que se dividan las secciones del protocolo y cada miembro del equipo clínico, según su área de especialización, se dedique a redactar una.

Esta traducción va dirigida a los médicos investigadores de la enfermedad de Parkinson que participarán en este estudio clínico. También va dirigida a la compañía de

investigación por contrato Parexel (*Clinical Research Organization*) cuyo personal se encargará de realizar diferentes funciones, como por ejemplo, enfermería y asistencia de pacientes. Otros receptores son los microbiólogos o técnicos de laboratorio, quienes tomarán las muestras de sangre y de líquido cefalorraquídeo, así como el personal del laboratorio del banco de muestras, encargado de procesarlas y guardarlas para análisis futuros. Otros dos receptores son los monitores del estudio, profesionales en medicina o farmacia, contratados por el patrocinador para supervisar la realización del estudio en el centro de investigación y el personal de los Comités de Ética, encargados de aprobar el estudio y de velar por la seguridad de los participantes mientras dure el estudio.

Dado que los protocolos son escritos por el patrocinador, este protocolo fue escrito en Nueva York, Estados Unidos en julio del 2011. La traducción, se hizo pensada para que el estudio clínico se pueda realizar en Costa Rica, por lo que los receptores serían costarricenses.

Tal como se ha explicado en la Introducción, uno de los objetivos de este estudio es determinar el nivel de peligrosidad que representan, desde la perspectiva bioética, ciertas decisiones traductológicas observadas en los textos analizados. Para este fin, se elaboró la siguiente escala:

- Peligrosidad grado 0: Existe un problema de traducción, pero no viola ninguno de los principios bioéticos de los participantes en el estudio clínico.

- Peligrosidad grado 1: Existe un problema de traducción que podría violar alguno de los principios bioéticos de los participantes en el estudio clínico.

- Peligrosidad grado 2: Existe un problema de traducción que viola alguno de los principios bioéticos de los participantes en el estudio clínico.

Los ejemplos que se analizarán ilustran los diferentes grados de la escala y se dividirán también en problemas léxicos y problemas ortotipográficos o de redacción.

En palabras de Marin (2009: 130), el léxico en lingüística general, "es el conjunto de las unidades de una lengua, mientras que el vocabulario es el uso particular que cada hablante hace de ese léxico." También define "término" en lexicología y en lexicografía como "palabra especializada que se usa en alguna disciplina o en alguna profesión" (2009: 242). Entonces, para este trabajo definiremos un problema léxico como un "problema en el uso particular de las unidades de la lengua en el campo de la investigación clínica y que no están relacionados necesariamente con problemas terminológicos".

El diccionario de la Real Academia Española define ortotipografía como el "conjunto de usos y convenciones particulares por las que se rige en cada lengua la escritura mediante signos tipográficos" (2014: s.p.). Entonces, para este trabajo definiremos un problema ortotipográfico como aquel "problema que afecta el uso y las convenciones particulares por las que se rigen los protocolos de investigación clínica."

Para ejemplificar de una mejor forma los problemas encontrados, se usarán las siguientes convenciones:

- **Negrita:** Una palabra o frase en negrita corresponde a la palabra o frase que presenta el problema.

- **~~Negrita y tachado~~:** Una palabra o frase en negrita y tachada significa que fue omitida en la posible traducción.

Por otro lado, la posible traducción es el texto probable de contener el problema, mientras que el texto meta se refiere a la traducción recomendada.

A continuación se mostrarán los ejemplos.

1. Ejemplos con Peligrosidad Grado 0

Como se indicó anteriormente, ninguno de estos ejemplos viola los principios bioéticos de autonomía, beneficencia/no maleficencia o justicia de los participantes en un estudio clínico; sin embargo, el traductor debe prestarles atención.

1.1 Problemas léxicos:

Ejemplo 1.

Texto fuente	Clinical **Study** Protocolo
Posible traducción	Protocolo **~~Estudio~~** Clínico
Texto meta	Protocolo de **Estudio** Clínico

Este ejemplo se clasifica como un problema léxico porque un "protocolo clínico" no es lo mismo que un "protocolo de estudio clínico". Un protocolo clínico es "un conjunto de recomendaciones sobre los procedimientos diagnósticos a utilizar ante todo enfermo con determinado cuadro clínico, o sobre la actitud terapéutica más adecuada ante un diagnóstico clínico o un problema de salud" (Rodríguez y Ortún: 309); mientras que, como ya hemos indicado, un protocolo de un estudio clínico es el plan de acción que debe seguir el equipo profesional (investigador principal, subinvestigador, coordinadores) que participa en un estudio clínico (Toscano:19); es el documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo (Durán-Quintana: 53). Si un traductor no está al tanto de estos dos conceptos, puede llegar a cambiarle el sentido al documento; sin embargo, los investigadores se darán cuenta fácilmente y esto no acarreará implicaciones bioéticas para los participantes del estudio.

Ejemplo 2.

Texto fuente	**Subjects** with lower spinal malformations, local infection, or other abnormalities that would exclude Lumbar Puncture
Posible traducción	**Pacientes** con malformaciones espinales en la parte baja, infección local u otras anormalidades que restrinjan la punción lumbar.
Texto meta	**Sujetos** con malformaciones espinales en la parte baja, infección local u otras anormalidades que restrinjan la punción lumbar.

En el ejemplo 2, el problema lo presenta la palabra "subjects". Debido al diseño de este protocolo y a los objetivos que se quieren lograr, existe una clara diferencia entre un sujeto y un paciente. De hecho, la sección 4 de "Población del estudio", define criterios de inclusión y exclusión específicos para pacientes (sección 4.2.1) y criterios de inclusión y exclusión para sujetos sanos (sección 4.2.2). El sujeto, en este caso, es la persona que participa en el estudio pero que no tiene la enfermedad de Parkinson, actúa como un control o testigo. El paciente, como su nombre lo indica, es la persona que sufre o padece dicha enfermedad. Un traductor que no esté al tanto de esta diferencia para este estudio clínico puede llegar a usar estos términos como sinónimos. Si esto llegara a suceder, no habría violación de un principio bioético (a menos que haya procedimientos diferentes para cada uno); sin embargo, lo ideal es que se use el término correcto según el caso.

Dependiendo del diseño del estudio, y de la fase de desarrollo en la que se encuentre el medicamento o la intervención estudiada, esa diferencia no se da y se puede usar el término "sujeto", "paciente" o "participante" de forma indistinta. La definición de "participante" de la Ley Reguladora de Investigación Biomédica de Costa Rica ejemplifica esta situación: "Individuo que participa en un proyecto de investigación biomédica, ya sea como receptor directo de una intervención, como control, o como

elemento de la observación. El individuo puede ser una persona sana que voluntariamente participa en la investigación, o una persona con una condición no relacionada con la investigación en proceso que participa voluntariamente, o una persona, generalmente un paciente, cuya condición es relevante para el uso del producto estudiado o para respuesta a las preguntas que están siendo investigadas" (2014: 7).

1.2 Problemas ortotipográficos:

Ejemplo 3.

Texto fuente	An adverse event or suspected adverse reaction is considered **"serious"** if, in the view of either the investigator or sponsor, it results in any of the following outcomes...
Posible traducción	Se considera que un evento adverso o una reacción adversa sospechosa es **seria** si, a criterio del investigador o del patrocinador, resulta en...
Texto meta	Se considera que un evento adverso o una reacción adversa sospechosa es **"seria"** si, a criterio del investigador o del patrocinador, resulta en...

Los protocolos de investigación clínica tienen características ortotipográficas propias que difieren inclusive de las de otros textos técnicos.

En general, en un texto técnico, "la principal función de las comillas es servir como marca de "distanciamiento". Su origen es justamente ese: indicar que lo entrecomillado son palabras de otra persona, no propias. También indica que una palabra se emplea de una forma que el autor no comparte, o simplemente que no se es riguroso, es decir, que no se ha encontrado otra palabra mejor y que al tiempo se entienda." (Bezos-López: 32). Otra función es el indicar un sentido figurado. En este ejemplo, la función de las comillas es la de poner énfasis a la gravedad de una reacción

adversa. Sin embargo, que un traductor decida usar las comillas en esta palabra o no, no implicará ningún problema bioético para los participantes en el estudio, ya que la comprensión del término está asegurada por la definición ofrecida en el texto.

Esto mismo sucede en el ejemplo 4 con el subrayado que se usa para resaltar, focalizar o llamar la atención del lector sobre un término, un concepto o una idea (Muiños: 270). Si no se subraya la frase, no se produce ningún problema bioético a los participantes.

Ejemplo 4.

Texto fuente	Dechallenge is when a drug or procedure suspected of causing an AE is discontinued. If the symptoms of the AE disappear partially or completely, within a reasonable time from drug or procedure discontinuation, this is termed a **positive dechallenge**.
Posible traducción	El *dechallenge* es cuando se discontinúa un medicamento o procedimiento sospechoso de causar un EA. Si los eventos del EA desaparecen parcial o completamente, dentro de un tiempo razonable a la discontinuación del procedimiento o el medicamento, se llama ***dechallenge* positivo.**
Texto meta	El *dechallenge* es cuando se discontinúa un medicamento o procedimiento sospechoso de causar un EA. Si los eventos del EA desaparecen parcial o completamente, dentro de un tiempo razonable a la discontinuación del procedimiento o el medicamento, se llama ***dechallenge* positivo.**

2. Ejemplos con Peligrosidad Grado 1

En todos los ejemplos que se incluyen en esta sección, existe un problema de traducción que podría violar alguno de los principios bioéticos de los participantes en el estudio clínico.

2.1 Problemas léxicos:

Ejemplo 5.

Texto fuente	Patients/subjects will be contacted by telephone approximately 7 days after the procedure **(+/- two days)** to monitor for any procedural related events.
Posible traducción	Se contactará por teléfono a los pacientes y sujetos aproximadamente 7 días después de los procedimientos **(más o menos en dos días)** para monitorear cualquier evento relacionado con éstos.
Texto meta	Se contactará por teléfono a los pacientes y sujetos aproximadamente 7 días después de los procedimientos **(+/- dos días)** para monitorear cualquier evento relacionado con éstos.

La expresión "+/- two days", significa que existe una ventana de tiempo de dos días para realizar un procedimiento específico. No se está refiriendo de una manera informal a la expresión "más o menos dos días", sino que indica que la llamada telefónica que se realizará a los pacientes y sujetos se puede hacer 2 días antes o 2 días después de "los 7 días después de los procedimientos"; o sea, en un lapso de 5 a 9 días. Los receptores de la traducción están familiarizados con esta forma de indicar el tiempo y lo usan tal como aparece en el texto fuente. Por esa razón se prefirió mantenerlo así en el texto meta en lugar de usar otras expresiones como "entre 5 y 9 días". El hecho de usar la frase "más o menos en dos días" como una posible traducción, conllevaría la violación

del principio bioético de autonomía. Este principio se respeta mediante la firma de un consentimiento informado donde se indican todos los procedimientos que se realizarán a los participantes del estudio y el momento en el que se realizarán. Si un traductor usa la frase "más o menos en dos días", el investigador entendería que puede realizar la llamada en un lapso de dos días y no se llamaría al participante en el momento establecido por el protocolo, sino en otro momento que no fue el indicado en el consentimiento informado que él firmó.

El ejemplo 6, con la expresión "Day 10 ± 2" es otra forma que se usa para expresar una ventana de tiempo, en este caso, entre el día 8 y el 12, y también presentaría la problemática traductológica y bioética descrita anteriormente.

Ejemplo 6.

Texto fuente	Patients/subjects will be contacted by telephone approximately 7 days after the procedure **(Day 10 ± 2)** to monitor for any procedural related events.
Posible traducción	Se contactará por teléfono a los pacientes y sujetos aproximadamente 7 días después de los procedimientos **(más o menos en dos días del día 10)** para monitorear cualquier evento relacionado con éstos.
Texto meta	Se contactará por teléfono a los pacientes y sujetos aproximadamente 7 días después de los procedimientos **(día 10 ± 2)** para monitorear cualquier evento relacionado con éstos.

2.2 Problemas ortotipográficos:

En los protocolos de investigación clínica podemos encontrar muchas frases o párrafos que se repiten a lo largo de las diferentes secciones del documento, no sólo para enfatizar la importancia de éstos, sino porque, al igual que otros textos técnicos-

científicos, tienen una estructura no lineal; el lector puede ir saltando de una sección a otra sin problema y tomar como punto de partida cualquier sitio del texto (Bezo-López: 123). Esto es sumamente peligroso a la hora de traducir un protocolo, ya que nos vemos tentados a usar el "copy-paste" y puede suceder que haya diferencias muy sutiles entre párrafos. Tal es el caso que menciona Mugüerza, (2012: 27):

> "Hace algunos años, en una empresa de traducciones de Madrid se traducían muchísimos protocolos de ensayos clínicos. En la relación de requisitos que debían cumplirse para considerar que un acontecimiento adverso era grave se citaba la necesidad de que el paciente hubiera estado ingresado al menos tres noches en un hospital, cuando en el original decía 'una sola noche'. Aquel error apareció en decenas de protocolos..."

Los ejemplos 7 y 8 que a continuación se detallan, muestran como se puede dar la inclusión o la omisión de información que no está en el texto fuente. Desde el punto de vista bioético, se puede llegar a tener una peligrosidad grado 1 o inclusive grado 2, dependiendo de qué es lo que se omite o incluye.

Ejemplo 7.

Texto fuente	Subjects participating in regular strenuous exercise (e.g., greater than 5 hours per week of running, swimming, weightlifting or any other similar physical activity, including that undertaken in the course of a subject's employment) within 72 hours of CSF and blood sample collection.
Posible traducción	Se prohíbe realizar ejercicio extenuante de forma regular (por ejemplo, correr, nadar, levantar pesas o alguna actividad física similar durante más de 5 horas por semana, incluyendo las realizadas como parte de su trabajo) 72 horas antes de tomar la muestra de sangre y LCR. **La restricción de actividad durante**

	los días de cateterización lumbar (día 1) se realizará de acuerdo con los procedimientos estándar de operación del centro de investigación.
Texto meta	Sujetos que realizan ejercicio extenuante de forma regular (por ejemplo, correr, nadar, levantar pesas o alguna actividad física similar durante más de 5 horas por semana, incluyendo las realizadas como parte de su trabajo) 72 horas antes de tomar la muestra de sangre y LCR.

El párrafo tomado como "posible traducción" para el ejemplo 7 se repite cinco veces en todo el documento original, sin embargo, una de éstas es diferente y es la ejemplificada como "texto fuente". Si un traductor usa el "copy-paste", para todas las veces en que aparece este párrafo en el documento, podría estar agregando la frase (en negrita) "La restricción de actividad durante los días de cateterización lumbar (día 1) se realizará de acuerdo con los procedimientos estándar de operación del centro de investigación" a un criterio de exclusión.

Con respecto al ejemplo 8, el párrafo que ejemplifica la posible traducción se repite seis veces en el documento, sin embargo, en una, el texto es diferente (texto fuente) y se le estaría agregando la frase en negrita "Se pueden tomar suplementos dietéticos que no formen parte de un estudio clínico; por ejemplo, coenzima Q10" en la sección de "Medicamentos concomitantes". En el contexto, se está prohibiendo el uso de ciertos productos (un producto en investigación), pero al agregar la frase que no forma parte del texto fuente, se autoriza a usar otros (suplementos dietéticos).

Ejemplo 8.

Texto fuente	Treatment with an investigational drug within 30 days or 5 half-lives (whichever is longer) prior to CSF and blood collection is also prohibited.
Posible traducción	Uso de productos o dispositivos en investigación 30 días o 5 *vidas medias*[1] (lo que sea mayor) antes de la toma de sangre y LCR. **Se pueden tomar suplementos dietéticos que no formen parte de un estudio clínico; por ejemplo, coenzima Q10.**
Texto meta	También se prohíbe el tratamiento con un medicamento en investigación 30 días o 5 *vidas medias*[1] (lo que sea mayor) antes de la toma de sangre y LCR.

[1] Término técnico usado en farmacocinética.

Desde el punto de vista bioético, ambos ejemplos se clasifican como de peligrosidad 1 porque podrían afectar el principio de justicia que vela porque haya equidad en cuanto a los riesgos y beneficios para los participantes. También podrían afectar el principio de autonomía, ya que en este caso afecta tanto si se realiza un procedimiento que no estaba descrito en el protocolo como si no se realiza algún procedimiento que sí estaba descrito. En ambos casos, los derechos del paciente o sujeto se verían alterados.

3. Ejemplos con Peligrosidad Grado 2

Todos los ejemplos que se incluyen en esta sección presentan problemas de traducción que violan alguno de los principios bioéticos de los participantes en el estudio clínico.

3.1 Problemas léxicos:

Ejemplo 9.

Texto fuente	Exclusion Criteria: 8. **Positive** test for pregnancy (female subjects) at screening or Day 0
Posible traducción	Criterios de exclusión: 8. Examen **negativo** de embarazo (sujetos femeninos) en el tamizaje o día 0
Texto meta	Criterios de exclusión: 8. Examen **positivo** de embarazo (sujetos femeninos) en el tamizaje o día 0

En la fase de interpretación del protocolo, el traductor puede concluir que una mujer debe tener un examen negativo de embarazo para entrar en el estudio y podría creer que es un error del texto fuente que indique "positivo". Sin embargo, la sección en la que se encuentra esta oración es la de los criterios de exclusión. Como su nombre lo indica, los criterios de exclusión, describen criterios o características que ningún participante debe tener. El hecho de que se traduzca en esta sección la prueba de embarazo como negativa, permitiría que una participante embarazada pudiera incluirse en el estudio, y se violaría así el principio de justicia y el de beneficencia/no maleficencia. El de justicia se vería afectado porque se está admitiendo a una participante que no cumple los criterios de selección, y el de beneficiencia/no maleficencia porque la condición en la que esta participante entra, la pone en desventaja (y riesgo) con respecto a los demás participantes ya que puede producir daño a su salud o a la del feto.

Ejemplo 10.

Texto fuente	The PI or an authorized delegate is responsible for **faxing** the requested information to the Sponsor within 24 hours of the Sponsor's request.
Posible traducción	El IP o un delegado autorizado es responsable de enviar por **correo electrónico** la información requerida al patrocinador en un lapso de 24 horas de la solicitud del patrocinador.
Texto meta	El IP o un delegado autorizado es responsable de **faxear** la información requerida al patrocinador en un lapso de 24 horas de la solicitud del patrocinador.

En el ejemplo 10, el problema lo presenta la palabra "faxing". El traductor podría pensar que en pleno siglo XXI ya no se usan las máquinas de fax, y podría decidir usar como término equivalente el "correo electrónico". Sin embargo, en los estudios clínicos se siguen usando faxes como forma segura de intercambiar información confidencial de los participantes. Países como Estados Unidos y la Unión Europea cuentan con leyes de protección de datos que establecen que todo intercambio de información personal de salud, familiar, financiera, etc., se debe hacer por medios seguros. En Estados Unidos, lugar dónde se redactó este protocolo, existe *The Health Insurance Portability and Accountability Act*, conocida como HIPAA, que es la que regula la información médica y aplica para todas las instituciones sanitarias, farmacias, médicos o personal sanitario que tenga acceso a información médica. Esta ley incluye *The Standards for Privacy of Individual Identifiable Health Information*, conocida como *HIPAA Privacy Rule*, y dentro de ésta se encuentra una sección específica para investigación clínica.

En Costa Rica, se cuenta con la recién aprobada Ley Reguladora de la Investigación Biomédica No. 9234, publicada en La Gaceta No. 79 del 25 de abril del 2014, la cual en el Capítulo IV: Derechos y obligaciones de los participantes, en el Artículo 25 indica lo siguiente (10):

"Queda prohibida la utilización de datos relativos a la salud de las personas con fines distintos de aquellos para los que se prestó el consentimiento.

Las personas participantes en una investigación tendrán derecho a que se guarde confidencialidad sobre su identidad, información personal y su salud, así como sobre los tratamientos o los resultados de los análisis o procedimientos a los que fueran sometidos y demás datos personales, salvo cuando la ley exija lo contrario.

Las personas o entidades que tengan acceso a datos confidenciales de los participantes deberán adoptar todas las medidas necesarias para asegurar que no se afectará la privacidad, la confidencialidad, la integridad y la dignidad de los participantes. Con este fin, cualquier persona que en el ejercicio de sus funciones, en una investigación donde participen seres humanos, tenga acceso a datos personales o documentos confidenciales relacionados con la investigación, quedará sometida al deber de confidencialidad."

Para usar un correo electrónico sin riesgo, el intercambio de información debería hacerse mediante encriptación de los datos, pero generalmente los investigadores no cuentan con esta tecnología, por lo que les resulta más fácil tener un fax en un área restringida para uso exclusivo del estudio clínico.

En la traducción, el cambio de "fax" a "correo electrónico" produciría la violación del principio de autonomía ya que el intercambio de datos personales de los participantes no se realizaría por un medio seguro. El principio de autonomía se cumple mediante la firma de un consentimiento informado. Dentro del consentimiento informado, existe una sección sobre la protección de los datos personales y su confidencialidad. Al firmar el consentimiento informado, el participante adquiere el derecho de que su información

médica y personal se proteja. Esto también se ve reflejado en el protocolo del estudio, en la sección *9.7 Confidentiality Data Protection*.

3.1 Problemas ortotipográficos:

En general, los problemas que eventualmente se presentan son errores tipográficos o de digitación que sí afectan la bioética aunque no son de naturaleza traductológica. A continuación los ejemplos:

Ejemplo 11.

Texto fuente	Serum and whole blood samples for α-synuclein and DJ-1 analysis will be collected at **0** (within 30 minutes of catheterization), **1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24 and 26** hours.
Posible traducción	Las muestras de suero y de sangre completa para análisis de α-sinucleína y DJ-1 se tomarán a las 0 (en menos de 30 minutos de la cateterización), 1, 2, **3**, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24 y 26 horas.
Otra posible traducción	Las muestras de suero y de sangre completa para análisis de α-sinucleína y DJ-1 se tomarán a las 0 (en menos de 30 minutos de la cateterización), 1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, ~~**24**~~ y 26 horas.
Texto meta	Las muestras de suero y de sangre completa para análisis de α-sinucleína y DJ-1 se tomarán a las **0** (en menos de 30 minutos de la cateterización), **1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24 y 26** horas.

En este caso en la primera traducción se digitó un "3" de más (en negrita) y en la segunda posible traducción se eliminó un "24" (en negrita y tachado). Esto significaría que al participante se le tomaría una muestra más (la de las 3 horas) o no se le tomaría la de 24 horas. Cualquiera de estas dos opciones, conllevaría la violación del principio bioético de autonomía que como se ha mencionado en ejemplos anteriores, se respeta mediante la firma de un consentimiento informado y se ve afectado tanto si se realiza un

procedimiento que no estaba descrito en el protocolo como si no se realiza algún procedimiento que sí estaba descrito.

Ejemplo 12.

Texto fuente:

Evaluation	Screening Visit	0	1	2	3
Physical and neurological examination	X	X			X
Vital signs	X	X	X[b]	X	X
12-Lead ECG	X				

Posible traducción:

Evaluación	Visita de tamizaje	0	1	2	3
Examen físico y neurológico	X	X			X
Signos vitales	X	X	X[b]	X	X
ECG de 12 derivaciones	X				

Otra posible traducción:

Evaluación	Visita de tamizaje	0	1	2	3
Examen físico y neurológico	X	X			X
Signos vitales	X	X	X[b]	X	X
ECG de 12 derivaciones	X	X			

Texto meta:

Evaluación	Visita de tamizaje	0	1	2	3
Examen físico y neurológico	X	X			X
Signos vitales	X	X	X[b]	X	X
ECG de 12 derivaciones	X				

De forma semejante se afectaría el principio de autonomía para el ejemplo 12 en el que una posible traducción incluye un procedimiento al eliminar una "X" (negrita y tachada) en la visita 3 para el examen físico y neurológico, o con la realización de un ECG en la visita 0 debido a la inclusión de una "X" (negrita) en esa casilla. Este tipo de problemas se pueden encontrar cuando un patrocinador decide hacer un cambio al protocolo mediante una enmienda, ya sea por una razón de seguridad o para realizar alguna otra evaluación. Como ya se cuenta con el protocolo inicial traducido, ese es el que se toma como base para incluir los cambios de la enmienda, y puede darse la omisión o inclusión de algún aspecto.

Para todos estos casos, sean de naturaleza traductológica o no, la edición juega un papel muy importante, y el traductor debería velar por realizar una revisión exhaustiva una vez que haya terminado su traducción. Como indica Mugüerza (2012: 27):

> "En todos estos años que llevamos revisando protocolos, que en algunos casos estaban traducidos por auténticas eminencias del mundo de la traducción médica, nunca se ha dado el caso de que no hubiera errores o erratas, aunque fuera en número muy limitado. La traducción de protocolos de ensayos clínicos es particularmente exigente, y el plazo para llevarla a cabo rara vez es suficiente para obrar como exige el sentido común del traductor de protocolos profesional: dejar descansar el texto traducido y volver a él con otros ojos al cabo de unos días."

En conclusión, hemos visto como ciertas decisiones traductológicas pueden afectar en diferente grado los derechos de los participantes de un estudio clínico y como

existen convenciones específicas para este tipo de género textual. Es importante para el traductor familiarizarse con los conceptos de ética médica o bioética y con las características tipológicas de este texto para evitar así cualquier problema que pueda poner en peligro la salud de los participantes.

Capítulo 3

Grados de peligrosidad de violación de principios bioéticos en la traducción al español de textos paralelos

El objetivo de este capítulo es ejemplificar mediante la traducción al español de textos paralelos, problemas de traducción que tendrían implicaciones bioéticas, así como, las recomendaciones para prevenirlos.

Los textos paralelos y sus traducciones fueron compartidos por profesionales en investigación clínica que han trabajado para diferentes patrocinadores. Las traducciones fueron hechas tanto por traductores locales como por traductores extranjeros, en su mayoría de México y Argentina. Cuando varios países latinoamericanos van a participar en un mismo estudio (estudio multicéntrico), se traduce el protocolo en un país y esa traducción se comparte con el resto de países de Latinoamérica. Generalmente, el traductor no cuenta con experiencia en investigación clínica y esa es la razón por la que todas las traducciones se revisan antes de enviarlas a los centros de investigación y a los comités de ética. Aún así, se pueden encontrar algunos problemas, por lo que aunque se cuente con la traducción, los patrocinadores recomiendan que la referencia sea siempre el protocolo original.

Al igual que en el capítulo anterior, los problemas se clasificarán según su grado de peligrosidad en grado 0, 1 y 2, y se dividirán en problemas léxicos o ortotipográficos y también se usarán las convenciones usadas anteriormente:

- **Negrita:** Una palabra o frase en negrita corresponde a la palabra o frase que presenta el problema.
- ~~**Negrita y tachado**~~: Una palabra o frase en negrita y tachada significa que fue omitida en la posible traducción.

La posible traducción es el texto tal y como se encontró con el problema, mientras que el texto meta se refiere a la traducción recomendada.

1. Ejemplos con Peligrosidad Grado 0

Como se definió en el Capítulo 2, ninguno de estos ejemplos viola los principios bioéticos de autonomía, beneficencia/no maleficencia o justicia de los participantes en un estudio clínico; sin embargo, el traductor debe prestarles atención.

1.1 Problemas léxicos:

Ejemplo 1.

Texto fuente	Women of Child Bearing Potential - Women between **menarche** and menopause who have not been permanently or surgically sterilized and are capable of procreation.
Traducción	Mujeres con potencial para quedar embarazadas - Mujeres entre la **monarquía** y la menopausia, que no hayan sido esterilizadas permanente o quirúrgicamente y que sean capaces de procrear.
Traducción recomendada	Mujeres con potencial para quedar embarazadas - Mujeres entre la **menarquia**[1] y la menopausia, que no hayan sido esterilizadas permanente o quirúrgicamente y que sean capaces de procrear.

[1] Menarquía: término técnico para nombrar al primer periodo menstrual usualmente en la pubertad.

Este ejemplo forma parte de una definición descrita en los criterios de inclusión de un protocolo de diabetes. Se clasifica como un problema léxico porque se da el cambio de una palabra técnica por una palabra de uso común cuyo significado no es el mismo. Los investigadores al leerlo se darán cuenta fácilmente del término por el cual se quiso traducir y esto no acarreará implicaciones bioéticas para los participantes del estudio.

Ejemplo 2.

Texto fuente	Investigational product will only be delivered to the centre when the required **regulatory approval** has been obtained. Ethics Committee approval may also be required, depending on local regulations.
Traducción	El producto de investigación se entregará al centro únicamente cuando se haya obtenido el **registro sanitario**. Según las regulaciones locales, puede requerirse también la aprobación de un comité de ética.
Traducción recomendada	El producto de investigación se entregará al centro únicamente cuando se haya obtenido la **aprobación regulatoria**. Según las regulaciones locales, puede requerirse también la aprobación de un comité de ética.

El ejemplo 2 forma parte de la sección de contabilidad del medicamento de un protocolo de diabetes. Se clasifica como un problema léxico ya que se trata de la selección de palabras (frases). Una aprobación regulatoria es el documento emitido por el Ministerio de Salud en el que consta que el protocolo ha sido revisado y aprobado y en el que se autoriza la importación del medicamento al país mediante un permiso especial. Es prohibido comercializar medicamentos que se utilicen para investigación clínica. Un registro sanitario es la aprobación del Ministerio de Salud Pública para que un medicamento se pueda comercializar en el país. El uso de los medicamentos en investigación es diferente al de los medicamentos para comercialización y no cuentan con un registro sanitario. Si un traductor no está al tanto de esta diferencia, puede llegar a cambiarle el sentido a la frase; sin embargo, esto no acarreará implicaciones bioéticas para los participantes del estudio.

1.2 Problemas ortotipográficos:

Ejemplo 3.

Texto fuente	The study is expected to start in **Q1** 2010 and to end by **Q1** 2012.
Traducción	Se espera que el estudio inicie en **Q1** 2010 y que finalize en **Q1** 2012.
Traducción recomendada	Se espera que el estudio inicie en el **primer trimestre** del 2010 y que **finalice** en el **primer trimestre** del 2012.

El ejemplo 3 pertenece a la sección del cronograma del estudio de un protocolo de diabetes y muestra que el traductor del texto decidió mantener la abreviatura usada en inglés para referirse a "trimestre". Además, salta a la vista un error ortográfico. Esta decisión traductológica y la mala ortografía, no implicarán ningún problema bioético para los participantes en el estudio; sin embargo, por claridad, la recomendación es usar la expresión conocida en el ámbito local y revisar las traducciones bien antes de enviarlas a los clientes.

Ejemplo 4.

Texto fuente	At least 133 subjects per treatment group will provide a **90%** power to detect a difference of 0.4%, with a standard deviation (SD) of 1.0%, between the two treatment groups.
Traducción	Por lo menos 133 sujetos por grupo de tratamiento brindarán un poder del **905** para detectar una diferencia de 0,4%, con una desviación estándar (DS) del 1,0%, entre los dos grupos de tratamiento.
Traducción	Por lo menos 133 sujetos por grupo de tratamiento brindarán un

recomendada	poder del **90%** para detectar una diferencia de 0,4%, con una desviación estándar (DS) del 1,0%, entre los dos grupos de tratamiento.

El ejemplo 4 es parte de la sección de métodos estadísticos de un protocolo de diabetes. Este ejemplo muestra un posible error de digitación que no es de naturaleza traductológica y no afecta los derechos bioéticos de los participantes del estudio; sin embargo, sirve para ilustrar lo importante de una revisión exhaustiva de la traducción. Si este error se hubiera presentado en alguna otra sección del protocolo, por ejemplo, en la sección que habla de la cantidad de sangre que debe extraerse de un paciente o sujeto, se clasificaría sin ninguna duda como de grado 2 de peligrosidad, porque violaría el principio de autonomía y beneficencia/no maleficencia, inclusive podría poner en peligro la salud del participante.

2. Ejemplos con Peligrosidad Grado 1

En todos los ejemplos que se incluyen en esta sección, existe un problema de traducción que podría violar alguno de los principios bioéticos de los participantes en el estudio clínico.

2.1 Problemas léxicos:

Ejemplo 5.

Texto fuente	**ECHO** should be performed once the patient has been in the supine position for at least 5 minutes in each case.
Traducción	El **ECG** debe realizarse una vez que el paciente haya estado en posición supina por lo menos durante 5 minutos en cada caso.
Traducción recomendada	El **ECO** debe realizarse una vez que el paciente haya estado en posición supina por lo menos durante 5 minutos en cada caso.

Este ejemplo pertenece a la sección de procedimientos del estudio de un protocolo de hipertensión arterial. En la traducción se confundió el término "ecocardiograma" con el término "electrocardiograma". Ambos términos se refieren a procedimientos diagnósticos que evalúan daños o trastornos en el funcionamiento del corazón, pero de diferente forma. El electrocardiograma registra la actividad eléctrica del corazón mientras que el ecocardiograma emplea ondas sonoras para crear una imagen en movimiento del corazón, para evaluar así sus válvulas y cámaras. La razón de clasificarlo como de peligrosidad 1 y no 2 es porque en muchos protocolos de hipertensión arterial o de cardiopatías se realizan tanto electrocardiogramas como ecocardiogramas como procedimientos diagnósticos y de seguimiento. Se podría dar la violación del principio de autonomía, que se respeta mediante la firma del consentimiento informado, donde se indican todos los procedimientos que se realizarán a los participantes del estudio y el momento en el cual se realizarán. Si un traductor usa el término "ECG" en lugar de "ECO", el investigador se daría cuenta por su práctica clínica que se está refiriendo a un ECO ya que generalmente se hace primero el ECG y después el ECO.

En el siguiente ejemplo (6), la expresión "<2+" aparece en la sección de análisis de orina de un protocolo de diabetes. Esta es una forma ambigua del texto fuente para referirse a los resultados de exámenes de orina realizados por microscopio. El examen de la tira reactiva (*dipstick*) consiste en usar una tira especial que contiene diferentes químicos, los cuales cambian de color al contacto con las sustancias de la orina que se desean analizar, tales como sangre, glucosa, proteínas, etc. (Medline Plus: s.p.). De forma estándar en cualquier marca que se use, si la tira cambia de color en la parte que evalúa hematuria, significa que la orina presenta más de 2 cruces (++) de sangre y se debe analizar la muestra por el método microscópico. Este método consiste en poner una muestra de la misma orina analizada por la tira reactiva, en un porta objetos y

montarla en el microscopio para cuantificar los glóbulos rojos presentes en la muestra mediante el uso de cruces (+, ++, +++, ++++, +++++).

El problema que se observa en la traducción ("menor 2 veces") se clasifica como de peligrosidad grado 1 porque el profesional encargado de hacer el análisis de orina, generalmente un laboratorista o una enfermera, tiene la experiencia en realizar este tipo de análisis y aunque le suene rara la indicación, entendería que se está refiriendo a las cruces de la tira reactiva. En este caso, el principio que se violaría sería el de justicia ya que se podría incluir a un paciente que no necesariamente calificaría.

Ejemplo 6.

Texto fuente	Dipstick haematuria must be **<2+** before randomization.
Traducción	La hematuria detectada por tira reactiva debe ser **menor 2 veces** antes de la asignación al azar.
Traducción recomendada	La hematuria detectada por tira reactiva debe ser **menor a 2 cruces (+ +)** antes de la asignación al azar.

2.2 Problemas ortotipográficos:

Tal y como se describió en el Capítulo 2, el ejemplo que a continuación se detalla, muestra la inclusión u omisión de información que no está en el texto fuente debido a la repetición de párrafos o a indicaciones que aplican para ciertos países. Desde el punto de vista bioético, se puede llegar a tener una peligrosidad grado 1 o inclusive grado 2, dependiendo de qué es lo que se omite o incluye.

Ejemplo 7.

Texto fuente	In all countries *except* for Japan the following paragraph is applicable: Patients will be randomized strictly sequentially to the lowest available randomization code at the centre, as patients are eligible for randomization. In Japan the following paragraph is applicable: At Visit 1 the investigator(s) will fill in the "Patient Enrolment Form" after confirmation of the patient's eligibility and send the form to the Centralised Registration/Allocation Centre by fax. If the patient is eligible, the Centralised Registration/Allocation Centre will register the patient, and send the "Enrolment Confirmation Form" to the investigator(s) and the Sponsor. At Visit 3 the investigator(s) will confirm the eligibility of the patient registered, and if the patient is eligible, send the "Randomization Completion Notification" to the Centralised Registration / Allocation Centre by fax. If the patient is eligible, the Centralised Registration / Allocation Centre will randomize the patient and send by fax the "Randomization Confirmation Form" that includes randomization code and drug number to the investigator(s) and the Sponsor.
Traducción	En todos los países *excepto* en Japón, el siguiente párrafo es el que aplica: Los pacientes serán randomizados de forma estrictamente secuencial al código de randomización más bajo disponible en el centro, según los pacientes sean elegibles para la randomización.

	<u>En Japón el siguiente párrafo es el que aplica:</u> ~~**En la Visita 1 el/los investigadores llenarán el "Formulario de Randomización del Paciente" después de confirmar la elegibilidad del paciente y de enviar por fax el formulario al Centro de Registro / Asignación. Si el paciente es elegible, el Centro de Registro / Asignación registrará al paciente y enviará por fax al/los investigadores y al patrocinador el "Formulario de Confirmación de Randomización".**~~[1] En la Visita 3 el/los investigadores confirmarán la elegibilidad del paciente registrado, y si el paciente es elegible enviarán por fax la "Notificación de Finalización de la Randomización" al Centro de Registro / Asignación. Si el paciente es elegible, el Centro de Registro / Asignación randomizará al paciente y enviará por fax al/los investigadores y al patrocinador el "Formulario de Confirmación de Randomización" que incluye el código de randomización y el número de medicamento.
Traducción recomendada	<u>En todos los países *excepto* en Japón, el siguiente párrafo es el que aplica:</u> Los pacientes serán **asignados al azar** de forma estrictamente secuencial al código de **aleatorización** más bajo disponible en el centro, según la elegibilidad de los pacientes. <u>En Japón el siguiente párrafo es el que aplica:</u> **En la visita 1 el (los) investigador(es) llenarán el "Formulario de aleatorización del paciente" después de confirmar su**

	elegibilidad y de faxear el formulario al Centro de registro/asignación. Si el paciente es elegible, el Centro de registro/asignación lo registrará y faxeará el "Formulario de confirmación de aleatorización" al (los) investigador (es) y al patrocinador. En la visita 3 el (los) investigador(es) confirmarán la elegibilidad del paciente registrado, y si éste es elegible, faxearán la "Notificación de finalización de la **aleatorización**" al Centro de registro/asignación. Si el paciente es elegible, el Centro lo **asignará al azar** y faxeará el "Formulario de confirmación de **aleatorización**" el (los) investigador (es) y al patrocinador. Este formulario incluye el código de **asignación** y el número de medicamento.

[1] Se usó la función de tachado para ilustrar el párrafo omitido.

El ejemplo 7 forma parte de la sección de procedimientos de aleatorización de un protocolo de asma. Como se puede notar, en un mismo documento del texto fuente se incluían párrafos que aplicaban a diferentes países, como por ejemplo, Japón. El ejemplo muestra que en la traducción al español se omitió el párrafo que describía los procedimientos a seguir en ese país. A pesar de que los receptores de esta traducción no son japoneses, sino latinoamericanos, la omisión se considera de peligrosidad 1 por el hecho de haber podido confundir a los investigadores al pensar que el siguiente párrafo al omitido es el que aplica para Japón y afectar el principio de justicia que vela por ofrecer las mismas posibilidades de selección de los participantes.

Por otro lado, tal como lo indica Mugüerza (2010: 17), se recomienda usar la palabra "aleatorizado" o "asignación al azar" en lugar de "randomizado" o "randomización":

> "¿Randomizado o aleatorizado?
>
> Pobre de ti si el cliente quiere *randomizado*, porque te verás obligado a escribir esa palabra hasta la saciedad con gran perjuicio para tu entendimiento y tu voluntad. Usa *aleatorizado* para el adjetivo del título. En el resto del documento, mejor *asignado aleatoriamente* o *asignado al azar*."

3. Ejemplos con Peligrosidad Grado 2

Los ejemplos que se incluyen en esta sección presentan problemas de traducción que violan alguno de los principios bioéticos de los participantes en el estudio clínico.

3.1 Problemas léxicos:

Ejemplo 8.

Texto fuente	The first dose of maintenance medication is to be taken at the clinic at Visit 3, after lung function test and after the randomization. Patients should inhale the maintenance medication twice **daily** for 12 months.
Traducción	La primera dosis de la terapia de mantenimiento será tomada en el centro médico en la Visita 3, después de la prueba de función pulmonar y posterior a la randomización. Los pacientes deberán inhalar la terapia de mantenimiento dos veces por **semana** durante 12 meses.
Traducción recomendada	La primera dosis de la terapia de mantenimiento se tomará en el centro médico en la visita 3, después de la prueba de función pulmonar y posterior a la asignación aleatoria. Los pacientes deberán inhalar la terapia de mantenimiento dos veces **al día** durante 12 meses.

El ejemplo 8 pertenece a la sección de "Terapia de mantenimiento" de un estudio de asma. El cambiar "día" por "semana" violaría el principio de autonomía y el de beneficencia/no maleficencia. El de autonomía se vería afectado porque el paciente estaría usando un medicamento de forma diferente a la indicada en el consentimiento informado que firmó al ingresar al estudio. El principio de beneficencia/no maleficencia se violaría porque usar menos un medicamento podría poner en riesgo la salud del paciente. Por estas razones se clasificó con peligrosidad grado 2.

3.2 Problemas de redacción:

El siguiente ejemplo (9) forma parte de la sección de "Procedimientos del estudio" de un protocolo de depresión. El ejemplo no presenta problemas traductológicos; sin embargo, el traductor decidió ordenar alfabéticamente los procedimientos y este hecho, aunque parezca sin importancia, afecta los derechos bioéticos de los participantes. Hay razones de fondo para poner ciertos procedimientos de primero, otros en el medio y otros al final. Por ejemplo, las exploraciones físicas (signos vitales, toma de medidas, examen físico, etc.) casi siempre se hacen al inicio para poder evaluar en qué condición llegó el participante a la visita. Los exámenes de laboratorio, generalmente, se realizan después de haber realizado las exploraciones físicas para evitar que los participantes tengan que permanecer más tiempo en ayunas (en caso de que el ayuno fuera necesario para alguno de los exámenes). Además, se aprovecha para que todas las muestras que se deben tomar queden lo más cerca posible unas de otras para evitar sacarle sangre a un paciente para un tipo de examen, dejar que el paciente se vaya a que le realicen otros procedimientos y después volver a tomarle otra muestra de sangre para otro examen. La idea es evitar cualquier incomodidad adicional para el participante. En el caso de las escalas, cuyos acrónimos son usados en inglés por psiquiatras y psicólogos, se dejan de último las CGI-S y GCI-I, ya que cuantifican de forma total el estado clínico de los pacientes psiquiátricos tomando en cuenta los resultados de las otras escalas. Al alterar

ese orden, los principios que se violan serían los de autonomía y justicia. El principio de autonomía se viola porque al paciente se le estarían realizando procedimientos en un orden diferente al indicado en el consentimiento informado que firmó al ingresar al estudio, y el de justicia porque dependiendo de los procedimientos que se hagan primero o después podría alterar la distribución de los riesgos de cada intervención.

Ejemplo 9.

Texto fuente	The following assessments will be performed at follow-up visits: - Vital signs, height and weight - 12-lead ECG - Laboratory assessments, including clinical chemistry and hematology, thyroid function test - Blood lithium concentration - HAM-D scale - MADRS scale - YMRS scale - HAM-A assessment - CGI-S and CGI-I - Adverse events
Traducción paralela	Se realizarán las siguientes mediciones en las visitas de seguimiento: - **Acontecimientos adversos** - **CGI-S y CGI-I** - **Concentración de litio en sangre** - **ECG de 12-derivaciones** - Escala de HAM-D

	- Escala de MADRS - Escala YMRS - Evaluación HAM-A - **Evaluaciones de laboratorio incluyendo química clínica y hematología, pruebas de función tiroidea.** - **Signos vitales, peso y talla**
Traducción recomendada	En las visitas de seguimiento se realizarán las siguientes mediciones: - **Signos vitales, peso y talla** - **ECG de 12-derivaciones** - **Evaluaciones de laboratorio incluyendo química clínica y hematología, pruebas de función tiroidea.** - **Concentración de litio en sangre** - Escala de HAM-D[1] - Escala de MADRS[2] - Escala YMRS[3] - Evaluación HAM-A[4] - **CGI-S[5] y CGI-I[6]** - **Acontecimientos Adversos**

[1] HAM-D (*Hamilton Rating Scale for Depression*). Escala usada para evaluar los síntomas depresivos de un paciente.

[2] MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*): Escala usada para cuantificar el grado de depresión de un paciente.

[3] YMRS (*Young Mania Rating Scale*): Escala usada para evaluar los síntomas maniacos de un paciente.

[4] HAM-A (*Hamilton Rating Scale for Anxiety*): Escala usada para evaluar los síntomas de ansiedad de un paciente.

[5] CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity*): Escala usada para evaluar el estado clínico de un paciente.

[6] CGI-I (*Clinical Global Impression – Improvement*): Escala usada para evaluar cómo mejora el estado clínico de un paciente.

En conclusión, al igual que en el capítulo anterior, las decisiones traductológicas pueden afectar en diferente grado la seguridad y los derechos de los participantes de un estudio clínico. Este capítulo muestra que los problemas de traducción de este tipo de género textual no están limitados a los traductores novatos por lo que sería importante incluir el estudio de las características de este tipo de texto en la formación universitaria de los traductores.

Conclusiones

Este trabajo de investigación surgió ante el hecho de que los usuarios de los protocolos de investigación clínica, a pesar de que cuentan con las traducciones al español de este documento, usan también la versión original en inglés. Lo hacen como medio de cotejo para evitar errores de cualquier tipo, pero especialemente aquellos que puedan violar algún principio bioético de los participantes en el estudio clínico.

Esta investigación planteó como problema la posible violación de principios bioéticos a la hora de traducir protocolos de estudios clínicos al español, aún cuando se cuenta con formación traductológica. De esta problemática se planteó la hipótesis, la cual se cumplió, de que existen problemas de traducción de tipo traductológico y de edición en los protocolos de investigación clínica, que podrían conllevar la violación de principios bioéticos. Con el fin de validar esta hipótesis se definió un objetivo general y tres específicos que sirvieron para evaluarla.

Como objetivo general se propuso identificar y analizar los aspectos traductológicos en la traducción de un protocolo de investigación clínica sobre la enfermedad de Parkinson que pueden representar un riesgo para los principios bioéticos de los participantes en un estudio clínico. Este objetivo se logró cumplir a través de los objetivos específicos: se identificó en la traducción de un protocolo de investigación clínica, problemas de traducción que podrían tener implicaciones bioéticas. Se estableció una escala de peligrosidad para representar desde la perspectiva bioética, ciertas decisiones traductológicas definiendo:

- Peligrosidad grado 0: Existe un problema de traducción, pero no viola ninguno de los principios bioéticos de los participantes en el estudio clínico.

- Peligrosidad grado 1: Existe un problema de traducción que podría violar alguno de los principios bioéticos de los participantes en el estudio clínico.

- Peligrosidad grado 2: Existe un problema de traducción que viola alguno de los principios bioéticos de los participantes en el estudio clínico.

También se logró ejemplificar a partir de textos paralelos, los distintos tipos de problemas encontrados.

Ante todo esto, se puede concluir que sí existen decisiones traductológicas que afectan en diferente grado los derechos de los participantes en un estudio clínico y que existen convenciones específicas para este tipo de género textual. Los problemas descritos no se limitan a traductores novatos, sino a cualquier traductor que se enfrente por primera vez a un texto como este. Inclusive, en todo el proceso investigativo, se logró mejorar la traducción personal del protocolo. Cabe aclarar, que esta investigación no es de orden terminológico por lo que los términos reflejados en la traducción son los comúnmente usados en este campo por los profesionales en investigación clínica en Costa Rica y pueden variar con los encontrados en otras traducciones de textos paralelos.

La ética en traducción se ha estudiado ampliamente en cuanto al campo de la interpretación, sin embargo, a nivel de la traducción en general, se ha dejado un poco de lado. De ahí el aporte de este trabajo el cual busca llamar la atención del tema de la bioética en la traducción. Hasta ahora se sigue deliberando sobre la fidelidad o no de una traducción y no se ha tomado en cuenta el tema de la bioética que ha cobrado tanta importancia en los últimos años. Por esto, se invita a reflexionar a los traductores a que conozcan del tema para que sus decisiones traductológicas no afecten principios inviolables de seguridad para los participantes en un estudio clínico.

Las dificultades que se presentaron a la hora de realizar este trabajo de investigación fueron dos. Primero, por el carácter confidencial de estos textos, no fue

fácil obtenerlo ya que algunos contienen información privilegiada sobre medicamentos o procedimientos en investigación. Sin embargo, en este caso, al ser un protocolo de una organización sin fines de lucro, sí se contó con el permiso escrito para traducirlo. Por otro lado, hubo cierto celo a la hora de solicitar textos paralelos, ya que no es agradable compartir un texto que puede tener algún tipo de problema o error para realizar el análisis. Este es otro aporte de nuestro trabajo, ya que se buscaron formas creativas de obtener esta información.

Este trabajo sirve también para inspirar futuros proyectos de investigación. Entre éstos se puede mencionar investigaciones del mismo texto pero sobre otros elementos interesantes para el traductor, por ejemplo, en terminología o género textual ya que todo el análisis que se realizó se basó en el tema bioético. También se recomienda realizar investigaciones sobre otros textos en los que la bioética también es importante, como por ejemplo en la traducción de consentimientos informados o cuestionarios de pacientes. Sería importante también una descripción de las características de estos tipos de textos.

Por otro lado, también resultaría interesante analizar si la bioética está presente en otro tipo de textos como los legales u otros.

Bibliografía

Achío-Tacsan, Mayra. "El desarrollo de los comités de ética de investigación en Costa Rica y su entorno nacional e internacional". *Revista Reflexiones*. 2008. En línea. 13 de setiembre del 2013.

Aguilar, Enrique y Juri Carlos. "Alfasinucleinopatías y Tauopatías: Una aproximación a la clasificación de las enfermedades neurodegenerativas". *Cuadernos de Neurología. Pontificia Universidad Católica de Chile*. 2007. En línea. 18 de setiembre del 2013.

Alcaraz Ariza, María Ángeles. "Anglicismos en el lenguaje de las ciencias de la salud". Tesis Doctoral. Universidad de Alicante, 1998.

Alvarado Moya, Isabel. "Guía para la traducción de Contratos de Arrendamiento". Tesis. Universidad Nacional, 2004.

Alvarado Villalobos, Judith. "Evolución y significado de las campañas modernas de salud pública de CEA Winslow." Tesis. Universidad Nacional, 2004.

Álvarez-Díaz, Jorge Alberto. "Aspectos éticos de la traducción de los protocolos de ensayos clínicos". *Panace@*. 2008. En línea. 13 de setiembre del 2013.

Arguedas Arguedas, Olga. "Elementos básicos de bioética en investigación". *Acta Médica Costarricense*. 2010. Impreso.

Armijo, JA. *Farmacología Clínica: objetivos y metodología*. Farmacología Humana de Flórez. Masson. Impreso.

Baixauli Olmos, Lluís. "La interpretació als Serveis Públics des d'una perspectiva etica". Tesis Doctoral. Universidad Jaume I, 2012.

Balliu, C. "El peligro de la terminología en la traducción médica". *Revista cTPcba*. 2008. En línea. 18 de setiembre del 2013.

Beltran Aniento, Gemma. "El papel y la ética de los intérpretes en situaciones de conflicto". Tesis. Universidad de Valladolid, 2013.

Beteta, Edmundo. "Neuropatología de las demencias". *Revista de Neuro-Psiquiatría*. 2004. En línea. 18 de setiembre del 2013.

Bezos-López, Javier. *Tipografía y notaciones científicas*. Asturias: Ediciones Trea, S. L, 2010. Impreso.

Bolaños-Medina, Alicia. "The key role of the translation of clinical trial protocols in the university training of medical translators". *The Journal of Specialised Translation*. 2012. En línea. 18 de setiembre del 2013.

Bustos-Monteiro, Daniel. "Evolución de la bioética en Costa Rica: una historia reciente". *BIOETHIKOS*. 2007. En línea. 13 de setiembre del 2013.

Castro Benítez, Adriana. "Oportunidades de mejora para la traducción de resúmenes de artículos de revistas científico-médicas costarricenses: El caso de la Revista Médica de la Universidad de Costa Rica". Tesis. Universidad Nacional, 2012.

Castro Coleman, Sandra. "Annual book of ASTM standards petroleum products, lubricants, and fossil fuels." Tesis. Universidad Nacional, 2003.

Chaves Araya, Anabelle. "Legionella and the Prevention of Legionellosis. Fuente física versus electrónica en la toma de decisiones del traductor." Tesis. Universidad Nacional, 2010.

Chaves Barquero, Ana Lucía. "Atomic Spectrometry: AAnalyst 800 Atomic Absorption Spectrometer User's Guide Influencia del lector meta en el proceso traductológico de textos técnicos". Tesis. Universidad Nacional, 2013.

Clark, ML. "A río revuelto..." o la traducción del protocolo de un ensayo clínico y sus meandros. *Panace@*. 2008. En línea. 13 de setiembre del 2013.

Cunha Velho, Joana Filipa G. da. "Tradução de um capítulo do livro Paediatrics at a Glance e reflexão crítica". Tesis. Universidad de Aveiro, 2010.

Durán-Quintana, J.A. "Investigación en Terapéutica clínica: Ensayos clínicos con medicamentos". Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla. S.f. En línea. 14 de octubre del 2013.

Elizondo, Emilia María. "El lenguaje figurado en los textos científicos y técnicos: una reflexión sobre teoría de la traducción y algunas propuestas prácticas". Tesis. Universidad Nacional, 2002.

Esteban Arrea, Carolina. "La eponimia en el lenguaje científico: Razones de su existencia y principales problemas que plantea." Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca, 2012.

Estrada-Bellmann, I. y otros. "Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Parkinson". *Avances en Ciencias Clínicas*. s. f. En línea. 18 de setiembre del 2013.

Fernández, Félix y Emilio Ortega Arjonilla. *Traducción e interpretación en el ámbito biosanitario*. Granada: Comares, 1998. Impreso.

Fernández Machado, Sofía. "Los cambios de relación de los elementos extratextuales e intratextuales de un documento de índole técnico-científico con base en el texto traducido del Manual para el Proceso de la Auditoría de Calidad de Datos de Inmunización, Organización Mundial de la Salud". Tesis. Universidad Nacional, 2009.

Fischbach, Henry. *Translation and Medicine*. Amsterdam: J. Benjamins, 1998. Impreso. Fundéu BBVA. Reflexiones sobre el oficio de traductor. En línea. 14 de octubre del 2013.

García Yebra, Valentín. *Teoría y práctica de la traducción*. Madrid: Gredos, 1984. Dos tomos. Impreso.

González Quirós, Ana María. "Epidemiología de León Gordis". Tesis. Universidad Nacional, 2005.

Gómez-Ayala, Adela Emilia. "Enfermedad de Parkinson: Abordaje terapéutico y farmacológico". *Farmacoterapia*. 2007. En línea. 18 de setiembre del 2013.

Gómez-Polledo, P. Traducir al español los protocolos de ensayos clínicos o no traducirlos: ¿Qué dice la legislación española? *Panace@*. 2008. En línea. 13 de setiembre del 2013.

Groenewoud, Inge. "La traducción médica: Análisis de textos no especializados con el fin de formular directrices para el traductor principiante". Tesis. Universidad de Utrecht, 2011.

Hernández Murillo, Heizel Viviana. "Consideraciones pragmáticas en la traducción de los elementos supraoracionales en el contexto de cuatro artículos médicos especializados del Gastrointestinal Endoscopy Journal". Tesis. Universidad Nacional, 2013.

Hurtado, Amparo. *Traducción y traductología*. Madrid: Cátedra, 2001. Impreso.

ICH Expert Working Group. "Guideline for Good Clinical Practice." International Conference on Harmonization. S.e., 1996. En línea. 27 de setiembre del 2013.

Jiménez Fernández, Mónica. "Traducción de las etiquetas alimentarias: frente a la globalización". Tesis. Universidad Nacional, 2007.

Jiménez Valverde, Noelia. "Adaptación en la traducción de textos especializados dirigidos a lectores no expertos. Odontogeriatría: Envejecimiento y salud oral de Athena S. Papas." Tesis. Universidad Nacional, 2008.

Krein-Kühle, Monika. "Equivalence in Scientific and Technical Translation: A Text-in-Context-based Study". Tesis Doctoral. Universidad de Salford, 2003.

Künzli, Alexander. "The Ethical Dimension of Translation Revision. An Empirical Study". *The Journal of Specialized Translation*. 2007. En línea. 18 de setiembre del 2013.

La Gaceta: Diario Oficial. "Ley No. 9234 Ley Reguladora de Investigación Biomédica."Imprenta Nacional, 2014. Archivo en pdf.

Larumbe, R. y otros. "Aspectos clínicos y demográficos de la enfermedad de Parkinson". *Anales Sis San Navarra*. 1999. En línea. 18 de setiembre del 2013.

Lazcano-Ponce, E. y otros. *Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación*. Salud Pública de México. 2004. Impreso.

López Rodríguez, Clara Inés. "Tipología textual y cohesión en la traducción biomédica inglés – español: un estudio de corpus". Tesis Doctoral. Universidad de Granada, 2000.

Marin, Marta. "Conceptos clave: Gramática, lingüística y literatura". Aique Grupo Editor S.A., 2009. Impreso.

Marsh, Malcolm. "Algunas consideraciones sobre la traducción médica". *Aproximaciones a la traducción*. S. f. En línea. 9 de setiembre del 2013.

Martínez López, Ana Belén. "La traducción editorial de manuales especializados dentro del ámbito biosanitario: Aplicaciones a la enseñanza y a la práctica profesional de la traducción médica del inglés al español". Tesis Doctoral. Universidad de Granada, 2008.

Montalt, Vincent y María González Davies. *Medical Translation Step by Step: Learning by Drafting*. Manchester: St. Jerome Publishing, 2007. Impreso.

Morales-González, J.A. y otros. *Principios de ética, bioética y conocimiento del hombre*. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Impreso.

Mossop, Brian. *Revising and Editing for Translators*. Manchester: St. Jerome, 2001. Impreso.

Mugüerza-Pecker, P.A. "Traducción de ensayos clínicos: cuestión de protocolo". *Panace@*. 2010. En línea. 13 de setiembre del 2013.

----------. *Manual de traducción inglés-español de protocolos de ensayos clínicos*. Cuadernos de la Fundación Dr. Antonio Esteve N° 23. 2012. Impreso.

Muiños, René. Producción y edición de textos didácticos. San José: Editorial Universidad Estatal a Distancia, 1999. Impreso.

Muñoz Torres, Carlos Arturo. "Análisis contrastivo y traductológico de textos médicos (inglés-español): El género caso clínico". Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, 2011.

Navarro, Fernando A. "Glosario bilingüe de ensayos clínicos". *Laboratorio del lenguaje*. 2010. En línea. 18 de setiembre del 2013.

Navarro Rodríguez, Cindy. "La duplicidad de interlocutores y el texto híbrido en: Social skills training for Schizophrenia de Bellack, Allan, Kim Mueser, Susan Ginderich y Julie Agestra." Tesis. Universidad Nacional, 2005.

Nord, Christiane. *Text Analysis in Translation*. Amsterdam: Rodopi, 1991. Impreso.

----------. *Translating as a Purposeful Activity: Functionalist Approaches Explained*. Manchester: St. Jerome Publishing, 1997. Impreso.

Parrao-Díaz, T. y otros. "Evaluación del deterioro cognitivo en una población de pacientes con enfermedad de Parkinson mediante el test minimental Parkinson". *Rev Neurol*. 2005. En línea. 18 de setiembre del 2013.

Perlman, David. "Ethics in Clinical Research: A History of Human Subject Protections and Practical Implementation of Ethical Standards". *SoCRA-SOURCE*. 2004. En línea. 18 de setiembre del 2013.

Potter, Van Rensselaer. *Bioethics, Bridge to the Future*. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall, Inc., 1971. Impreso.

Pym, Anthony. *Translation and Text Transfer*. Tarragona: Intercultural Studies Group, 2010. Impreso.

Real Academia Española. "Diccionario de la lengua española". © Real Academia Española, 2014. En línea. 06 de junio del 2014.

Reyes Albarrán, Martín. "Traducción y medicina: Aspectos epistemológicos e interdisciplinares para la formación de traductores especializados en ciencias de la salud." Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca, 2012.

Rodriguez-Artalejo, F. y V. Ortún-Rubio. "Los protocolos clínicos". *Medicina Clínica*. 1999. En línea. 28 de noviembre del 2013.

Rodriguez-Gómez, G. *Manual de Investigación Clínica*. Editorial ICIC,1999. Impreso.

Ros-Sevilla, Fernando. "Comité de Investigación Clínica (CEIC)". *aceb.org*. Associació Catalana d'Estudis Bioètics. s.f. En línea. 18 de setiembre del 2013.

Saladrigas, María Verónica y otros. "Glosario EN-ES de ensayos clínicos (1.ª parte: A-M)". *Panace@*. 2010. En línea. 18 de setiembre del 2013.

---------- "Glosario EN-ES de ensayos clínicos (2.ª parte: N-Z)". *Panace@*. 2010. En línea. 18 de setiembre del 2013.

Shashok, Karen. "Should clinical trial protocols be translated into the researchers' local language? Ethics, science, and the language of research". *Panace@*. 2010. En línea. 13 de setiembre del 2013.

Silva Andrade, Ana Catarina da. "A síndrome autista: investigação clínica e práticas de tradução". Tesis. Universidad de Aveiro, 2011.

Sousa Sebastião, Sara Isabel. "Relatório sobre a tradução de artigos científicos no domínio da biologia molecular/oncologia". Tesis. Universidad de Aveiro, 2010.

The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research. Parkinson's Progression Markers Initiative. *Variability of Parkinson's Disease Biomarker Analytes*. Nueva York: s.e, 2011. Archivo en PDF.

Toscano, M. "La traducción en investigación clínica farmacológica en la Argentina". *Revista cTPcba*. 2008. En línea. 18 de setiembre del 2013.

Torres Granados, Gretel. "La selección de los textos en el desarrollo de la competencia traductora en la enseñanza de la traducción de textos técnicos, el caso de los textos técnicos de medicina." Tesis. Universidad Nacional, 2009.

U.S. Department of Health & Human Services. "Protecting Personal Health Information in Research: understanding the HIPAA Privacy Rule." National Institutes of Health. S.e., 2003. En línea. 04 de abril del 2014.

U.S. Department of Health & Human Services. "Medline Plus." U.S. National Library of Medicine. S.e., 2014. En línea. 15 de mayo del 2014.

Vázquez-Ayora, Gerardo. *Introducción a la traductología: curso básico de traducción*. Washington: Georgetown University Press, 1977. Impreso.

Wager, L. "Should The Entire Clinical Trial Protocol Always Be Translated Into the Local Investigators' First Language?" *Panace@*. 2008. En línea. 13 de setiembre del 2013.

Zamora Méndez, Arleny Noelia. "The Thin Woman: Feminism, Post-Structuralism, and the Social Psychology of Anorexia Nervosa, de Helen Malson. La estructuración sintáctica y argumentativa en un experimento traductológico: un estudio de caso de simplificación." Tesis. Universidad Nacional, 2012.

El texto original

Clinical Study Protocol

Variability of Parkinson's Disease Biomarker Analytes

Sponsor:	Michael J. Fox Foundation 90 Broad Street, 10th Floor New York, NY 10004
Clinical Research Organization:	PAREXEL International Early Phase Clinical Unit-Los Angeles (California Clinical Trials) 1560 East Chevy Chase Drive, Suite 140 Glendale, CA 91206 Telephone number: (818) 254-1600
Principal Investigator:	Hakop Gevorkyan, MD PAREXEL Early Phase Los Angeles (California Clinical Trials) 1560 East Chevy Chase Drive, Suite 140 Glendale, CA 91206
PAREXEL Study No.:	203602
Sponsor Protocol No.:	MJFF-002
IMP Name:	Not Applicable; no treatments to be administered.
Development Phase:	Not Applicable (Methods Development)
Date of Final Protocol:	01 July 2011

This clinical study will be conducted according to the protocol and in compliance with Good Clinical Practice (GCP), with the Declaration of Helsinki[1] (Version 2008) and with other applicable regulatory requirements.

Confidentiality Statement

This document contains confidential information of Michael J. Fox Foundation. Do not copy or distribute without written permission from the Sponsor.

PROTOCOL SYNOPSIS

Protocol Title:	Variability of Parkinson's Disease Biomarker Analytes
Study Numbers:	PAREXEL Study No.:203602 Sponsor Protocol No.:MJFF-002
Development Phase:	Not Applicable (Methods Development)
Sponsor:	Michael J. Fox Foundation
Principal Investigator:	Hakop Gevorkyan, MD
Study Center(s):	The study will be conducted at a single center (PAREXEL Early Phase Clinical Unit-Los Angeles).
Study Objective(s):	• To determine the diurnal fluctuations of specific biomarker candidates (including α-synuclein and DJ-1) in the blood and cerebral spinal fluid (CSF) in people with Parkinson's disease (PD) and healthy elderly subjects • To determine the within-subject and between-subject variability of specific biomarker candidates (including α-synuclein and DJ-1) in the blood and CSF in people with PD and healthy elderly subjects • To establish a bank of blood and CSF samples collected from people with PD and healthy elderly subjects for potential future use in blood and CSF biomarker validation
Study Design:	This is a non-randomized sample collection/methods development study, with one study visit (collection period). This study will be performed in mild to moderate PD patients and aged matched healthy subjects to determine the diurnal fluctuations in PD biomarker candidates and to estimate the within-subject and between-subject variability of those biomarker candidates. Data will also be collected to observe any effect of PD medications on the biomarker analytes. Prescribed and over the counter medications will be recorded during the study. Patients/subjects will have a Screening visit within 28 days prior to the first study visit. For the study visit, patients/subjects will be admitted into the unit the day prior to insertion of the lumbar and venous catheters (Day 0). The lumbar and venous catheters will be inserted on Day 1. Cerebral spinal fluid will then be collected for 26 hours [0 (within 30 minutes of catheterization), 1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24, and 26 hours]. Blood samples will be obtained concurrently with the CSF collections. Blood and CSF samples will be processed to assess biomarker candidates and/or stored for potential future use in blood and CSF biomarker validation. The patients/subjects will remain at the unit for at least 24 hours following the last CSF sample collection.
Investigational Medicinal Product(s); IMP:	No investigational treatments will be administered. However, certain medications will be allowed during the course of the study.
Number of Subjects:	An adequate number of patients/subjects will be enrolled in order to complete 12 PD patients and 6 healthy aged matched subjects.
Study Population:	**Parkinson Disease Patients:** **Inclusion Criteria:** • Patients must have at least two of the following: resting tremor, bradykinesia, rigidity (must have either resting tremor or bradykinesia) as assessed by a staff physician • A diagnosis of Parkinson disease for 10 years or less at Screening • Hoehn and Yahr stage I - III • Male or female age 30 years or older at time of PD diagnosis. Patients should be greater than 40 years of age

	• Body Mass Index (BMI) of approximately 18 to 32 kg/m^2; and a total body weight > 50 kg (110 lbs) • Evidence of a personally signed and dated informed consent document indicating that the patient (or a legally acceptable representative) has been informed of all pertinent aspects of the trial • PD subjects may take any PD medication including amantadine, dopamine agonists, L-DOPA and/or MAO-B inhibitors but must be on a stable dosage for 4 weeks. • Willing and able to comply with scheduled visits, CSF and blood sample collection, laboratory tests, and other trial procedures **Exclusion Criteria:** • Current treatment with anticoagulants (e.g., coumadin, heparin) that might preclude safe completion of the lumbar puncture • Use of investigational drugs or devices within 30 days or 5 half-lives (whichever is longer) prior to CSF and blood collection (dietary supplements taken outside of a clinical trial are not exclusionary, e.g., coenzyme Q10) • Assessment, laboratory examination, 12-lead ECG, spinal x-ray or physical examination, or any other medical condition or circumstance making the patient unsuitable for participation in the study • Patients with lower spinal malformations, local infection, or other abnormalities that would exclude Lumbar Puncture • History of febrile illness within 5 days prior to the study period • History of regular alcohol consumption exceeding 14 units/week (1 unit = equivalent of 83 mL 12% strength wine) within 6 months of screening • A positive urine test for drugs of abuse or alcohol at screening or prior to CSF and blood collection • Positive test for pregnancy (female subjects) at screening or Day 0 • Use of prescribed or nonprescription drugs, vitamins and dietary supplements within 7 days or 5 half-lives (whichever is longer) prior to CSF and blood collection, that will interfere with the proposed analyses. Concomitant medications will be allowed at the discretion of the principal investigator (PI). Herbal supplements and hormonal methods of contraception (including oral and transdermal contraceptives, injectable progesterone, progestin subdermal implants, progesterone¬ releasing IUDs, postcoital contraceptive methods) and hormone replacement therapy must be discontinued 28 days or as deemed appropriate by the PI prior to CSF and blood collection. Depo-Provera must be discontinued at least 6 months prior to CSF and blood collection. As an exception, analgesics, caffeine, and non-pharmacological methods may be used at the discretion of the investigator to manage symptoms related to the lumbar catheterization. Aspirin, aspirin containing products, and non-steroidal anti-inflammatory agents that affect platelet function should not be used. • Patients who have donated more than 500 mL of blood within 56 days prior to CSF and blood sample collection • Positive Hepatitis B, Hepatitis C or human immunodeficiency virus (HIV) test at Screening • Patients participating in regular strenuous exercise (e.g., greater than 5 hours per week of running, swimming, weightlifting or any other similar physical activity, including that undertaken in the course of a patient's employment) within 72 hours of CSF and blood sample collection • Allergy to Lidocaine (xylocaine) or its derivatives • Evidence or history of significant active bleeding or coagulation disorder

	• Evidence or history of back pain/ or back injury deemed as clinically significant by the PI • History of headaches or migraines, which are deemed as clinically significant by the PI **Healthy Control (HC) Subjects:** **Inclusion Criteria:** • Male or female greater than 40 years of age • Body Mass Index (BMI) of approximately 18 to 32 kg/m^2; and a total body weight > 50 kg (110 lbs) • Evidence of a personally signed and dated informed consent document indicating that the subject (or a legally acceptable representative) has been informed of all pertinent aspects of the trial • Willing and able to comply with scheduled visits, CSF and blood sample collection, laboratory tests, and other trial procedures **Exclusion Criteria:** • Current or active clinically significant neurological disorder • First degree relative with idiopathic PD (parent, sibling, child) • Currently taking dopamine agonists, amantadine, or other PD medications • Current treatment with anticoagulants (e.g., coumadin, heparin) that might preclude safe completion of the lumbar puncture • Use of investigational drugs or devices within 30 days or 5 half-lives (whichever is longer) prior to CSF and blood collection (dietary supplements taken outside of a clinical trial are not exclusionary, e.g., coenzyme Q10) • Assessment, laboratory examination, 12-lead ECG, spinal x-ray or physical examination, or any other medical condition or circumstance making the subject unsuitable for participation in the study • Subjects with lower spinal malformations, local infection, or other abnormalities that would exclude Lumbar Puncture • History of febrile illness within 5 days prior to the study period • History of regular alcohol consumption exceeding 14 units/week (1 unit = equivalent of 83 mL 12% strength wine) within 6 months of screening • A positive urine test for drugs of abuse or alcohol at screening or prior to CSF and blood collection • Positive test for pregnancy (female subjects) at screening or Day 0 • Use of prescription or nonprescription drugs, vitamins and dietary supplements within 7 days or 5 half-lives (whichever is longer) prior to CSF and blood collection that will interfere with the proposed analyses. Concomitant medications will be allowed at the discretion of the principal investigator (PI). Herbal supplements and hormonal methods of contraception (including oral and transdermal contraceptives, injectable progesterone, progestin subdermal implants, progesterone¬ releasing IUDs, postcoital contraceptive methods) and hormone replacement therapy must be discontinued 28 days or as deemed appropriate by the PI prior to CSF and blood collection. Depo-Provera must be discontinued at least 6 months prior to CSF and blood collection. As an exception, analgesics, caffeine, and non-pharmacological methods may be used at the discretion of the PI to manage symptoms related to the lumbar catheterization. Aspirin, aspirin containing products, and non-steroidal anti-inflammatory agents that affect platelet function should not be used. • Subjects who have donated more than 500 mL of blood within 56 days prior to CSF and blood sample collection

	• Positive Hepatitis B, Hepatitis C or HIV test at Screening • Subjects participating in regular strenuous exercise (e.g., greater than 5 hours per week of running, swimming, weightlifting or any other similar physical activity, including that undertaken in the course of a subject's employment) within 72 hours of CSF and blood sample collection • Allergy to Lidocaine (xylocaine) or its derivatives • Evidence or history of significant active bleeding or coagulation disorder • Evidence or history of back pain/ or back injury deemed as clinically significant by the Investigator • History of headaches or migraines, which are deemed as clinically significant by the PI
Study Procedures:	**Screening (Day –28 to Day –1):** Patients/subjects will sign the informed consent and undergo procedures to determine eligibility, including, physical/neurologic exam, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Hoehn and Yahr assessment (H&Y), spinal x-ray (within the last 12 months), vital signs, medical and medication history, 12-lead ECG, safety laboratory assessments, coagulation, serum pregnancy (females only), urine drug screen, urine ethanol, Hepatitis B, Hepatitis C and HIV tests. **Baseline (Day 0):** Eligible subjects will be admitted to the unit on Day 0 to undergo baseline assessments, including, review of inclusion/exclusion criteria, physical/neurologic exam, vital signs, medical and medication history, baseline signs and symptoms, coagulation, urine drug screen, serum pregnancy (females only), and safety laboratory assessments. **In-House Study Days (Days 1-3):** Patients/subjects will undergo study procedures beginning on the morning of Day 1, including, venous catheter insertion, lumbar catheter insertion, CSF and blood samples for 26 hours [0 (within 30 minutes of catheterization) 1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24, and 26 hours], vital signs (Day 1 - prior to lumbar catheterization, 1 hour post catheterization, prior to meals and at bedtime; Day 2 - prior to meals and at bedtime, Day 3 - at discharge), full safety laboratory assessments for safety monitoring (Day 1), adverse events (prior to lumbar and venous catheterization, 1 hour post lumbar and venous catheterization, prior to meals, bedtime), and monitoring of concomitant medications. Patients/subjects will be discharged at least 24 hours after last CSF sample (morning of Day 3). The time of the meals and Parkinson's medications will be recorded. A physical and neurological exam will be performed on Day 3, prior to discharge. **Follow-Up:** Patients/subjects will be contacted by telephone approximately 7 days after the procedure (+/- two days) to monitor for any procedural related events
Criteria for Evaluation:	**Biomarker Candidates:** The following biomarker candidate (α-synuclein, DJ-1) assessments will be evaluated: • Diurnal variation • Within-subject variability • Between-subject variability • Other CSF and/or blood biomarkers may be evaluated for future exploratory purposes

	• Positive Hepatitis B, Hepatitis C or HIV test at Screening • Subjects participating in regular strenuous exercise (e.g., greater than 5 hours per week of running, swimming, weightlifting or any other similar physical activity, including that undertaken in the course of a subject's employment) within 72 hours of CSF and blood sample collection • Allergy to Lidocaine (xylocaine) or its derivatives • Evidence or history of significant active bleeding or coagulation disorder • Evidence or history of back pain/ or back injury deemed as clinically significant by the Investigator • History of headaches or migraines, which are deemed as clinically significant by the PI
Study Procedures:	**Screening (Day –28 to Day –1):** Patients/subjects will sign the informed consent and undergo procedures to determine eligibility, including, physical/neurologic exam, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Hoehn and Yahr assessment (H&Y), spinal x-ray (within the last 12 months), vital signs, medical and medication history, 12-lead ECG, safety laboratory assessments, coagulation, serum pregnancy (females only), urine drug screen, urine ethanol, Hepatitis B, Hepatitis C and HIV tests. **Baseline (Day 0):** Eligible subjects will be admitted to the unit on Day 0 to undergo baseline assessments, including, review of inclusion/exclusion criteria, physical/neurologic exam, vital signs, medical and medication history, baseline signs and symptoms, coagulation, urine drug screen, serum pregnancy (females only), and safety laboratory assessments. **In-House Study Days (Days 1-3):** Patients/subjects will undergo study procedures beginning on the morning of Day 1, including, venous catheter insertion, lumbar catheter insertion, CSF and blood samples for 26 hours [0 (within 30 minutes of catheterization) 1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24, and 26 hours], vital signs (Day 1 - prior to lumbar catheterization, 1 hour post catheterization, prior to meals and at bedtime; Day 2 - prior to meals and at bedtime, Day 3 - at discharge), full safety laboratory assessments for safety monitoring (Day 1), adverse events (prior to lumbar and venous catheterization, 1 hour post lumbar and venous catheterization, prior to meals, bedtime), and monitoring of concomitant medications. Patients/subjects will be discharged at least 24 hours after last CSF sample (morning of Day 3). The time of the meals and Parkinson's medications will be recorded. A physical and neurological exam will be performed on Day 3, prior to discharge. **Follow-Up:** Patients/subjects will be contacted by telephone approximately 7 days after the procedure (+/- two days) to monitor for any procedural related events
Criteria for Evaluation:	**Biomarker Candidates:** The following biomarker candidate (α-synuclein, DJ-1) assessments will be evaluated: • Diurnal variation • Within-subject variability • Between-subject variability • Other CSF and/or blood biomarkers may be evaluated for future exploratory purposes

	Safety: The following safety parameters will be recorded during the study: • Vital signs (supine blood pressure and heart rate, oral body temperature, respiratory rate) • Twelve-lead ECGs • Clinical laboratory testing (hematology, coagulation, clinical chemistry, and urinalysis) • Adverse event assessments • Concomitant medication assessments • Physical examinations • Spinal x-rays
Statistical Methods:	**Sample size considerations:** Formal sample size calculations were not performed. The number of subjects were chosen based on feasibility and are considered sufficient to meet the study objectives. **Data Presentation/Statistical Analysis:** All demographic and safety data will be listed and summarized in tabular format by descriptive statistics, as appropriate. Total α-synuclein and DJ-1 in CSF and blood will be summarized over time using appropriate graphical or tabular formats. Additional summary statistics may also be considered, as appropriate to the data. A repeated measures mixed model analysis of variance (ANOVA) will be used to estimate within and between subject information for each of the outcome variables α-synuclein and DJ-1 obtained from CSF sampling. Each linear model will include fixed effects for period and time of sample collection. The corresponding response obtained from the blood sample using the venous catheter will be used as a predictor covariate. The predicted values obtained from each regression will be visualized to assess the accuracy of the blood sample by the venous catheter as a predictor of CSF response. For each of the outcome variables α-synuclein and DJ-1, figures will be used to visualize the linear association between samples obtained by CSF vs. samples obtained by blood. For each of the outcome variables α-synuclein and DJ-1 obtained from CSF and blood sampling, profiles over time using the individual subject and/or mean value will be used to visualize changes in the behavior of the response over time. Additional exploratory analyses may be conducted, as appropriate.

LIST OF STUDY STAFF

Sponsor:	Michael J. Fox Foundation
Medical Monitor/ Adverse Event Reporting	Dr. Ken Marek Senior Scientist Institute for Neurodegenerative Disorders New Haven, CT Telephone number: (203) 401-4353 24-hour contact number: (201) 444-9640 Fax number: (203) 401-4301
Contract Research Organization:	PAREXEL International Early Phase Clinical Unit-Los Angeles (California Clinical Trials) 1560 East Chevy Chase Drive, Suite 140 Glendale, CA 91206 Telephone number: (818) 254-1600
Principal Investigator:	Hakop Gevorkyan, MD
Clinical Laboratories	Glendale Adventist Medical Center Laboratory 1509 Wilson Terrace Glendale, CA 91206 Telephone number (818) 409-8310
Biorepository:	Coriell Institute for Medical Research 403 Haddon Avenue Camden, NJ 08103

TABLE OF CONTENTS

PROTOCOL SYNOPSIS 4
LIST OF STUDY STAFF 9
TABLE OF CONTENTS 10
List of Tables 12
LIST OF ABBREVIATIONS 13
1. INTRODUCTION 15
1.1 Background 15
1.2 Rationale for the Clinical Study 16
1.3 Risk-Benefit Assessment 17
2. STUDY OBJECTIVES 18
3. OVERALL DESIGN AND PLAN OF THE STUDY 19
3.1 Overview 19
3.2 Endpoints 19
3.2.1 Biomarker Candidates 19
3.2.2 Safety Endpoints 20
3.3 Justification of the Study Design 20
4. STUDY POPULATION 21
4.1 Number of Participants 21
4.2 Inclusion/Exclusion Criteria 21
4.2.1 Parkinson Disease (PD) Patients: 21
4.2.2 Healthy Control (HC) Subjects: 23
4.3 Participant Withdrawal and Replacement 25
4.4 Termination of the Clinical Study 25
5. INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT 27
5.1 Identity of the Investigational Medicinal Products 27
5.2 Participant Identification 27
5.3 Blinding and Breaking the Blind 27
5.4 Concomitant Medications 27
6. VARIABLES AND METHODS OF ASSESSMENT 29
6.1 Safety Variables 29
6.1.1 Medical History, Demographic and Other Baseline Information 29
6.1.2 Adverse Events 30
6.1.2.1 Definitions 30
6.1.2.2 Recording of Adverse Events 31
6.1.2.3 Assessment of Adverse Events 31
6.1.2.4 Reporting of Serious Adverse Events 33
6.1.2.5 Follow-up of Adverse Events 35
6.1.2.6 Pregnancy 35

6.1.3 Clinical Laboratory Assessments 36
6.1.4 Vital Signs 37
6.1.5 12-lead Electrocardiograms 37
6.1.6 Physical Examinations 38
6.1.7 Additional Safety Variables 38
6.2 Pharmacodynamic Variables 38
6.2.1 CSF, Serum and Whole Blood Samples for Analysis of α-Synuclein and DJ-1 38
6.2.2 CSF Sample Collection and Handling 38
6.2.3 Serum and Whole Blood Sample Collection and Handling 39
6.2.4 Sample Shipment 40
7. STUDY CONDUCT 41
7.1 Schedule of Assessments 41
7.2 Assessments by Visit 43
7.2.1 Screening Visit (Days –28 to –1) 43
7.2.2 Admission (Day 0) 43
7.2.3 Study Visit 44
7.2.3.1 Day 1 44
7.2.3.2 Day 2 45
7.2.3.3 Day 3 45
7.2.4 Follow-up Visit (Day 10 [± 2]) 45
7.2.5 Early Termination Visit 46
7.2.6 End-of-Study 46
7.3 Restrictions 46
7.3.1 Dietary and Fluid Restrictions 46
7.3.2 Other Restrictions 46
7.4 Blood Volume 47
8. STATISTICAL METHODS 48
8.1 Study Population 48
8.1.1 Disposition of Participants 48
8.1.2 Protocol Deviations 48
8.1.3 Analysis Populations 48
8.2 General Considerations 48
8.3 Safety Analyses 49
8.3.1 Adverse Events 49
8.3.2 Clinical Laboratory Tests 49
8.3.3 Vital Signs 50
8.3.4 Electrocardiogram 50
8.3.5 Physical and Neurological Examination 50
8.4 Pharmacodynamic Analyses 50
8.5 Interim Analyses 51
8.6 Determination of Sample Size 51
9. ETHICAL, LEGAL AND ADMINISTRATIVE ASPECTS 52
9.1 Data Quality Assurance 52
9.2 Access to Source Data/Documents 52

9.3 Archiving Study Documents 53
9.4 Good Clinical Practice 53
9.5 Informed Consent 53
9.6 Protocol Approval and Amendment(s) 54
9.7 Confidentiality Data Protection 54
9.8 Publication Policy 55
10. REFERENCE LIST 56
11. APPENDICES 58

List of Tables

Table 1 Schedule of Assessments 42

LIST OF ABBREVIATIONS

Abbreviation	Definition
AE	Adverse event
ALT	Alanine aminotransferase
ANOVA	Analysis of variance
AP	Alkaline phosphatase
aPTT	Activated partial thromboplastin time
AST	Aspartate aminotransferase
BMI	Body Mass Index
BP	Blood pressure
bpm	Beats per minute
BUN	Blood urea nitrogen
CBC	Complete blood count
cm	Centimeter
CPK	Creatine phosphokinase
CRF	Case report form
CRP	C-reactive protein
CSF	Cerebrospinal fluid
ECG	Electrocardiogram
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
GGT	Gamma-glutamyl transferase
HBsAg	Hepatitis B surface antigen
HIV	Human immunodeficiency virus
HR	Heart rate
ICF	Informed consent form
ICH	International Conference on Harmonization
IEC	Independent Ethics Committee
IMP	Investigational Medicinal Product
IND	Investigational New Drug
IRB	Institutional Review Board

IUD	Intrauterine device
kg	Kilogram
LDH	Lactate dehydrogenase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mL	Milliliter
mmHg	Millimeters of mercury
OTC	Over-the-counter
PD	Parkinson's Disease
PEAE	Procedure-emergent adverse event
PI	Principal Investigator
PT	Prothrombin time
RBC	Red blood cell
RR	Respiratory rate
SAE	Serious adverse event
SAP	Statistical Analysis Plan
SD	Standard deviation
SID	Subject identification
SOP	Standard operating procedure
SST	Serum separator tube
STAT	Statim; right away
TEAE	Treatment-emergent adverse event
WBC	White blood cell
WHO	World Health Organization

1. INTRODUCTION

Parkinson's Disease (PD) is a common, progressive neurologic disorder characterized by the presence of severe pars-compacta nigral cell loss and accumulation of aggregated α-synuclein in specific brain stem, spinal cord and cortical regions.[2] Degeneration of monamine neurons in the midbrain and brain stem is a characteristic pathological finding, although damage is not restricted to these structures. Genetic studies have shown that several mutations, including mutations in α-synuclein and DJ-1 are associated with parkinsonism. These genes, and gene products, have been studied as biomarkers for PD.

1.1 Background

The potential role of α-synuclein in the pathogenesis and pathophysiology of PD was explored through molecular genetic studies that identified PD-associated mutations in the α-synuclein gene as well as identification of α-synuclein as a major component in Lewy bodies, a pathological hallmark of the disease. α-synuclein was identified both in human serum and cerebrospinal fluid by a sensitive enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Cerebrospinal fluid concentrations of α-synuclein were studied in 33 patients with idiopathic PD and in 38 neurological control subjects.[3] Reduced levels of α-synuclein in the CSF of aged subjects and a greater reduction of α-synuclein in those subjects with PD were observed. Further studies were performed using an ELISA with improved sensitivity.[4] This was a cross-sectional study of 100 CSF donors with advanced PD, dementia with Lewy bodies, Alzheimer disease and non-neurodegenerative disease controls. Mean CSF α-synuclein concentrations were lower in donors with PD or dementia with Lewy bodies, compared to Alzheimer disease and non-neurodegenerative disease controls. In contrast, living Creutzfeldt-Jakob disease patients showed markedly elevated CSF α-synuclein concentrations. Initial studies have also been performed to determine whether α-synuclein can be detected in human plasma, and whether there are any quantitative or qualitative differences between α-synuclein concentrations in PD patients versus controls.[5] These studies demonstrated that significantly elevated levels of oligomeric forms of α-synuclein in plasma were obtained from 34 PD patients compared with 27 controls. Parkinson's Disease is characterized by progressive degeneration of dopaminergic neurons. DJ-1 is an antioxidant protein whose loss of function by gene mutation has been linked to familial PD. Although the mechanism by which dopaminergic neurons are selectively damaged in PD remains unclear, evidence suggests that oxidative stress may play a major role in the pathogenesis.[6, 7] In order to determine if DJ-1 was involved in sporadic PD, quantitative immunoblot assays were performed to determine DJ-1 levels in CSF from sporadic PD patients

and non-PD controls.[8] These results showed that DJ-1 concentrations in the CSF from PD were significantly higher than those in non-PD controls. In addition, upregulation of DJ-1 in the early stage of PD was greater than that in the advanced stage and in non-PD controls. In addition, DJ-1 levels have been studied in the plasma of sporadic PD patients, dementia with Lewy body patients and healthy age-matched controls.[9] Plasma DJ-1 levels in PD were higher than those in control. Moreover, plasma DJ-1 levels in the advanced stage of PD were higher than those in the early stage of PD. Plasma DJ-1 levels were also significantly higher in dementia with Lewy body patients compared with both controls and early stage PD.

A study (MJFF-001) similar to the present protocol, in 12 healthy male and female subjects, age 30 to 55, was recently completed. Blood and CSF were collected over a 26 hour period on two occasions separated by 10 to 14 days. The study was designed to investigate biomarker candidates in the blood and CSF; however, the analyses were confined to α-synuclein and DJ-1 concentrations in CSF. ANOVA modeling showed a statistically significant increase overtime in CSF concentrations of α-synuclein over 26 hours ($p < 0.0001$), but no period effect ($p = 0.79$), indicating there was little assay variability when the test was repeated within a short period of time. The increase in CSF α-synuclein over time was apparent and significant as early as 4 hours after catheterization and observed mean values increased approximately 38% over 26 hours. While ANOVA modeling showed no diurnal fluctuations in DJ-1 CSF concentrations ($p = 1.0$), there was a small but statistically significant period effect ($p = 0.04$), indicating some variability when the test was repeated within a short period of time. Observed mean values in Period 1 were approximately 5% lower that those in Period 2. There was moderate within-subject variability (approximately 20%) and between-subject variability (approximately 30%) in CSF concentrations of both α-synuclein and DJ-1. Eight of 13 subjects (61.5%) experienced a total of 14 mild procedure emergent AEs. The most common AE was headache, considered mild and related to the procedure (5 of 13 subjects [38.5%]).

This study will investigate PD biomarkers that can be studied in the CSF and blood, including α-synuclein and DJ-1, obtained from PD patients and healthy subjects

1.2 Rationale for the Clinical Study

During the past two decades, much progress has been made in identifying and assessing PD biomarkers, but as yet, no fully validated biomarker for PD is currently available. Biomarkers offer the potential to complement the clinical assessments used as a primary study outcome in clinical studies of PD. The current list of preliminary candidate biomarkers includes genetic and protein alterations that differentiate Parkinson's patients from healthy controls. However, such

reports are preliminary. The Michael J. Fox Foundation is currently conducting a longitudinal study to collect biologic, imaging, and clinical data on PD subjects and controls to investigate α-synuclein, DJ-1, and other candidate markers. This study will provide additional information on the normal variability of these markers within patients/subjects.

1.3 Risk-Benefit Assessment

The available information suggests that the present clinical study has an acceptable risk-benefit ratio. The safety monitoring practices employed by this protocol are adequate to protect the patient's/subjects' safety and should detect all expected procedure-emergent adverse events (PEAEs). The approximate volume of cerebral spinal fluid (CSF; 88 mL) and blood (252.1 mL) planned for collection from each patient/subject over the course of the entire study (for blood, including screening, not including rechecks or extra tests ordered by the PI) presents no undue risk to the participants. There will be no direct health benefit for trial participants from donating CSF and blood. An indirect health benefit to the subjects enrolled in this trial is the free medical tests received at screening and during the study.

2. STUDY OBJECTIVES

The objectives of the study are:

- To determine the diurnal fluctuations of specific biomarker candidates (including α-synuclein and DJ-1) in the blood and cerebral spinal fluid (CSF) in people with Parkinson's disease (PD) and healthy elderly subjects
- To determine the within-subject and between-subject variability of specific biomarker candidates (including α-synuclein and DJ-1) in the blood and CSF in people with PD and healthy elderly subjects
- To establish a bank of blood and CSF samples collected from people with PD and healthy elderly subjects for potential future use in blood and CSF biomarker validation

3. OVERALL DESIGN AND PLAN OF THE STUDY

3.1 Overview

This is a non-randomized sample collection/methods development study, with one study visit (collection period). This study will be performed in mild to moderate PD patients and aged matched healthy subjects to determine the diurnal fluctuations in PD biomarker candidates and to estimate the within-subject and between-subject variability of those biomarker candidates. Data will also be collected to observe any effect of PD medications on the biomarker analytes. All prescription and non-prescription medications will be recorded from 30 days prior to blood and CSF collection until the end of study.

An adequate number of participants will be enrolled in order to complete 12 PD patients and six healthy aged matched subjects. Patients/subjects will have a Screening visit within 28 days prior to the study visit. For the study visit, patients/subjects will be admitted into the unit the day prior to insertion of the lumbar and venous catheters (Day 0). The lumbar and venous catheters will be inserted on Day 1. Cerebrospinal fluid will then be collected for 26 hours [0 (within 30 minutes of catheterization), 1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24 and 26 hours]. Blood samples will be obtained concurrently with the CSF collection. Blood and CSF samples will be processed to assess biomarker candidates and/or stored for potential future use in blood and CSF biomarker validation. Safety will be monitored by assessment of vital signs, 12-lead ECG, clinical laboratory testing (hematology, coagulation, clinical chemistry, and urinalysis), adverse event (AE) assessments, concomitant medication assessments, physical examinations and spinal x-ray. The patients/subjects will remain in the clinic for at least 24 hours following the last CSF sample collection and completion of safety assessments.

Please refer to Section 7.2 and Table 1 for a detailed list of procedures performed on each study day.

3.2 Endpoints

Cerebrospinal fluid and blood biomarkers will be the primary endpoint and safety measures will be the secondary endpoint. The specific endpoints are listed below.

3.2.1 Biomarker Candidates

The following biomarker candidate (α-synuclein, DJ-1) assessments will be evaluated:

- Diurnal variation

- Within-subject variability
- Between-subject variability
- Other CSF and/or blood biomarkers may be evaluated for future exploratory purposes

3.2.2 Safety Endpoints

The following safety parameters will be recorded during the study:

- Vital signs (supine blood pressure and heart rate, oral body temperature, respiratory rate)
- Twelve-lead ECG
- Clinical laboratory testing (hematology, coagulation, clinical chemistry, and urinalysis)
- Adverse event assessments
- Concomitant medication assessments
- Physical and neurological examinations
- Spinal x-rays

3.3 Justification of the Study Design

This is a sample collection/methods development study, with one study visit (collection period). This study will be performed in mild to moderate PD patients and age matched healthy subjects to determine the diurnal fluctuations in PD biomarker candidates and to estimate the within-subject and between-subject variability of those biomarker candidates. Blood and CSF will be collected over 26 hours. No study medications will be given during the study; only the prescribed medications detailed in Section 4 for PD patients will be allowed. The biomarkers to be studied have been analyzed in CSF and blood, and are related to PD in the published literature. They will be measured in PD patients and healthy subjects, in order to gain information on diurnal fluctuation, within- and between-subject variability in the two populations. The patients/subjects will be kept in-house from their admission until at least 24 hours after the last CSF sample is obtained, in order to closely assess the safety of the procedures. The amount of CSF collected during the study is similar to that obtained in other CSF collection studies performed at the same study site. Excess samples can be stored and eventually used to assess other biomarkers, without the need to collect CSF samples from additional subjects.

4. STUDY POPULATION

The study population will consist of male and female PD patients and healthy age matched subjects. Subjects must be able to provide written informed consent and meet all the inclusion criteria and none of the exclusion criteria, as it pertains to each population.

4.1 Number of Participants

An adequate number of participants will be enrolled so that 12 PD patients and six healthy aged matched subjects complete the study.

4.2 Inclusion/Exclusion Criteria

Participants who meet all of the inclusion criteria and none of the exclusion criteria described for their respective population will be considered eligible to participate in the clinical study.

4.2.1 Parkinson Disease (PD) Patients:

Inclusion Criteria:

1. Patients must have at least two of the following: resting tremor, bradykinesia, rigidity (must have either resting tremor or bradykinesia) as assessed by a staff physician
2. A diagnosis of Parkinson disease for 10 years or less at Screening
3. Hoehn and Yahr stage I - III
4. Male or female age 30 years or older at time of PD diagnosis. Patients should be greater than 40 years of age.
5. Body Mass Index (BMI) of approximately 18 to 32 kg/m^2; and a total body weight > 50 kg (110 lbs)
6. Evidence of a personally signed and dated informed consent document indicating that the patient (or a legally acceptable representative) has been informed of all pertinent aspects of the trial
7. PD subjects may take any PD medication including amantadine, dopamine agonists, L-DOPA and/or MAO-B inhibitors but must be on a stable dosage for 4 weeks.
8. Willing and able to comply with scheduled visits, CSF and blood sample collection, laboratory tests, and other trial procedures

Exclusion Criteria:

1. Current treatment with anticoagulants (e.g., coumadin, heparin) that might preclude safe completion of the lumbar puncture
2. Use of investigational drugs or devices within 30 days or 5 half-lives (whichever is longer) prior to CSF and blood collection (dietary supplements taken outside of a clinical trial are not exclusionary, e.g., coenzyme Q10)
3. Assessment, laboratory examination, 12-lead ECG, spinal x-ray or physical examination, or any other medical condition or circumstance making the patient unsuitable for participation in the study
4. Patients with lower spinal malformations, local infection, or other abnormalities that would exclude Lumbar Puncture
5. History of febrile illness within 5 days prior to the study period
6. History of regular alcohol consumption exceeding 14 units/week (1 unit = equivalent of 83 mL 12% strength wine) within 6 months of screening
7. A positive urine test for drugs of abuse or alcohol at screening or prior to CSF and blood collection
8. Positive test for pregnancy (female subjects) at screening or Day 0
9. Use of prescribed or nonprescription drugs, vitamins and dietary supplements within 7 days or 5 half-lives (whichever is longer) prior to CSF and blood collection, that will interfere with the proposed analyses. Concomitant medications will be allowed at the discretion of the principal investigator (PI). Herbal supplements and hormonal methods of contraception (including oral and transdermal contraceptives, injectable progesterone, progestin subdermal implants, progesterone¬ releasing IUDs, postcoital contraceptive methods) and hormone replacement therapy must be discontinued 28 days or as deemed appropriate by the PI prior to CSF and blood collection. Depo-Provera must be discontinued at least 6 months prior to CSF and blood collection. As an exception, analgesics, caffeine, and non-pharmacological methods may be used at the discretion of the investigator to manage symptoms related to the lumbar catheterization. Aspirin, aspirin containing products, and non-steroidal anti-inflammatory agents that affect platelet function should not be used.
10. Patients who have donated more than 500 mL of blood within 56 days prior to CSF and blood sample collection
11. Positive Hepatitis B, Hepatitis C or human immunodeficiency virus (HIV) test at Screening

12. Patients participating in regular strenuous exercise (e.g., greater than 5 hours per week of running, swimming, weightlifting or any other similar physical activity, including that undertaken in the course of a patient's employment) within 72 hours of CSF and blood sample collection
13. Allergy to Lidocaine (xylocaine) or its derivatives
14. Evidence or history of significant active bleeding or coagulation disorder
15. Evidence or history of back pain/ or back injury deemed as clinically significant by the PI
16. History of headaches or migraines, which are deemed as clinically significant by the PI

4.2.2 Healthy Control (HC) Subjects:

Inclusion Criteria:

1. Male or female greater than 40 years of age
2. Body Mass Index (BMI) of approximately 18 to 32 kg/m^2; and a total body weight > 50 kg (l10 lbs)
3. Evidence of a personally signed and dated informed consent document indicating that the subject (or a legally acceptable representative) has been informed of all pertinent aspects of the trial
4. Willing and able to comply with scheduled visits, CSF and blood sample collection, laboratory tests, and other trial procedures

Exclusion Criteria:

1. Current or active clinically significant neurological disorder
2. First degree relative with idiopathic PD (parent, sibling, child).
3. Currently taking dopamine agonists, amantadine, or other PD medications
4. Current treatment with anticoagulants (e.g., coumadin, heparin) that might preclude safe completion of the lumbar puncture
5. Use of investigational drugs or devices within 30 days or 5 half-lives (whichever is longer) prior to CSF and blood collection (dietary supplements taken outside of a clinical trial are not exclusionary, e.g., coenzyme Q10)

6. Assessment, laboratory examination, 12-lead ECG, spinal x-ray or physical examination, or any other medical condition or circumstance making the subject unsuitable for participation in the study

7. Subjects with lower spinal malformations, local infection, or other abnormalities that would exclude Lumbar Puncture

8. History of febrile illness within 5 days prior to the study period

9. History of regular alcohol consumption exceeding 14 units/week (1 unit = equivalent of 83 mL 12% strength wine) within 6 months of screening

10. A positive urine test for drugs of abuse or alcohol at screening or prior to CSF and blood collection

11. Positive test for pregnancy (female subjects) at screening or Day 0

12. Use of prescription or nonprescription drugs, vitamins and dietary supplements within 7 days or 5 half-lives (whichever is longer) prior to CSF and blood collection that will interfere with the proposed analyses. Concomitant medications will be allowed at the discretion of the principal investigator (PI). Herbal supplements and hormonal methods of contraception (including oral and transdermal contraceptives, injectable progesterone, progestin subdermal implants, progesterone¬ releasing IUDs, postcoital contraceptive methods) and hormone replacement therapy must be discontinued 28 days or as deemed appropriate by the PI prior to CSF and blood collection. Depo-Provera must be discontinued at least 6 months prior to CSF and blood collection. As an exception, analgesics, caffeine, and non-pharmacological methods may be used at the discretion of the PI to manage symptoms related to the lumbar catheterization. Aspirin, aspirin containing products, and non-steroidal anti-inflammatory agents that affect platelet function should not be used.

13. Subjects who have donated more than 500 mL of blood within 56 days prior to CSF and blood sample collection

14. Positive Hepatitis B, Hepatitis C or HIV test at Screening

15. Subjects participating in regular strenuous exercise (e.g., greater than 5 hours per week of running, swimming, weightlifting or any other similar physical activity, including that undertaken in the course of a subject's employment) within 72 hours of CSF and blood sample collection

16. Allergy to Lidocaine (xylocaine) or its derivatives

17. Evidence or history of significant active bleeding or coagulation disorder

18. Evidence or history of back pain/ or back injury deemed as clinically significant by the Investigator

19. History of headaches or migraines, which are deemed as clinically significant by the PI

4.3 Participant Withdrawal and Replacement

While participants are encouraged to complete all study evaluations, they may withdraw from the study at any time and for any reason. Every effort will be made to determine why any participant withdraws from the study prematurely. All participants who withdraw from the study with an ongoing AE must be followed until the event is resolved or deemed stable. If a participant withdraws prematurely, all data to be collected prior to discharge from the clinical site should be collected at the time of premature discontinuation or at the scheduled discharge. Participation may be terminated prior to completing the study and the reason recorded as follows:

1. Adverse event
2. Protocol violation
3. Lost to Follow-up
4. Withdrew consent at own request
5. Other

A genuine effort must be made to determine the reason(s) why a participant is discontinued from the study. If the participant is unreachable by telephone, a registered letter, at the minimum, should be sent requesting him/her to contact the clinic.

Withdrawn participants will be replaced, until 12 PD patients and six healthy subjects complete the study.

A participant providing all scheduled CSF and blood biomarker samples is considered a completed participant. If a participant has incomplete or missed CSF and/or blood biomarker samples during the study, whether this participant completed the study will be determined on a case by case basis, which will be agreed upon by the PI and the Sponsor.

4.4 Termination of the Clinical Study

If the PI, the Sponsor, or the Medical Monitor becomes aware of conditions or events that suggest a possible hazard to participants if the clinical study continues, then the clinical study

may be terminated after appropriate consultation among the involved parties. The clinical study may be terminated at the Sponsor's discretion also in the absence of such a finding.

Conditions that may warrant termination of the clinical study include, but are not limited to:

- The discovery of an unexpected, relevant, or unacceptable risk to the participants enrolled in the clinical study;
- Failure to enroll participants at the required rate;
- A decision of the Sponsor to suspend or discontinue the study.

Should the study be terminated and/or the site closed for whatever reason, all documentation pertaining to the study must be returned to the Sponsor. Any actions of PAREXEL required for assessing or maintaining study participant safety will continue as required, despite termination of the study by the Sponsor.

5. INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT

5.1 Identity of the Investigational Medicinal Products

This is a non-treatment study and no study drug will be administered.

5.2 Participant Identification

All screened participants are assigned a screening number to track the participant from screen until prior to insertion of the lumbar catheter and venous (blood draw) catheter. Screening numbers are assigned sequentially, beginning with 001.

Prior to insertion of the lumbar catheter and venous (blood draw) catheter on Day 1, participants will be assigned a patient/subject number. Patient numbers will be assigned sequentially, starting with 101 and subject numbers will be assigned sequentially starting with 201.

Once a number has been allocated, it will not be re-assigned. If a participant withdraws prematurely from the study and is replaced under the direction of the Sponsor, a replacement patient/subject number will be assigned. Replacement numbers will be assigned sequentially, starting with 301 for patients and 401 for subjects.

5.3 Blinding and Breaking the Blind

This is a non-treatment study and is, therefore, not blinded.

5.4 Concomitant Medications

Any medicinal product, prescribed or OTC, including herbal and other non-traditional remedies, is considered a concomitant medication. Prior and concomitant medication use will be recorded for the 30 days prior to Screening until End-of-Study.

Use of prescription or nonprescription drugs, vitamins and dietary supplements that will interfere with the proposed analyses, within 7 days or 5 half-lives (whichever is longer) prior to CSF and blood collection are prohibited. Concomitant medications will be allowed at the discretion of the principal investigator (PI).

Herbal supplements, hormonal methods of contraception (including oral and transdermal contraceptives, injectable progesterone, progestin subdermal implants, progesterone releasing IUDs, postcoital contraceptive methods) and hormone replacement therapy must be discontinued 28 days or as deemed appropriate by the investigator prior to CSF and blood collection. Depo-Provera must be discontinued at least 6 months prior to CSF and blood collection.

As an exception, analgesics, caffeine, and non-pharmacological methods may be used at the discretion of the PI to manage symptoms related to the lumbar catheterization. Aspirin, aspirin containing products, and non-steroidal anti-inflammatory agents that affect platelet function should not be used.

Treatment with an investigational drug within 30 days or 5 half-lives (whichever is longer) prior to CSF and blood collection is also prohibited.

Medications taken within 28 days before the start of the trial (Day 1, insertion of lumbar catheter and venous [blood draw] catheter) will be documented as prior medications. Medications taken after the start of the trial will be documented as concomitant medications.

6. VARIABLES AND METHODS OF ASSESSMENT

This study will consist of a single study period requiring an overnight stay at the clinical unit from Day 0 to Day 3.

6.1 Safety Variables

6.1.1 Medical History, Demographic and Other Baseline Information

The medical history comprises:

- General medical history
- Medication history
- Reproductive history

The following demographic information will be recorded:

- Age
- Ethnic origin (Hispanic/Latino or not Hispanic/not Latino)
- Race (White, American Indian/Alaska Native, Asian, Native Hawaiian or other Pacific Islander, Black/African American)
- Height, without shoes (cm)
- Body weight, without shoes (kg)
- Body mass index (kg/m^2)

Other baseline characteristics will be recorded as follows:

- History of drug abuse
- History of alcohol abuse
- Smoking history
- History of caffeine use (or other stimulating beverages)
- Special diet (e.g., vegetarian)
- History of blood or plasma donation

6.1.2 Adverse Events

Adverse event (AE) reporting will begin at the time of signing of the informed consent (Screening) and will continue until discharge from the study on Day 3. Any events recorded from the signing of informed consent to admission will be recorded as part of the medical history. On Day 0, AEs will be recorded from the time of admission to the clinic. On Day 1, patients/subjects will be solicited for the occurrence of AEs at baseline (prior to lumbar catheter placement), 1 hour post-lumbar catheterization, prior to meals and at bedtime at a minimum. On Day 2, AEs will be solicited prior to meals and at bedtime, at a minimum. On Day 3, AEs will be solicited prior to discharge, at a minimum. Spontaneously reported AEs will also be documented throughout the study.

If persistent and/or severe headache occurs after lumbar puncture, a "blood patch" may be performed at the discretion of the investigator. This procedure involves injecting a small amount of the participant's own blood in the region of the supposed leak to try to seal it. The blood patch procedure has been effective in providing at least partial relief of the post-lumbar puncture headache in up to approximately 95% of cases.[10]

6.1.2.1 Definitions

An AE is any untoward medical occurrence in a study participant administered an investigational medicinal product (IMP) or study procedure, which does not necessarily have a causal relationship with this treatment. An AE can therefore be any unfavorable and unintended sign (including a clinically significant abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of an IMP or performance of a study procedure, whether or not considered related to the IMP or procedure. Adverse events may include the onset of new illness and the exacerbation of pre-existing conditions.

Other untoward events occurring in the framework of a clinical study will be recorded as AEs, e.g. those occurring during procedure-free periods (including screening or post-procedure follow-up periods), in association with study-related procedures and assessments.

Concomitant illnesses, which existed prior to entry into the clinical study, will not be considered AEs unless they worsen during the treatment period. Pre-existing conditions will be recorded as part of the participant's medical history.

A procedure-emergent adverse event (PEAE) is defined as an AE that begins or that worsens in severity during or after the insertion of the lumbar or venous (blood draw) catheter, whichever occurs first.

6.1.2.2 Recording of Adverse Events

Adverse events (AE) should be collected and recorded for each patient/subject from the signing of the informed consent form (ICF) until the end of their participation in the study, i.e. the patient/subject has discontinued or completed the study.

An AE may be volunteered spontaneously by the study patient/subject, or discovered by the study staff during physical examinations or by asking an open, non-leading question such as 'How have you been feeling since you were last asked?' All AEs and any required remedial action will be recorded. The nature of AE, date (and time, if known) of AE onset, date (and time, if known) of AE outcome to date, severity, and action taken of the AE will be documented together with the Investigator's assessment of the seriousness of the AE and causal relationship to study procedure.

All AEs should be recorded individually in the study patient/subject's own words (verbatim) unless, in the opinion of the Investigator, the AEs constitute components of a recognized condition, disease or syndrome. In the latter case, the condition, disease or syndrome should be named rather than each individual symptom. The AEs will subsequently be coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

6.1.2.3 Assessment of Adverse Events

Each AE will be assessed by the Investigator with regard to the categories discussed in the sections below.

6.1.2.3.1 Intensity

The Investigator will assess all AEs for severity in accordance with the following standard ratings.

Mild	Ordinarily transient symptoms, does not influence performance of patient/subject's daily activities. Treatment is not ordinarily indicated.
Moderate	Marked symptoms, sufficient to make the patient/subject uncomfortable. Moderate influence on performance of patient/subject's daily activities. Treatment may be necessary.
Severe	Symptoms cause considerable discomfort. Substantial influence on patient/subject's daily activities. May be unable to continue in the study and treatment may be necessary.

When changes in the intensity of an AE occur more frequently than once a day, the maximum intensity for the event should be noted for that day. Any change in severity of signs and symptoms over a number of days will be captured by recording a new AE, with the amended severity grade, and the date (and time, if known) of the change.

6.1.2.3.2 Causality

The Investigator will assess the causality/relationship between the study procedure and the AE. One of the following categories should be selected based on medical judgment, considering the definitions below and all contributing factors.

Related	A clinical event, including laboratory test abnormality, occurs in a plausible time relationship to treatment administration or study procedure, and which concurrent disease or other drugs or chemicals cannot explain. The response to withdrawal of the treatment or procedure (dechallenge*) should be clinically plausible. The event must be definitive pharmacologically or phenomenologically, using a satisfactory rechallenge† procedure if necessary.
Probably related	A clinical event, including laboratory test abnormality, with a reasonable time sequence to administration of the treatment or study procedure, unlikely to be attributed to concurrent disease or other drugs or chemicals, and which follows a clinically reasonable response on withdrawal of treatment or procedure (dechallenge). Rechallenge information is not required to fulfill this definition.
Possibly related	A clinical event, including laboratory test abnormality, with a reasonable time sequence to administration of the treatment or study procedure, but which could also be explained by concurrent disease or other drugs or chemicals. Information on treatment or procedure withdrawal may be lacking or unclear.
Unlikely to be related	A clinical event, including laboratory test abnormality, with a temporal relationship to treatment administration or study procedure which makes a causal relationship improbable, and in which other drugs, chemicals or underlying disease provide plausible explanations.
Unrelated	A clinical event, including laboratory test abnormality, with little or no temporal relationship with treatment administration or study procedure. May have negative dechallenge and rechallenge information. Typically explained by extraneous factors (e.g. concomitant disease, environmental factors or other drugs or chemicals)

* Dechallenge is when a drug or procedure suspected of causing an AE is discontinued. If the symptoms of the AE disappear partially or completely, within a reasonable time from drug or procedure discontinuation, this is termed a positive dechallenge. If the symptoms continue despite withdrawal of the drug or procedure, this is termed a negative dechallenge. Note that there are exceptions when an AE does not disappear upon discontinuation of the drug or procedure, yet drug or procedure-relatedness clearly exists (for example, as in bone marrow suppression, fixed drug eruptions, or tardive dyskinesia).

† Rechallenge is when a drug or procedure suspected of causing an AE in a specific participant in the past is readministered to that participant. If the AE recurs upon exposure, this is termed a positive rechallenge. If the AE does not recur, this is termed a negative rechallenge.

6.1.2.3.3 Seriousness

An adverse event or suspected adverse reaction is considered "serious" if, in the view of either the investigator or sponsor, it results in any of the following outcomes:

- Death,
- a life-threatening adverse event, inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization,

- a persistent or significant incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions,
- or a congenital anomaly/birth defect.

Important medical events that may not result in death, be life-threatening, or require hospitalization may be considered serious when, based upon appropriate medical judgment, they may jeopardize the patient or subject and may require medical or surgical intervention to prevent one of the outcomes listed in this definition. Examples of such medical events include allergic bronchospasm requiring intensive treatment in an emergency room or at home, blood dyscrasias or convulsions that do not result in inpatient hospitalization, or the development of drug dependency or drug abuse.

A distinction should be drawn between serious and severe AEs. Severity is a measure of intensity whereas seriousness is defined by the criteria above. For example, a mild degree of gastrointestinal bleeding requiring an overnight hospitalization for monitoring purposes would be considered an SAE, but is not necessarily severe. Similarly, an AE that is severe in intensity is not necessarily an SAE. For example, alopecia may be assessed as severe in intensity but would not be considered an SAE.

Medical and scientific judgment should be exercised in deciding if an AE is serious and if expedited reporting is appropriate.

6.1.2.4 Reporting of Serious Adverse Events

The Investigator will review each SAE and evaluate the intensity and the causal relationship of the event to the study procedures. All SAEs will be recorded from signing of informed consent until Follow-up. Serious AEs occurring after Follow-up and coming to the attention of the Investigator must be reported only if there is (in the opinion of the Investigator) reasonable causal relationship with the study procedures.

The Investigator is responsible for providing notification to the Sponsor of any SAE, whether deemed related or not, that a participant experiences during their participation in study within 24 hours of becoming aware of the event.

As a minimum requirement, the initial notification should provide the following information:

- Study number
- Patient/Subject number
- Gender

- Date of birth
- Name of PI and full clinical site address
- Details of SAE
- Criterion for classification as 'serious'
- Study procedure and procedure start date
- Date of SAE onset
- Causality assessment (if sufficient information is available to make this classification)

The Sponsor will request clarification of omitted or discrepant information from the initial notification. The PI or an authorized delegate is responsible for faxing the requested information to the Sponsor within 24 hours of the Sponsor's request.

Initial reports of SAEs must be followed later with detailed descriptions, including clear photocopies of other documents as necessary (e.g. hospital reports, consultant reports, autopsy reports etc.), with the study participant's personal identifiers removed. All relevant information obtained by the Investigator through review of these documents will be recorded and faxed to the Sponsor within 24 hours of receipt of the information. If a new SAE Report Form is faxed, then the PI must sign and date the form. The Sponsor may also request additional information on the SAE, which the PI or an authorized delegate must fax to the Sponsor within 24 hours of the request.

SERIOUS ADVERSE EVENT REPORTING INSTRUCTIONS

Institute for Neurodegenerative Disorders

New Haven, CT

Dr. Ken Marek

Telephone number: (203) 401-4353

24-hour contact number: (201) 444-9640

Fax number: (203) 401-4301

1. Telephone the Medical Monitor to inform him that you are faxing an SAE form. If is not available or you are calling after business hours (08:30 to 17:30, Monday to Friday), leave a message in his voice mailbox, and call the 24-hour contact number.

2. Provide the Medical Monitor with the name of the PI, your name, the telephone number where you can be reached and the protocol number and title.

3. Fax the SAE form and any supporting documentation to the Medical Monitor within 24 hours of becoming aware of the event.

6.1.2.5 Follow-up of Adverse Events

All AEs experienced by a participant, irrespective of the suspected causality, will be monitored until the event has resolved, until any abnormal laboratory values have returned to baseline or stabilized at a level acceptable to the Investigator and Medical Monitor, until there is a satisfactory explanation for the changes observed, or until the participant is lost to Follow-up.

6.1.2.6 Pregnancy

The Sponsor has a responsibility to monitor the outcome of all pregnancies reported during the clinical study.

Pregnancy alone is not regarded as an AE unless there is a suspicion that the procedure may have interfered with the effectiveness of a contraceptive medication. Elective abortions without complications should not be regarded as AEs, unless they were therapeutic abortions (see below). Hospitalization for normal delivery of a healthy newborn should not be considered an SAE.

Each pregnancy must be reported by the Investigator to the Sponsor within 30 days after becoming aware of the pregnancy. The Investigator must follow-up and document the course and the outcome of all pregnancies even if the participant was withdrawn from the clinical study or if the clinical study has finished.

All outcomes of pregnancy must be reported by the Investigator to the Sponsor on the pregnancy outcome report form within 30 days after he has gained knowledge of the normal delivery or elective abortion.

Any SAE that occurs during pregnancy must be recorded on the SAE report form (e.g., maternal serious complications, therapeutic abortion, ectopic pregnancy, stillbirth, neonatal death, congenital anomaly, birth defect) and reported within 24 hours in accordance with the procedure for reporting SAEs.

6.1.3 Clinical Laboratory Assessments

Blood samples should be taken using standard venipuncture techniques. Blood sampling will be performed according to PAREXEL SOPs. Participants should be fasted for at least 8 hours prior to sampling for clinical laboratory assessments. Clinical laboratory assessments will be performed by Glendale Adventist Medical Center Laboratory.

The following laboratory variables will be determined as outlined below:

Routine laboratory tests (hematology, clinical chemistry, coagulation and urinalysis) will be performed at Screening, Day 0, and Day 1.

- **Hematology**: The following hematology parameters will be assessed: hemoglobin, hematocrit, red blood cell (RBC) count, white blood cell (WBC) count with differential, and absolute platelet count.
- **Coagulation:** activated partial thromboplastin time (aPTT), prothrombin time (PT).
- **Clinical chemistry**: The following clinical chemistry parameters will be assessed: total protein, sodium, potassium, chloride, carbon dioxide (CO_2), total bilirubin, direct bilirubin, lactate dehydrogenase (LDH), blood urea nitrogen (BUN), aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), creatinine kinase, glucose, uric acid, albumin, creatinine, alkaline phosphatase, calcium, and inorganic phosphorus
- **Urinalysis**: analysis for pH, glucose, ketones, specific gravity, nitrite, protein, bilirubin, urobilinogen, and blood. Microscopic urinalysis will be performed if urinalysis results are abnormal.

Serology: anti-HIV antibodies, HBsAg, and Hepatitis C antibody. Serology will be performed at Screening.

Serum Pregnancy test: Serum pregnancy testing will be performed in female participants at Screening and Day 0.

Urine drug: Screen for drugs of abuse including the following: amphetamines, barbiturates, benzodiazepines, cocaine, opiates, phencyclidine, and cannabinoids will be performed at Screening and Day 0.

Urine alcohol will be performed at Screening and Day 0.

Blood will be collected for clinical laboratory testing as outlined below:

- Hematology: Blood (4 mL) will be collected into an EDTA tube.

- Chemistry (including serum pregnancy test): Blood (8.5 mL) will be collected into a non-additive tube.
- Serology: Blood (8.5 mL) will be collected into a non-additive tube.
- Coagulation: Blood (2.7 mL) will be collected into a sodium citrate tube.

The total blood volume collected for clinical laboratory assessments over the duration of the study will be approximately 54.1 mL.

Any value outside the normal range will be flagged for the attention of the Investigator or designee at the site. The Investigator or designee will indicate whether or not the value is of clinical significance. If the result of any test (or repeat test, if done) from the samples taken during the Screening phase is indicated as clinically significant, the patient/subject will NOT be allowed into the study without permission of the Medical Monitor. Additional testing during the study may be done if medically indicated. If a clinically significant abnormality is found in the samples taken after the first lumbar catheterization or venous (blood draw) catheterization (whichever occurs first), and/or during the study, it should be recorded as an AE and the study patient/subject will be followed until the test(s) has (have) normalized or stabilized.

6.1.4 Vital Signs

Vital signs will be assessed at Screening, Day 0, Day 1 (prior to lumbar catheterization, 1 hour post-lumbar catheterization, prior to meals and at bedtime), Day 2 (prior to meals and at bedtime) and Day 3 (prior to discharge). The following vital signs will be measured:

- Blood pressure (systolic and diastolic [mmHg]);
- Heart rate (beats per minute [bpm]);
- Oral body temperature (°C);
- Respiratory rate (breaths per minute).

Vital signs will be performed according to the applicable PAREXEL SOP. Supine blood pressure and heart rate recordings will be made after the participant has been recumbent and at rest for at least 5 minutes.

6.1.5 12-lead Electrocardiograms

Standard safety 12-lead ECGs will be performed at Screening.

The12-lead ECGs will be performed after the participant has been resting supine for ≥ 5 minutes. The ECG will include all 12 standard leads and a Lead II rhythm strip on the bottom of the

tracing. The ECG will be recorded at a paper speed of 25 mm/sec. The following ECG parameters will be collected: PR interval, QRS interval, RR interval, QT interval, and QTc interval (QTcB).

All ECGs must be evaluated by a qualified physician for the presence of abnormalities.

6.1.6 Physical Examinations

The physical and neurological examinations will be performed at Screening, on Day 0 (admission) and prior to discharge. The physical examination includes an assessment of general appearance and a review of systems (dermatologic, head, eyes, ears, nose, mouth/throat/neck, thyroid, lymph nodes, respiratory, cardiovascular, gastrointestinal, extremities, musculoskeletal, neurologic, and psychiatric systems). The neurological examination includes assessment of the cranial nerves, motor system, sensory system, reflexes and cerebellum.

6.1.7 Additional Safety Variables

Documentation of a normal spinal x-ray will be required within the last 12 months prior to insertion of lumbar catheter.

6.2 Pharmacodynamic Variables

6.2.1 CSF, Serum and Whole Blood Samples for Analysis of α-Synuclein and DJ-1

Cerebrospinal fluid, serum and whole blood α-synuclein and DJ-1 will be assessed at 0 (within 30 minutes of catheterization) 1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24 and 26 hours, beginning immediately after placement of the lumbar and venous catheters on Day 1 of the study visit. The first 2 mL of CSF on Day 1 will be sent to the local laboratory for glucose, cell and protein count. For the CSF collections, the residual volume (approximately 2 mL) remaining in the catheter from a previous collection will be collected and sent to the local laboratory for glucose, cell and protein count. Upon removal of the catheter, a routine culture of the catheter tip will also be performed. CSF, serum and whole blood samples will be assayed for α-synuclein and DJ-1. Exploratory analysis of serum, whole blood and/or CSF for other biomarkers may also occur. Unused samples will be frozen for additional analyses of α-synuclein and DJ-1, or other biomarkers.

6.2.2 CSF Sample Collection and Handling

The investigator may use fluoroscopy and/or local anesthesia for the insertion of intrathecal catheter, if required. Upon secure placement of the catheter, CSF samples will be collected by connecting the catheter to a peristaltic roller pump. Six (6) mL samples will be collected at 0

(within 30 minutes of catheterization), 1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24 and 26 hours. The rate of CSF collection will be approximately 0.5 mL/min. Thus, it is anticipated to take 12 minutes to collect each 6 mL sample. In order to collect the samples close to the identified sample times, the CSF collection will be started approximately 6 minutes prior to each identified sampling time and will be concluded approximately 6 minutes after these timepoints. The residual volume (approximately 2 mL) remaining in the catheter from a previous collection will be collected prior to the collection of subsequent samples using the same rate of 0.5 mL/min and kept separate from the other samples. The residual volume samples will be processed similarly to the timed samples. The 6 mL CSF samples and 2 mL residual samples will be collected, centrifuged (4°C, 1600 x g, 15 minutes). The 6 mL CSF sample supernatants will be transferred first as six 0.5 mL aliquots and then as three 1.0 mL aliquots. The 2 mL residual sample supernatants will be transferred as one 2.0 mL aliquot. All CSF aliquots will be placed into individual, appropriately labeled screw-capped polypropylene tube and stored at approximately -80°C or on dry ice within 1 hour of collection. Each CSF label should contain the word "CSF", the date of collection, the time of collection, the patient/subject's initials, and patient/subject number. The actual start and stop times of the CSF sample will be recorded in the CRF or data collection tool. The time between collection and processing, processing and freezing, and the time of the last meal will also be recorded. The quality of each of the CSF samples should be clear and visually colorless. For the 0 hour collection, the microscopic analysis of red blood cell (RBC) concentrations in CSF will be measured from the 2 mL safety sample. For the 12 and 26 hour sample collections, RBC concentrations will be measured from the discard sample collected at those timepoints. The CSF microanalysis (and protein assessment) should be performed following gentle mixing of the sample (gentle inversion). The analysis should be done STAT, since the cells are stable in CSF for only a short period of time (1 hour). If the CSF sample is considered to be contaminated with blood (as determined by visual inspection, eg, colored or cloudy), the sample should not be used and continued participation of the patient/subject in the study should be assessed by the investigator. The quality of the sample as well as the RBC concentration will be recorded. The investigator or designee will examine the CSF sampling procedure regularly to monitor the quality of the sample, as well as the patient/subject.

6.2.3 Serum and Whole Blood Sample Collection and Handling

Serum and whole blood samples for α-synuclein and DJ-1 analysis will be collected at 0 (within 30 minutes of catheterization), 1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24 and 26 hours.

For serum, approximately 10 mL of whole blood will be collected in a red top vacutainer. The samples will then be centrifuged at 1350 x g for 15 minutes at 4°C. The serum will then be

transferred first as six 0.5 mL aliquots and then as three 1.0 mL aliquots into individual cryotubes. Each label should contain the word "serum", the date of collection, the time of collection, the patient/subject's initials, and patient/subject number. The time of processing and freezing will also be collected. Serum samples will be stored at approximately -80°C (or approximately -20°C if -80°C is unavailable), until shipment on dry ice.

Whole blood samples of 8 mL will be collected into two 4 mL EDTA purple top vacutainers, mixed thoroughly, and then immediately frozen. Each label should contain the words "whole blood", the date of collection, the time of collection, the patient/subject's initials, and patient/subject number. The time of freezing will also be collected. Whole blood samples will be stored at approximately -80°C (or approximately -20°C if -80°C is unavailable), until shipment on dry ice.

The total blood volume collected for α-synuclein and DJ-1 analysis over the duration of the study will be approximately 198 mL.

6.2.4 Sample Shipment

All serum, whole blood and CSF samples are to be shipped overnight on dry ice to:

Coriell Institute for Medical Research

C/O Alison Scutti
403 Haddon Avenue
Camden, NJ 08103

Shipments should be made only on Mondays and Tuesdays to ensure receipt of the specimens by Friday.

transferred first as six 0.5 mL aliquots and then as three 1.0 mL aliquots into individual cryotubes. Each label should contain the word "serum", the date of collection, the time of collection, the patient/subject's initials, and patient/subject number. The time of processing and freezing will also be collected. Serum samples will be stored at approximately -80°C (or approximately -20°C if -80°C is unavailable), until shipment on dry ice.

Whole blood samples of 8 mL will be collected into two 4 mL EDTA purple top vacutainers, mixed thoroughly, and then immediately frozen. Each label should contain the words "whole blood", the date of collection, the time of collection, the patient/subject's initials, and patient/subject number. The time of freezing will also be collected. Whole blood samples will be stored at approximately -80°C (or approximately -20°C if -80°C is unavailable), until shipment on dry ice.

The total blood volume collected for α-synuclein and DJ-1 analysis over the duration of the study will be approximately 198 mL.

6.2.4 Sample Shipment

All serum, whole blood and CSF samples are to be shipped overnight on dry ice to:

Coriell Institute for Medical Research

C/O Alison Scutti
403 Haddon Avenue
Camden, NJ 08103

Shipments should be made only on Mondays and Tuesdays to ensure receipt of the specimens by Friday.

7. STUDY CONDUCT

7.1 Schedule of Assessments

The study consists of a Screening visit (Day –28 to Day –1), admission (Day 0), in-house study procedures and safety assessments (Days 1 to 3), and a Follow-up telephone contact for safety on Day 10 (± 2 days). Therefore, the study duration for an individual participant will be approximately 39 days.

Please see Table 1 for the schedule of assessments.

Table 1 Schedule of Assessments

	Screening	In-House Study Visit - Period 1			
		Days			
Evaluation	**Screening Visit**	**0**	**1**	**2**	**3**
Informed consent	X				
Medical and medication history	X	X			
Demographic data	X				
Inclusion/exclusion criteria	X	X			
Spinal x-ray	X[a]				
Urine drug screen	X	X			
Urine test for ethanol	X	X			
Physical and neurological examination	X	X			X
Vital signs	X	X	X[b]	X	X
12-Lead ECG	X				
Hepatitis B, Hepatitis C, HIV tests	X				
Hematology	X	X	X		
Coagulation	X	X	X		
Clinical chemistry	X	X	X		
Urinalysis	X	X	X		
Serum Pregnancy test (females only)	X	X			
UPDRS/Hoehn and Yahr (patients only)	X				
Admission to clinic		X			
Lumbar catheter insertion			X		
Remove lumbar catheter				X	
IV catheter insertion			X		
Remove IV catheter				X	
CSF samples			X[c]	X[c]	
Blood samples			X[c]	X[c]	
Concomitant medication	X	X	X	X	X
Adverse events	X	X	X[b]	X[d]	X[e]
Discharge from clinic					X

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; ECG = electrocardiogram; HIV = human immunodeficiency virus; IV = intravenous CSF = cerebrospinal fluid

[a] A spinal X-ray will be obtained if subject does not have one available in the 12 months prior to lumbar catheterization.

[b] Vital signs and AEs taken prior to lumbar catheterization, 1 hour post-lumbar catheterization, prior to meals and at bedtime.

[c] CSF and blood samples taken for 26 hours [0 (within 30 minutes of catheterization), 1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24 and 26 hours]. First 2 mL of CSF will be sent to the local laboratory for glucose, cell and protein count.

[d] AEs taken prior to meals and at bedtime.

[e] AEs taken prior to discharge.

7.2 Assessments by Visit

7.2.1 Screening Visit (Days –28 to –1)

The Screening visit will take place within the 28 days prior to dosing (Day –28 to Day –1) unless otherwise approved by the Medical Monitor or Investigator. During the Screening visit, study procedures will be explained in detail by PAREXEL staff, informed consent will be obtained and the following evaluations will be performed:

- Review inclusion/exclusion criteria
- Medical and medication history
- Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and Hoehn and Yahr assessment
- Demographics: race, ethnicity, gender, age (years), height (cm), weight (kg), and BMI
- Full physical examination and neurological examination
- Electrocardiogram: 12-lead ECG
- Vital signs (supine BP, HR, body temperature, and RR)
- Clinical laboratory tests (hematology, clinical chemistry, coagulation, and urinalysis)
- Urine drug and cotinine screen
- Urine test for ethanol
- Serology (Hepatitis B, Hepatitis C, and HIV testing).
- Serum pregnancy testing for female subjects
- Begin AE and concomitant medication monitoring
- Spinal x-ray (if not done within 12 months prior to insertion of the lumbar catheter)

If in the opinion of the Investigator, the patient/subject has any clinically significant abnormality, he/she will be excluded from the study.

7.2.2 Admission (Day 0)

Participants will enter PAREXEL for the inpatient stay on Day 0. The inpatient stay will provide an enhanced level of patient/subject supervision and safety; it will also facilitate the maintenance of compliance and ensure that all study procedures are completed at the appropriate time intervals.

The following procedures and assessments will be completed on Day 0:

- Reconfirm eligibility by review of inclusion/exclusion criteria
  - Update medical and medication history
  - Physical examination and neurological exam
  - Vital signs (supine BP, HR, body temperature, and RR)
  - Clinical laboratory tests (serum chemistry, hematology, coagulation, and urinalysis)
  - Urine test for ethanol
  - Urine drug screen
  - Serum pregnancy testing for female participants
  - Adverse event and concomitant medication monitoring
- If the patient/subject is eligible, he/she will be admitted to the unit for study procedures.
- Meals will be served during the in-house stay. Participants will begin fasting at approximately 22:00.

7.2.3 Study Visit

7.2.3.1 Day 1

The following procedures and assessments will be completed on Day 1:

- Lumbar catheter insertion
- Venous catheter insertion
- CSF samples [6 mL samples collected at 0 (within 30 minutes of catheterization) 1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24 and 26 hours; residual volume (approximately 2 mL) remaining in the catheter from a previous collection will be collected prior to the collection of subsequent samples and upon removal of the catheter and sent to the local laboratory for glucose, cell and protein count. A routine culture of the catheter tip will also be performed upon removal of the catheter.]
- Serum samples [10 mL samples collected at 0 (within 30 minutes of catheterization) 1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24 and 26 hours]
- Whole blood samples [8 mL samples collected at 0 (within 30 minutes of catheterization) 1, 2, 4, 6, 10, 12, 16, 20, 24 and 26 hours]

- Clinical laboratory tests (serum chemistry, hematology, coagulation, and urinalysis) at 0 (within 30 minutes of catheterization)
- Vital signs (supine blood pressure, heart rate, and body temperature) - prior to lumbar and venous (blood draw) catheterization, 1 hour post lumbar and venous (blood draw) catheterization, prior to meals and at bedtime.
- AEs - prior to lumbar catheterization, 1 hour post lumbar catheterization, prior to meals and at bedtime
- Update concomitant medications
- Meals will be served during the in-house stay.

7.2.3.2 Day 2

- Lumbar catheter removal
- Venous catheter removal
- Vital signs (supine blood pressure, heart rate, and body temperature) prior to meals and at bedtime.
- AEs - prior to meals and at bedtime
- Update concomitant medications, as necessary
- Meals will be served during the in-house stay.

7.2.3.3 Day 3

- Vital signs (supine BP, HR, body temperature, and RR) will be performed prior to discharge
- Physical and neurological exam will be performed prior to discharge
- Adverse event and concomitant medication assessments
- Participants will be discharged from the clinical site after completion of safety assessments.

7.2.4 Follow-up Visit (Day 10 [± 2])

Patients/subjects will be contacted by telephone approximately 7 days after the procedure (Day 10 ± 2) to monitor for any procedural related events

7.2.5 Early Termination Visit

If a participant withdraws prematurely after CSF procedure, all data normally collected at discharge (Section 7.2.3.3) should be collected at the time of premature discontinuation or at the scheduled discharge. In addition, the Follow-up procedure will be performed.

7.2.6 End-of-Study

End-of-Study is defined as completion of the study visit. A participant providing all scheduled CSF and blood biomarker samples is a completer.

For those patients/subjects that withdraw prematurely, end-of-study is defined as the time of the last data collection.

7.3 Restrictions

7.3.1 Dietary and Fluid Restrictions

Caffeine: Xanthine containing products (coffee, tea, chocolate) are prohibited from Admission until discharge on Day 3.

Alcohol: Alcohol use is prohibited 48 hours prior to the screening visit. Alcohol use is prohibited from 48 hours prior to admission (Day 0) until discharge from the study on Day 3.

Meals: No outside food or drink is permitted at the clinical site. All meals and snacks will be provided. Participants will receive the clinical site's standard meals and snacks at regimented times during confinement.

Water may be consumed without restriction beginning 1 hour after lumbar catheter insertion. Non-caffeinated drinks may be consumed with meals and the evening snack.

Fasting: Participants must abstain from all food and drink (except water) at least 8 hours prior to any clinical chemistry safety laboratory evaluation.

7.3.2 Other Restrictions

Nicotine: Participants who smoke are allowed to enroll; however; smoking will be prohibited during the confinement period.

Activity: Participation in regular strenuous exercise (e.g., greater than 5 hours per week of running, swimming, weightlifting or any other similar physical activity, including that undertaken in the course of employment) is prohibited within 1 month of CSF and blood sample collection. Activity restriction during lumbar catheterization days (Day 1) will be in accordance with the clinical site's standard operating procedures.

Medications: Use of prescription or nonprescription drugs, vitamins and dietary supplements that will interfere with the proposed analyses, within 7 days or 5 half-lives (whichever is longer) prior to CSF and blood collection are prohibited. Concomitant medications will be allowed at the discretion of the principal investigator (PI).

Herbal supplements and hormonal methods of contraception (including oral and transdermal contraceptives, injectable progesterone, progestin subdermal implants, progesterone releasing IUDs, postcoital contraceptive methods) and hormone replacement therapy must be discontinued 28 days or as deemed appropriate by the investigator prior to CSF and blood collection. Depo-Provera must be discontinued at least 6 months prior to CSF and blood collection.

As an exception, analgesics, caffeine, and non-pharmacological methods may be used at the discretion of the PI to manage symptoms related to the lumbar catheterization. Aspirin, aspirin containing products, and non-steroidal anti-inflammatory agents that affect platelet function should not be used.

Treatment with an investigational drug within 30 days or 5 half-lives (whichever is longer) prior to CSF and blood collection is also prohibited.

7.4 Blood Volume

The total blood volume collected during the study for clinical laboratory testing (Section 6.1.3) and PD (Section 6.2.3) will be approximately 252.1 mL.

8. STATISTICAL METHODS

Before database lock, a statistical analysis plan (SAP) will be issued as a separate document, providing detailed methods for the analyses outlined below. Any deviations from the planned analyses will be described and justified in the final integrated clinical study report.

8.1 Study Population

8.1.1 Disposition of Participants

The number and percentage of participants entering and completing the clinical study will be presented, stratified by population.

8.1.2 Protocol Deviations

Protocol deviations will be listed by participant.

8.1.3 Analysis Populations

Safety population:	All patients/subjects who had one lumbar catheter or venous (blood draw) catheter insertion. Participants will be included in the analysis according to disease status (PD or healthy).
Pharmacodynamic population:	All patients/subjects who had one lumbar or venous catheter insertion and have detectable concentrations of at least one of α-synuclein and DJ-1. Participants will be included in the analysis according to disease status (PD or healthy).

8.2 General Considerations

Data for all enrolled participants who had one lumbar catheter or venous (blood draw) catheter insertion will be presented in the data listings. A participant who is enrolled but who did not have complete sample collection from the lumbar catheter or venous (blood draw) catheter insertion will be included in those data listings for which they have data, but will be excluded from all data summaries. For those listings or data summaries where baseline and change from baseline measurements will be presented, unless stated otherwise, the last observed measurement prior to catheterization will be considered the baseline measurement.

All pre- and post- catheterization assessments including unscheduled assessments will be included in the data listings. For unscheduled pre- catheterization assessments, the last assessment taken for a time point will be used in the data summaries (summary tables, figures, and statistical analysis); for all post- catheterization time points, the initial assessment for any given time point will be used in the data summaries (summary tables, figures, and statistical analysis).

Continuous data will be summarized using descriptive statistics including: number of observations (n), mean (arithmetic), median, standard deviation (SD), minimum, and maximum. Frequencies and percentages will be used for summarizing discrete (categorical) data. In summaries for safety the denominator for all percents will be the number of participants exposed to lumbar catheterization. Data that are reported as missing will be excluded from all descriptive and non-descriptive data analysis. There will be no imputation of data.

8.3 Safety Analyses

8.3.1 Adverse Events

Adverse events will be listed. All AEs reported will be coded and classified according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). The number and percent of patient/subjects experiencing an event will be tabulated by population (PD or healthy) for each system-organ class and preferred term. Adverse events will also be tabulated by population according to intensity and causality.

Adverse events will be categorized as:

1. A procedure emergent adverse event (PEAE): defined as an AE that begins or that worsens in severity during or after the insertion of the lumbar or venous (blood draw) catheter, whichever occurs first.
2. A non-procedure emergent adverse event (NPEAE): AEs that occurred before the insertion of the lumbar or venous (blood draw) catheter and did not worsen in severity or relationship after catheter insertion.

Serious AEs will be listed separately.

8.3.2 Clinical Laboratory Tests

Individual data listings of laboratory results will be presented for each patient/subject. Flags will be attached to values outside of the laboratory's reference limits along with the PI's assessment.

Clinically significant laboratory test abnormalities that were considered AEs by the PI will be presented in the AE listings.

Clinical laboratory tests (observed values) will be summarized by population descriptively in tabular format. Shift tables will be presented for select laboratory parameters (chemistry, hematology and coagulation).

8.3.3 Vital Signs

Individual data listings of vital signs (observed and change from baseline) will be presented for each patient/subject. Individual clinically significant vital sign findings that were considered AEs by the Investigator will be presented in the AE listings.

Observed values as well as change from baseline data will be summarized descriptively in tabular format by population.

8.3.4 Electrocardiogram

Twelve-lead ECG data will be listed for each patient/subject and time point. Abnormalities will be assessed by the PI as clinically significant (CS) or not clinically significant (NCS). Abnormalities considered CS will be recorded as an AE.

8.3.5 Physical and Neurological Examination

Abnormal physical and neurological examination findings will be listed.

8.4 Pharmacodynamic Analyses

For each biomarker, α-synuclein and DJ-1, all concentration-time data collected from lumbar catheterizations for CSF samples, and all concentration-time data collected from venous catheterizations for serum and whole blood samples, will be listed by patient/subject and timepoint. Biomarker listings will display the protocol scheduled sample times (nominal time), the date of the sample, the sample start and stop times, the freeze time, any comments associated with the sample, as well as the concentrations for each biomarker type (α-synuclein and DJ-1). The observed residual samples collected for CSF samples will be listed separately.

For each observed biomarker response (α-synuclein and DJ-1), concentration-time data from the CSF samples, serum samples and whole blood samples will be summarized by group (PD or healthy) and timepoint. Figures will be used to visualize the behaviour of each biomarker response over time. Graphical presentation of the biomarker concentration-time data will include figures of individual patients/subjects over time as well as figures of the mean

biomarker response over time for each patient/subject group (PD or healthy). For each of the outcome variables α-synuclein and DJ-1, figures will be used to visualize the linear association between samples obtained by CSF vs. samples obtained by blood.

A repeated measures mixed model analysis of variance (ANOVA) will be used to estimate within- and between-subject information for each of the outcome variables (α-synuclein and DJ-1) obtained from CSF sampling, serum sampling and whole blood sampling. The corresponding response obtained from the blood sample using the venous catheter will be used as a predictor covariate.

8.5 Interim Analyses

No formal interim analysis is planned.

8.6 Determination of Sample Size

Formal sample size calculations were not performed. A total of 12 PD patients and six healthy subjects are considered suitable to achieve the study objectives.

9. ETHICAL, LEGAL AND ADMINISTRATIVE ASPECTS

9.1 Data Quality Assurance

The Sponsor will conduct a study initiation visit to verify the qualifications of the PI, inspect the facilities, and inform the PI of responsibilities and procedures for ensuring adequate and correct documentation.

The PI must prepare and maintain adequate and accurate records of all observations and other data pertinent to the clinical study for each study participant. Frequent communication between the clinical site and the Sponsor is essential to ensure that the safety of the study is monitored adequately. The PI will make all appropriate safety assessments on an ongoing basis. The Sponsor's Medical Monitor may review safety information as it becomes available throughout the study.

All aspects of the study will be carefully monitored with respect to GCP and SOPs for compliance with applicable government regulations. The Study Monitor will be an authorized individual designated by the Sponsor. The Study Monitor will have access to all records necessary to ensure integrity of the data and will periodically review the progress of the study with the PI.

9.2 Access to Source Data/Documents

Data collection for this protocol will be accomplished using paper forms for source data.

An electronic data capture (EDC) system (DataLabs) will be used to compile the data. An electronic case report form (eCRF) will be completed for each patient/subject. It is the PI's responsibility to ensure the accuracy, completeness, legibility, and timeliness of the data reported on the patient/subjects' source. Source documentation supporting the eCRF data should indicate participation in the study and should document the dates and details of study procedures, AEs, and patient/subject status. The PI or designated representative should complete and the PI should verify the source documents as the information is collected. Any outstanding entries must be completed immediately after the final examination. An explanation should be given for all missing data.

The PI will ensure the accuracy, completeness, and timeliness of the data reported to the Sponsor. Data collection processes and procedures will be reviewed and validated to ensure completeness, accuracy, reliability, and consistency. A complete audit trail will be maintained of all data changes.

The PI or designee will prepare and maintain adequate and accurate study documents (medical records, ECGs, AE and concomitant medication reporting, raw data collection forms, etc.) designed to record all observations and other pertinent data.

The PI will allow Sponsor representatives, contract designees, authorized regulatory authority inspectors, and the IRB to have direct access to all documents pertaining to the study.

Electronic consistency checks will be used to identify any errors or inconsistencies in the data. This information will be provided to the respective study sites by means of electronic queries.

9.3 Archiving Study Documents

According to International Conference on Harmonisation (ICH) guidelines, essential documents should be retained for a minimum of 2 years after the last approval of a marketing application in an ICH region and until there are no pending or contemplated marketing applications in an ICH region or at least 2 years have elapsed since the formal discontinuation of clinical development of the investigational product. These documents should be retained for a longer period if required by the applicable legal requirements.

9.4 Good Clinical Practice

The procedures set out in this clinical study protocol are designed to ensure that the Sponsor and the PI abide by the principles of the ICH guidelines on GCP and the Declaration of Helsinki (Version 2008). The clinical study also will be carried out in keeping with national and local legal requirements (in accordance with United States investigational new drug [IND] regulations [21 CFR 56]).

9.5 Informed Consent

Before each patient/subject is enrolled in the clinical study, written informed consent will be obtained according to the regulatory and legal requirements of the participating country. As part of this procedure, the PI or designee must explain orally and in writing the nature, duration, and purpose of the study, in such a manner that the study patient/subject is aware of the potential risks, inconveniences, or AEs that may occur. The study patient/subject should be informed that he/she is free to withdraw from the study at any time. He/She will receive all information that is required by federal regulations and ICH guidelines. The PI or designee will provide the Sponsor with a copy of the IRB-approved informed consent form prior to the start of the study.

The informed consent document must be signed and dated; one copy will be handed to the patient/subject, and the PI will retain a copy as part of the clinical study records. The

Investigator will not undertake any investigation specifically required for the clinical study until written consent has been obtained. The terms of the consent and when it was obtained must also be documented.

If a protocol amendment is required, then the informed consent document may need to be revised to reflect the changes to the protocol. If the informed consent document is revised, it must be reviewed and approved by the responsible IRB/IEC, and signed by all participants subsequently enrolled in the clinical study as well as those currently enrolled in the clinical study.

9.6 Protocol Approval and Amendment(s)

Before the start of the clinical study, the clinical study protocol and other relevant documents will be approved by the IRB, in accordance with local legal requirements. The Sponsor must ensure that all ethical and legal requirements have been met before the first participant is enrolled in the clinical study.

This protocol is to be followed exactly. To alter the protocol, amendments must be written, which must be released by the responsible staff and receive IRB approval prior to implementation (as appropriate).

Administrative changes may be made without the need for a formal amendment, but will also be mentioned in the integrated clinical study report. All amendments will be distributed to all study protocol recipients, with appropriate instructions.

9.7 Confidentiality Data Protection

All clinical study findings and documents will be regarded as confidential. Study documents (protocols and other material) will be stored appropriately to ensure their confidentiality. The PI and members of his/her research team (including the IRB) must not disclose such information without prior written approval from the Sponsor, except to the extent necessary to obtain informed consent from patients/subjects who wish to participate in the trial or to comply with regulatory requirements.

The anonymity of participating patients/subjects must be maintained. Patients/subjects will be specified on study documents by their study identification number, initial or birth date, not by name. Documents that identify the patient/subject (e.g., the signed informed consent document) must be maintained in confidence by the PI.

9.8 Publication Policy

By signing the clinical study protocol, the PI agrees with the use of results of the clinical study for the purposes of national and international registration, publication and information for medical and pharmaceutical professionals. If necessary, the competent authorities will be notified of the Investigator's name, address, qualifications and extent of involvement.

A PI shall not publish any data (poster, abstract, paper, etc.) without having consulted with the Sponsor in advance.

10. REFERENCE LIST

1. World Health Association Declaration of Helsinki. Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983, 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989, 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996, 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000, 53rd WMA General Assembly, Washington 2002 (Note of Clarification on Paragraph 29 added), 55th WMA General Assembly, Tokyo 2004 (Note for Clarification on Paragraph 30 added), and 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008.

2. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. Lancet 2009;373:2055-66.

3. Tokuda T, Salem SA, Allsop D, Mizuno T, et al. Decreased alpha-synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and subjects with Parkinson's disease. Biochem Biophys Res Commun 13:349(1): 162-166, 2006.

4. Mollenhauer B, Cullen, V, Kahn I, Krastins B, et al. Direct quantification of CSF alpha-synuclein by ELISA and first cross-sectional study in patients with neurodegeneration. Exp Neuol 213(2):315-325, 2008.

5. El-Agnaf OMA, Salem SA, Paleologou KE, Curran MD, Gibson MJ, et al. Detection of oligomeric forms of α-synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease. FASEB J 2006;20:419-25.

6. Abou-Sleiman PM, Muqit MM, Wood N. Expanding insights of mitochondrial function in Parkinson's disease. Nat Rev Neuro Sci 2006;7:207-19.

7. Hashimoto M, Rockenstein E, Crews L, Masliah E. Role of protein aggregation in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Neuromolecular Med 2003;4:21-36.

8. Waragai M, Wei J, Fujita M, Nakai M, et al. Increased level of DJ-1 in the cerebrospinal fluids of sporadic Parkinson's disease. Biochem Biophys Res Commun 2006; 345(3):967-72.

9. Waragai M, Nakai M, Wei J, Fujita M, et al. Plasma levels of DJ-1 as a possible marker of sporadic Parkinson's disease. Neurosci Lett 2007;425(1):18-22.

10. Safa-Tisseront V, Thormann F, Malassine P, et al. Effectiveness of epidural blood patch in the management of post-dural puncture headache. Anesthesiology 2001;95(2):334-9.

11. APPENDICES

APPENDIX 11.1 UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS) including the MODIFIED HOEHN AND YAHR STAGING

UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS)

I. MENTATION, BEHAVIOR AND MOOD

1. Intellectual Impairment
0 = None.
1 = Mild. Consistent forgetfulness with partial recollection of events and no other difficulties.
2 = Moderate memory loss, with disorientation and moderate difficulty handling complex problems.
Mild but definite impairment of function at home with need of occasional prompting.
3 = Severe memory loss with disorientation for time and often to place.
Severe impairment in handling problems.
4 = Severe memory loss with orientation preserved to person only. Unable to make judgements or solve problems. Requires much help with personal care. Cannot be left alone at all.

2. Thought Disorder (Due to dementia or drug intoxication)
0 = None.
1 = Vivid dreaming.
2 = "Benign" hallucinations with insight retained.
3 = Occasional to frequent hallucinations or delusions; without insight;
could interfere with daily activities.
4 = Persistent hallucinations, delusions, or florrid psychosis. Not able to care for self.

3. Depression
0 = None.
1 = Periods of sadness or guilt greater than normal, never sustained for days or weeks.
2 = Sustained depression (1 week or more).
3 = Sustained depression with vegetative symptoms (insomnia, anorexia, weight loss, loss of interest).
4 = Sustained depression with vegetative symptoms and suicidal thoughts or intent.

4. Motivation/Initiative
0 = Normal.
1 = Less assertive than usual; more passive.
2 = Loss of initiative or disinterest in elective (nonroutine) activities.
3 = Loss of initiative or disinterest in day to day (routine) activities.
4 = Withdrawn, complete loss of motivation.

II. ACTIVITIES OF DAILY LIVING *(for both "on" and "off")*

5. Speech
0 = Normal.
1 = Mildly affected. No difficulty being understood.
2 = Moderately affected. Sometimes asked to repeat statements.
3 = Severely affected. Frequently asked to repeat statements.
4 = Unintelligible most of the time.

6. Salivation
0 = Normal.
1 = Slight but definite excess of saliva in mouth; may have nighttime drooling.
2 = Moderately excessive saliva; may have minimal drooling.
3 = Marked excess of saliva with some drooling.
4 = Marked drooling, requires constant tissue or handkerchief.

7. Swallowing
0 = Normal.
1 = Rare choking.
2 = Occasional choking.
3 = Requires soft food.
4 = Requires NG tube or gastrotomy feeding.

8. Handwriting
0 = Normal.
1 = Slightly slow or small.
2 = Moderately slow or small; all words are legible.
3 = Severely affected; not all words are legible.
4 = The majority of words are not legible.

9. Cutting food and handling utensils
0 = Normal.
1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed.
2 = Can cut most foods, although clumsy and slow; some help needed.
3 = Food must be cut by someone, but can still feed slowly.
4 = Needs to be fed.

10. Dressing
0 = Normal.
1 = Somewhat slow, but no help needed.
2 = Occasional assistance with buttoning, getting arms in sleeves.
3 = Considerable help required, but can do some things alone.
4 = Helpless.

11. Hygiene
0 = Normal.
1 = Somewhat slow, but no help needed.
2 = Needs help to shower or bathe; or very slow in hygienic care.
3 = Requires assistance for washing, brushing teeth, combing hair, going to bathroom.
4 = Foley catheter or other mechanical aids.

12. Turning in bed and adjusting bed clothes
0 = Normal.
1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed.
2 = Can turn alone or adjust sheets, but with great difficulty.
3 = Can initiate, but not turn or adjust sheets alone.
4 = Helpless.

13. Falling (unrelated to freezing)
0 = None.
1 = Rare falling.
2 = Occasionally falls, less than once per day.
3 = Falls an average of once daily.
4 = Falls more than once daily.

14. Freezing when walking
0 = None.
1 = Rare freezing when walking; may have starthesitation.
2 = Occasional freezing when walking.
3 = Frequent freezing. Occasionally falls from freezing.
4 = Frequent falls from freezing.

15. Walking
0 = Normal.
1 = Mild difficulty. May not swing arms or may tend to drag leg.
2 = Moderate difficulty, but requires little or no assistance.
3 = Severe disturbance of walking, requiring assistance.
4 = Cannot walk at all, even with assistance.

16. Tremor (Symptomatic complaint of tremor in any part of body.)
0 = Absent.
1 = Slight and infrequently present.
2 = Moderate; bothersome to patient.
3 = Severe; interferes with many activities.
4 = Marked; interferes with most activities.

17. Sensory complaints related to parkinsonism
0 = None.
1 = Occasionally has numbness, tingling, or mild aching.
2 = Frequently has numbness, tingling, or aching; not distressing.
3 = Frequent painful sensations.
4 = Excruciating pain.

III. MOTOR EXAMINATION

18. Speech
0 = Normal.
1 = Slight loss of expression, diction and/or volume.
2 = Monotone, slurred but understandable; moderately impaired.
3 = Marked impairment, difficult to understand.
4 = Unintelligible.

19. Facial Expression
0 = Normal.
1 = Minimal hypomimia, could be normal "Poker Face".
2 = Slight but definitely abnormal diminution of facial expression.
3 = Moderate hypomimia; lips parted some of the time.
4 = Masked or fixed facies with severe or complete loss of facial expression; lips parted 1/4 inch or more.

20. Tremor at rest (head, upper and lower extremities)
0 = Absent.
1 = Slight and infrequently present.
2 = Mild in amplitude and persistent. Or moderate in amplitude, but only intermittently present.
3 = Moderate in amplitude and present most of the time.
4 = Marked in amplitude and present most of the time.

21. Action or Postural Tremor of hands
0 = Absent.
1 = Slight; present with action.
2 = Moderate in amplitude, present with action.
3 = Moderate in amplitude with posture holding as well as action.
4 = Marked in amplitude; interferes with feeding.

22. Rigidity (Judged on passive movement of major joints with patient relaxed in sitting position. Cogwheeling to be ignored.)
0 = Absent.
1 = Slight or detectable only when activated by mirror or other movements.
2 = Mild to moderate.
3 = Marked, but full range of motion easily achieved.
4 = Severe, range of motion achieved with difficulty.

23. Finger Taps (Patient taps thumb with index finger in rapid succession.)
0 = Normal.
1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.
2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.
3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.
4 = Can barely perform the task.

24. Hand Movements (Patient opens and closes hands in rapid succesion.)
0 = Normal.
1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.
2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.
3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.
4 = Can barely perform the task.

25. Rapid Alternating Movements of Hands (Pronation-supination movements of hands, vertically and horizontally, with as large an amplitude as possible, both hands simultaneously.)
0 = Normal.
1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.
2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.
3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.
4 = Can barely perform the task.

26. Leg Agility (Patient taps heel on the ground in rapid succession picking up entire leg. Amplitude should be at least 3 inches.)
0 = Normal.
1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.
2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.
3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.
4 = Can barely perform the task.

27. Arising from Chair
(Patient attempts to rise from a straightbacked chair, with arms folded across chest.)
0 = Normal.
1 = Slow; or may need more than one attempt.
2 = Pushes self up from arms of seat.
3 = Tends to fall back and may have to try more than one time, but can get up without help.
4 = Unable to arise without help.

28. Posture
0 = Normal erect.
1 = Not quite erect, slightly stooped posture; could be normal for older person.
2 = Moderately stooped posture, definitely abnormal; can be slightly leaning to one side.
3 = Severely stooped posture with kyphosis; can be moderately leaning to one side.
4 = Marked flexion with extreme abnormality of posture.

29. Gait
0 = Normal.
1 = Walks slowly, may shuffle with short steps, but no festination (hastening steps) or propulsion.
2 = Walks with difficulty, but requires little or no assistance; may have some festination, short steps, or propulsion.
3 = Severe disturbance of gait, requiring assistance.
4 = Cannot walk at all, even with assistance.

30. Postural Stability (Response to sudden, strong posterior displacement produced by pull on shoulders while patient erect with eyes open and feet slightly apart. Patient is prepared.)
0 = Normal.
1 = Retropulsion, but recovers unaided.
2 = Absence of postural response; would fall if not caught by examiner.
3 = Very unstable, tends to lose balance spontaneously.
4 = Unable to stand without assistance.

31. Body Bradykinesia and Hypokinesia (Combining slowness, hesitancy, decreased armswing, small amplitude, and poverty of movement in general.)
0 = None.
1 = Minimal slowness, giving movement a deliberate character; could be normal for some persons. Possibly reduced amplitude.
2 = Mild degree of slowness and poverty of movement which is definitely abnormal. Alternatively, some reduced amplitude.
3 = Moderate slowness, poverty or small amplitude of movement.
4 = Marked slowness, poverty or small amplitude of movement.

IV. COMPLICATIONS OF THERAPY *(In the past week)*

A. DYSKINESIAS

32. Duration: What proportion of the waking day are dyskinesias present?
(Historical information.)
0 = None
1 = 1-25% of day.
2 = 26-50% of day.
3 = 51-75% of day.
4 = 76-100% of day.

33. Disability: How disabling are the dyskinesias?
(Historical information; may be modified by office examination.)
0 = Not disabling.
1 = Mildly disabling.
2 = Moderately disabling.
3 = Severely disabling.
4 = Completely disabled.

34. Painful Dyskinesias: How painful are the dyskinesias?
0 = No painful dyskinesias.
1 = Slight.
2 = Moderate.
3 = Severe.
4 = Marked.

35. Presence of Early Morning Dystonia (Historical information.)
0 = No
1 = Yes

B. CLINICAL FLUCTUATIONS

36. Are "off" periods predictable?
0 = No
1 = Yes

37. Are "off" periods unpredictable?
0 = No
1 = Yes

38. Do "off" periods come on suddenly, within a few seconds?
0 = No
1 = Yes

39. What proportion of the waking day is the patient "off" on average?
0 = None
1 = 1-25% of day.
2 = 26-50% of day.
3 = 51-75% of day.
4 = 76-100% of day.

C. OTHER COMPLICATIONS

40. Does the patient have anorexia, nausea, or vomiting?
0 = No
1 = Yes

41. Any sleep disturbances, such as insomnia or hypersomnolence?
0 = No
1 = Yes

42. Does the patient have symptomatic orthostasis?
(Record the patient's blood pressure, height and weight on the scoring form)
0 = No
1 = Yes

V. MODIFIED HOEHN AND YAHR STAGING

STAGE 0 = No signs of disease.
STAGE 1 = Unilateral disease.
STAGE 1.5 = Unilateral plus axial involvement.
STAGE 2 = Bilateral disease, without impairment of balance.
STAGE 2.5 = Mild bilateral disease, with recovery on pull test.
STAGE 3 = Mild to moderate bilateral disease; some postural instability; physically independent.
STAGE 4 = Severe disability; still able to walk or stand unassisted.
STAGE 5 = Wheelchair bound or bedridden unless aided.

VI. SCHWAB AND ENGLAND ACTIVITIES OF DAILY LIVING SCALE

100% = Completely independent. Able to do all chores without slowness, difficulty or impairment. Essentially normal. Unaware of any difficulty.
90% = Completely independent. Able to do all chores with some degree of slowness, difficulty and impairment. Might take twice as long. Beginning to be aware of difficulty.
80% = Completely independent in most chores. Takes twice as long. Conscious of difficulty and slowness.
70% = Not completely independent. More difficulty with some chores. Three to four times as long in some. Must spend a large part of the day with chores.
60% = Some dependency. Can do most chores, but exceedingly slowly and with much effort. Errors; some impossible.
50% = More dependent. Help with half, slower, etc. Difficulty with everything.
40% = Very dependent. Can assist with all chores, but few alone.
30% = With effort, now and then does a few chores alone or begins alone. Much help needed.
20% = Nothing alone. Can be a slight help with some chores. Severe invalid.
10% = Totally dependent, helpless. Complete invalid.
0% = Vegetative functions such as swallowing, bladder and bowel functions are not functioning. Bedridden.

SIDUNA
BC167653