

## **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** ESTUDIO SOBRE LA EFICACIA DE UNA DIETA BAJA EN HISTAMINA Y SUPLEMENTACIÓN CON ENZIMA DIAMINO OXIDASA EN PACIENTES CON INTOLERANCIA A LA HISTAMINA

**CÓDIGO DEL PROMOTOR:**

**PROMOTOR:**

Sr. Juanjo Duelo Riu i el Sr. Carlos de Lecea Flores de Lemus, actuant en representació de DR Healthcare España, S.L.U.) amb domicili a Barcelona, carrer Escoles Pies, 49.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

RAMON ESTRUCH RIBA, Departamento de Medicina Interna, Hospital Clinic, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, España. Tel. + 34-93- 2275745; FAX: + 34-93-2275758.

Dra. M.CARMEN VIDAL CAROU, Campus de l'Alimentació de la Universitat de Barcelona, Avda. Prat de la Riba, 171, 08921, Santa Coloma de Gramenet, Espanya. Tel. 93 4033786.

**CENTRO: IDIBAPS-HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA**

**INTRODUCCION**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por un Comité de Ética de la Investigación, de acuerdo a la legislación vigente, Ley de Investigación Biomédica 14/2007.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

**PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

**DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

La intolerancia a la histamina se debe a una incapacidad por metabolizado la histamina de la dieta debida principalmente a una actividad reducida de la enzima diamino-oxidasa (DAO) a nivel intestinal, lo que provoca un aumento de la concentración plasmática de esta amina y la aparición de los síntomas clínicos como dolor abdominal, diarrea, vómitos, estreñimiento, problemas dermatológicos (urticaria, dermatitis o prurito), respiratorios (estornudos, rinitis,

congestión nasal y asma), cardiovasculares y/o dolor de cabeza. Así, muchos pacientes con este trastorno presentan frecuentemente más de uno de estos síntomas a la vez.

Nuestro **objetivo** es estudiar la eficacia de la dieta baja en histamina y / o la suplementación con enzima DAO en el tratamiento de la sintomatología asociada a la intolerancia a la histamina por déficit de DAO.

### **Metodología empleada. Desarrollo del estudio**

Se trata de un estudio Unicéntrico Doble Ciego Aleatorizado Controlado con Placebo. Se incluirán 400 personas divididos en 8 grupos de tratamiento (50 individuos por grupo):

- **GRUPO PLACEBO:** 50 participantes recibirán un mini-comprimido (el placebo) y seguirán una dieta estilo mediterráneo (3 veces/día)
- **GRUPO DIETA:** 50 participantes recibirán un mini-comprimido (el placebo) y seguirán una dieta baja en histamina (3 veces/día)
- **SUPLEMENTO DAO PORCINO + DIETA MEDITERRÁNEA:** 50 participantes recibirán un mini-comprimido con el enzima DAO animal y seguirán una dieta estilo mediterráneo (3 veces/día)
- **SUPLEMENTO DAO PORCINO + DIETA BAJA EN HISTAMINA:** 50 participantes recibirán un mini-comprimido con el enzima DAO animal y seguirán una dieta baja en histamina (3 veces/día)
- **SUPLEMENTO DAO VEGETAL + DIETA MEDITERRÁNEA:** 50 participantes recibirán un mini-comprimido con el enzima DAO vegetal y seguirán una dieta estilo mediterráneo (3 veces/día)
- **SUPLEMENTO DAO VEGETAL + DIETA BAJA EN HISTAMINA:** 50 participantes recibirán un mini-comprimido con el enzima DAO vegetal y seguirán una dieta baja en histamina (3 veces/día)
- **SUPLEMENTO DAO VEGETAL EN DOSIS ALTAS + DIETA MEDITERRÁNEA:** 50 participantes recibirán un mini-comprimido con el enzima DAO vegetal en dosis altas y seguirán una dieta estilo mediterráneo (3 veces/día)
- **SUPLEMENTO DAO VEGETAL EN DOSIS ALTAS + DIETA BAJA EN HISTAMINA:** 50 participantes recibirán un mini-comprimido con el enzima DAO dosis altas y seguirán una dieta baja en histamina (3 veces/día)

Las cápsulas se consumirán **3 veces al día y durante 3 meses**, 20 minutos antes de cada comida principal. A Vd. Le podrá tocar una de estas 4 opciones:

1. **SUPLEMENTO DAO PORCINO:** cada mini-comprimido contendrá 4,2 mg de DAO porcino.
2. **SUPLEMENTO DAO VEGETAL:** cada mini-comprimido contendrá 4,2 mg de DAO vegetal.
3. **SUPLEMENTO DAO VEGETAL EN DOSIS ALTAS:** cada mini-comprimido contendrá 8,4 mg de DAO vegetal.
4. **PLACEBO:** son mini-comprimidos de celulosa microcristalina.

Si Vd. ha de seguir una dieta baja en histamina querrá decir que le daremos consejos nutricionales y una lista de alimentos bajos en histamina y otros a eliminar de su dieta con el fin de:

- Minimizar la cantidad total de histamina que usted consume de los alimentos.

- Y minimizar de esta manera los síntomas incómodos como hinchazón, diarrea, urticaria, picazón, migrañas u otros dolores de cabeza, etc. Que puede notar como consecuencia de la histamina acumulada en su organismo.

En este estudio se incluirán adultos mayores de 18 años, que presenten más de dos síntomas asociados a la intolerancia a la histamina (cefaleas, dermatológicos, respiratorios y digestivos). Además, no deberán haber comenzado un tratamiento dietético (dieta baja en histamina / suplementación de enzima DAO) antes del inicio del estudio. Sólo si el voluntario presenta más de dos síntomas asociados a la intolerancia a la histamina se le propondrá realizar una analítica previa a su entrada al estudio, en el caso de que estén interesados, para determinar la actividad plasmática del enzima diamino-oxidasa (DAO) así como un frotis bucal con el fin de determinar alguna de las variantes genéticas propias de la intolerancia. Si la actividad del enzima está alterada y/o presenta la variante, el candidato será apto para entrar en el estudio.

Las personas con alergias alimentarias y / o ambientales, tratamiento farmacológico con antibióticos o complementos de probióticos en el último mes antes del estudio o que estén embarazadas quedarán excluidas.

La duración máxima de la intervención será de 3 meses, desde que empieza hasta que acaba.

Si Vd. Cumple con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se le propondrá realizar una analítica para comprobar si la actividad de la enzima DAO se encuentra o no alterada, y se tomará una muestra sanguínea para realizarle estudio genético. Necesitaremos nos firme en consentimiento de este estudio genético. **Esta primera visita con el equipo médico será de no más de 30 minutos. Estas determinaciones se llevarán a cabo en los laboratorios Echevarne.**

Una vez haya firmado el consentimiento general del estudio, Vd. tendrá un total de 4 visitas (V1, V2, V3 y V4). En la visita V1 (antes del inicio de la intervención) se les entregará un cuaderno de recogida de información (QRI) y se le asignará a uno de los dos grupos: DAO o placebo. También recibirá recomendaciones dietéticas que podrán ser:

- a) dieta baja en histamina (grupo DAO-DIETA y grupo DIETA)
- b) dieta estandarizada de estilo mediterráneo (grupo PLACEBO y grupo DAO)

Además, se les recogerá la siguiente información:

- Cuestionarios de valoración de síntomas y calidad de vida
- Cuestionario dietético (Registro semanal)

Se les hará extracción sanguínea para determinar: Actividad DAO / Histamina / triptasa / Eosinófilos / Basófilos / TSH / Cobre / Zinc. Además, se les hará una recogida de orina y heces.

**Esta segunda visita a la que deberá acudir en ayunas (mínimo 10 horas), le supondrá 1 hora de su tiempo.**

Las restantes visitas (V2, V3 y V4) se recogerá la misma información que en la visita V1 aunque la determinación de la actividad DAO y microbiota solo se realizará en V1 y V4. **En todas estas visitas deberá y acudir en ayuno, con un tiempo de ayuno mínimo de 10 horas. Las visitas V2 y V3 serán de 30 minutos y las visita V4 1 hora.**

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

Su participación nos permitirá evaluar:

1. El efecto de la dieta y la suplementación DAO en el tratamiento de la sintomatología asociada a la intolerancia a la histamina.
2. La validez de la determinación urinaria de los metabolitos de la histamina como biomarcador de la intolerancia a la histamina.
3. El papel que puede tener la microbiota intestinal en la etiología de la intolerancia a la histamina.
4. La validez de los polimorfismos de nucleótidos simples (SNP) como marcadores genéticos de la intolerancia a la histamina por déficit de DAO.

Además, el estudio le puede ayudar a un mejor conocimiento de su estado de salud, aunque también es posible que Vd no obtenga ningún beneficio directo por participar en el mismo. Pero en cualquier caso va a contribuir a un mejor conocimiento del efecto de un complemento alimenticio en la mejoría de los síntomas de la intolerancia a la histamina.

El estudio no supone ningún riesgo para su salud ya que la cantidad de sangre extraída será ligeramente superior a la cantidad extraída al realizar una analítica completa. La extracción de la muestra de sangre puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y le puede ocasionar un pequeño hematoma que desaparece en pocos días. Más raramente puede provocar un mareo transitorio.

### **Acontecimientos adversos**

Al tratarse de un complemento alimenticio, no se prevé ningún efecto adverso, a no ser alguna reacción de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la dieta mediterránea como el aceite de oliva o los frutos secos, que seguramente usted ya habrá probado alguna vez.

Sin embargo, también debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

## **Voluntariedad**

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria por lo que en cualquier momento puede retirarse del mismo, sin tener que dar explicaciones y sin que se vaya a ver afectada la relación con su equipo médico habitual.

## **SEGURO**

El Promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente y que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio.

## **CONFIDENCIALIDAD**

El Hospital Clínic de Barcelona, con CIF 0802070C, como responsable del tratamiento de sus datos, le informa que el tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustará al cumplimiento del Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y la libre circulación de datos, y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. La base legal que justifica el tratamiento de sus datos es el consentimiento que da en este acto, conforme a lo establecido en el artículo 9 del Reglamento UE 2016/679.

Los datos recogidos para estos estudios se recogerán identificados únicamente mediante un código, por lo que no se incluirá ningún tipo de información que permita identificar a los participantes. Sólo el médico del estudio y sus colaboradores con un permiso específico podrán relacionar sus datos recogidos en el estudio con su historia clínica.

Su identidad no estará al alcance de ninguna otra persona a excepción de una urgencia médica o requerimiento legal. Podrán tener acceso a su información personal identificada, las autoridades sanitarias, el Comité de Ética de Investigación y personal autorizado por el promotor del estudio, cuando sea necesario para comprobar datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de acuerdo a la legislación vigente.

Sólo se cederán a terceros y a otros países los datos codificados, que en ningún caso contendrán información que pueda identificar al participante directamente (como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc.). En el supuesto de que se produjera esta cesión, sería para la misma finalidad del estudio descrito y garantizando la confidencialidad.

Si se realizara una transferencia de datos codificados fuera de la UE, ya sea a entidades relacionadas con el centro hospitalario donde usted participa, a prestadores de servicios o a investigadores que colaboren con su médico, sus datos quedarán protegidos por

salvaguardas como contratos u otros mecanismos establecidos por las autoridades de protección de datos.

Además de los derechos que ya contemplaba la legislación anterior (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, supresión en el nuevo Reglamento) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar estos derechos, o si desea saber más sobre confidencialidad, deberán dirigirse al investigador principal del estudio o al Delegado de Protección de Datos del Hospital Clínic de Barcelona a través de [protecciodades@clinic.cat](mailto:protecciodades@clinic.cat). Así mismo tienen derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a.

Los datos ya recogidos no se pueden eliminar aunque usted abandone el estudio, para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Pero no se recogerán nuevos datos si usted decide dejar de participar.

El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 20 años tras su finalización. Posteriormente, la información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si el paciente hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

## **COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Para la realización del estudio el promotor del mismo ha firmado un contrato con el centro donde se va a realizar y con el médico del estudio.

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto y le serán reintegrados los gastos extraordinarios (p. ejem. comidas y traslados). Usted no tendrá que pagar por el suplemento de DAO del estudio.

## **OBTENCIÓN Y UTILIZACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS**

La participación en este estudio conlleva la obtención de muestras de orina, heces, plasma y suero. De conformidad con lo que establece la Ley 14/2007 de investigación biomédica y el Real Decreto 1716/2011 por el que se regula la utilización de muestras biológicas en investigación, al firmar este documento usted acepta que se utilicen las muestras que se obtendrán para las finalidades del presente estudio, con el objetivo de estudiar la eficacia de la dieta baja en histamina y / o la suplementación con enzima DAO en el tratamiento de la sintomatología asociada a la intolerancia a la histamina por déficit de DAO.

Las muestras se mantendrán almacenadas en los laboratorios IDIBAPS (Planta 4B-Dpto. 4) hasta su utilización para los objetivos de este estudio. Una vez finalizado, las muestras sobrantes serán destruidas. Una vez finalizado, las muestras sobrantes serán destruidas.

Se utilizará un código para identificar su muestra y no se utilizará ningún dato suyo que pueda desvelar su identidad. Únicamente el médico del estudio y sus colaboradores podrán relacionar la muestra con usted.

Los datos que se deriven de la utilización de estas muestras se trataran del mismo modo que el resto de los datos que se obtengan durante este estudio.

La cesión de muestras biológicas para este estudio es gratuita y voluntaria. Esto supone que usted no tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que pudieran derivarse del resultado de la investigación biomédica.

Si se obtuviera información relevante que pudiera afectar a su salud o a la de sus familiares, se le notificará. En caso de que fuera necesario contactar con usted, se utilizarían los datos que constan en su historia clínica. No obstante, se respetará su derecho a decidir que no se le comuniquen éstos, para lo que puede marcar la casilla que se encuentra en el formulario de consentimiento.

Asimismo, en caso de que se realicen análisis genéticos no se le comunicarán ni a usted ni a su médico los resultados que se obtuvieran, aunque usted tiene derecho a solicitarlos dirigiéndose al médico del estudio. Tenga en cuenta que, al tratarse de estudios de investigación exploratorios, no proporcionarán información útil ni se podrán utilizar para guiar su tratamiento ni para diagnóstico

## **OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE**

Cualquier nueva información referente al tratamiento utilizado en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación del estudio. Por lo tanto, ni el investigador ni el promotor adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

### **Hoja de Consentimiento de Participante**

Título del estudio:

“ESTUDIO SOBRE LA EFICACIA DE UNA DIETA BAJA EN HISTAMINA Y SUPLEMENTACIÓN CON LA ENZIMA DIAMINO OXIDASA EN PACIENTES CON INTOLERANCIA EN LA HISTAMINA”. Código de protocolo: XXXXX (*Versión 3, 13/06/2022*)

Yo, (*nombre y apellidos del participante*) .....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: (*nombre del investigador*) .....
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - Cuando quiera.
  - Sin tener que dar explicaciones.
  - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- De conformidad con lo que establece el Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 26 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y la libre circulación de datos, y a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, declaro haber sido informado de la existencia de un fichero o tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Deseo que me comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para mí salud:

SI     NO

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

