

UNIVERSIDAD DE CALIFORNIA IRVINE
CONSENTIMIENTO PARA ACTUAR COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN

**Errores innatos del metabolismo mitocondrial y defectos ANT en las enfermedades
mitocondriales; Un protocolo maestro.**

Douglas C. Wallace, PhD.
dwallace@uci.edu, No. de teléfono: 949-824-9934
Química Biológica, Biología Ecológica y Evolutiva, y Pediatría
Hewitt Hall No. 2028
Irvine, CA 92697-3490

Joseph H. Donnelly, M.D
donnelly@uci.edu, No. de teléfono 714-939-6118
Pediatría, para niños OC
1915 West Orange Wood, Suite 200
Orange, CA 92868

J. Jay Gargus, M.D./PhD.
jjgargus@uci.edu, No. de teléfono (949) 824-7702, 6638
Pediatría, Fisiología y Biofísica
D335 Ciencias Médicas 1
Irvine, CA 92697-4560

Vincent Procaccio, M.D./Ph.D.
vproca@uci.edu, No. de teléfono 949-824-8092
Pediatría
Hewitt Hall No.2034
Irvine, CA 92697-3940

Mariella Simon, MS, CGC
simonm@uci.edu, No. de teléfono 949-824-9232
Química Biológica
Hewitt Hall No.1507
Irvine, CA 92697

Taosheng Huang, M.D., Ph.D.
huangts@uci.edu, No. de teléfono (949)-824-9346
Pediatría
Sprague Hall 314
Irvine, CA 92697

Approved by IRB on: 09/21/09

HS# 2002-2608

Void After: 06/26/10

IRB USE ONLY - DO NOT ALTER THIS FOOTER



Mike Zaragoza, M.D, Ph.D.
mzaragoz@uci.edu, No. de teléfono 949 824-8813
Pediatria
Hewitt Hall No. 1505
Irvine, CA 92697-3940

Julia Platt, BS
jplatt@uci.edu, No. de teléfono 949 824-1886
Pediatria
Hewitt Hall No.1507
Irvine Ca 92697-3940

Maria Lvova, MD
lvova@uci.edu, No. de teléfono 949-824-9232
Química Biológica
Hewitt Hall #1507
Irvine, CA 92697

Virginia Kimonis, M.D.
vkimonis@uci.edu, No. de teléfono (714) 456-2942
Pediatria
City Tower, Ste 800
Orange, CA 92868-3201

Moyra Smith, M.D., Ph.D.
dmsmith@uci.edu, No. de teléfono (949) 824-7469
Pediatria
Sprague Hall, #3
Irvine, CA 92697

June Anne Gold, MBBS, MRCPCH
goldj@uci.edu, No. de teléfono 949-824-0521
Pediatria
Hewitt Hall #1505
Irvine, CA 92697

Sandra Dreike, B.S.
Pediatria
Hewitt Hall #1507, Irvine, CA 92697-3940
sdreike@uci.edu

Frances Oh, B.S.
foh@uci.edu, Pediatria
Hewitt Hall #1507, Irvine, CA 92697-3940



En caso de ser el padre/madre o representante legalmente autorizado de un niño menor de 16 años, “Yo” se refiere a “mi hijo” y el resto del consentimiento se dirige a mí. Si soy uno de los padres de un neonato (Niño recién nacido) “Yo” se refiere a mi “niño recién nacido” y el resto del consentimiento se dirige a mí.

NOMBRE DEL SUJETO: _____, **FECHA** _____

PROPÓSITO DEL ESTUDIO:

Se me ha pedido que participe como voluntario en un estudio de investigación médica que explorará las causas y herencia de las enfermedades mitocondriales. Este estudio puede ayudar a desarrollar herramientas más efectivas para el diagnóstico y regímenes terapéuticos para enfermedades mitocondriales. Sin embargo, no hay garantías de que la participación producirá beneficios para mí u otros.

Las mitocondrias son las centrales energéticas de la célula y proveen la mayoría de la energía requerida para nuestras actividades diarias. Como toda central energética, las mitocondrias también generan subproductos tóxicos (el equivalente celular del humo) en la forma de radicales de oxígeno. Los defectos en la producción de energía mitocondrial no solo disminuyen la energía disponible para nuestras células (el equivalente medico a un apagón metropolitano) sino que también incrementan la producción, y así la toxicidad, de los radicales de oxígeno. El nivel de energía finalmente cae tanto y la toxicidad de los radicales aumenta tanto que la célula no funciona correctamente y puede morir, resultando en síntomas de enfermedad. Cualquier órgano puede ser afectado por enfermedades mitocondriales. Sin embargo, los órganos mas comúnmente afectados son el cerebro, el corazón, el músculo, los riñones, el hígado y los tejidos hormonales.

La participación que se me pide puede variar desde técnicas suavemente invasivas tales como dar una muestra de sangre a procedimientos moderadamente invasivos como dar una biopsia de músculo y/o líquido cefalorraquídeo. Todo dependerá de la naturaleza de mi condición médica. La relación entre mi problema, el estudio propuesto y el grado de participación que se me pida será explicada de manera tal que yo que pueda tomar una decisión con conocimiento de causa sobre mi participación.

Muchos de los procedimientos en los que se me invitará a participar, si soy un paciente con una enfermedad mitocondrial o un pariente de una persona afectada, son rutinariamente utilizados en la evaluación clínica y diagnóstico de la enfermedad mitocondrial. Estos procedimientos me serán indicados y cobrados o cargados a mi seguro médico como procedimientos “cobrados por servicio”. Sin embargo, otros procedimientos adicionales que van más allá de la práctica normal pueden ser aplicables a mi caso. Estos procedimientos se

Approved by IRB on: 09/21/09

HS# 2002-2608

Void After: 06/26/10

IRB USE ONLY - DO NOT ALTER THIS FOOTER



consideran “investigación” y serán gratuitos. Las evaluaciones que se lleven a cabo exclusivamente para propósitos de investigación serán gratuitas. Este formulario de consentimiento informado me indicará claramente aquellos procedimientos que se encuadran en estas dos categorías, “cobrado por servicio” o “gratuito por investigación”, de modo tal que yo que pueda tomar una decisión con conocimiento sobre si participar o no.

Mi participación en este estudio es completamente voluntaria y mi decisión no afectará el que reciba los procedimientos estándar perfilados durante mi evaluación clínica.

SUJETOS:

Seré elegible para participar si yo, o un miembro de mi familia hemos sido clínicamente diagnosticados con una posible enfermedad mitocondrial. Este estudio incluirá aproximadamente 150 personas que serán estudiadas en el Centro para Medicina Molecular y Mitocondrial y Genética (C-MAMMAG) en UCI. Yo puedo también participar en este estudio si estoy embarazada, pero los procedimientos en los cuales estoy invitada a participar están limitados solamente a aquellos que impliquen un mínimo riesgo para el feto. Por favor nótese que este estudio no está diseñado para ayudar al diagnóstico prenatal para desórdenes mitocondriales en ninguna forma, ya que ello está más allá de los propósitos de este protocolo. Las mujeres embarazadas que deseen obtener diagnósticos prenatales a través del equipo a cargo del estudio, no son elegibles para este protocolo.

PROCEDIMIENTOS:

Los procedimientos listados más abajo representan un batería de posibles pruebas en las cuales se me puede solicitar que participe. Los procedimientos requeridos para mi evaluación en UCI se indicaran mediante las marcas en las líneas apropiadas. Escribiré mis iniciales en la línea próxima al procedimiento seleccionado si acepto participar. Aquellos procedimientos disponibles para una mujer embarazada están identificados como de “mínimo riesgo para el feto”, todos los otros no están disponibles hasta después que el embarazo haya concluido. Los procedimientos que debo pagar y los gratuitos por investigación son indicados en la tabla localizada mas abajo en esta forma.

Algunas de las muestras que son requeridas para esta investigación pueden ya haber sido recogidas para mis evaluaciones diagnósticas en otras clínicas. Si estos materiales son adecuados para los estudios que van a ser conducidos, y es mi deseo hacerlos disponibles, entonces mis materiales biológicos previamente recogidos y los datos médicos pueden ser usados para este estudio.

Marcar/Iniciales

_____ Revisión de la carta: Se analizarán los datos de mi historia médica. (Mínimo riesgo para el feto)

Approved by IRB on: 09/21/09

HS# 2002-2608

Void After: 06/26/10

IRB USE ONLY - DO NOT ALTER THIS FOOTER



- _____ _____ Recuperación de muestras previamente recogidas (por ej. sangre, líneas celulares, músculo, etc.). (Mínimo riesgo para el feto)
- _____ _____ Examen físico: Un examen conjunto de mi salud será realizado por los Drs. Jose Camacho, Mike Zaragoza, Joseph Donnelly, o Jay Gargus en el Centro Médico de UCI , La Plaza Gottschalk, o en el Centro de Investigaciones Clínicas (GCRC) en UCI. (Toma alrededor de 15-20 minutos). (Mínimo riesgo para el feto)
- _____ _____ Fotografía: A veces las personas que padecen ciertos tipos de anormalidades genéticas tienen tendencia a parecerse aún cuando no sean parientes y las fotografías pueden ayudar al diagnóstico. Se pueden tomar fotografías de su cara o cuerpo para incluirlas en su archivo de la investigación. Las fotografías no se alterarán en manera alguna y no se cubrirán sus ojos. Los archivos de la investigación y las fotografías se almacenan en un lugar seguro y solo los miembros del equipo a cargo de la investigación pueden acceder a los mismos.
- _____ _____ Presión sanguínea: Aplicación indolora de un dispositivo para medir la presión sanguínea. (Mínimo riesgo para el feto)
- _____ _____ Pruebas neuropsiquiátricas: Un régimen simple de preguntas y respuestas para evaluar la función mental (30 minutos). (No ofrecido durante el embarazo)
- _____ _____ Análisis metabólico de la orina: Recolección de una muestra de orina única o una muestra de 24 horas para analizar la química corporal. (Mínimo riesgo para el feto)
- _____ _____ Resonancia Magnética (MRI): Uso indoloro de ondas magnéticas y de radio para reproducir imágenes detalladas de los tejidos. Después de retirar cualquier objeto metálico de mi cuerpo, tal como joyas o relojes, me acostaré en una camilla que se desliza en un aparato de MRI similar a un túnel (el barrido toma 30 – 60 minutos). (No ofrecido durante el embarazo)
- _____ _____ Tomografía Computada (CT): Uso indoloro de rayos X y potenciación por computador para obtener múltiples imágenes de sección cruzada de mi cuerpo, creando una imagen de los órganos. Me acostaré en una camilla móvil que se desliza en un aparato de CT similar a un túnel (el barrido toma entre 30 – 60 minutos). (No ofrecido durante el embarazo)



- _____ _____ Electrocardiograma: Es una prueba de la función cardíaca que usa electrodos dispuestos sobre el pecho (toma 10 – 15 minutos). (No ofrecido durante el embarazo)
- _____ _____ Ecocardiograma: Una forma indolora de utilizar las ondas de audio para medir la función del corazón (Toma ~30 min). (No ofrecido durante el embarazo)
- _____ _____ Ecocardiograma con contraste intravenoso: Una forma indolora de utilizar las ondas de audio para medir la función del corazón. Para mejorar las imágenes del ecocardiograma, se inyecta en la vena un líquido (“contraste”) que refleja las ondas de audio (Ofrecido solamente a los adultos y no ofrecido durante el embarazo).
- _____ _____ Audiometría: Prueba indolora de la capacidad para oír tonos en auriculares (20 minutos). (No ofrecido durante el embarazo)
- _____ _____ Respuesta Evocada Auditoria en el Tallo Cerebral: Prueba indolora de la respuesta eléctrica del cerebro a chasquidos audibles que se detectan mediante almohadillas de electrodos sobre mi cabeza (30 minutos). (No ofrecido durante el embarazo)
- _____ _____ Respuesta Evocada Somatosensorial: Una prueba indolora de la respuesta a estímulos táctiles medida por almohadillas de electrodos sobre mi cabeza (30 minutos). (No ofrecido durante el embarazo)
- _____ _____ Examen del campo visual: Prueba indolora de la capacidad para percibir imágenes sobre regiones diferentes de la retina (30 minutos). (No ofrecido durante el embarazo)
- _____ _____ Respuesta Evocada Visual: Prueba indolora de la capacidad para percibir modelos de luz y ráfagas de luz, detectada por almohadillas con electrodos sobre la cabeza (30 minutos). (No ofrecido durante el embarazo)
- _____ _____ Electroretinograma: Procedimiento no lesivo que implica la colocación de lentes de contacto conectadas a cables en los ojos para valorar la respuesta retinal a ráfagas de luz (30 minutos)
- _____ _____ Recolección de pelo: Unos pocos pelos con su raíz serán tomados de mi cuerpo para ser usados en pruebas de DNA (se lleva a cabo en menos de 5 minutos). (Mínimo riesgo para el feto)



- _____ _____ Recolectión de células bucales: El especialista pasara un algodón en el interior de mis mejillas para recoger células que serán usadas para pruebas de DNA (menos de 5 minutos). (Mínimo riesgo para el feto)
- _____ _____ Recolectión de células en la orina: Recolectión de una muestra de orina para recuperar las células y usarlas en las pruebas de DNA (menos de 5-10 minutos). (Mínimo riesgo para el feto)
- _____ _____ Recolectión de una Muestra de Sangre de la Vena: Mi sangre será extraída hasta dos veces, mediante la inserción de una aguja en una vena de mi brazo. Si soy un adulto, daré hasta 12 cucharaditas de té (60ml) de sangre. Si soy un menor, daré una cantidad de sangre proporcional a mi edad: Si tengo entre 14 y 17 años de edad, daré hasta 8 cucharaditas de té (40ml) de sangre; si tengo entre 6 y 13 años, daré hasta 5 cucharaditas de té (25ml) de sangre; si tengo entre 2 y 5 años, daré hasta 4 cucharaditas de té (20ml) de sangre; y si soy menor de 2 años, daré hasta 2 cucharaditas (10ml) de sangre. Mi sangre será extraída por personal calificado, en un centro de flebotomía como el de Gottschalk Medical Plaza de la UCI. Mi sangre será utilizada para análisis de sangre químicos estándar, también para realizar pruebas de DNA y otros exámenes moleculares y para establecer líneas celulares para estudios genéticos, metabólicos y moleculares continuos (toma aproximadamente 5-15 minutos). (Mínimo riesgo para el feto)
- _____ _____ Biopsia de piel. Los doctores Taosheng Huang, Mike Zaragoza, Joseph Donnelly o Jay Gargus del Centro Médico UCI, Gottschalk Plaza de UCI, del Centro de Investigación Clínica General en el campus de UCI o de otros lugares externos, recogerán una muestra de mi piel solamente. Un área de dos pulgadas cuadradas de mi brazo se limpiará con alcohol y el área anestesiada con lidocaína. Entonces, una muestra de piel de menos de un cuarto de pulgada cuadrada se obtendrá rápidamente con un escalpelo. El área se cubrirá con una tirita. Este procedimiento se realiza para desarrollar una línea celular de fibroblastos que permitirán el estudio del metabolismo mitocondrial y cambios moleculares. (No ofrecido durante el embarazo)
- _____ _____ Biopsia Muscular: Una muestra de mi músculo será recogida, solo una vez, por el Dr. Swaraj Bose, MD en el Centro Médico de la UCI u otro centro de cirugía aprobado por la UCI a partir de mi muslo o mi brazo para valorar la estructura del músculo, el metabolismo del cuerpo y cambios moleculares. La biopsia muscular variará en tamaño dependiendo de las pruebas que vayan a ser ejecutadas y mi edad. Si soy adulto, se me pedirá que proporcione hasta un máximo de 4 gramos de músculo. El área de recolección de la muestra será anestesiada con lidocaína HCl, 1:200,000 epinefrina, se realizará una pequeña



incisión en la piel, se tomará una muestra de músculo y se practicará la sutura de la incisión. Las suturas no necesitan ser eliminadas, sino que se disuelven solas en aproximadamente dos semanas. La cirugía tomará una hora. Generalmente este procedimiento será conducido como paciente externo. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias el medio puede decidir que sería beneficioso mantenerme en el hospital durante la noche. Si soy un menor de edad, la cantidad de tejido tomada y la anestesia usada dependerán de mi edad, tamaño y estado de salud, basado en las recomendaciones de los doctores. En general, si tengo entre 16 y 17 años, la muestra no excederá 4 gramos y será recogida bajo anestesia local; si tengo entre 10 y 15 años, la muestra de músculo será hasta de 2,5 gramos y el anestésico será local o general; si tengo entre 3-10 años la muestra puede ser de 2 gramos y recogida bajo anestesia general; si soy menor de 3 años la muestra puede ser de 1 gramo, recogida bajo anestesia general. Si mi músculo es recogido bajo anestesia general, generalmente será mantenido en el hospital durante la noche para observación. Si soy un menor, pero el músculo es recogido usando anestesia local, me pueden pedir que permanezca por la noche en el hospital o me pueden permitir ir a casa después de la biopsia, dependiendo de las recomendaciones del médico. Mi tejido será utilizado para pruebas de DNA y otras pruebas moleculares y exámenes histológicos. (No ofrecido durante el embarazo)

_____ Espectroscopia óptica difusa: Las medidas DOS consisten en situar una sonda sobre la superficie del cuerpo (gemelos, bíceps o cabeza). Esta sonda será asegurada por presión suave con la mano o sujetándola a mi piel usando vendas clínicamente aprobadas tales como vendajes Corbin o cinta adhesiva médica y pegamento médico. Mi piel será marcada con un marcador quirúrgico de punta de felpa, colocando varios puntos delineando la sonda. Esto es para que estemos en condiciones de volver a colocar la sonda en el mismo lugar en caso de que fuera necesario interrumpir la medición. La sonda se asemeja a los códigos de barras utilizados en los supermercados y la misma emite luces infrarrojas sobre mi piel. Esta luz no emite radiación. En algunos casos, donde las señales de luz son bajas, el detector óptico será situado directamente sobre mi piel (pero contenido en una caja protegida electrónicamente y situada dentro de otra caja de plástico). (No ofrecido durante el embarazo)

Siguiendo las medidas DOS de línea base, yo ejecutaré una prueba de fuerza y entonces un ejercicio. También tendré colocadas en mi brazo una almohadilla caliente y una almohadilla fría en diferentes tiempos. Las mediciones mediante la DOS serán tomadas antes y después del ejercicio, la temperatura y el desafío de la tolerancia a la glucosa. El ejercicio será como sigue:



1) Bíceps: A continuación de las mediciones DOS de base, se me pedirá realizar una prueba de fuerza para determinar cuál será la carga apropiada para mí en los ejercicios subsecuentes. Se me pedirá entonces realizar una sesión de ejercicios utilizando mi brazo no dominante. Los ejercicios consistirán en:

a) contracciones isométricas: Las contracciones isométricas se realizarán utilizando un dinamómetro adaptado o comercial que mide la fuerza de agarre, o mediante masas terapéuticas (por ej. Eggercizer) utilizadas por terapeutas físicos. Se me pedirá sujetar el Eggercizer tan fuerte como pueda y sostenerlo tanto tiempo como me sea posible. Este ejercicio se repetirá de 3 a 5 veces.

b) secuencias repetidas de ejercicios para los bíceps (“curls” ejercicio de fuerza para el brazo – extensión y flexión de la articulación del codo). Se me pedirá realizar el ejercicio de fuerza con un peso que sea solo el 70% del máximo peso que haya podido utilizar en la prueba de fuerza. Cada una de las secuencias consistirá de 15 a 20 repeticiones. Se me pedirá realizar un mínimo de una y un máximo de tres, dependiendo de cómo me sienta. El ejercicio se realizará con pesas o con un aparato diseñado específicamente para este propósito (Biodex). Siguiendo con esta secuencia de ejercicios, se repetirá la DOS. Se realizará la comparación de hemoglobinas y estado redox de los citocromos medido mediante DOS entre el brazo ejercitado y el no ejercitado.

2) Gemelos: Siguiendo las mediciones de base mediante la DOS, se me pedirá que levante un talón. El equipo a cargo del estudio me pedirá que permanezca de pie manteniendo el equilibrio y levantando un pie del suelo, que no estará ejecutando ejercicio. Se me pedirá entonces que levante el talón del pie en reposo una y otra vez hasta que se canse. (Esencialmente estaré parada sobre un pie y subiendo y bajando en puntas de pie con el otro pie) Siguiendo el ejercicio, DOS será repetido. Se realizarán comparaciones de hemoglobinas y estado redox de los citocromos entre la pierna ejercitada y los músculos gemelos. El tiempo de medida total será menor de 30 minutos. Algunos procedimientos adicionales pueden incluir:

- 1 Oximetría de pulso (para determinar la velocidad cardiaca y el nivel de SaO₂)
- 2 Calibre del pliegue del brazo (para determinar el grosor de la capa grasa)
- 3 Ultrasonidos (para determinar el grosor de la capa grasa)
- 4 Medida del diámetro brazo/pierna usando cinta métrica

(3) Medición de la Presión Arterial: Se me pedirá permanecer acostado/a y quieto/a mientras se coloca en mi brazo una manga para medir la presión arterial. Después de 5 minutos de descanso, se infla la manga y se mantiene la presión sobre mi brazo durante 3 minutos. Luego se libera instantáneamente la presión de la manga y descansaré durante 5 minutos más. Este ciclo se puede realizar por un



total de tres veces, dependiendo de cómo me sienta, y las mediciones DOS se realizarán a través del ciclo.

Si yo estoy interesado/a, y los instrumentos disponibles lo permiten, se me puede pedir que repita las mediciones DOS otro día. Las mediciones DOS repetidas serán las mismas como en la primera sesión, incluyendo los procedimientos adicionales más arriba detallados. (No ofrecido durante el embarazo)

_____ Análisis Micro-orgánico de Aliento: Tal vez me pidan que entregue unas muestras de aliento. Para esto, será necesario respirar dentro de un bidón de acero inoxidable. Quizás tendré que repetirlo hasta 5 veces y será necesario que retenga mi respiración por algunos segundos. Esto será hecho para determinar si ciertos metabolitos en mi cuerpo podrán ser medidos sin tener que tomar sangre o tejidos y quizás evitará procedimientos invasivos en el futuro. Estas mediciones se pueden realizar en varias oportunidades durante un período de 60 minutos. (No ofrecido durante el embarazo)

_____ Punción Lumbar: La punción lumbar será tomada, solo una vez, por Pat Tully, NP del centro médico UCI u otro centro de cirugía aprobado por la UCI. Después de dormir la región con frío o un anestésico local (lidocaina), se insertará una pequeña aguja en la parte inferior de la espalda debajo de la medula espinal y se recogerá una muestra pequeña de líquido cefalorraquídeo (CSF). Si soy un adulto, se podrá recoger hasta una cucharilla de té (5 cc) de CSF, generalmente con el anestésico local lidocaina. Sin embargo, si soy un menor, entonces se recogerá proporcionalmente menos CSF, dependiendo de mi edad, tamaño y salud. Si tengo entre 16-17 años, se podrá recoger hasta una cucharilla de té (5 cc), si tengo entre 10-15 años se puede obtener ½ cucharilla (2.5 cc); si tengo entre 1-10 años se puede recoger hasta ¼ de cucharilla (1.25 cc); y si soy menor de 3 años, entonces se puede recoger 1/8 de cucharilla (0,5 cc). Estas recolecciones serán conducidas a continuación del enfriamiento del área para la inserción de la aguja y si fuera apropiado, anestésico local. La cantidad precisa de CSF recogida y el anestésico usado serán decididos por los médicos basándose en lo que es mejor para mi bienestar. El líquido espinal será usado para ayudar en mi diagnóstico en la química cerebral y posiblemente células. Después del procedimiento, tengo que permanecer acostado por una o dos horas. (No ofrecido durante el embarazo)

_____ Las enfermedades mitocondriales son desórdenes complejos de sistemas múltiples, frecuentemente de origen desconocido. Muchos de los defectos genéticos previamente descritos aún no han podido ser relacionados como la causa subyacente de la enfermedad mitocondrial. También, muchos defectos genéticos que causan las enfermedades mitocondriales todavía no se han



descubierto. Con frecuencia otros laboratorios, que no son parte del grupo MITOMED, se involucran en la investigación de estos tipos de defectos genéticos y son expertos en sus áreas. Con mis iniciales aquí, acepto que el laboratorio MITOMED puede compartir mis muestras biológicas con estos grupos expertos. Sin embargo, tanto mi nombre como otra forma de identificación no serán divulgadas a personas fuera del grupo MITOMED. El costo de estas investigaciones no será cobrado a mí ni a mi seguro. (Mínimo riesgo para el feto)

Resultados Generados por este Estudio:

_____ No, yo no deseo recibir ningún resultado generado por este estudio. Estoy participando solamente para avanzar en el conocimiento de las enfermedades mitocondriales. A mi seguro de salud no se le cobrará por ninguno de los estudios y los resultados serán confidenciales y no serán puestos a mi disposición ni a la de mi médico. (Mínimo riesgo para el feto)

Fecha: _____

_____ Sí, deseo conocer los resultados que los investigadores encuentren de mis muestras biológicas (no elegible para muestras fetales). Solamente los resultados obtenidos de estudios aprobados por CLIA (Clinical Laboratory Improvement Act) podrán ser puestos a mi disposición. Por ley, los resultados generados por investigaciones no aprobados por la CLIA no se pueden divulgar. La información genética puede afectar mi capacidad para lograr seguros de vida y salud y lograr un trabajo en el futuro, o causar estrés emocional. (No ofrecido durante el embarazo)

Fecha: _____

Cualquiera sea la opción que yo decida elegir, puedo retirarme de este estudio en cualquier momento sin ninguna obligación o consecuencia. Yo podría ser eliminado/a de posteriores estudios si resulta claro que no tengo problemas mitocondriales o las fuentes financieras, instalaciones y/o personal se vuelven inadecuadas para continuar los estudios.

RIESGOS:

Los posibles riesgos y/o inconvenientes asociados con los procedimientos descritos en este estudio son mínimos y/o moderados. De estos procedimientos las mujeres embarazadas solo pueden participar en la extracción de muestras de sangre. Los riesgos de los procedimientos son los siguientes:

Approved by IRB on: 09/21/09

HS# 2002-2608

Void After: 06/26/10

IRB USE ONLY - DO NOT ALTER THIS FOOTER



Riesgo mínimo en la recolección de una muestra de sangre venosa: En el momento de la recolección habrá algún dolor causado al insertar la aguja y hay alguna posibilidad de que se produzca un hematoma, hinchazón, sangrado e infección en el lugar del pinchazo, también raramente desmayo. (No hay riesgo adicional para el feto)

Riesgo mínimo en la recolección de una muestra de piel: En el momento de la recolección puede doler por la inserción de la punta del escalpelo y hay alguna posibilidad de hematoma, hinchazón, sangrado e infección en el lugar de inserción de la punta del escalpelo, también raramente desmayo.

Riesgo moderado del ecocardiograma con contraste intravenoso (IV): El ecocardiograma se considera seguro, ya que durante la prueba se utilizan ondas de audio para evaluar el corazón. No se ha detectado que estas ondas de audio de alta frecuencia tengan un efecto nocivo. De acuerdo con estudios recientes, el líquido de contraste no está asociado con efectos colaterales significativos. Existe la posibilidad de una reacción alérgica al líquido de contraste, que se manifiesta como una picazón que se alivia con Benadryl. Existe también la posibilidad de tener náuseas, dolor de espalda y calores, lo cual pasa en unos minutos. Se puede sentir alguna incomodidad por la inserción de la línea IV para administrar el líquido de contraste y existe alguna posibilidad de moretones, inflamación, hemorragia e infección local en el lugar donde se introduce la aguja, también raramente pueden ocurrir desmayos. Los riesgos se minimizarán mediante el uso de equipos nuevos y estériles y limitando el tiempo durante el cual la línea IV está colocada. Se utilizará personal experimentado y un médico supervisará la práctica.

Riesgo mínimo de la resonancia magnética (MRI): El examen MRI libera ondas de radio que son muy ruidosas. Aunque las ondas de radio y magnéticas usadas en los exámenes MRI no están asociadas con efectos colaterales conocidos, los efectos a largo plazo aún permanecen indeterminados. Yo puedo experimentar breve claustrofobia (miedo como resultado de estar en un espacio cerrado, pequeño) durante el procedimiento MRI. Si esto ocurre, yo puedo pedir que se de por terminada mi participación en el procedimiento MRI.

Riesgo mínimo de la tomografía computada (CT): El uso de un barrido por CT tiene un pequeño riesgo de incrementar la posibilidad de cáncer en el futuro.

Riesgo moderado en la biopsia de músculo: Puede doler, sangrar e infectarse el lugar de la incisión. Quedará una cicatriz después que la incisión se haya curado. Mientras que el lugar de la incisión dolerá y limitará el movimiento por varios días, no habrá debilidad muscular permanente. Si necesito anestesia general, yo puedo tener una mala reacción a la medicación, dolor de garganta, ataques o ataque cardiaco. Mi razonamiento puede ser confuso durante un rato después del procedimiento, también en casos raros, mi temperatura puede subir mucho. Como con toda anestesia general, hay un pequeño riesgo de muerte. Yo seré examinado antes de la biopsia muscular por el cirujano y el anestesista para considerar los riesgos y beneficios



potenciales de esta biopsia de músculo y se realizarán recomendaciones especiales y evaluaciones médicas.

Riesgo mínimo con el DOS: Se pueden utilizar vendas clínicas estándar para sujetar las sondas a la piel y las mismas pueden causar irritación. Yo puedo experimentar algún dolor muscular en mi gemelo o bíceps después del reto del ejercicio. Si siento que no puedo completar el reto del ejercicio, no se me pedirá que lo realice. Si muestro signos de fatiga durante el ejercicio, me será permitido parar. Puedo sentir alguna incomodidad después que se infla la manga para medir la presión arterial y existe alguna posibilidad de moretones o decoloración de la piel. Si siento que la presión es demasiado incómoda, les puedo pedir a los investigadores que detengan el proceso y ellos inmediatamente liberarán la presión.

Riesgo moderado en la intervención espinal: La punción lumbar generalmente produce poca incomodidad, aunque a veces ocurren dolores de cabeza. Infecciones y sangrado son raros, y raramente se ha observado una lesión nerviosa. Presión sanguínea disminuida y filtraciones de líquido cefalorraquídeo son otros riesgos raros asociados con la punción lumbar. Un calmante y antibióticos serán prescritos por el médico para los efectos adversos explicados arriba. El personal médico estará disponible para resolver posteriores problemas.

Ruptura de la Confidencialidad: Existe el riesgo de una posible ruptura de la confidencialidad ya que se habrá de obtener la información personal incluyendo la historia familiar, si bien se harán todos los esfuerzos necesarios para minimizar esto.

Si elijo conocer los resultados que los investigadores obtengan sobre mi muestra biológica, el riesgo de discriminación debido a las pruebas genéticas se ha reducido recientemente: La aprobación de la Ley del año 2008 de No Discriminación a causa de la Información Genética (GINA) proporciona protección legal contra la discriminación de los seguros y el empleo. Sin embargo, esta ley aún no ha sido probada en las cortes, de modo que es posible que la información genética pueda afectar mi futura capacidad o la de otros miembros de mi familia, de lograr seguros de vida y salud y la capacidad para lograr un trabajo. Esta información puede también causar problemas emocionales. Por ejemplo, podría revelar información inesperada acerca de relaciones familiares tales como la no paternidad o adopción o bien la información obtenida puede también permitir evaluaciones de riesgo para otros miembros de la familia por el mismo desorden genético. Es mi decisión compartir los resultados de este estudio con aquellos miembros de mi familia. Puede haber otros riesgos en la participación que actualmente no se pueden anticipar.

BENEFICIOS:

Yo no puedo esperar ningún beneficio fuera de la posibilidad de obtener un diagnóstico exacto de mi condición. Sin embargo, este estudio puede ayudar a los investigadores a entender mas acerca de las enfermedades mitocondriales, incluyendo el diagnóstico y tratamiento. La



investigación conducida con los especímenes y líneas celulares que yo done es probable que requiera años de estudio, y no está garantizado que produzca resultados positivos.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS:

Este estudio no está siendo ejecutado para mejorar mi salud o bienestar. La no participación en el estudio es una opción.

COSTOS/COMPENSACIONES:

No me costará nada participar en este estudio pero tampoco se me pagará por mi participación. No hay compensación por viajes. Las llamadas de teléfono de larga distancia relacionadas con el estudio se manejarán como sigue: Cuando yo haga una llamada al equipo a cargo del estudio desde fuera del área, el equipo a cargo del estudio me retornará la llamada de modo tal que yo no incurra en ningún cargo por llamadas de larga distancia.

Si me lesiono como resultado de mi participación en este estudio, se me proporcionará el cuidado médico razonable y necesario para tratar la enfermedad o lesión sin costo para mí o mi asegurador. La Universidad de California no proporciona ninguna otra forma de compensación por lesión. Yo debo informar cualquier enfermedad o lesión relacionada con el estudio al investigador inmediatamente.

Los estudios que se me realicen y no estén listados en la tabla siguiente, clasificados como cuidado estándar por el cual debo pagar, no me serán cargados a mí ni a mi asegurador.

	Atención estándar facturable		Investigación	
	Chequear (√)	Inicial	Chequear (√)	Inicial
Evaluaciones Clínicas				
Examen Físico General				
Evaluaciones Neurológicas				
Evaluaciones Oftalmológicas				
Evaluaciones Gastrointestinales				
Evaluaciones Audiométricas				
Evaluaciones Cardiológicas				
Evaluaciones Genéticas				
Asesoramiento Genético				
Otras Evaluaciones Clínicas:				
Probables Hospitalizaciones				



Recolecciones de Muestras /Procedimientos	Atención estándar facturable		Investigación	
	Chequear (√)	Inicial	Chequear (√)	Inicial
Recolección de cabello				
Recolecciones de orina				
Tópico Bucal o Recolección de Saliva				
Recolección de Sangre				
Biopsia de Piel				
Recolección de CSF, Punciones Lumbares				
Biopsia Muscular				
Placas por Imágenes	Atención estándar facturable		Investigación	
	Chequear (√)	Inicial	Chequear (√)	Inicial
Audiometría				
Examen de Campos Visuales				
Respuestas Visuales Evocadas				
Electroencefalografía (EEG)				
Respuestas Auditivas Evocadas del Tronco Cerebral				
Respuestas Somatosensoriales Evocadas				
Electromiogramas (EMG)				
Electrocardiogramas (EKG)				
Ecocardiogramas				
Ecocardiogramas con Contraste Intravenoso (IV)				
Resonancias Magnéticas (MRI)				
Tomografías Computadas (CT scan)				
Análisis de Laboratorio	Atención estándar facturable		Investigación	
	Chequear (√)	Inicial	Chequear (√)	Inicial
Preparación de la Línea Celular				
Aislamiento Mitocondrial				
Análisis Histoquímico				
Evaluación al Microscopio de Luz				
Evaluación al Microscopio Electrónico				

Approved by IRB on: 09/21/09

HS# 2002-2608

Void After: 06/26/10

IRB USE ONLY - DO NOT ALTER THIS FOOTER



Análisis Bioquímico Mitocondrial (Estudios de Cadenas de Transporte de Electrones) (Estudios de Respiración)				
Otras Evaluaciones Bioquímicas (ej. estudios de PDC)				
Análisis Metabólicos de Sangre, Orina o CSF: ej. Lactato, Piruvato, prueba de Ácido Orgánico, Prueba de Aminoácido, Perfil de la Carnitina Etc.				
Pruebas Moleculares Mitocondriales	Atención estándar facturable		Investigación	
	Chequear (√)	Inicial	Chequear (√)	Inicial
Análisis de Reordenamientos del MtDNA				
Análisis de Sustitución de Base del MtDNA				
Análisis de Secuencia del MtDNA				
Análisis de Genes Mitocondriales del nDNA				
Estudios de Laboratorio Confirmatorios aprobados por CLIA de los Resultados de la Investigación: (no aprobado para pruebas fetales)				
Otras pruebas de DNA (SCAs, SMA, etc.)				
Análisis de asociación				
Análisis Citogenético				
Investigación Solamente	Investigación			
	Chequear (√)	Inicial		
Análisis de Mitochip				
Espectroscopia Óptica Difusa (DOS)				
Análisis Micro-orgánico de Aliento				



CONFIDENCIALIDAD:

Los resultados de mi investigación serán mantenidos en un área de acceso muy restringido. Los datos identificables de la investigación (incluyendo nombres, historias clínicas y fotografías) se guardarán en un lugar seguro y cerrado con llave y los datos electrónicos se almacenarán en una red de computadoras segura y protegida mediante una clave. Solo el equipo de investigación, el personal UCI autorizado, el patrocinador del proyecto y las entidades reguladoras pueden tener acceso a los resultados de mi estudio para proteger mi seguridad y bienestar. Entiendo que cualquier información derivada de este proyecto de investigación que me identifica personalmente no será voluntariamente liberada o mostrada por estas entidades sin mi consentimiento, excepto cuando sea específicamente requerido por la ley.

Para ayudarnos a proteger su privacidad, hemos obtenido un Certificado de Confidencialidad del Instituto Nacional de la Salud. Con este Certificado, los investigadores no pueden ser forzados a revelar información alguna que le identifique a usted personalmente ni aún por una citación de la corte, ni en ningún procedimiento federal, estatal, o local civil, criminal, administrativo, legislativo u otros procedimientos. Los investigadores utilizarán este Certificado para resistir a cualquier demanda de información que le identificara a usted, excepto por lo que se explica a continuación

El Certificado no puede ser utilizado para rechazar una demanda por pedido de informes por parte del Personal del Gobierno de los Estados Unidos que se utilice para auditar o evaluar proyectos Federalmente financiados o para información que pueda revelarse con el fin de cumplir con los requisitos de la Administración Federal de Alimentos y Drogas (FDA).

Usted debe entender que un Certificado de Confidencialidad no evita que usted ni un miembro de su familia revelen en forma voluntaria la información acerca de su persona o de su intervención en esta investigación. Si una compañía se seguros, empleador, u otra persona obtiene su consentimiento por escrito para recibir la información de la investigación, entonces los investigadores no podrán usar el Certificado para retener dicha información.

OTRAS CONSIDERACIONES:

Cualquier espécimen o especímenes (por ej. tejido, sangre, orina, líneas celulares) obtenido para los propósitos de este estudio serán propiedad de la Universidad de California, Irvine (UCI) y una vez que los haya donado, no tendrá acceso a ellos si su nombre ya no se puede vincular con la muestra. En caso contrario podrá retirar las muestras en cualquier momento. Los especímenes serán usados para investigación y tal uso puede resultar en invenciones o descubrimientos que pueden resultar en nuevos productos o agentes diagnósticos o terapéuticos. En algunos casos, estas invenciones y descubrimientos pueden tener un potencial valor comercial y pueden ser patentadas y licenciadas por la Universidad. Usted no recibirá dinero u otros beneficios derivados de cualquier producto comercial que pueda ser desarrollado a partir de los especímenes usados. Los especímenes pueden también ser compartidos con otros investigadores los cuales no son parte de este estudio; sin embargo, ninguna información identificable (por



ejemplo, nombre, número de historia clínica) se revelará a ninguna parsona no perteneciente al grupo de MITOMED.

El equipo de investigación no tiene interés financiero en el resultado de este estudio.

NUEVOS HALLAZGOS:

Si alguna información nueva e importante que pueda estar relacionada con mi disposición para continuar participando se hiciera disponible durante el curso de este estudio, esta me será suministrada por el investigador.

Los resultados de la prueba genética estarán disponibles solamente si he indicado con mis iniciales en la sección titulada “Procedimientos” que opto por conocer los resultados.

Las reglamentaciones de CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments 1988) prohíben la divulgación de archivos del laboratorio a menos que sean certificados por un laboratorio aprobado por CLIA. Si yo deseara que los resultados genéticos fueran puestos a mi disposición o a la de mi médico, el laboratorio a cargo de la investigación hará la certificación a través del Laboratorio de Diagnóstico Mitomed, certificado por CLIA y afiliado al grupo de investigación. Podría haber formularios adicionales que yo tendría que llenar para completar el proceso de certificación. Los precios de estos estudios confirmatorios son variables pero por lo general cuestan \$350.00-\$500.00 por cada muestra (depende del tipo de estudio) y pueden ser cobrados a mi seguro si decido solicitarlos. Por favor refiérase a la tabla que distingue entre procedimientos de atención estándar que podrían tener un costo para el participante, y procedimientos de seguro e investigación los cuales son libres de todo cargo.

La información resultante de esta investigación puede tener algún significado para mi salud futura. Esta información, incluyendo la información genética, estará disponible para mí tras mi requerimiento. Algunas veces la información genética puede afectar mi capacidad futura para lograr un seguro de salud o vida y la capacidad de lograr un trabajo. Algunas veces la información genética puede causar molestias emocionales y también puede revelar la imposibilidad potencial de paternidad o adopción. La información obtenida puede también permitir evaluaciones de riesgo para otros miembros de la familia por el mismo desorden genético. Es mi decisión compartir los resultados de este estudio con aquellos miembros de mi familia. Se me ofrecerá una sesión de asesoramiento genético libre de todo cargo con el fin de minimizar la carga emocional. Puedo también discutir los temas de paternidad/maternidad con el asesor genético antes de las pruebas genéticas que pudieran implicar un problema. Será mi elección si quiero compartir esta información con mi médico y que sea registrada en mi historial médico. Recibiré el folleto “Genetic Information, Privacy, & Discrimination” (*tr.* Información Genética, Discreción, y Discriminación) publicado por the National Society of Genetic Counselors (*tr.* La Sociedad Nacional de Consejeros Genéticos) para proporcionar más información acerca de este asunto.



SI TENGO PREGUNTAS:

Si tengo algún comentario o pregunta respecto a esta investigación o a mis derechos como un sujeto de investigación, yo contactaré la oficina de administración de la investigación por teléfono, (949) 824-6068 o (949) 824-2125, o en 300 University Tower, Irvine, CA 92697-7600.

PARTICIPACION VOLUNTARIA:

He leído la “Declaración de Derechos de los Sujetos en Experimentación” y se me ha dado una copia de la misma y de este formulario de consentimiento para que las conserve. La participación en este estudio es voluntaria. Puedo rehusarme a responder a cualquier pregunta o discontinuar mi participación en cualquier momento sin ninguna pérdida de beneficios para los cuales pueda tener algún derecho. Mi decisión no afectará mi futura relación con UCI ni la calidad de los servicios en el centro médico UCI. Mi firma asentada a continuación indica que he leído la información de este formulario de consentimiento y he tenido la posibilidad de hacer preguntas relacionadas con el estudio. Yo doy mi consentimiento para participar.

----- Firma del sujeto (edad 16 o mayor) -----	----- FECHA -----
----- Nombre del sujeto -----	----- FECHA -----
----- Firma del representante legalmente autorizado/Padre o madre -----	----- FECHA -----
----- Nombre del representante legalmente autorizado/Padre o madre -----	----- FECHA -----
----- Firma del representante legalmente autorizado/Padre o madre -----	----- FECHA -----
----- Nombre del representante legalmente autorizado/Padre o madre -----	----- FECHA -----
----- Firma del testigo -----	----- FECHA -----
----- Nombre del testigo -----	----- FECHA -----
----- Firma del investigador -----	----- FECHA -----
----- Nombre del investigador -----	----- FECHA -----

Approved by IRB on: 09/21/09 HS# 2002-2608 Void After: 06/26/10

IRB USE ONLY - DO NOT ALTER THIS FOOTER



UNIVERSIDAD DE CALIFORNIA, IRVINE
Declaración de Derechos de los Sujetos en Experimentación

Los derechos que se detallan a continuación, son los de cada individuo a quien se le solicita que participe en un estudio de investigación. Usted tiene derecho a:

1. Que se le informe acerca de la naturaleza y los propósitos del estudio.
2. Que se le informe acerca de los procedimientos a seguir durante el estudio de investigación y si alguna de las drogas, dispositivos o procedimientos es diferente de aquellos que serían utilizados en prácticas médicas estándar.
3. Recibir una descripción sobre cualquier tipo de efectos colaterales, incomodidades, o riesgos que usted podría razonablemente esperar que se presenten durante el curso del estudio.
4. Que se le informe acerca de cualquier beneficio, si correspondiera alguno, que usted pueda razonablemente esperar como resultado de su participación en el estudio.
5. Recibir una descripción de cualquier procedimiento, droga, o dispositivo que pudiera ser de ayuda, y sus riesgos y beneficios en comparación con los procedimientos, drogas o dispositivos propuestos.
6. Que se le informe acerca de qué clase de tratamiento médico, si existiera alguno, estará disponible para el caso en que surja alguna complicación.
7. Que se le dé una oportunidad de realizar cualquier pregunta concerniente al estudio de investigación, tanto antes de dar su acuerdo para participar en el mismo, como en cualquier momento durante el curso de dicho estudio.
8. Negarse a participar en el estudio de investigación. La participación es voluntaria. Usted puede negarse a responder a cualquier pregunta o discontinuar su participación en cualquier momento sin penalidad ni pérdida de beneficios, a los cuales de alguna otra manera, usted podría tener derecho. Su decisión no afectará su derecho a recibir la atención que usted recibiría si no estuviera participando en el experimento.
9. Recibir una copia del formulario de consentimiento escrito firmado y fechado y una copia de este formulario.
10. Que se le dé la oportunidad de decidir libremente dar o no su consentimiento para participar en el estudio de investigación sin ninguna fuerza, coerción, o influencia indebidas.

Si usted tiene alguna inquietud o preguntas con respecto al estudio de investigación, debería ponerse en contacto con el equipo a cargo de la misma, cuyos miembros se detallan en la parte superior del formulario de consentimiento.

Si usted no está en condiciones de ponerse en contacto con un miembro del equipo a cargo de la investigación y desea realizar preguntas generales, o tiene inquietudes o quejas acerca del estudio de investigación, del equipo a cargo de la misma, o preguntas acerca de sus derechos como sujeto de investigación, por favor póngase en contacto con el Programa de Protecciones a la Investigación de la UCI en la Oficina de Administración de la Investigación, llamando al teléfono (949) 824-6068 o al (949) 824-2125 de lunes a viernes, de 8 am a 5 pm; o por e-mail a IRB@rgs.uci.edu; o bien escribiéndonos a University Tower - 4199 Campus Drive, Suite 300, Irvine, CA 92697-7600.

Approved by IRB on: 09/21/09

HS# 2002-2608

Void After: 06/26/10

IRB USE ONLY - DO NOT ALTER THIS FOOTER

