

HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

El presente documento tiene como objetivo invitarle a participar en un estudio de investigación médica titulado: “Supositorios de Estreptoquinasa recombinante y de Anusol-HC[®] en el tratamiento de la fluxión y la trombosis hemorroidal”. Estudio THERESA-4.

Promotor:

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB).

Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA).

Ave. 31 e/ 158 y 190, Cubanacán, Playa, La Habana, C.P. 11600, Cuba.

☎ 07-2716022; Fax (53-7)-271 6070 / 273 6008; Web: <http://www.cigb.edu.cu>

El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba, es una institución de desarrollo dinámico que le ha permitido alcanzar un alto nivel en la investigación, desarrollo, producción y comercialización de productos biológicos obtenidos a través de los métodos de la biotecnología moderna. Tiene un papel integrador en la esfera de la Biotecnología Cubana, con alta capacidad científico técnica.

Su desempeño se proyecta en las investigaciones generando conocimientos para el desarrollo de nuevos productos, servicios y la actividad comercial, basados en un sistema de calidad que garantiza la satisfacción de sus clientes.

¿Qué es un ensayo clínico?

Es una investigación en seres humanos, realizado con medicamentos y/o especialidades medicinales, que tiene como objetivo descubrir o verificar los efectos y/o identificar las reacciones adversas del producto de investigación. Estos son necesarios para encontrar nuevas respuestas terapéuticas a las distintas enfermedades, y sus resultados determinan la autorización y posterior comercialización del fármaco.

¿Qué se entiende por fluxión y trombosis hemorroidal?

Usted está sufriendo una fluxión y/o trombosis hemorroidal; las mismas son complicaciones de la enfermedad hemorroidal. Es una enfermedad benigna e intermitente caracterizada por una variedad de síntomas inespecíficos como: dolor anal, sangramiento rectal, sensación de peso en el recto, picazón; y de signos como: masa palpable, secreción e inflamación, entre otros.

Se han identificados factores de riesgo, entre ellos: diarrea, estreñimiento, menstruación, parto, sedentarismo y encamamiento; y existen otros factores que son probables, como: consumo de alcohol, bajo contenido de fibra en la dieta, comida picante e infusiones (té, café), entre otros.

Constituye la patología proctológica más frecuente; el 5% de la población mundial presenta síntomas relacionados con ellas y la prevalencia alcanza el 50% a partir de los 50 años de edad. Por todo lo anterior, se considera un problema sanitario de gran magnitud. Según su localización se clasifican en externas, internas (grados I, II, III o IV) o mixtas (combinación de externa con algún grado de hemorroide interna).

El manejo de la enfermedad depende de la intensidad de las manifestaciones clínicas. El tratamiento inicial consiste en medidas generales (higiénico-dietéticas, cambios de estilo de vida, analgésicos), aunque en los casos más complicados el médico puede valorar algún proceder quirúrgico.

Nota: el hecho que Ud. debute o presente puntualmente una trombosis o una fluxión hemorroidal, no implica, necesariamente, que se desarrolle posteriormente la enfermedad.

¿Qué objetivos persigue este estudio?

- ☞ Evaluar la respuesta clínica al tratamiento de la fluxión y/o trombosis hemorroidal con dos nuevos esquemas de administración de supositorios de Estreptoquinasa recombinante (200 000 UI) a las 72 horas, al 5^{to} y al 10^{mo} días post-tratamiento, comparada con un producto comercial de amplio uso (Anusol-HC®).
- ☞ Evaluar la evolución de las principales manifestaciones clínicas que acompañan al cuadro de fluxión y trombosis hemorroidal, de manera particular, el cese del dolor y el sangramiento anal.
- ☞ Determinar la necesidad de trombolectomía por no mejoría o agravamiento de la sintomatología dolorosa de la trombosis hemorroidal.
- ☞ Identificar los eventos adversos que puedan presentarse después de la administración rectal de los supositorios objetos de estudio.

Se espera con esta investigación corroborar (con un mayor número de pacientes) los resultados de eficacia del supositorio de estreptoquinasa obtenidos en los precedentes estudios, necesario para completar el expediente del Registro Sanitario del medicamento y su posterior uso en Cuba, además de brindar información adicional, válido para su comercialización en otros países.

¿Qué son los supositorios de Estreptoquinasa recombinante y de Anusol-HC®?. Posibles riesgos y/o efectos secundarios que pueden esperarse de la participación en esta investigación?

Supositorio de Estreptoquinasa recombinante:

Es un medicamento biotecnológico cubano, producido por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de La Habana. Este producto contiene como principio activo un fibrinolítico (Estreptoquinasa), obtenido de forma segura por vía recombinante mediante el uso de la ingeniería genética; el mismo es capaz de destruir trombos (coágulos). Otros ingredientes de la formulación son: tiomersal, Span 60, Salicilato de Sodio y grasa dura.

En Cuba se tiene una experiencia acumulada de dos décadas de trabajo con el empleo de este principio activo, por vía sanguínea, en diversas enfermedades asociadas a la presencia de trombos (principalmente en el infarto agudo del miocardio).

Hace pocos años el CIGB desarrolló este supositorio para el tratamiento de la fluxión y la trombosis hemorroidal, considerando que en ellos hay presencia de trombos o microtrombos en la lesión, por lo que la administración rectal de este producto pudiera destruir esos coágulos (o microcoágulos) de sangre, con la siguiente mejoría o eliminación de las principales manifestaciones clínicas. Asimismo, este supositorio cuenta con aditivo de Salicilato de Sodio, conocido por su acción anti-inflamatoria.

Los estudios previos, realizados en animales y en humanos (tres ensayos clínicos), demuestran la eficacia del supositorio de Estreptoquinasa recombinante a la dosis de 200 000 UI (más de un 75% de respuesta total dado por la desaparición del dolor en la región anal, desaparición o disminución de la intensidad del edema, y reducción de los diámetros de la lesión hemorroidal en un 70% o más), siendo su administración tolerable y segura (mínimos los eventos adversos, en su mayoría de intensidad leve, no relacionadas con la administración del supositorio de estreptoquinasa [*los eventos reportados han estado relacionados con la propia enfermedad de base, es decir, síntomas y signos que caracterizan la fluxión y la trombosis hemorroidal*], que ceden espontáneamente).

Esta es una nueva forma de presentación de la estreptoquinasa, por una vía nueva de administración (rectal), por lo que los riesgos de su empleo aún se estudian. En esta investigación no se espera que ocurran las reacciones que se han visto por la vía endovenosa; no obstante, el equipo de especialistas que participará en este estudio tomará todas las medidas necesarias para el control de cualquier reacción adversa que se pueda presentar.

Supositorio de Anusol-HC®:

Este fármaco contiene un corticosteroide como principio activo: Acetato de Hidrocortisona (25 mg) en una base de aceite vegetal hidrogenado, y es producido por la empresa Salix Pharmaceuticals, de Estados Unidos. Se le atribuye acción anti-inflamatoria, y proporciona alivio del ardor y el prurito (picazón). El supositorio de Anusol-HC® tiene muchos años de uso y está ampliamente distribuido en el mercado internacional como alternativa terapéutica para las crisis hemorroidales.

Las reacciones adversas más comunes que se reportan con este producto son: inflamación de los folículos pilosos y la despigmentación, irritación leve o sequedad de la piel. También se han reportado eventos adversos graves con el empleo del Anusol-HC®, entre las que se encuentran: reacciones alérgicas (rash cutáneo, urticaria, picazón, dificultad para respirar, opresión en el pecho, y la hinchazón de la boca, cara, labios o lengua).

¿Qué tipo de personas y cuántas participarán en esta investigación?

En este estudio participarán 510 pacientes, con diagnóstico de fluxión y/o trombosis hemorroidal. Los pacientes serán reclutados por numerosos hospitales de todo el país (principalmente por los Servicios de Coloproctología). Todos los pacientes que participen en esta investigación **deberán cumplir los criterios siguientes:**

- ❖ Adultos de ambos sexos, residentes en Cuba, con edad comprendida entre 18 y 75 años, ambas inclusive.
- ❖ Dolor anal y/o sangramiento al momento de la inclusión en el estudio.
- ❖ Voluntariedad del paciente mediante la firma del Consentimiento informado.

Usted NO podrá formar parte de este estudio si cumple, al menos, uno de los criterios siguientes:

- Antecedentes de hemorragia intracraneal.
- Antecedentes de enfermedad cerebrovascular, cirugía intracraneal o trauma de cráneo <3 meses.
- Sangramiento digestivo o urinario en los últimos 21 días, cirugía reciente en los últimos 14 días o traumatismo grave en el último mes.
- Hemorragia interna activa (menor de 3 semanas) u otras condiciones donde existe riesgo de sangramiento importante, o sería difícil de manejar a causa de su localización.
- Punción de vasos mayores no comprensibles en los últimos 7 días.
- Estar recibiendo tratamiento con fármacos anticoagulantes.
- Hemorroide causada por hipertensión portal.
- Enfermedad hemorroidal con complicaciones sépticas, o asociadas a abscesos, fístula o cáncer Hemorroides con complicaciones séptica o hemorrágica activa.
- Enfermedad diarreica aguda en las últimas 12 horas.
- Haber recibido tratamiento con estreptoquinasa en los últimos 6 meses.
- Antecedentes de alergia a la estreptoquinasa, tiomersal, salicilatos (incluyendo la aspirina), corticosteroides, o de cualquier ingrediente de las formulaciones en estudio.
- Embarazo o lactancia en el momento de la inclusión en el estudio.
- Incapacidad mental para emitir el Consentimiento y actuar en consecuencia con el estudio.

¿Qué tratamiento recibirán los pacientes incluidos en el estudio y en qué consiste?

A todos los pacientes se les indicará el reposo, buena higiene local y analgésicos si presentan dolor anal. Estarán prohibidos los baños de asiento.

Los pacientes recibirán uno de tres tratamientos en estudio:

- 1) Proctokinasa (Supositorio cubano de Estreptoquinasa) – Esquema A: 1 supositorio cada 8 horas (primeras 3 unidades) y después cada 12 horas hasta completar 8 administraciones;
- 2) Proctokinasa – Esquema B: 1 supositorio cada 8 horas hasta completar 6 unidades; **ó**
- 3) Anusol-HC[®]: 1 supositorio cada 8 horas hasta un máximo de 24 administraciones.

El médico no podrá decidir cuál tratamiento recibirá cada paciente; esa decisión se tomará, al azar, por la institución que produce el medicamento cubano (CIGB). Si el paciente reúne los criterios para el estudio y decide participar en el mismo (mediante la firma del Consentimiento informado), le corresponderá al médico que le atiende contactar vía telefónica al representante del CIGB, quien verificará lo anterior, asignará el código que identificará al paciente y el tratamiento que recibirá.

El tratamiento se realizará de manera ambulatoria, en la casa, siendo necesario que el paciente cumpla estrictamente el tratamiento que se le indique. No se deberán emplear otros medicamentos que no sean los establecidos en el protocolo (analgésicos por vía oral [preferentemente paracetamol: 500 mg por vía oral cada 6 horas si dolor] y los supositorios suministrados en el estudio).

Conservación del producto en investigación

Los supositorios Ud. debe conservarlos en refrigeración, entre 2-8 grados centígrados. No congelar.

¿Qué exámenes o evaluaciones se realizarán, y con qué frecuencia?

Está previsto que los pacientes asistan a 3 consultas médicas (al 3^{er} día, al 5^{to} día y al 10^{mo} día de haber iniciado el tratamiento) para ser evaluado. El médico le indicará al paciente las fechas de cada consulta. Es importante que Ud. no deje de asistir a estas consultas, pues será el momento en que su médico podrá evaluarlo y saber como Ud. está evolucionando; además, el medicamento se le entregará poco a poco, de manera fraccionada, según el tratamiento que le correspondió.

Las evaluaciones consistirán en lo siguiente:

- Examen físico de la región anal e interrogatorio, para conocer cómo está evolucionando el paciente.
- Una encuesta epidemiológica para conocer los principales factores de riesgo que Ud. presenta, que incluye hábitos tóxicos y alimenticios, así como su modo y estilo de vida, entre otros.
- Toma fotográfica de la lesión (sólo en algunos hospitales) al inicio del estudio, y en las consultas de evaluación. Las mismas sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico y en acciones comerciales de promoción del producto. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial. Si Ud. no desea que se le tomen fotos, será respetada su decisión y no afecta su participación en el ensayo clínico.
- En este ensayo clínico no está previsto ningún examen sanguíneo ni de ningún otro tipo.

A toda mujer en edad fértil se le indicará una prueba para el diagnóstico temprano de embarazo en orina, empleando el kit HeberFast Line[®] MaterniTest (Heber Biotec, La Habana, Cuba), para verificar que no esté embarazada (de ser positivo, no puede participar en el estudio). Esta prueba se realizará después de obtenido el Consentimiento informado y antes de la inclusión de la paciente en la investigación. Dada la sencillez del método, no se requiere involucrar al personal de Laboratorio.

¿Qué puede causar la interrupción del tratamiento?

- ⇒ Aparición de algún evento adverso grave.
- ⇒ Aparición de algún criterio que le excluya del estudio (considerando los criterios mencionados con anterioridad, que no se conocían en el momento de incluirse en el ensayo clínico).
- ⇒ Que el paciente, por decisión propia, abandone el estudio.
- ⇒ Si el médico evalúa al paciente con respuesta total (antes que concluya el tratamiento).
- ⇒ Si el médico decide realizarle una trombectomía por no mejoría de la sintomatología dolorosa (que consiste en la extracción quirúrgica del trombo a través de una incisión local, previa anestesia de la zona).

Participación voluntaria / retirada

Su participación en este estudio de investigación es completamente voluntaria. Puede negarse a participar en este estudio o, si decidiera participar, puede retirarse de él en el momento en que lo desee. Esta decisión no resultará en la pérdida de beneficios o del tratamiento médico al que tiene derecho.

Además, el médico o el promotor del estudio podrían retirarle del estudio, sin necesidad de consentimiento, por cualquier razón que consideren apropiada, tales como, entre otras, un efecto adverso que pudiera colocarle en riesgo de complicaciones adicionales.

Confidencialidad

Su identidad, sus registros hospitalarios y la información obtenida en este ensayo tienen carácter confidencial, salvo si fueran requeridos por la ley, y no se revelarán sin su consentimiento expreso por escrito, a persona alguna, excepto al personal pertinente de los promotores del estudio (CIGB), el Comité de Ética y Revisión del Hospital y las autoridades regulatorias (cubanas y/o extranjeras) que lo soliciten. Los mismos analizarán aspectos importantes de esta investigación (cumplimiento de lo previsto en la investigación y en las regulaciones / normativas nacionales e internacionales).

Durante toda la investigación se trabajará con sus iniciales y con un código que le identificará (formado por las iniciales del hospital seguido por un número), el cual será asignado en el momento en que Ud. dé su aprobación para participar en el estudio.

Al firmar el documento de Consentimiento informado para participar en el estudio, usted está autorizando a su médico a facilitar sus registros médicos relacionados con la investigación. Su historia clínica estará identificada de manera tal que sea posible entender que corresponde a un paciente incluido en el ensayo clínico, facilitando una atención diferenciada al resto de las historias clínicas, en cuanto a almacenamiento, disponibilidad y tiempo de archivo.

Para el registro de la información de su caso, el análisis estadístico y una eventual publicación de las conclusiones obtenidas, parte de sus datos serán incluidos en un fichero informatizado. En todo momento se respetará su intimidad y no se revelará su identidad a nadie.

¿Este protocolo de investigación fue aprobado?

El protocolo de investigación fue sometido a la aprobación del Comité de Ética y Revisión del Hospital quien lo consideró desde el punto de vista científico, metodológico y ético, mientras que la agencia reguladora cubana de medicamentos autorizó la realización de esta investigación.

¿Cuál será la responsabilidad del paciente en el estudio?

☞ Es esencial que Ud. sea completamente franco acerca de su historia médica y de cualquier otro síntoma o reacción que pueda experimentar durante el estudio. Si no fuera así, podría lesionarse a sí mismo por su participación en el estudio.

☞ No deberá participar en otro estudio de este tipo mientras se encuentre participando en esta investigación; de hacerlo correrá el riesgo de presentar otros efectos secundarios o desfavorables, por lo que se le interrumpirá el tratamiento.

☞ Debe asistir a cada una de las evaluaciones que le cite su médico de asistencia y cumplir estrictamente el tratamiento que se le indique.

¿Cuáles son los derechos del paciente al decidir participar en esta investigación?

- ❖ Tiene derecho a que se le expliquen todas las inquietudes relacionadas con la investigación, las manifestaciones de la enfermedad, el tratamiento en investigación y alternativas fuera del estudio, potenciales riesgos y beneficios relacionados con la participación en el estudio, y cualquier otro aspecto que considere necesario conocer. Su médico desea que comprenda lo que podrá suponer su participación en el estudio, por lo que, por favor, efectúe todas las preguntas que desee.
- ❖ La aprobación de participación en el estudio es completamente voluntaria y no representa ningún compromiso con el médico, ni con el hospital. Tiene absoluta libertad para aceptar o no su participación en el estudio, o retirarse cuando estime pertinente con garantías de recibir la atención médica adecuada que necesite, aún en caso de no dar la aprobación.
- ❖ Puede confrontar esta información con sus familiares / amigos y llegar a un consenso antes de firmar la hoja de Consentimiento informado para participar en el ensayo. No obstante, dado el cuadro agudo que le aqueja, es aconsejable que Ud. tome la decisión oportunamente.
- ❖ Conservar un ejemplar de este modelo para consultarlo cuando lo desee, a lo largo del estudio. Además, debe recibir información actualizada sobre la enfermedad y los resultados del tratamiento, o cualquier enmienda realizada a este documento que pueda ser relevante para la decisión de continuar participando en el estudio.
- ❖ Obtener una copia del modelo de Consentimiento informado (firmado por el paciente y el médico, así como por un testigo, si fuese necesario).

La firma del modelo de consentimiento por el paciente no libera a los investigadores, instituciones o promotores de sus obligaciones por negligencia.

Beneficios

Tanto Ud. como la sociedad pueden obtener un beneficio de esta investigación clínica. Estos beneficios comprenden la posibilidad de que se recupere o mejore de la afección que le aqueja. De igual forma, este estudio puede servir para desarrollar un nuevo tratamiento para otros pacientes con procesos parecidos.

Costes adicionales

No habrá costes adicionales para usted como resultado de su participación en este estudio de investigación. Su tratamiento será completamente gratuito y le será suministrado directamente en el Hospital.

Seguro / compensación

Durante su participación en el estudio estará cubierto con una póliza de responsabilidad civil contratada por el promotor del estudio, que cubre daños y perjuicios probables.

¿A qué personas puede dirigirse y cómo las localiza?

En el Hospital: Usted podrá contactar a su médico de asistencia o al médico responsable de la investigación, cuyos datos para su localización deberán aparecer en el modelo de Consentimiento informado que Ud. firmó y se le entregó copia.

En cualquier momento Ud. podrá formular las preguntas que desee acerca del estudio. Su médico le facilitará su número telefónico u otra vía de contacto para cualquier aclaración.

Departamento de Ensayos Clínicos, CIGB, La Habana:

Dr. Francisco Hernández Bernal

✉ hernandez.bernal@cigb.edu.cu / hbernal@infomed.sld.cu

☎ (07)-2087378 (directo) / 2085887 o 2087465 (extensión: 148).