



**República de Cuba**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA**

**Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología**

**DESARROLLO CLÍNICO DEL SUPOSITARIO DE ESTREPTOQUINASA  
RECOMBINANTE PARA EL TRATAMIENTO DE LAS HEMORROIDES AGUDAS.**

**Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas**

**DR. FRANCISCO HERNÁNDEZ BERNAL**

**La Habana**

**2015**



**República de Cuba**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA**

**Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología**

**DESARROLLO CLÍNICO DEL SUPOSITARIO DE ESTREPTOQUINASA  
RECOMBINANTE PARA EL TRATAMIENTO DE LAS HEMORROIDES AGUDAS.**

**Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas**

**Autor: Dr., MSc. Francisco Hernández Bernal**

**Tutor: Prof. Tit., Dr. Pedro Antonio López Saura, Dr.C. Biológicas**

**La Habana**

**2015**

## **AGRADECIMIENTOS**

Al **Dr.C. Pedro Antonio López Saura**, por su nítida transparencia y enorme rectitud; hombre ejemplar que me brindó su amistad y apoyo; por enseñarme con sus críticas constructivas e intercambio de experiencias; por la innegable habilidad de profundizar en cada detalle de esta investigación. Por brindarme en forma permanente consejos que me dieron seguridad y permitieron poder finalizar satisfactoriamente el presente trabajo.

**A mis padres y a Selman**, por ser responsables de mi formación y desarrollo profesional; por buscar hasta en los momentos más difíciles la excelencia en la Docencia y por inculcar y entregar a sus hijos valores y principios fundamentales que marcaron a fuego la realización de mi vida familiar y profesional como lo son: responsabilidad, honestidad, humildad y solidaridad.

**A mi abuela Catalina y mis hermanas Aymée y Katty**, por amarme y creer en mí.

**Al Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología**, lugar donde desarrollo mi actividad científica e intento lograr la excelencia en el trabajo con el total apoyo de las autoridades que impulsan y promueven todos nuestros proyectos de investigación.

**A mis profesores de la Escuela Nacional de Salud Pública**, por sus enseñanzas.

**A mis amigos**, por haber estado allí cuando más les necesité, por la unidad, por darme la oportunidad de haberles conocido y propiciar en mil maneras la realización de este trabajo, largamente postergado.

**A todos los especialistas de Coloproctología y Cirugía General del país e integrantes del Grupo Nacional de Coloproctología** que participaron en este proyecto y brindaron su desinteresada colaboración para el desarrollo de los protocolos de ensayos clínicos; por su constante dedicación singular, esfuerzo y entrañable cariño.

A la medicina cubana, por salvar mi vida; por darme la oportunidad de materializar mis sueños.

## **¡GRACIAS!**

## DEDICATORIA

*A mi madre,  
por tanto esfuerzo y sacrificio para brindarme todo el amor, la comprensión,  
el apoyo incondicional y la confianza en cada momento de mi vida.*

## SÍNTESIS

Las hemorroides agudas constituyen un importante problema de salud. Se presentan cuatro ensayos clínicos realizados con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad del supositorio de estreptoquinasa recombinante en el tratamiento de las hemorroides agudas. La metodología de investigación usada estuvo en dependencia de la fase de desarrollo clínico evaluada. Se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente. Los protocolos siguieron la Declaración de Helsinki y se aprobaron por los comités de ética de cada hospital participante, así como por el CECMED. Se incluyeron 820 pacientes en estos estudios (ejecutados entre 2006 y 2012 en 19 hospitales de 12 provincias). El supositorio de estreptoquinasa recombinante produjo 75-90% de resolución del episodio hemorroidal al 5<sup>to</sup> día, significativamente mejor que los grupos tratados con placebo o con controles activos. El tiempo medio para la respuesta fue de tres a cinco días en los grupos con estreptoquinasa recombinante, en lugar de 10 en los controles. No se observaron eventos adversos atribuibles al tratamiento experimental. Los resultados confirman la eficacia y seguridad del producto y posibilitaron la obtención del registro sanitario. Se trata de una nueva alternativa terapéutica para una condición patológica muy frecuente. No existen antecedentes de uso de un agente trombolítico para este propósito.

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
Antecedentes .....	1
Problema científico.....	5
Problema práctico .....	5
Hipótesis .....	5
Objetivo general .....	5
Objetivos específicos .....	5
<b>1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>11</b>
Objetivo del capítulo.....	11
1.1. Las hemorroides agudas.....	11
1.1.1. Epidemiología .....	11
1.1.2. Fisiopatogenia.....	14
1.1.3. Clasificación anátomo-clínica de las hemorroides agudas.....	18
1.1.4. Opciones terapéuticas disponibles.....	19
1.2. Los trombolíticos .....	31
1.3. La estreptoquinasa recombinante .....	37
1.4. Supositorios de estreptoquinasa recombinante .....	39
Consideraciones finales del capítulo.....	40
<b>2. MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>41</b>
Objetivo del capítulo.....	41

2.1. Introducción.....	41
2.2. Consideraciones éticas .....	42
2.3. Criterios de selección .....	43
2.4. Productos de investigación .....	44
2.5. Diseño general y esquema de tratamiento, según estudio .....	45
2.6. Reglas para el uso de tratamientos concomitantes.....	48
2.7. Criterios de salida .....	48
2.8. Descripción del método de aleatorización y del enmascaramiento de los productos de investigación.....	48
2.9. Hipótesis / Tamaño muestral (según estudio) .....	50
2.10. Evaluaciones y criterios de respuesta .....	52
2.10.1. Evaluación de la respuesta .....	52
2.10.2. Evaluación de la seguridad .....	53
2.11. Manejo de datos y análisis estadístico .....	54
2.12. Aseguramiento de la calidad y aspectos legales.....	57
2.13. Limitaciones de los estudios .....	59
Consideraciones finales del capítulo.....	59
<b>3. RESULTADOS .....</b>	<b>60</b>
Objetivo del capítulo.....	60
3.1. Evidencias iniciales de seguridad y efecto clínico del supositorio de estreptoquinasa recombinante en el tratamiento de las hemorroides agudas. Estudio piloto, abierto, de prueba de concepto (Estudio THERESA).....	61

3.2. Supositorios de estreptoquinasa recombinante en el tratamiento de las hemorroides agudas. Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble ciegas, controlado con placebo (Estudio THERESA-2).....	62
3.2.1. Disposición de los pacientes durante el estudio.....	62
3.2.2. Caracterización de los pacientes .....	63
3.2.3. Evaluación de la variable principal .....	63
3.2.4. Evaluación de la seguridad .....	64
3.3. Supositorios de estreptoquinasa recombinante y de fenilefrina en las hemorroides agudas. Ensayo clínico multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado (Estudio THERESA-3).....	65
3.3.1. Disposición de los pacientes durante el estudio.....	65
3.3.2. Caracterización de los pacientes .....	66
3.3.3. Evaluación de la variable principal .....	67
3.3.4. Evaluación de la seguridad .....	68
3.4. Supositorios de estreptoquinasa recombinante y de acetato de hidrocortisona en las hemorroides agudas. Ensayo clínico multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado (Estudio THERESA-4).....	69
3.4.1. Disposición de los pacientes durante el estudio.....	69
3.4.2. Caracterización de los pacientes .....	70
3.4.3. Evaluación de la variable principal .....	70
3.4.4. Evaluación de la seguridad .....	72
3.5. Análisis combinado de los resultados .....	73

3.5.1. Función de distribución de respuesta completa de los tratamientos evaluados.....	73
3.5.2. Balance beneficio / riesgo .....	73
3.5.3. Estimación de impacto de los tratamientos .....	74
Consideraciones finales del capítulo .....	74
<b>4. DISCUSIÓN.....</b>	<b>75</b>
<b>5.1. CONCLUSIONES .....</b>	<b>90</b>
<b>5.2. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>91</b>
<b>6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....</b>	<b>92</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA DEL AUTOR .....</b>	<b>108</b>
Publicaciones relacionadas con el tema de tesis .....	108
Presentaciones en eventos científicos relacionadas con el tema de tesis .....	109
Tesis de maestría y de terminación de residencia médica, tutoradas por el autor del trabajo, relacionadas con el tema de tesis .....	111
Premios relacionados con el tema de tesis .....	112
Otras publicaciones del autor.....	113
Otros premios del autor.....	117
<b>TABLAS Y FIGURAS.....</b>	<b>118</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>154</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS UTILIZADAS Y DEFINICIÓN DE TÉRMINOS**

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

Análisis por intención de tratar: Estrategia para analizar los datos de un ensayo aleatorizado y controlado. Todos los participantes se incluyen en la rama a la que fueron asignados, hayan o no recibido o completado la intervención que se administró en esa rama. Este análisis evita el sesgo causado por la pérdida de participantes, que puede alterar la equivalencia inicial establecida por la aleatorización y que puede reflejar una falta de adherencia al protocolo. (Tomado del glosario de términos de la colaboración Cochrane; versión 4.2.5)

BPC: Buenas Prácticas Clínicas. Un estándar para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de estudios clínicos que proporciona una garantía de que los datos y los resultados reportados son creíbles y precisos y de que están protegidos los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del estudio. (Tomado de la regulación 21 – 08: requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos. CECMED)

CECMED: Centro Estatal para el Control de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.

CENCEC: Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

CIGB: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

CRD: Cuaderno de recogida de datos.

Crisis o fluxión hemorroidal: Es la complicación aguda más dolorosa de las hemorroides; es una tromboflebitis de las hemorroides internas y externas, que puede abarcar toda la circunferencia anal o parte de ella; del mismo modo afecta uno o varios paquetes. Se observan zonas de necrosis y edema, desde intenso a moderado, de los paquetes hemorroidales involucrados tanto los externos como los internos prolapsados. (Tomado del consenso nacional de hemorroides agudas, 2011, auspiciado por la Sociedad Cubana de Coloproctología)

DS: Desviación estándar.

ELISA: Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas, del inglés Enzimed-linked immunosorbent assay.

Evento Adverso: Es cualquier incidente médico desfavorable que ocurre en un sujeto que participa en un ensayo clínico ante la administración de un producto farmacéutico. Ese incidente no guarda necesariamente una relación causal con el tratamiento. Un evento adverso puede, por tanto, ser un signo no favorable o inesperado (incluido un hallazgo anormal de laboratorio, por ejemplo), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un producto medicinal. (Tomado de las Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas, CECMED, 2000)

FB: Factor de Bayes.

FDA: Agencia de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos, del inglés U.S. Food and Drug Administration.

Formas farmacéuticas semisólidas: Según la farmacopea europea se definen como preparaciones de consistencia semisólida destinadas a ser aplicadas sobre la piel o sobre ciertas mucosas con el fin de ejercer una acción local o dar lugar a

la penetración percutánea de principios activos; o por su propia acción emoliente o protectora. Tienen un aspecto homogéneo.

IC: Intervalo de confianza.

kDa: kiloDalton

Medicina Basada en la Evidencia: Se define como un proceso cuyo objetivo es el de obtener y aplicar la mejor evidencia científica en el ejercicio de la práctica médica cotidiana.

MINSAP: Ministerio de Salud Pública.

N: Número de casos.

NNT: Número necesario a tratar para prevenir un desenlace desfavorable.

Reacción adversa: Se refiere a un evento adverso que se considera relacionado de forma causal con el producto de la investigación; incluye sobredosis e interacciones con otros medicamentos. Toda respuesta nociva no deseada producida por un producto farmacéutico a cualquier dosis, debe ser considerada reacción adversa a drogas. Una definición bien aceptada de una reacción adversa a drogas es hallado en el Reporte Técnico de la Organización Mundial de la Salud (Serie No. 850, 1995) que plantea: “una reacción adversa es una respuesta nociva y no intencionada frente a un producto farmacéutico que ocurre a dosis normalmente usadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico, terapia, o para la modificación de una función fisiológica. En ensayos clínicos, los daños causados por sobredosis, abuso o dependencia, e interacciones con otros productos, deben considerarse reacciones adversas”.

PDF: Productos de degradación del fibrinógeno.

RI: Rango intercuartílico.

RRA: Reducción de riesgo absoluto de no respuesta.

RRR: Reducción de riesgo relativo de no respuesta.

SK / SKr: Estreptoquinasa / Estreptoquinasa recombinante.

THERESA: Treatment of HEmorrhoids with REcombinant Streptokinase Application. Nombre corto que identifica los ensayos clínicos realizados con el supositorio de estreptoquinasa recombinante. Construido con las iniciales de palabras claves extraídas del título de los protocolos de estudio del producto.

t-PA: Activador tisular del plasminógeno, del inglés tissue plasminogen activator.

Trombosis hemorroidal: Se define como tal a la aparición de coágulos sanguíneos, en número y tamaño variables, en los plexos hemorroidales interno o externo, o bien en ambos. Pueden asociarse además, edema debido a una alteración en los procesos locales de la coagulación. Suele ser la primera manifestación de la enfermedad hemorroidal. (Tomado del consenso nacional de hemorroides agudas, 2011, auspiciado por la Sociedad Cubana de Coloproctología)

Uk: Uroquinasa, del inglés urokinase.

uPA: Activador del plasminógeno tipo uroquinasa, del inglés urokinase-type plasminogen activator.

## **INTRODUCCIÓN**

## INTRODUCCIÓN

### Antecedentes

Las hemorroides agudas son la afección proctológica más frecuente y constituyen un importante problema de salud. Su expresión clínica ocasiona molestias significativas tales como el dolor perianal y el sangrado rectal<sup>1-11</sup>. Según consenso de la Sociedad Cubana de Coloproctología las hemorroides agudas se clasifican en: trombosis hemorroidal y fluxión hemorroidal<sup>11</sup>.

La incidencia exacta de las hemorroides agudas es difícil de estimar ya que muchas personas son reacias a acudir al médico por diversas razones personales, culturales y socio-económicas. El 5% de la población mundial presenta síntomas relacionados con la enfermedad hemorroidal cuya prevalencia alcanza el 50% a partir de los 50 años de edad. Los estudios epidemiológicos informan una prevalencia que varía de 4,4% en los adultos de Estados Unidos a más del 30% en la práctica general en Londres<sup>1,2,9,10,12-15</sup>. Otro reporte indica que la enfermedad hemorroidal se produce en uno de cada 25-30 personas en los países en desarrollo y en el 58% de la población de más de 40 años de edad en los Estados Unidos<sup>16</sup>.

El manejo de las hemorroides agudas depende de la intensidad de los signos y síntomas y puede variar en los pacientes con trombosis, prolapso importante o hemorragia profusa. El tratamiento inicial se basa sobre todo en medidas higiénico-dietéticas y sintomáticas encaminadas a restablecer los hábitos intestinales y disminuir los síntomas locales<sup>1-10,12-14</sup>.

Aunque se han estudiado varios medicamentos para el tratamiento específico, no se han obtenido beneficios para su control. La práctica del uso de formulaciones semisólidas para administración rectal, como supositorios, pomadas, cremas,

geles y enemas que contienen anestésicos locales, vasoconstrictores, esteroides, antisépticos, entre otros, para el tratamiento sintomático de las hemorroides, en muy pocas ocasiones proviene de ensayos clínicos controlados.

La ineficacia de la mayoría de estas formulaciones es la principal razón por la que los pacientes eligen procedimientos invasivos y quirúrgicos, entre los más frecuentes, la hemorroidectomía, la ligadura con banda elástica, la escleroterapia, la fotocoagulación infrarroja y la crioterapia, entre otros<sup>1,2,8-10,17-25</sup>. Estos procedimientos no están exentos de complicaciones tales como el dolor o el espasmo del recto, sangrado, ulceración, retención urinaria y la formación de estenosis, entre otros, e inconvenientes al necesitar múltiples sesiones de tratamiento con una alta tasa de recurrencia<sup>26-41</sup>. Por otra parte, los costos sanitarios por estadía hospitalaria, anestesia, tratamiento quirúrgico y los costos indirectos (días de trabajo perdidos) son mucho más altos que otras alternativas menos invasivas y ambulatorias<sup>26</sup>.

Durante la última década del siglo XX y la primera del siglo XXI las inversiones en la investigación biomédica aumentaron vertiginosamente. En los últimos años se ha demostrado que los agentes trombolíticos administrados por vía intravenosa en pacientes con infarto agudo del miocárdico reducen la mortalidad a corto y a largo plazo, preservan la función ventricular izquierda y mejoran de manera significativa el pronóstico de los pacientes afectados<sup>42-47</sup>. En este contexto la estreptoquinasa (SK) es el fármaco más antiguo y ha demostrado ser tan efectiva como el activador tisular del plasminógeno recombinante en el tratamiento del infarto agudo del miocardio<sup>48</sup>, con una una mejor relación costo-efectividad<sup>49</sup>.

Una gran cantidad de trabajos se han publicado en relación a la terapia trombolítica. Los niveles de evidencia y grado de recomendación según el método

de David L. Sackett (Medicina Basada en la Evidencia) son elevados referentes a la terapéutica trombolítica<sup>50</sup>. Las investigaciones con la SK continúan y se mantiene con fuerza el propósito de mejorar las limitaciones de este producto como agente trombolítico. Es el más ampliamente prescrito en los casos de infarto agudo del miocardio y mantiene su permanencia en el mercado de los sistemas de salud de los países más pobres<sup>49,51</sup>.

Con estas premisas, en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de La Habana, Cuba, se obtuvo en el año 1990 la estreptoquinasa recombinante (SKr), mediante la clonación del gen que codifica para la expresión de la SK en el Streptococo equisímilis en cepas de Escherichia coli como microorganismo hospedero. El producto está compuesto por una proteína con cadena de 415 aminoácidos, con pureza de 99% y peso molecular de 47 kiloDalton (kDa)<sup>52</sup> que difiere de la SK natural en cinco aminoácidos. Fue la primera molécula de SK obtenida por las técnicas de ADN recombinante<sup>53</sup>.

La SKr es un agente fibrinolítico que interactúa con el plasminógeno y forma un complejo activo con actividad de proteasa, que es capaz de convertir otras moléculas de plasminógeno en plasmina, enzima que degrada al principal componente de los coágulos sanguíneos, la fibrina. Fue evaluada en varios ensayos clínicos realizados en pacientes con infarto agudo del miocardio, cuyos resultados de eficacia permitieron su Registro Sanitario en Cuba hace dos décadas<sup>54-56</sup>. Posteriormente se implementó un sistema nacional de farmacovigilancia basado en la notificación voluntaria<sup>57</sup> y el producto se emplea masivamente en enfermedades de origen trombótico, como el infarto agudo del miocardio y otras entidades donde también ha evidenciado ser eficaz y segura, como la trombosis venosa profunda, la trombosis de acceso vascular permanente

de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal tratados por hemodiálisis periódica y la disfunción de prótesis valvulares cardíacas por trombos, entre otros<sup>58-61</sup>.

Contar con una formulación de acción trombolítica, de uso rectal, que sea eficaz y segura para el tratamiento de las hemorroides agudas y que a su vez reduzca el número de pacientes que requieran cirugía u otros procedimientos (con sus complicaciones), podría ser beneficiosa para los pacientes y la sociedad, al poder disponer de una nueva alternativa terapéutica que repercuta favorablemente en la calidad de vida de los aquejados de esta enfermedad, con un mínimo de afectación social y laboral.

Al tenerse en cuenta el mecanismo de acción de la SKr, investigadores del CIGB diseñaron y desarrollaron una formulación en forma de supositorio (Proctokinasa<sup>®</sup>) para el tratamiento de las hemorroides agudas, capaz de eliminar los trombos o microtrombos presentes en éstas. Un estudio de pre-formulación evaluó la influencia de un grupo de excipientes sobre la actividad biológica y la estabilización de la SKr y se logró una formulación final para realizar estudios de estabilidad, pre-clínicos y clínicos. Los estudios de estabilidad del supositorio de SKr demostraron que es estable durante 18 meses en condiciones de almacenamiento entre 2 y 8°C<sup>62,63</sup>. Esta formulación cuenta con una patente aceptada en varios países.

El producto se estudió en un modelo animal de trombosis hemorroidal, donde se observaron evidencias de efecto, al comparar la formulación con el placebo y un grupo no tratado. Por otra parte, todos los estudios toxicológicos realizados demostraron la seguridad del producto para su uso en humanos.

Lo referido con anterioridad sugiere la necesidad de presentar los estudios con esta molécula, en esta nueva forma farmacéutica, con el propósito de describir el

desarrollo clínico de la SKr en el tratamiento de las hemorroides agudas, por primera vez en Cuba y el mundo. Al ser esta afección proctológica un problema de salud mundial, que cursa con la formación de trombos o microtrombos, y ante la ausencia de un trombolítico para su tratamiento, se requiere una estrategia clínica con rigor científico que valide la eficacia y la seguridad de un fármaco de producción nacional para este propósito.

**Problema científico:**

No se ha demostrado que agentes trombolíticos tengan eficacia y seguridad clínicas en el tratamiento de las hemorroides agudas.

**Problema práctico:**

No se dispone de un tratamiento efectivo, producto de Medicina Basada en la Evidencia para las hemorroides agudas.

**Hipótesis:**

El tratamiento trombolítico con supositorios de estreptoquinasa recombinante es más eficaz y seguro que otros productos de amplio uso en la práctica médica, para los pacientes con hemorroides agudas.

Para verificar la hipótesis se plantearon los siguientes objetivos:

**Objetivo general:**

- Evaluar la eficacia y la seguridad del supositorio de estreptoquinasa recombinante en el tratamiento de las hemorroides agudas.

**Objetivos específicos:**

- 1) Evaluar la respuesta clínica de los pacientes tratados en términos de reducción de la lesión hemorroidal y desaparición del dolor y sangrado rectales.

- 2) Evaluar la evolución de los principales signos y síntomas que acompañan al episodio hemorroidal.
- 3) Determinar si el tratamiento experimental reduce la necesidad de trombectomía por no mejoría o agravamiento de la sintomatología dolorosa en los pacientes con trombosis hemorroidal.
- 4) Identificar y describir los eventos adversos que puedan presentarse después de la administración rectal de los supositorios objetos de estudio.

Para dar cumplimiento a los objetivos anteriores se desarrollaron las siguientes tareas:

1. Determinación de los principales elementos de seguridad e indicios de efecto del tratamiento con la nueva formulación de SKr. (Estudio THERESA: Treatment of HEmorrhoids with Recombinant Streptokinase Application; ensayo clínico fase I)
2. Determinación de la eficacia del supositorio de SKr comparada con los excipientes y del nivel de dosis con el que se debía continuar el desarrollo clínico. (Estudio THERESA-2; ensayo clínico fase II, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciegas, controlado con placebo)
3. Evaluación de la eficacia del supositorio de SKr comparada con supositorios de fenilefrina, de amplio uso en la práctica médica internacional. (Estudio THERESA-3; ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado)
4. Evaluación de la eficacia del supositorio de SKr comparada con supositorios de acetato de hidrocortisona, de amplio uso en la práctica médica internacional. (Estudio THERESA-4; ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado)

**Novedad científico-técnica:**

Se logró obtener una nueva formulación de SKr en forma de supositorio, capaz de eliminar los trombos y los microtrombos presentes en la zona anorectal de los pacientes con hemorroides agudas. Al no existir antecedentes de uso de un agente trombolítico para el tratamiento de esta afección proctológica, el supositorio de SKr se convierte en el único fármaco para este propósito, con un mecanismo de acción fibrinolítico y anti-inflamatorio del principio activo dentro de una formulación favorecida por el uso de promotores de la absorción y la vía rectal de administración. Se valida una alternativa terapéutica segura y eficaz para el tratamiento de una enfermedad de alta incidencia donde existía un vacío terapéutico. El mismo se convierte en un nuevo producto bio-farmacéutico cubano, con patente internacional.

El desarrollo clínico del producto establece una pauta para el desarrollo futuro de otros productos biofarmacéuticos, con la ejecución en pocos años de varios ensayos clínicos controlados y aleatorizados, que transitaron por las diferentes fases establecidas para estos fines, con la participación de los principales servicios de Coloproctología del país y más de 800 pacientes, y donde se cumplieron los requerimientos éticos establecidos internacionalmente. Los diseños experimentales incluyeron estudios de dosis y de diferentes esquemas terapéuticos para evaluar la eficacia de supositorio SKr, así como su perfil de seguridad, cuyos resultados se sometieron a la consideración de la autoridad nacional reguladora de medicamentos y de especialistas cubanos y extranjeros, quienes avalaron su credibilidad y rigor científicos. Asimismo, todos los estudios realizados fueron objeto de auditorías del Centro Estatal para el Control de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) y

auditores internacionales, donde se demostró un adecuado cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC).

**Aporte en el área económica:**

El desarrollo clínico del supositorio de SKr permitió la obtención en Cuba del registro sanitario del producto (Proctokinasa<sup>®</sup>) para el tratamiento de las hemorroides agudas.

Permite al Sistema Nacional de Salud ahorrar recursos financieros por concepto de importación de otras alternativas terapéuticas, gastos por la atención médica y estadía hospitalaria de los pacientes que requieren tratamiento quirúrgico u otro proceder invasivo. A la sociedad, permitirá la rápida reincorporación de los pacientes a sus actividades cotidianas.

Aporta un nuevo producto a la cartera comercial de la empresa Heber Biotec S.A., con los consiguientes dividendos económicos al país, al sustentar la validación del producto y su comercialización a nivel internacional y, al igual que otros productos biotecnológicos cubanos, es una demostración del potencial científico y humano que ha logrado la Ciencia cubana contemporánea.

**Aporte en la formación de recursos humanos:**

Contribuyó a elevar las competencias de los recursos humanos vinculados con la investigación clínica como resultado de la capacitación directa (curso – taller) ejecutada por el autor, la cual permite desarrollar habilidades en los procedimientos diagnósticos y validación de esquemas terapéuticos sustentados en las BPC y métodos de investigación.

**Aporte social:**

La obtención del registro sanitario de un novedoso medicamento (Proctokinasa<sup>®</sup>) eficaz y seguro para el tratamiento de las hemorroides agudas tiene un impacto social inmediato, pues el sistema nacional de salud cubanos contará en su cuadro básico de medicamentos una nueva alternativa terapéutica para la afección proctológica más frecuente. El balance costo – beneficio de la aplicación del supositorio de Proctokinasa<sup>®</sup> es muy favorable si se considera su eficacia, con mejoría o resolución de las principales manifestaciones clínicas que acompañan a estos episodios, en un breve período de tiempo. Para los pacientes será muy favorable contar con esta opción terapéutica, con impacto positivo sobre la calidad de vida, al reducirse la afectación laboral por concepto de días de trabajo perdidos y la posibilidad de una rápida reinserción en las actividades cotidianas.

El presente trabajo realiza una contribución a las investigaciones sobre el papel de la SKr en las hemorroides agudas. Recoge los resultados de más de seis años de estudios en colaboración entre el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología e instituciones de la red hospitalaria nacional de Salud Pública. La totalidad de los resultados fue llevada a discusión en talleres nacionales con la participación de todos los especialistas involucrados, líderes de opinión y el Grupo Nacional de Coloproctología del Ministerio de Salud Pública (MINSAP), quienes corroboraron la eficacia y seguridad del supositorio SKr en el tratamiento de las hemorroides agudas. Los informes técnicos de los cuatro ensayos clínicos realizados se revisaron y aprobaron por el CECMED; los mismos forman parte del expediente del producto y posibilitaron la obtención en Cuba del registro sanitario del supositorio Proctokinasa<sup>®</sup> 64.

Los resultados presentados en este trabajo se han discutido en 15 eventos nacionales e internacionales y forman parte de cinco publicaciones científicas (una de ellas en la revista *“Colorectal Disease”*, dos en la revista *“World Journal of Gastroenterology”*, una en la revista *“Biotecnología Aplicada”* y una en la *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*) y cuatro reportes (uno en la revista *“Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis”*, uno en la revista *“Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research”* y dos en la *“Revista Cubana de Farmacia”*), los cuales se han valorado por su originalidad e impacto científico. Asimismo, constituyeron salidas docentes de tres tesis de maestría y una de terminación de residencia médica de cuatro profesionales, todas bajo la tutela del autor de este trabajo.

Los resultados de este trabajo forman parte importante del Premio Nacional de la Academia de Ciencias de Cuba (2014) y del Premio Anual de la Salud (2012). Asimismo, recibió el Premio Latinoamericano “Daher Cutait” al mejor trabajo de investigación presentado en el XXIII Congreso Latinoamericano de Coloproctología (San Salvador, 2013), el Premio "Dr. José Cremata" en el Congreso Biotecnología Habana 2012, un premio relevante del Fórum Provincial de Ciencia y Técnica (La Habana, 2013), un premio relevante del I Fórum de BioCubaFarma (2014) y varios logros científico – técnico del CIGB.

## **1.REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

## **1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### **Objetivo del capítulo**

Este capítulo tiene el propósito de ofrecer una revisión de los elementos teóricos fundamentales para el abordaje de la enfermedad hemorroidal aguda, su clasificación y las opciones terapéuticas disponibles para su tratamiento. Asimismo, analiza el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad tromboembólica, la experiencia cubana con el empleo de la SKr en varias enfermedades y los elementos de racionalidad que permitieron el desarrollo de una nueva formulación de SKr en forma de supositorio para el tratamiento de las hemorroides agudas.

### **1.1. Las hemorroides agudas**

#### **1.1.1. Epidemiología**

Las hemorroides agudas constituyen el trastorno proctológico más frecuente, que afecta un número importante de personas en todo el mundo y es una de las principales razones de consulta médica. Las mismas ocasionan molestias significativas como son: dolor perianal, sangrado rectal y prurito, entre otros<sup>1-10</sup>. Según consenso de la Sociedad Cubana de Coloproctología las hemorroides agudas se clasifican en: trombosis hemorroidal y fluxión hemorroidal<sup>11</sup>.

No es posible estimar con exactitud la incidencia de hemorroides agudas debido a que muchos pacientes se automedican y no buscan una asistencia médica

especializada. El 5% de la población mundial presenta síntomas relacionados con esta afección, con una prevalencia que alcanza el 50% a partir de la media centuria. Existen estudios que informan una prevalencia que varía de 4,4% a más del 30% en la práctica médica en los Estados Unidos y en Londres, respectivamente<sup>1,2,9,10,12-15</sup>. Otro estudio indica que la enfermedad hemorroidal se produce en uno de cada 25-30 personas en los países en desarrollo y en el 58% de la población de más de 40 años de edad en los Estados Unidos<sup>16</sup>. De acuerdo al documento Vital and Health Statistics, del Centro Nacional de Estadísticas de Salud (USA), la crisis hemorroidal fue la condición más reportada entre todos los desórdenes del sistema digestivo, con 23 millones de personas que la padecieron en el curso de un año y 36 millones de personas que informaron haber sufrido de hemorroides en su vida<sup>65</sup>, con un costo anual estimado de 500 millones de dólares<sup>26</sup>. Un estudio reciente realizado entre los años 2010 y 2011 en Cataluña, España, informa una prevalencia de enfermedad hemorroidal del 14,7%<sup>66</sup>.

Se necesita profundizar en los mecanismos de acción para conocer con exactitud qué causa la enfermedad, aunque determinados factores de riesgo favorecen su desarrollo. Entre estos se encuentran: **a)** el pobre consumo diario de fibras y de líquidos, **b)** el exceso de picantes y condimentos en la dieta, que no son absorbidos, así como de grasas, **c)** consumo excesivo de alcohol, **d)** los malos hábitos intestinales como extender el proceso defecatorio, **e)** las diarreas, el estreñimiento y los esfuerzos al evacuar, **f)** el embarazo, especialmente en el 3<sup>er</sup> trimestre por el aumento de la presión en la cavidad abdominal, así como los esfuerzos durante el parto, **g)** alteraciones hormonales durante la menstruación, **h)**

el sedentarismo y la obesidad, **i)** algunas ocupaciones laborales que requieren bipedestación prolongada o largos períodos de tiempo sentados, **j)** el uso de laxantes y supositorios con efecto irritante y **k)** la infección focal anal, entre otros<sup>2,6,11,20,22,67-71</sup>.

En Cuba no se había publicado ningún trabajo que recogiera el comportamiento de esta problemática de salud. Por esta razón, el mismo grupo que desarrolló las investigaciones clínicas con el supositorio de SKr, realizó un estudio observacional descriptivo con el objetivo de identificar los principales factores de riesgo, incluidos los hábitos tóxicos y alimenticios así como los modos y estilos de vida que favorecen la aparición de hemorroides agudas. De los 510 pacientes estudiados, el 73,5% debutaba con esta afección proctológica, lo que indica la alta incidencia de la misma. El hecho que en sólo 2 ½ meses se haya reclutado esta cifra de pacientes en debut clínico, confirma la problemática de salud. Predominaron las hemorroides externas y los signos y síntomas más frecuentes fueron el dolor anal, la sensación de masa, el edema y el sangrado rectal. El 46,7% de los pacientes refirió la ingestión de bebidas alcohólicas y la mayoría era consumidor de café (67,6%), alimentos condimentados (78,8%) y requería para sus actividades cotidianas una posición erecta o permanecer sentado durante largos períodos de tiempo (57,2%). Asimismo, pocos pacientes eran consumidores de altos contenidos de fibras en la dieta (19,4%), así como de abundante agua (33,3%). Este trabajo constituyó el 1<sup>er</sup> reporte cubano de caracterización epidemiológica de las hemorroides agudas<sup>72</sup>. Aunque será necesario profundizar en esta temática en un mayor número de pacientes en todo el país, se evidencia la necesidad de

desarrollar actividades de promoción para la salud en aras de incrementar la percepción de riesgo en la población y modificar esos inadecuados modos y estilos de vida que contribuyen con la aparición de la enfermedad hemorroidal.

### **1.1.2. Fisiopatogenia**

Las hemorroides (o almorranas) son estructuras fisiológicas constituidas por plexos vasculares arteriovenosos que forman un almohadillado a lo largo del conducto anal y ano. Asociadas a los componentes musculares y el tejido epitelial situado en el canal anal, sirven para mantener la continencia anal durante los periodos no defecatorios<sup>1-8</sup>.

En la práctica tiende a emplearse el término de hemorroides cuando estas venas se dilatan convirtiéndose en varicosidades, que están recubiertas de epitelio escamoso modificado. Estas dilataciones pueden protuir (con microtrombos involucrados en el proceso inflamatorio) o trombosarse y causan dolor perianal y sangrado rectal. La trombosis puede resolverse espontáneamente y deja secuelas como picor, “pesadez” o “quemazón”<sup>2,3,5,22</sup>.

Las primeras descripciones sobre enfermedad hemorroidal y estreñimiento se publican en los papiros de Ebers y Chester, 1550 y 1250 años antes de la era cristiana. Los faraones tenían médicos que cuidaban sus hemorroides y demás enfermedades anorrectales; eran los “guardianes del ano del faraón”. Hipócrates y Galeno, en la antigüedad, describen las várices hemorroidales y el tratamiento con hierro candente para las hemorroides con prolapso. Abul Qasim Khalafben Abbas Albucasis, cirujano de Córdoba, 1000 años después de la era cristiana, propone

las primeras técnicas quirúrgicas y John Ardene de Inglaterra, en 1367, propone el tratamiento quirúrgico de las fístulas y hemorroides<sup>73</sup>.

Es una enfermedad benigna e intermitente, caracterizada por una variedad de síntomas inespecíficos como: dolor perianal, sensación de peso rectal, prurito y de signos como: sangrado rectal, masa palpable, edema, secreción e inflamación<sup>2</sup>. De alguna manera, el tono elevado del esfínter anal en reposo, la presión elevada durante la defecación, la presencia de heces en la ampolla rectal en los pacientes con estreñimiento crónico o un obstáculo al retorno venoso portal o sistémico pueden conducir a una elevación de la presión en los plexos hemorroidales y a su dilatación. Cuando los signos y síntomas mencionados se hacen paroxísticos se habla de "hemorroides agudas"<sup>2,4</sup>.

El conducto anal está irrigado por seis arterias (Figura 1)<sup>68</sup>: **a)** la hemorroidal o rectal superior, rama terminal de la mesentérica inferior. Ésta es la de mayor flujo de las seis; su caudal supera al de todas las restantes en forma conjunta. Al llegar al recto se divide en tres ramas terminales, dos derechas y una izquierda que descienden por la submucosa, por las columnas de Morgagni, hasta la unión anorrectal. La ubicación de estas tres ramas generalmente coincide con la disposición de los tres paquetes hemorroidales clásicos; **b)** la hemorroidal o rectal media, inconstante, proviene de la hipogástrica y en algunas ocasiones de la pudenda interna. Esta arteria aporta circulación a la hemicircunferencia anterior de la capa muscular de la unión anorrectal; **c)** las hemorroidales o rectales inferiores, ramas de la pudenda interna, irrigan el espesor del conducto anal en toda su circunferencia y sus ramas se anastomosan con las de la hemorroidal superior en

la submucosa, a la altura de la línea pectínea. En la parte alta de la capa muscular hacen lo propio con las ramas de las hemorroidales medias hacia delante y de la sacra media hacia atrás y **d)** la sacra media, que se desprende de la bifurcación aórtica, aporta algunas ramas a la parte posterior de la musculatura anal.

El flujo sanguíneo de retorno del canal anal se realiza por la vía sistémica y la vía portal, y existe una red anastomótica entre ambas a nivel de la línea dentada. Las venas del recto están compuestas por la vena hemorroidal superior, que drena en el sistema portal a través de la mesentérica inferior, y las venas hemorroidales inferior y media, que entran en la circulación venosa sistémica a través de la vena iliaca interna<sup>74</sup>, por lo que eluden el hígado y la fracción de cualquier medicamento absorbido por esta vía no será objeto de metabolismo de “primer paso” (Figura 2).

Se han descrito diversos mecanismos que explican el inicio de la enfermedad hemorroidal<sup>11,75</sup>. Desde el punto de vista de la fisiopatología se describen teorías no excluyentes:

Teoría mecánica: se basa fundamentalmente en que con la edad el tejido fibroelástico (ligamento de Park) que sostiene las hemorroides internas y las mantiene en su lugar, puede degenerar y provocar una laxitud anormal del mismo. Esta laxitud favorece una gran movilidad de las hemorroides que pueden así desplazarse cada vez que aumenta la presión intrarrectal. En el peor de los casos puede sobrevenir un prolapso permanente de las hemorroides internas a nivel del margen anal. Ello explica el origen de uno de los signos característicos de las hemorroides, el prolapso. De esta forma, los elementos vasculares en los tejidos

de sostén se encuentran distendidos. La laxitud de los tejidos de sostén y de fijación así como la distensión de los elementos vasculares, aumentan la fragilidad de la mucosa del plexo hemorroidal interno y provocan los síntomas y signos característicos de las hemorroides, como la hemorragia de los vasos de la mucosa<sup>11,75</sup>.

Teoría hemodinámica: se plantea sobre la base de las observaciones microscópicas. Incluye la circulación venosa y la arterial, el plexo micro-circulatorio del canal anal, dado por las anastomosis arteriovenosas, que pueden reaccionar ante estímulos hormonales o neurofisiológicos y provocar la disfunción de estas anastomosis capilares arterio - venosas. Las anastomosis arterio-venosas pueden dividirse en dos grupos<sup>11,75</sup>:

- En reposo: las anastomosis arterio-venosas de la superficie submucosa permanecen cerradas y permiten así el intercambio sanguíneo en los tejidos. Sin embargo, en determinadas circunstancias pueden abrirse bruscamente debido a estímulos específicos, como la variación de la presión, que provocan un gran aumento del flujo sanguíneo de las arterias hemorroidales superiores directamente al sistema venoso. Como resultado de ello los tejidos no reciben nutrición. Este fenómeno se acompaña de un espasmo esfinteriano precapilar que provoca una hiperpresión brusca y una dilatación de los plexos venosos hemorroidales.

- En el canal turgente: las anastomosis arterio-venosas representan un reservorio extremadamente cavernoso de sangre, bajo control neurovisceral, que puede favorecer el desarrollo de la enfermedad hemorroidal.

El aumento de la actividad del esfínter interno provoca una diferencia de motilidad entre la parte proximal y la distal del canal anal. Se produce un flujo antiperistáltico de sangre entre los plexos venosos, lo que dificulta el vaciamiento del plexo hemorroidal interno y favorece la formación de la enfermedad hemorroidal<sup>11,75</sup>.

Si a todos estos conceptos agregamos el marcado deslizamiento del revestimiento de este canal, producido por el síndrome de obstrucción fecal, tendremos una idea bastante clara de la fisiopatología de la enfermedad hemorroidal<sup>11,75</sup>.

En conclusión, el aumento de la presión intra-abdominal, la obstrucción mecánica de la ampolla rectal, el embarazo y la obstrucción por bloqueo del esfínter interno pueden, con las anastomosis arterio-venosas, provocar la dilatación de las hemorroides internas. El compromiso arterial a nivel de la arteria mesentérica inferior en el área esplácnica puede agravar este fenómeno<sup>11,75</sup>.

### **1.1.3. Clasificación anátomo-clínica de las hemorroides agudas**

Se clasifican de la siguiente manera<sup>1-5,11,12,14,20</sup>:

1. Hemorroides Internas: derivan del plexo hemorroidal interno, situado por encima de la línea dentada y están recubiertas de mucosa rectal con un bajo número de fibras nerviosas sensitivas; drenan al sistema porta. Se subclasifican en cuatro grados en dependencia del nivel de prolapso, como se muestra seguidamente:

- Grado I: No descienden nunca por debajo de la línea dentada.

- Grado II: Se prolapsan por el canal anal durante el esfuerzo defecatorio y desaparecen al terminar el esfuerzo.
- Grado III: Se prolapsan durante el esfuerzo y solo se reducen con maniobras de reducción digital.
- Grado IV: El prolapso se mantiene de forma continua o se reproduce rápidamente tras la reducción.

2. Hemorroides externas: derivan del plexo hemorroidal externo, recubiertas de piel perianal, muy rica en fibras sensitivas; drenan al sistema cava.

#### **1.1.4. Opciones terapéuticas disponibles**

Según la intensidad de los signos y síntomas, será el manejo terapéutico de las hemorroides agudas, el cual puede variar en los pacientes con trombosis, con un prolapso importante o acompañado de un sangrado profuso que requiere hospitalización y transfusión sanguínea<sup>26,76</sup>.

Un número considerable de pacientes sólo acude a un médico cuando sus síntomas y signos se hacen insoportables o preocupantes, en particular el dolor perianal y el sangrado rectal<sup>77</sup>. Las medidas iniciales son conservadoras e incluyen acciones higiénico-dietéticas, cambios en modos y estilos de vida, así como tratamiento sintomático encaminadas a restablecer los hábitos intestinales y disminuir los síntomas locales<sup>1-8,12-14</sup>. Una revisión sistemática de la base Cochrane<sup>78</sup> demostró los beneficios del consumo de fibra vegetal en la reducción del sangrado rectal y el prolapso hemorroidal. Otros autores informaron beneficios similares<sup>5,8,20,22,79,80</sup>. El empleo de laxantes tiene un papel limitado en el

tratamiento inicial de los síntomas<sup>5,81</sup>. Por otra parte, la experiencia indica que las formulaciones en forma de cremas, geles, ungüentos o supositorios que contienen glucocorticoides, vasoconstrictores, anestésicos o analgésicos pueden aliviar temporalmente algunos síntomas, pero son mínimos los estudios aleatorizados sobre la eficacia y efectos secundarios<sup>69</sup>.

Aunque se han estudiado varios medicamentos para el tratamiento específico, no se han obtenido beneficios significativos para el control de esta afección o los beneficios tardan muchos días<sup>1,9,25,31,82</sup>. Por esta razón, un número importante de pacientes se somete a procedimientos invasivos que incluye la hemorroidectomía, la ligadura con banda elástica, la escleroterapia, la fotocoagulación infrarroja, la crioterapia y la terapia con láser, entre otros. Los mismos no están exentos de complicaciones tales como el dolor o el espasmo del recto, el sangrado, la retención urinaria y la formación de estenosis, entre otras<sup>26-28,33,34,83,84</sup>.

Muchos pacientes con trombosis hemorroidales externas presentan un dolor intenso atribuible a un coágulo y es motivo de consulta en las primeras 72 horas. Estos pacientes pueden beneficiarse con la trombectomía, que consiste en la incisión y la evacuación del coágulo o la resección de todo el complejo hemorroidal con anestesia local. La resección no se recomienda pasadas las 72 horas de iniciado el dolor perianal, ya que cuando es causado por trombosis éste suele ceder sin intervención en 7- 10 días<sup>5,69</sup>.

Es difícil comparar las diferentes técnicas debido a que existen pocos trabajos prospectivos y aleatorizados que confronten los resultados de los diferentes

tratamientos y que tengan un buen seguimiento. Al evaluar algunos meta-análisis, se puede concluir que existen algunas técnicas que se han abandonado progresivamente como es el uso de láser por su alto costo, la criocirugía por no mostrar ventajas claras y la dilatación forzada del esfínter (según Lord) por su alta morbilidad<sup>22,85</sup>.

Para la ligadura con banda elástica se emplea pinzas o aspiración para elevar los cojinetes y colocar una o más bandas elásticas alrededor de la base de cada cojinete mientras se evita afectar cualquier tejido muscular. La ligadura del complejo hemorroidal a la larga necrosa el tejido conjuntivo atrapado y la cicatriz se fija a la pared rectal. Este proceder es apropiado para pacientes con hemorroides grado I o II y tiene un 3-8% de complicaciones, tales como dolor, retención urinaria, hemorragia tardía, trombosis hemorroidal distal a la banda e infección local. La infección sistémica es una complicación rara, pero grave, que se debe sospechar en todo paciente con fiebre<sup>1,69,86</sup>. Se ha informado recurrencia en el 11% después de dos años, con 7,5% de tratamiento quirúrgico adicional<sup>24,86</sup>.

En el caso de la desarterialización hemorroidal transanal guiada por ultrasonido Doppler, Albert M. y cols., de Orlando, Florida, presentaron el primer estudio prospectivo realizado en los Estados Unidos de Norteamérica<sup>87</sup> en el cual se compara esta técnica con la reparación rectoanal. Se incluyeron 175 pacientes, con una media de seguimiento de 17,2 meses. Sólo se observó recurrencia de los síntomas en el 8%, con 86% de satisfacción por este procedimiento, referido por los pacientes. Concluyen que esta técnica es altamente efectiva en el tratamiento de los síntomas de la enfermedad hemorroidal grados I-IV, con mínimas

complicaciones, poco dolor y una alta satisfacción de los pacientes, aunque consideran la necesidad de estudios de seguimiento a largo plazo para valorar más a fondo esta técnica de la cual aún se sabe poco. Otros informes señalan complicaciones similares a otros métodos, en hemorroides grado II, así como recurrencia de la enfermedad en el 5,3–6,7% antes del año de seguimiento, la cual llega al 12% después de los 12 meses<sup>24,88-91</sup>; estas recidivas aumentan al 31% cuando este procedimiento es utilizado en las hemorroides internas grado III<sup>88,92</sup>.

La escleroterapia consiste en inyecciones submucosas, que se pueden repetir con el tiempo. Las inyecciones causan trombosis y fibrosis locales y disminuyen así la vascularidad. Es más eficaz para las hemorroides grado I o II. Las complicaciones principales son casi siempre iatrogénicas, debido a la administración de la inyección en un lugar erróneo. Un meta-análisis de 18 estudios aleatorizados halló que la ligadura con banda elástica fue más eficaz que la escleroterapia para los pacientes con hemorroides grado I a III. La ligadura fue menos eficaz que la hemorroidectomía, pero tuvo menos complicaciones<sup>69</sup>.

La luz infrarroja aplicada a un lugar inmediatamente proximal al complejo hemorroidal produce necrosis por coagulación y finalmente cicatrización en pacientes con enfermedad de bajo grado. Estudios aleatorizados sugieren que las recidivas son mucho más frecuentes con la coagulación infrarroja que con la ligadura con banda elástica, pero la primera tiene menos complicaciones y es menos molesta<sup>69</sup>.

La cirugía está indicada en aquellas hemorroides grados III y IV, sintomáticas, que: a) no responden al tratamiento conservador, b) se asocian a otras enfermedades, tales como fisura anal, fístula y colgajos cutáneos grandes y c) en caso de complicaciones agudas como la trombosis. Son diversas las técnicas quirúrgicas disponibles. Una gran parte del plexo hemorroidal se elimina con la resección quirúrgica, pero el sangrado rectal y la protrusión suelen eliminarse de manera efectiva en un largo período de tiempo (normalmente más de 10 años)<sup>18</sup>.

La hemorroidectomía es el proceder quirúrgico de elección en las hemorroides grados III y IV. En ella los complejos hemorroidales y los tejidos conjuntivos asociados se extirpan y el defecto mucoso se cierra, al menos parcialmente. El tejido hemorroidal interno también se puede eliminar por medio de cauterización, diatermia bipolar y otros métodos. La hemorroidectomía con dispositivos que utilizan energía puede causar menos dolor post-operatorio que la operación tradicional<sup>21,23,93-95</sup>. Se plantea que esta intervención es eficaz, aunque en un estudio a largo plazo se observó recurrencia en el 26% de los pacientes<sup>29</sup>. Esta técnica puede estar asociada con dolor severo del recto, sangrado, incontinencia fecal<sup>34</sup> y retención urinaria<sup>1,31</sup>. Se estima el fallo global de este proceder quirúrgico en un 5-25%<sup>36-39</sup>. Las complicaciones inmediatas se presentan en el 15% de los pacientes sometidos a hemorroidectomía y los efectos negativos a largo plazo no están bien documentados<sup>23,39,40</sup>. Por otra parte, los costos sanitarios por concepto de intervención quirúrgica, anestesia, estadía hospitalaria, así como los costos indirectos (días de trabajo perdidos) son mucho más altos que otras alternativas menos invasivas y ambulatorias<sup>26</sup>.

La hemorroidopexia con grapas, una técnica más nueva para tratar a pacientes con hemorroides internas grado III o IV, se efectúa con una engrapadora circular para resecar el tejido mucoso rectal, interrumpir el flujo arterial y venoso y a la vez fijar el tejido restante in situ por encima de la línea dentada. Se han mencionado complicaciones raras, pero graves, tales como sepsis pelviana, tenesmo rectal, fístula rectovaginal y estenosis rectal. En una revisión de estudios aleatorizados, que evaluaron los resultados seis meses después de la hemorroidopexia con grapas, se informó menos recidivas y menos prolapso hemorroidal tras este procedimiento que con la hemorroidectomía tradicional, pero no se hallaron diferencias en la hemorragia, el dolor o el prurito<sup>21,30,69,89,91,93</sup>.

La mayoría de los pacientes con hemorroides agudas, principalmente los grado I o II, responden al tratamiento médico conservador<sup>66,69</sup>. La conducta terapéutica incluye: **a)** reducir la presión sobre las hemorroides y evitar los esfuerzos y la bipedestación prolongada, **b)** evitar el estreñimiento y reducir la presión del colon con la ingestión de fibras, suavizantes de heces y abundante agua, **c)** limpiar el área anorrectal, **d)** usar agentes tópicos tales como cremas o supositorios para reducir el tamaño de las hemorroides y **e)** cambios en la dieta para evitar irritantes o condimentos que no son absorbidos<sup>20,26</sup>.

El epitelio en el recto y la parte superior del tracto intestinal son histológicamente similares, dándoles capacidades comparables para absorber drogas. El recto es una zona interesante para la absorción de drogas por tener un pH neutro, muy poca actividad enzimática y el moco rectal es capaz de tolerarlas, con lo que se evitan irritaciones de la mucosa<sup>74</sup>. La capa mucosa, el volumen de líquido del

recto, la membrana de células basales y los compartimentos intracelulares pueden constituir obstáculos a la absorción de drogas, en dependencia de factores histológicos y de la estructura molecular de la droga administrada<sup>74</sup>.

En una revisión en Medline<sup>74</sup> (1950-2006) donde se informa el uso de supositorios en la práctica médica en la afección proctológica que nos ocupa, se describen las que han tenido un mayor uso o éxito terapéutico y se ponen de relieve las ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos. Se llega a la conclusión que **a)** la administración rectal aún no se ha explorado verdaderamente como un posible sistema de entrega de drogas, en particular para los medicamentos que son demasiado irritantes para el intestino o son más eficaces cuando no se metabolizan en el hígado; **b)** los supositorios ofrecen a los pacientes una opción que es menos invasiva e incómoda y los mismos podrían ser examinados como un sistema de entrega de drogas en pacientes con síntomas ano-rectales.

Se conocen supositorios que contienen:

a) Agentes anestésicos locales (más usados: benzocaina 5-20%, lidocaína 2-5%, cinchocaine, dibucaine 0,25%-1%, dyclonine 0,5%-1%, pramoxine 1% y tetracain 0,5-5%), los cuáles actúan sobre las terminaciones nerviosas y proporcionan un alivio temporal del dolor anal y el prurito. Los mismos son bien absorbidos por la mucosa y la membrana de la superficie<sup>20,74</sup>.

b) Esteroides: hidrocortisona y sus derivados, prednisolona, entre otros, los cuales actúan como agentes descongestivos, anti-inflamatorios y anti-pruriginosos<sup>20,74</sup>.

c) Astringentes: incluye al Hamamelis water, astringente suave preparado a partir de ramitas de Hamamelis virginiana, que ayudan al secado de la piel y alivio del ardor y prurito. También se usa el óxido de zinc 5-25% el cual evita la irritación en el área perianal al formar una barrera física que impide el contacto de la piel irritada con las heces<sup>74</sup>.

d) Vasoconstrictores: como el sulfato de efedrina 0,1-1,25%, efedrina 0,005-0,01% y fenilefrina 0,25%, que provocan una vasoconstricción de los vasos sanguíneos y reducen así la congestión hemorroidal. Pueden contener, además, anestésicos que ayudan al alivio del dolor y el prurito<sup>20,74</sup>.

e) Protectores y emolientes: gel de hidróxido de aluminio<sup>96</sup>, glicerina, lanolina, aloe vera, petrolato, óxido de zinc y calamina, los cuales forman una barrera física en la piel con reducción del dolor y el prurito<sup>74</sup>.

f) Antisépticos como el cloruro de benzalconio y el ácido bórico, entre otros<sup>20,74</sup>.

g) Queratolíticos: clorhidroxi-alantoinato de aluminio 0,2-2% y resorcinol 1-3%<sup>74</sup>.

h) Dobesilato de calcio, droga venotónica ampliamente prescrita para tres indicaciones: la enfermedad venosa crónica, retinopatía diabética y los síntomas de hemorroides agudas. El fármaco actúa sobre la capa endotelial y la membrana basal de los capilares sanguíneos, y reduce la permeabilidad capilar mediante el aumento de la actividad del óxido nítrico sintasa en células endoteliales, lo que lleva a un aumento de la síntesis de óxido nítrico. Generalmente estos supositorios contienen además anestésicos locales, esteroides y astringentes<sup>74</sup>.

i) Policresuleno, que es un ácido orgánico poli-molecular que promueve la descamación de tejidos dañados, además de ser un hemostático local e inducir hiperemia en la zona de la herida, con lo que se estimula el proceso de regeneración y re-epitelización. También tiene propiedades antimicrobianas y astringentes<sup>74</sup>.

Las principales reacciones adversas reportadas y atribuidas al uso de estos supositorios son: **a)** anestésicos locales: irritación local, reacciones alérgicas, criptitis anal y proctitis; **b)** esteroides: absorción sistémica y alergias con el uso prolongado; **c)** astringentes: reacción alérgica local; **d)** vasoconstrictores: cefalea, enrojecimiento facial y taquicardia; **e)** protectores y emolientes: reacción alérgica; **f)** antisépticos: prurito, irritación local y ardor; **g)** queratolíticos: excoriaciones de la piel y úlceras de la mucosa rectal; **h)** dobesilato de calcio: agranulocitosis e **i)** policresuleno: reacción alérgica local<sup>2,20,74,97</sup>.

Además de la terapia convencional con supositorios, las formulaciones tópicas en forma de pomadas, cremas y enemas para el tratamiento sintomático de las hemorroides suelen contener compuestos anestésicos y corticoides de forma aislada o combinada; pocos se han evaluado en ensayos clínicos. Estos tratamientos, aunque inicialmente pueden aliviar las manifestaciones clínicas, únicamente deben aplicarse durante unos pocos días, ya que pueden provocar pérdida de sensibilidad de la piel, irritación, alergias, entre otros. Los preparados con corticoides no deben utilizarse en caso de sospecha de infección local<sup>41</sup>.

La literatura especializada muestra investigaciones dirigidas a tratar la entidad nosológica que nos ocupa, los cuales van desde la terapia no farmacológica, la medicina natural y tradicional, hasta la cirugía. Muy pocos ensayos clínicos controlados se reportan con el empleo de procedimientos médicos convencionales<sup>22</sup>. Por otra parte, no se han encontrado estudios que evalúen el papel de los anti-inflamatorios ni los analgésicos orales<sup>98</sup>.

En el caso de las cremas, la mayoría de ensayos terapéuticos que la evalúan están dirigidos al control del dolor tras la cirugía exéretica de las hemorroides<sup>99</sup>. A pesar de ello, su uso en la población general es masivo, por efecto de la automedicación, o bien por su elevada prescripción médica<sup>4,100</sup>. No existe todavía evidencia científica probada respecto a su utilidad clínica real<sup>66</sup>.

El extracto Fabroven (extracto de Ruscus aculeatus combinado con hesperidina metilchalcona y ácido ascórbico, con efecto agonista alfa-adrenérgico) es uno de los productos más estudiados para el tratamiento de las hemorroides agudas, con resultados de seguridad y eficacia terapéutica a los siete días de tratamiento oral<sup>101</sup>.

Los flebotónicos también se han estudiado en el tratamiento de las hemorroides pero los resultados son insuficientes. En diversos ensayos se ha comparado el flebotónico diosmina frente a placebo<sup>102-104</sup>, con algún resultado de eficacia como reducción del tiempo de sangrado rectal y disminución en el número de recurrencias. En un estudio clínico se evidenció que el flebotónico dobesilato cálcico tiene un efecto aditivo al tratamiento con fibras<sup>105</sup>, aunque su baja eficacia

y su cuestionada seguridad (alteraciones hematológicas) descartan su recomendación terapéutica<sup>106</sup>.

Los resultados de otros estudios con fracción flavonoide purificada y micronizada de diosmina (Daflón®), con un esquema terapéutico de cuatro semanas, fueron similares en efectividad y tolerancia y la mayoría de los pacientes se encontraban prácticamente asintomáticos a los ocho días de tratamiento. No se observó diferencias, en un ensayo clínico, entre el tratamiento con diosmina y la ligadura con banda elástica<sup>107</sup>.

Con el dobesilato de calcio (Doxium®) se informa un estudio cuyo esquema terapéutico duró 12 semanas, sin mostrar beneficios adicionales, aunque con una mejoría importante en los parámetros clínicos a las 48 horas y a los ocho días para todas las variables<sup>103,108</sup>.

El extracto de Gynkgo biloba se ha comparado con la diosmina pero no ha demostrado diferencias significativas<sup>109</sup>.

Una reciente revisión de la base de datos Cochrane analizó 24 ensayos clínicos y recomienda el uso de flebotónicos como la fracción flavonoide, la diosmina y el dobesilato de calcio, al mostrarse evidencias de mejoría significativa de algunos síntomas hemorroidales, en particular el prurito y el sangrado rectal<sup>110,111</sup>. No obstante, se enfatiza en las limitaciones de estos estudios, deficiencias metodológicas en sus diseños y heterogeneidad entre los diferentes ensayos, cuestiones que no permiten precisar la real eficacia de los flebotónicos en el tratamiento sintomático de las hemorroides<sup>2,110</sup>.

Por otra parte, son escasos los estudios publicados sobre el manejo de la trombosis hemorroidal externa: sólo dos ensayos prospectivos y dos ensayos retrospectivos son identificados en la literatura internacional y una sola experiencia reporta el tratamiento médico de la trombosis hemorroidal al comparar la aplicación tópica de nifedipina (antagonista del calcio) adicionado al ungüento de lidocaína al 1,5% y la aplicación local de lidocaína sola. Se emite un juicio favorable al uso de la nifedipina tópica, como una opción segura y fiable en el tratamiento farmacológico de las hemorroides externas trombosadas. El control de los síntomas se logró dentro de siete días en el 86% y la resolución completa en el 92% de estos casos, después de 14 días. En el grupo de lidocaína sola se obtuvo 50% de mejoría de los síntomas y 45,8% de respuesta completa, en los tiempos antes mencionados<sup>22</sup>.

Otro tratamiento médico propuesto para las hemorroides agudas es la aplicación tópica de ungüento de dinitrato de isosorbide, un donante exógeno de óxido nítrico, como se sugiere en un reporte de cuatro casos de hemorroides internas estranguladas. Este fármaco parece producir un rápido alivio de los síntomas al reducir el tono del esfínter y su uso es recomendado por los autores como una posible alternativa a la cirugía<sup>2</sup>.

También se hace mención al empleo de heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea y otros antitrombóticos orales dentro de la práctica médica para el tratamiento de las hemorroides trombosadas, con el objetivo de lograr una trombólisis y la mejora de la microcirculación; sin embargo, no existe literatura especializada que apoye esta terapia<sup>2</sup>.

## 1.2. Los trombolíticos

La fisiología para la formación de los coágulos de fibrina se encuentra bien descrita<sup>112</sup>. Un trombo o coágulo se forma cuando células de la sangre quedan encerradas en una matriz de la proteína fibrina. Posteriormente una enzima, la plasmina, que es una proteasa sérica similar a la tripsina, puede actuar en la disolución de los coágulos. Este proceso se conoce como trombólisis o fibrinólisis<sup>113</sup>.

La plasmina es la forma fibrinolíticamente activa que se produce a partir del zimógeno inactivo, denominado plasminógeno, el cual está presente en la sangre. La conversión del plasminógeno en plasmina es mediado por un corte proteolítico del enlace R<sup>561</sup>-V<sup>562</sup>, el cual es producido por varios activadores del plasminógeno<sup>114</sup>. Los activadores del plasminógeno presentes en la sangre son el activador tisular del plasminógeno (t-PA, del inglés tissue plasminogen activator) y el activador del plasminógeno tipo uroquinasa (uPA, del inglés urokinase-type plasminogen activator). La actividad fibrinolítica en la circulación es modulada por los inhibidores de los activadores del plasminógeno, entre ellos, el inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) y de la plasmina ( $\alpha$ 1-antiplasmina,  $\alpha$ 2-macroglobulina)<sup>115</sup>. La plasmina actúa sobre la red de fibrina y la convierte en productos de degradación del fibrinógeno (PDF). (Figura 3)

En el tratamiento clínico aparecen las formas recombinantes de los activadores humanos del plasminógeno (t-PA y uPA) y también la SK, una proteína aislada de la bacteria estreptococo, que no se encuentra de forma natural en la circulación humana. La SK, a diferencia del t-PA y la uPA que son proteasas, no presenta

actividad enzimática propia<sup>113</sup>. Esta proteína adquiere su capacidad activadora por medio de la formación de un complejo con el plasminógeno o la plasmina presentes en la circulación sanguínea. Este complejo asume una función de proteasa sumamente específica, al activar otras moléculas de plasminógeno en su conversión a plasmina<sup>113,114,116</sup>.

En la tabla 1 aparece una comparación de los principales activadores del plasminógeno incorporados a la terapia fibrinolítica.

Los fármacos “no fibrino-específicos” como la SK y la uroquinasa (Uk, del inglés urokinase) convierten tanto al plasminógeno circulante como al unido al coágulo en plasmina y dan lugar no solo a la lisis de la fibrina en el coágulo, sino también a una importante fibrinogénesis sistémica, hipofibrinogenemia y elevación de PDF.

En base a la relativa selectividad por el complejo binario plasminógeno-fibrina los activadores fibrino-específicos dan lugar, fundamentalmente, a la lisis de fibrina en la superficie del coágulo sin afectar teóricamente el fibrinógeno circulante<sup>117</sup>. De las proteínas identificadas como activadores del plasminógeno, se han derivado moléculas modificadas estructuralmente del t-PA y de la SK que se encuentran en el mercado y que son utilizadas en la terapia trombolítica.

La Uk es otro trombolítico empleado para la disolución del trombo. Fue utilizada por primera vez en el tratamiento del infarto agudo de miocardio en los años '60 del siglo pasado. Su actividad trombolítica es similar a la de la SK pero su aplicación clínica ha estado limitada por sus altos costos y por la inexistencia de grandes estudios aleatorizados que prueben su eficacia. Se trata de una proteína sérica similar a la tripsina, compuesta por dos cadenas polipeptídicas (A y B) de

20 000 y 34 000 daltons, respectivamente, unidas por un puente disulfuro; es su forma nativa. La aparición de la Uk es precedida por la de una proenzima inactiva, la pro-uroquinasa de cadena única y 54 000 daltons de peso molecular; su activación ocurre por la acción de la plasmina que hidroliza el enlace peptídico K<sup>158</sup>-I<sup>159</sup> y da lugar a la Uk de doble cadena<sup>118</sup>.

La Uk activa al Glu-plasminógeno por corte del enlace peptídico R<sup>561</sup>-V<sup>562</sup> a Glu-plasmina. Al igual que la SK, es un activador no fibrinespecífico por lo que provoca un estado lítico sistémico. Durante el tratamiento con Uk, además de la fibrinólisis, se pueden producir alteraciones de la coagulación al reducir los niveles plasmáticos de fibrinógeno y de los factores V y VIII de esta.

Por su parte, el t-PA se obtuvo en 1983, fue sintetizado a partir de células endoteliales<sup>119</sup>. Se identificó el t-PA en células de melanoma y un año después se purificó la enzima. El gen que codifica la proteína fue aislado del cromosoma 8 e introducido en un vector que se utilizó en la transformación de células de ovario de Hamster para su expresión, lo cual facilitó la producción a gran escala de este fármaco.

El t-PA es una glicoproteína de 68 000 daltons, formada por 530 aminoácidos. Es sintetizado y secretado inicialmente como una molécula de cadena única, dividiéndose posteriormente en una doble cadena unidas por un único puente disulfuro debido al corte del enlace R<sup>278</sup>-I<sup>279</sup>, por la acción de una serie de proteínas endógenas como la plasmina, kalikreina tisular y factor X activado.

El efecto adverso más común, al igual que con otros agentes trombolíticos, es el riesgo de hemorragia, que es prácticamente el mismo que para la SK o la Uk a

pesar de la afinidad del t-PA por la fibrina. La incidencia de hemorragia es menor cuando se utiliza en el tratamiento del infarto agudo de miocardio comparado con otras enfermedades como la trombosis venosa profunda, ya que la duración del tratamiento en este último caso es mayor. No se han descrito reacciones inmunológicas, ni alérgicas graves, aunque sí se han observado algunos casos de hipersensibilidad leve como prurito o urticaria.

Con el propósito de mejorar la relación beneficio / riesgo surgieron los agentes trombolíticos de tercera generación. Este grupo está compuesto por una serie de agentes trombolíticos que intentan mejorar las características de sus predecesores de primera y segunda generación. Son pocos los productos de este grupo que han llegado a utilizarse en humanos, después de extensos estudios de experimentación in vitro y con animales. El producto más avanzado es Reteplase, cuyo diseño se basó en el activador natural del plasminógeno de tipo tisular y es elaborado por técnicas genéticas de recombinación en E. coli<sup>120</sup>. Consiste en una molécula de cadena única que contiene 355 aminoácidos correspondientes a las secuencias de codificación del 1 al 3 y del 176 a los 527 aminoácidos del t-PA nativo. Su expresión en E. coli produce una proteína no glicosilada que se acumula dentro de las células en forma de cuerpos de inclusión inactivos y que son purificados para restaurar la estructura nativa activa. Tiene la ventaja de un tiempo de vida media más prolongado (18 minutos frente a 3-6 minutos del t-PA recombinante), lo que permite ajustar la dosis y administrar en forma de bolo<sup>121</sup>.

Otro producto es el Tenecteplase, trombolítico aprobado por la Agencia de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, del inglés U.S. Food and

Drug Administration) para la aplicación como un bolo en el tratamiento del infarto agudo de miocardio. Es una glicoproteína de 517 aminoácidos que se obtuvo por modificaciones del ADN complementario del t-PA natural humano. Las modificaciones realizadas superan las propiedades farmacológicas del t-PA recombinante activador tisular del plasminógeno recombinante, con incremento de la vida media, la especificidad y la resistencia al PAI-1<sup>122,123</sup>.

Como se ha visto, los fármacos de segunda y tercera generación podrían parecer superiores a los de primera generación, tipo SK. A juicio del autor, este fármaco aunque no tiene las bondades antes descritas, ha demostrado efecto trombolítico y relación beneficio / riesgo favorable a su uso.

La SK natural es una proteína extracelular, no enzimática, formada por una cadena polipeptídica de 414 aminoácidos sin puentes disulfuros<sup>124</sup>. Esta proteína tiene su actividad máxima a pH 7,5 y su punto isoelectrico es 4,7<sup>125</sup>. No contiene en su estructura cistina, cisteína, fósforo, carbohidratos conjugados ni lípidos. Las estreptoquinasas son producidas por diferentes grupos de estreptococos y difieren en su estructura<sup>126,127</sup>.

La SK natural como producto para uso clínico apareció en el mercado hace varios años. Las compañías líderes de este producto fueron la Hoescht Marion Roussel y la Kabivitrum (Pharmacia and Upjohn) que registraron sus productos como Kabikinase<sup>®</sup> y Streptase<sup>®</sup>. Actualmente cubren una parte significativa del mercado. Otros fabricantes farmacéuticos tienen licencia para su producción; el producto genérico puede encontrarse bajo los nombres de Propinase<sup>®</sup> (Emcure Pharmaceuticals Ltd), Ekinase<sup>®</sup> (Dabur Pharmaceuticals Ltd), Stapase<sup>®</sup> (Cadila

Pharmaceuticals Ltd), Ictinase<sup>®</sup> (ICI India Limited), Thrombosolv<sup>®</sup> (VHB Life Sciences), Fibrokinase<sup>®</sup> (Otsira Genetica), Solustrep<sup>®</sup> (Dong Kook Pharm Co. Ltd), Zikinase<sup>®</sup> (Indon).

La SK por si misma carece de actividad proteolítica, en su unión con el plasminógeno en proporción 1:1 quien forma el complejo activador, que hidroliza el resto del plasminógeno circulante a nivel del enlace R<sup>561</sup>-V<sup>562</sup>, transformándolo en plasmina<sup>128</sup>.

Como hemos ya señalado la SK es un fibrinolítico no específico porque no activa solo el plasminógeno unido a fibrina sino también el plasmático. Provoca además, una hiperplasminemia, depleción de fibrinógeno circulante hasta un 20% y de los factores de la coagulación V y VIII, con aumento concomitante de los productos de degradación del plasminógeno en plasma. Sin embargo, a pesar del estado lítico sistémico que pueden inducir dosis de 1 500 000 UI, se ha observado similar incidencia de complicaciones hemorrágicas que con otros agentes trombolíticos que presentan mayor afinidad por la fibrina<sup>129</sup>.

Este proceso de formación del coágulo conlleva al desarrollo de diferentes enfermedades de origen trombótico. La eficacia de la SK para reducir la mortalidad en el infarto agudo del miocardio fue demostrada en grandes ensayos clínicos controlados con placebo<sup>42,44</sup>.

En los pacientes tratados con SK por vía sistémica los títulos de anticuerpos anti-SK aumentan después de los 5-6 días de su administración y alcanzan concentraciones máximas varias semanas después. Se normalizan varios meses

después, lo que ha hecho muy controvertida su re-administración en este periodo<sup>129,130</sup>.

Como con otros trombolíticos la principal complicación del tratamiento con SK es la hemorragia, la cual se relaciona con la dosis y duración de la infusión intravenosa.

La SK debido a su origen bacteriano es antigénica y por tanto puede producir reacciones alérgicas. Un 4% de los pacientes del Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2)<sup>44</sup> que recibieron SK tuvieron reacciones alérgicas tales como fiebre, escalofríos, urticaria o rash. El shock anafiláctico afortunadamente es muy raro (0,1-0,5%), sin embargo, la hipotensión arterial precisó resucitación con fluidoterapia en 7-10% de los pacientes.

### **1.3. La estreptoquinasa recombinante**

Ante todo lo mencionado previamente y dada la posibilidad que brinda la obtención de productos terapéuticos de origen biotecnológico, surgió la SKr. Poseer suficiente información sobre el gen, su control transcripcional y su promotor permitió el clonaje y la expresión segura de esta proteína en bacterias no patogénicas al hombre. El gen de la SK de Streptococcus equisimilis fue secuenciado por Malke<sup>131</sup>, el control transcripcional se encuentra muy bien estudiado<sup>132</sup>, así como el análisis funcional de su promotor<sup>133</sup>. El aislamiento del mismo y los estudios realizados sugieren que sea un polimórfico<sup>127</sup>. El gen es aislado de la cepa de S. equisimilis y clonado en varias cepas de bacterias Gram negativas entre las cuales se incluye el Bacillus subtilis<sup>134</sup> y la Escherichia coli<sup>53</sup>. Se ha logrado la expresión de SK en la levadura Pichia pastoris.

La secuencia nucleotídica del gen aislado que codifica la SK y su expresión en Escherichia coli y Pichia pastoris fue patentada en Cuba por el CIGB en 1992 y se demostró que la proteína obtenida podía ser utilizada en clínica para el tratamiento de diferentes tipos de trombosis<sup>135</sup>.

La Heberkinasa<sup>®</sup> (SKr cubana) fue evaluada en varios ensayos clínicos realizados en pacientes con infarto agudo del miocardio, cuyos resultados de eficacia permitieron su Registro Sanitario en Cuba hace dos décadas<sup>54-56</sup>. En uno de estos estudios, de extensión nacional, se observó una mortalidad hospitalaria de 10,4% lo cual representó una reducción de la letalidad absoluta de un 4% y relativa de un 28,3%, comparado con un estudio realizado antes de la introducción del fármaco. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron: arritmias (47,8%), hipotensión (24,0%), escalofríos (12,7%), temblores (12,0%), vómitos (7,7%), náuseas (2,1%) y fiebre (7,3%). Las hemorragias, principal complicación de la terapia fibrinolítica, se presentaron en el 3,2% de los casos, aunque en su mayoría de intensidad leve; se reportaron nueve pacientes (0,3%) con enfermedad cerebrovascular hemorrágica<sup>56</sup>. Posteriormente se implementó un sistema nacional de farmacovigilancia basado en la notificación voluntaria<sup>57</sup> y el producto se emplea masivamente en enfermedades de origen trombótico, como el infarto agudo del miocardio y otras entidades donde también ha evidenciado ser eficaz y segura, como la trombosis venosa profunda, la trombosis de acceso vascular permanente de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal tratados por hemodiálisis periódica y la disfunción de prótesis valvulares cardiacas por trombos, entre otros<sup>58-61</sup>.

#### **1.4. Supositorios de estreptoquinasa recombinante**

Al tenerse en cuenta el mecanismo de acción de la SKr, investigadores del CIGB diseñaron y desarrollaron una formulación en forma de supositorio (Proctokinasa<sup>®</sup>) para el tratamiento de las hemorroides agudas, capaz de eliminar los trombos o microtrombos presentes en éstas. Un estudio de pre-formulación evaluó la influencia de un grupo de excipientes sobre la actividad biológica y la estabilización de la SKr y se logró una formulación final para realizar estudios de estabilidad, pre-clínicos y clínicos. Los estudios de estabilidad del supositorio de SKr demostraron que es estable durante 18 meses en condiciones de almacenamiento entre 2 y 8 °C<sup>62,63</sup>. Esta formulación cuenta con patente aceptada en Europa, China, India, Australia, Sudáfrica, México, Corea del Sur, Canadá y Cuba y está presentada en Estados Unidos, Argentina, Brasil, Tailandia y Malasia.

Los efectos de esta formulación de SKr en supositorios fueron evaluados en un modelo experimental de conejo basado en la aplicación de aceite de croton a nivel rectal (estudio preclínico EP/PH/01.04). Los animales fueron distribuidos aleatoriamente a cuatro grupos de tratamiento (cuatro animales por grupo): SKr, SKr + salicilato de sodio al 0,5%, placebo y control, a los cuales se les administró un supositorio cada seis horas durante 24 horas. A las 24 horas se observó una menor inflamación en la mucosa rectal de los animales tratados con SKr, revirtiéndose la lesión en el 80% con la formulación que contenía salicilato y 74% sin salicilato. En el grupo placebo y control la reversión fue de un 53% y 30%, respectivamente. Esta menor inflamación en los grupos tratados con SKr fue constatado en estudios histopatológicos. En la evaluación de la hemostasia, los

grupos tratados con SKr mostraron una reducción de los niveles de fibrinógeno y prolongación del tiempo de trombina (mayor en la formulación que contenía salicilato de sodio). Estos valores tuvieron muy poca modificación en los grupos placebo y control.

Asimismo, el potencial irritante de los supositorios de SKr en la mucosa rectal fue estudiado en ocho conejos distribuidos aleatoriamente en dos grupos: 1) SKr y 2) control sin tratamiento. Al grupo tratado con SKr se le administró un supositorio (2g), una vez al día, durante cinco días. No se observaron alteraciones macroscópicas de la mucosa rectal y el análisis histológico mostró un índice de irritabilidad (3,25) que permitió clasificar al producto como no irritable.

### **Consideraciones finales del capítulo**

En este capítulo se revisaron los conocimientos sobre la enfermedad hemorroidal, su epidemiología, fisiopatogenia y variantes terapéuticas disponibles, que justifican el desarrollo de una nueva alternativa con mejor balance beneficio / riesgo. Se hizo una descripción sintética del panorama de los trombolíticos y los elementos involucrados en su uso. Se presentaron las evidencias que permitieron plantear la posibilidad de que el tratamiento trombolítico pudiera aportar la nueva alternativa antes mencionada para el tratamiento de las hemorroides agudas.

## **2.MATERIALES Y MÉTODOS**

## **2. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Objetivo del capítulo**

El presente capítulo tiene el objetivo de describir los materiales y métodos, así como las técnicas empleadas para el desarrollo de la investigación y la consecución de los objetivos previstos. Se hace énfasis en los aspectos éticos y los relacionados con el cumplimiento de las directrices de BPC.

### **2.1. Introducción**

La estrategia de desarrollo clínico, implementada por el autor, con el supositorio de SKr de producción nacional es objeto principal de esta investigación. La metodología usada fue a través de diseños de protocolos de ensayos clínicos, considerado el pilar metodológico más importante sobre el que se sustenta la investigación clínica moderna, constituye un motor impulsor para la Medicina Basada en Evidencia y es uno de los primeros niveles de evidencia científica<sup>136,137</sup>.

Los ensayos clínicos controlados constituyen una fuente invaluable del conocimiento. Existen diversos conceptos para definir un ensayo clínico, generalmente es considerado como un experimento que se realiza en humanos de forma planificada para evaluar la eficacia, seguridad y la calidad de intervenciones sanitarias, médicas o quirúrgicas. Este tipo de estudio es de naturaleza prospectiva, se caracteriza por ser aleatorio, ser enmascarado, por el uso de grupos controles y por la utilización de muestras de pacientes<sup>136,137</sup>.

El desarrollo clínico de este nuevo medicamento (Proctokinas<sup>®</sup>) incluyó cuatro ensayos clínicos, uno exploratorio (fase I, de seguridad – efecto) y tres (fase II y III) aleatorizados, multicéntricos, controlados con placebo (doble ciegas) o con productos comerciales de amplio uso en la práctica médica habitual.

## **2.2. Consideraciones éticas**

Los protocolos siguieron la Declaración de Helsinki (Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la Asamblea Médica Mundial) y las normas éticas establecidas en los códigos nacionales e internacionales y en las regulaciones vigentes en Cuba (Directrices de Buenas Prácticas Clínicas, CECMED 2000, Cuba; Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización – ICH E-6). Los mismos se sometieron a la consideración de los Comités de Ética y Revisión / Comités de Ética para la Investigación Científica de los hospitales participantes, quienes evaluaron el cumplimiento de los aspectos científicos, metodológicos y éticos, así como por la Agencia Nacional Reguladora de Medicamentos (CECMED) quien autorizó su ejecución en el país.

En todos los casos se solicitó el consentimiento informado por escrito de los pacientes para participar en los estudios. Este proceso incluyó una información por escrito, detallada, de las características de cada ensayo, los riesgos y beneficios a esperar por los participantes, así como su derecho de aceptar o no, libremente, sin consecuencias para su atención médica y la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento. La información escrita se redactó en un lenguaje asequible

a personas sin formación médica. A modo de ejemplo, en el Anexo 1, se muestran los documentos utilizados en el estudio THERESA-4.

Todos los ensayos realizados se inscribieron en el Registro Público Cubano de Ensayo Clínicos, el cual es un registro primario de la Organización Mundial de la Salud (disponible en <http://registroclinico.sld.cu/>) antes de su comienzo. Esta inscripción contribuye a la transparencia de la investigación clínica y actualmente es un requisito de las publicaciones médicas más rigurosas para divulgar los resultados de los estudios.

### **2.3. Criterios de selección**

Criterios de inclusión:

- a) Diagnóstico de hemorroide aguda: fluxión o trombosis hemorroidal.
- b) Pacientes con edad  $\geq 18$  años (en los estudios confirmatorios, fase III, se estableció un rango máximo de edad: 75 años).
- c) Voluntariedad del paciente mediante la firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- a) Tratamiento con SK en los últimos seis meses.
- b) Pacientes con alguna condición de riesgo de sangrado mayor (contraindicaciones establecidas para la SK por vía intravenosa).
- c) En los estudios THERESA-3 y -4: pacientes con alguna contraindicación al uso de la fenilefrina o el acetato de hidrocortisona, respectivamente, según los prospectos sanitarios de estos productos comerciales.
- d) Hemorroide aguda con complicación séptica o hemorrágica activa, o asociada a abscesos, fístulas o cáncer.

- e) Enfermedad crónica descompensada: diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, hipertiroidismo, entre otras.
- f) Enfermedad diarreica aguda en las últimas 12 horas.
- g) Pacientes con alergias a la SK, al tiomersal, a los salicitados (incluida la aspirina) o a cualquier ingrediente de las formulaciones en estudio.
- h) Pacientes embarazadas o en período de lactancia al momento de la inclusión en el estudio.
- i) Incapacidad mental evidente para emitir el consentimiento y actuar en consecuencia con el estudio.

#### **2.4. Productos de investigación**

En todos los estudios realizados se empleó la SKr producida en el CIGB en Escherichia coli<sup>53</sup>. El supositorio de 2 gramos (Proctokinasa<sup>®</sup>, Heber Biotec, La Habana), contiene 200 000 UI de SKr, 10 mg de salicilato de sodio como promotor de la absorción, 20 µg de tiomersal, 20 mg de monoestearato de sorbitol (Span 60) y grasa dura (Witepsol W25). Esta formulación se validó y cuenta con una estabilidad de 18 meses a 2–8°C<sup>62,63</sup>. Para los estudios THERESA, THERESA-2 y THERESA-3 el producto final se elaboró en los laboratorios de la Dirección de Desarrollo Tecnológico del CIGB, mientras que para el estudio THERESA-4 se realizó el escalado industrial en la empresa Saokin Pharma, Viet Nam, sin que cambiaran las especificaciones del producto.

En el estudio THERESA-2 se empleó, además:

- Supositorio placebo, con los mismos excipientes como se señala en el párrafo anterior (acápite 2.4), sin ningún principio activo.

- Supositorio de salicilato de sodio con 10 mg, además de los excipientes.
- Supositorio de SKr con 100 000 UI, además de los excipientes y el salicilato de sodio.

Las características organolépticas y las presentaciones de todos los supositorios fueron idénticas, por lo que el estudio pudo ejecutarse a doble ciegas.

En el estudio THERESA-3 se empleó como grupo control el supositorio de Preparación H<sup>®</sup> (Wyeth, Richmond, USA), de amplio uso en la práctica médica hace más de medio siglo. El mismo contiene clorhidrato de fenilefrina al 0,25%, manteca de cacao al 85,39%, almidón de maíz, metilparabeno, propilparabeno y aceite de hígado de tiburón. Sus características organolépticas, presentación y esquema terapéutico eran diferentes al supositorio de SKr, lo cual determinó que el ensayo no pudiera ser enmascarado (a doble ciegas).

En el estudio THERESA-4 se empleó como grupo control el supositorio de Anusol-HC<sup>®</sup> (Salix Pharmaceuticals, Morrisville, USA), igualmente establecido en el mercado hace más de cinco décadas. El mismo contiene 25 mg de acetato de hidrocortisona en una base hidrogenada de aceite vegetal. Sus características organolépticas, presentación y esquema terapéutico, diferentes al supositorio Proctokinas<sup>®</sup>, impidieron el estudio a doble ciegas.

## **2.5. Diseño general y esquema de tratamiento, según estudio**

Estudio THERESA: piloto, de seguridad y evidencias iniciales de efecto del supositorio SKr 200 000 UI. El objetivo principal fue evaluar la seguridad del supositorio experimental administrado por vía rectal en pacientes con hemorroides agudas. Se incluyeron 10 pacientes y el tratamiento consistió en la administración

de cuatro supositorios distribuidos cada seis horas. Los pacientes estuvieron en régimen de ingreso hospitalario durante las primeras 24 horas, período de tratamiento.

Estudio THERESA-2: ensayo clínico fase II, multicéntrico, aleatorizado (1:1:1:1), en grupos paralelos, a doble ciegas, controlado con placebo, con el objetivo de determinar el efecto y la seguridad de la SKr en el tratamiento de pacientes con hemorroides agudas y de exploración de dosis efectiva. Se incluyeron 80 pacientes mayores de 18 años que dieron su consentimiento de participación en el estudio, los cuales se distribuyeron aleatoriamente a cuatro grupos de tratamiento: I) placebo, II) salicilato de sodio, III) SKr 100 000 UI y IV) SKr 200 000 UI. Se les administró el producto en estudio por vía rectal en forma de supositorio cada seis horas hasta completar cuatro administraciones en 24 horas. Los pacientes estuvieron hospitalizados durante el período de tratamiento.

Estudio THERESA-3: ensayo clínico fase III, abierto, multicéntrico, con un control positivo y aleatorización centralizada, cuyo objetivo fue determinar la eficacia y la seguridad de la SKr en el tratamiento de las hemorroides agudas. Se incluyeron 220 pacientes, con edades comprendidas entre 18 y 75 años que dieron su consentimiento de participación en el estudio y se distribuyeron en dos grupos de tratamiento:

- I) Supositorio de SKr (SKr 200 000 UI), a los que se les administró el producto por vía rectal en forma de supositorio cada seis horas durante 48 horas.
- II) Supositorio de fenilefrina 0,25% (Preparación H<sup>®</sup>), cada seis horas hasta un máximo de cinco días (20 supositorios; según el prospecto del producto).

Se suspendía el tratamiento antes si el paciente era evaluado con respuesta completa, si requería trombectomía o si ocurría algún evento adverso grave. El tratamiento fue ambulatorio.

Estudio THERESA-4: ensayo clínico fase III, abierto, multicéntrico, con un control positivo y aleatorización centralizada, cuyo objetivo fue determinar la eficacia y la seguridad de la SKr en el tratamiento de las hemorroides agudas y explorar otros esquemas terapéuticos. Se incluyeron 510 pacientes, con edades comprendidas entre 18 y 75 años que dieron su consentimiento de participación en el estudio, los cuales se distribuyeron en tres grupos de tratamiento ambulatorio:

- I) Supositorio de SKr 200 000 UI – esquema A, a los que se les administró el producto por vía rectal una unidad cada ocho horas (tres primeras unidades) y luego cada 12 horas hasta completar ocho administraciones.
- II) Supositorio de SKr 200 000 UI – esquema B, una unidad cada ocho horas hasta completar seis administraciones.
- III) Supositorio de acetato de hidrocortisona 25 mg (Anusol-HC<sup>®</sup>), una unidad cada ocho horas por un máximo de 24 administraciones, según se establece en el prospecto del producto.

El tratamiento se suspendía antes si el paciente era evaluado con respuesta completa, si requería trombectomía o si ocurría algún evento adverso grave.

En los estudios THERESA-2 y THERESA-3, se contrataron los servicios del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, La Habana (CENCEC) para la coordinación, monitoreo, suministro de productos y recolección de los datos.

## **2.6. Reglas para el uso de tratamientos concomitantes**

En todos los estudios el tratamiento concomitante incluyó recomendación de dieta con altos contenidos de fibra, la ingestión de abundantes líquidos dirigidos a aumentar y reblandecer el bolo fecal y disminuir el dolor, el reposo en decúbito y la ingestión de analgésicos orales en caso de dolor perianal. Asimismo se indicó mantener una adecuada higiene local.

Una vez incluido el paciente en los estudios, si no ocurría mejoría del cuadro doloroso inicial en las primeras 72 horas, o este empeoraba, el facultativo pudo decidir la extracción quirúrgica del trombo (trombectomía) a través de una incisión local, previa anestesia de la zona.

A los efectos de estos ensayos clínicos se proscribió el uso de hidroterapia.

Cualquier desviación de lo indicado debió registrarse en los Cuadernos de Recogida de Datos (CRD) y se consideraron violaciones del protocolo.

## **2.7. Criterios de salida**

Los pacientes, una vez que fueron incluidos en los cuatro ensayos clínicos realizados, e independientemente de que interrumpieran el tratamiento o abandonaran el estudio, formaron parte de los análisis estadísticos planificados, los cuales se realizaron por “intención de tratar”.

## **2.8. Descripción del método de aleatorización y del enmascaramiento de los productos de investigación**

Con la excepción del ensayo clínico fase I (THERESA), que fue eminentemente de seguridad, los restantes tres estudios fueron aleatorizados y controlados.

En el estudio THERESA-2, para garantizar la asignación equiprobable de los grupos de estudio (razón 1:1:1:1), la lista aleatoria se confeccionó por hospitales, en bloques de ocho individuos, con la ayuda de una tabla de números aleatorios a través de una herramienta informática, donde cada número de inclusión tuvo asignado con antelación uno de los cuatro grupos de tratamiento. De este modo se garantizó un balance entre los grupos en la cantidad de individuos incluidos. Los cuatro supositorios objeto de estudio tuvieron similares características organolépticas y cada sitio clínico recibió los productos enmascarados, en estuches cuya etiqueta contenía el código de identificación de cada paciente (iniciales del hospital + número de inclusión), sin diferencias entre ellos, lo que garantizó la ejecución del ensayo clínico a doble ciegas. Este proceso de enmascaramiento y distribución de los productos a cada sitio clínico se garantizó por el CENCEC (quien brindó estos servicios al CIGB en calidad de Organización de Investigación por Contrato). Todos los participantes en el estudio THERESA-2 (investigadores clínicos, pacientes y monitores del centro patrocinador) se mantuvieron a ciegas durante toda la ejecución y manejo de datos del ensayo clínico. Asimismo, los análisis estadísticos se realizaron sin conocerse la identidad de los grupos; estos se conocieron solo después de concluidos los análisis.

En el caso de los estudios THERESA-3 y -4, el proceso de aleatorización de los pacientes a cada grupo de tratamiento se centralizó en el CIGB. Para ello, los investigadores de cada sitio clínico participante en el estudio, después de verificados los criterios de selección y obtenido el consentimiento informado por parte de los pacientes, localizaron al autor de esta tesis, responsable clínico del

proyecto en el CIGB a través de una línea de telefonía celular habilitada y disponible las 24 horas, quien, después de registrar las iniciales de los sujetos asignó el código de identificación correspondiente (iniciales del hospital + número de inclusión consecutivo) así como el tratamiento, el cual se prescribió y se solicitó a la farmacia del hospital. De esta forma se garantizó que ni el médico ni el paciente conocieran el tratamiento asignado antes de la inclusión, lo cual redujo la posibilidad de sesgo.

En estos estudios la lista aleatoria centralizada fue en bloques (de seis y ocho individuos, para los estudios THERESA-3 y THERESA-4, respectivamente), también con la ayuda de una tabla de números aleatorios a través de una herramienta informática, donde cada número de inclusión tuvo asignado con antelación uno de los grupos de tratamiento, que permitió la asignación equiprobable de los grupos de estudio.

### **2.9. Hipótesis / Tamaño muestral (según estudio)**

Para el cálculo del tamaño muestral se usó el software PASS ([www.ncss.com](http://www.ncss.com)).

Estudio THERESA: estudio exploratorio, eminentemente de seguridad y de búsqueda de evidencias iniciales de efecto para la posterior formulación de hipótesis en estudios experimentales. La hipótesis de trabajo fue la ausencia de eventos adversos graves con relación de imputabilidad al producto en los primeros pacientes que lo utilizaran.

Estudio THERESA-2: se tuvo en cuenta el estudio clínico previo (fase I) donde se obtuvo un 90% de respuesta al 5<sup>to</sup> día de iniciado el tratamiento con supositorios de SKr (200 000 UI). Se consideró clínicamente relevante una proporción de

respuestas al 5<sup>to</sup> día superior al 50% para los grupos tratados con SKr. Se asumió un error tipo I y II del 0,05 y 0,20, respectivamente y se estimó un tamaño muestral de 73 sujetos. Se supuso un 10% de pérdidas y el tamaño muestral final fue de 20 sujetos por grupo.

Estudio THERESA-3: la hipótesis del ensayo fue la obtención de un 70% de respuesta completa (definida en el acápite 2.10.1) al 5<sup>to</sup> día de iniciado el tratamiento en el grupo de SKr, con una ventaja clínicamente relevante del 20% sobre el grupo de control activo. Al asumirse un error tipo I y II del 0,05 y 0,10, respectivamente, en un modelo de superioridad, se estimó un tamaño muestral de 101 sujetos. Se consideró un 10% de pérdidas y el tamaño muestral final fue de 110 sujetos por grupo (220 pacientes en total).

Estudio THERESA-4: se tomó como antecedente los resultados del estudio THERESA-3 y se esperó respuesta completa al 5<sup>to</sup> día de iniciado el tratamiento en el 70% de los pacientes de los grupos tratados con SKr 200 000 UI. Se consideró éxito terapéutico si se lograba superioridad de un 20% con respecto al grupo tratado con acetato de hidrocortisona. Se fijaron errores de tipo I y II,  $\alpha=0,05$  y  $\beta=0,2$ , y se necesitó incluir 161 individuos por grupo (483). Se consideró, además, un 5% de pérdidas para cubrir los no cumplimientos y abandonos por cualesquiera de los criterios de exclusión y la cantidad de individuos ascendió a 510 (170 por grupo de tratamiento).

## 2.10. Evaluaciones y criterios de respuesta

### 2.10.1. Evaluación de la respuesta

La variable principal fue la respuesta completa a los cinco días de iniciado el tratamiento y como variables secundarias: **a)** la evolución de los signos y síntomas, en especial el dolor perianal y el sangrado rectal, **b)** la reducción del tamaño de la lesión hemorroidal y **c)** la necesidad de trombectomía.

Los criterios de respuesta completa empleados en cada estudio se muestran a continuación.

<b><u>Criterio</u></b>	<b><u>THERESA</u></b>	<b><u>THERESA-2</u></b>	<b><u>THERESA-3</u></b>	<b><u>THERESA-4</u></b>
Desaparición del dolor perianal	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Desaparición del edema anal	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
Desaparición del sangrado rectal				<b>X</b>
Reducción del tamaño de la lesión hemorroidal	<b>≥ 90%</b>	<b>≥ 90%</b>	<b>≥ 70%</b>	<b>≥ 70%</b>

El paciente debía cumplir todos los criterios en cada estudio para evaluarse con respuesta completa.

El cambio del nivel de reducción del tamaño de la lesión hemorroidal para considerarlo respuesta completa, a partir del estudio THERESA-3, se debió a criterio de expertos en la especialidad que consideraron que con 70% de reducción era suficiente para que el paciente retornara a sus actividades habituales.

En el estudio THERESA-4, además se consideró que el paciente podía mantener aún algún edema que formara parte del 30% de lesión remanente, por lo que

eliminó el criterio de desaparición total del edema anal. Por otra parte en este estudio se agregó el requisito de desaparición del sangrado rectal por considerarse un signo muy importante, junto con el dolor perianal.

Los pacientes se evaluaron a las 24, 48 horas y al 10<sup>mo</sup> día post-inclusión en el estudio THERESA (fase I); a las 24 horas y a los tres, cinco y 20 días post-inclusión en el estudio THERESA-2 y en el caso de los estudios THERESA-3 y THERESA-4 las evaluaciones clínicas se produjeron a los tres, cinco y 10 días post-inclusión.

En todos los estudios, aquellos pacientes que requirieron trombectomía por no mejoría o agravamiento de la sintomatología dolorosa, se consideraron fracaso terapéutico para la evaluación de la variable principal.

### **2.10.2. Evaluación de la seguridad**

Se registraron los eventos adversos durante la ejecución del ensayo (tipo, duración, intensidad, resultado y relación de causalidad). La intensidad de los eventos adversos se clasificó en tres niveles: **(a)** leve, si no requirió tratamiento, **(b)** moderado, si fue necesario un tratamiento específico, y **(c)** grave, cuando se requirió hospitalización, ésta se prolongó, si el evento ocasionó incapacidad, puso en riesgo la vida del paciente o contribuyó a su muerte<sup>138</sup>. Se empleó un análisis cualitativo para clasificar la relación causal como definitiva, probable, posible o dudosa<sup>139</sup>. Se puso especial énfasis en las reacciones adversas conocidas para el uso intravenoso de la SKr, como arritmias, hipotensión arterial, escalofríos, temblores, vómitos, náuseas, fiebre, hemorragias y alergias<sup>56</sup>.

La presencia de anticuerpos anti-SK se determinó en el laboratorio del grupo de Ensayos Clínicos del CIGB al inicio y a los 10 y 20 días después de iniciado el tratamiento en los estudios THERESA y THERESA-2, respectivamente, a través de un método ELISA tipo sandwich descrito previamente<sup>130</sup>.

Asimismo, en estos estudios exploratorios se evaluó, en los laboratorios clínicos de los hospitales participantes, el efecto de los supositorios de SKr sobre parámetros de la hemostasia (tiempo de trombina, fibrinógeno y productos de degradación de la fibrina / fibrinógeno) a las 24 y 48 horas posteriores al inicio del tratamiento con SKr.

### **2.11. Manejo de datos y análisis estadístico**

A los efectos de estos estudios se generaron sistemas de entrada de datos en OpenClinica ([www.openclinica.com](http://www.openclinica.com)), el cual es una plataforma software libre para configuración de protocolos y diseño de CRD, que permite la captura, almacenamiento y gestión electrónica de datos. Su arquitectura modular, transparencia y su modelo de desarrollo colaborativo ofrecen flexibilidad a la vez que permiten desplegar soluciones de alto rendimiento y escalabilidad.

Después de la revisión y corrección de errores de los CRD se procedió a la entrada de la información, por duplicado, en bases de datos y de manera independiente por dos operadores para el posterior proceso de comparación automática y corrección de las bases, necesarios para el análisis estadístico con la información certera del ensayo. Para la depuración de errores se corroboraron los datos disconcordantes con el registrado en el CRD original para no prestar a confusión. La comparación se repitió hasta que no se obtuvieron diferencias entre

las bases de datos. Con este proceso se garantizó la limpieza de los datos incorporados en las bases que posteriormente se utilizaron en el análisis estadístico. Se dejó constancia de esta actividad, de manera que permitiera la trazabilidad de la misma ante inspecciones o auditorías nacionales o extranjeras.

Para el análisis estadístico se empleó el software SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 15,0. Con todas las variables involucradas (principal, secundarias y de control) se estimaron en el caso de las cualitativas, las distribuciones de frecuencias y en las cuantitativas, las medidas de tendencia central y dispersión (media, mediana, desviación estándar, rango intercuartílico y valores mínimos y máximos). Se verificó la homogeneidad de la muestra entre los grupos: para las variables cualitativas a través de la prueba de independencia chi-cuadrado y para las cuantitativas a través de la prueba t de Student o su alternativa no paramétrica (U de Mann-Whitney), en dependencia del cumplimiento de los supuestos de aproximación por una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov) y de la homogeneidad de varianzas (prueba de Levene). La dependencia entre la respuesta y el tratamiento se verificó a través de la prueba chi-cuadrado de independencia (razón de verosimilitud). Se estimaron además los intervalos de confianza (95%) para las proporciones estimadas de éxito y para la diferencia respecto a los controles. El tiempo hasta la respuesta completa se estimó mediante las curvas de Kaplan-Meier que se compararon al emplearse la prueba de log-rank. Se estudió la relación entre las características demográficas y de base con respecto a la respuesta a través del ajuste de modelos de regresión logística. Se estimaron las distribuciones de frecuencia para cada evento adverso

reportado, así como su caracterización. El nivel de significación elegido fue  $\alpha = 0,05$ . Todos los análisis se realizaron por intención de tratar.

La estimación de las distribuciones de probabilidad de respuesta, así como la evaluación de los criterios de éxito, se realizó desde el punto de vista bayesiano, con el empleo de distribuciones iniciales no informativas. Con el objetivo de computar un índice beneficio / riesgo, se calculó la razón entre las probabilidades medias de beneficio y de riesgo, que se corresponde con el Factor de Bayes (FB):

Bayes Factor =  $B(x) = \frac{\pi(x/beneficio)}{\pi(x/riesgo)}$  , donde  $\pi(x/beneficio)$  y  $\pi(x/riesgo)$  son las funciones de verosimilitud marginales.

Los criterios de decisión para el balance beneficio / riesgo fueron:

- |                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| Si $B(x) \geq 1$ :                   | Evidencias a favor del beneficio.          |
| Si $1 > B(x) \geq 10^{-1/2}$ :       | Evidencia mínima contra el beneficio.      |
| Si $10^{-1/2} > B(x) \geq 10^{-1}$ : | Evidencia substancial contra el beneficio. |
| Si $10^{-1} > B(x) \geq 10^{-2}$ :   | Fuerte evidencia contra el beneficio.      |
| Si $10^{-2} > B(x)$ :                | Decisiva evidencia contra el beneficio.    |

Para el análisis de la estimación de posible impacto del uso del producto en la práctica médica se fusionaron los datos de eficacia (respuesta completa) de todos los ensayos. Se consideró por una parte los grupos tratados con SKr 200 000 UI y por la otra los grupos controles de todos los ensayos, dado que tuvieron resultados similares entre ellos. El grupo que recibió SKr 100 000 UI del estudio THERESA-2 no se incluyó en los análisis.

Se calcularon, como índices de impacto la reducción de riesgo absoluto de no respuesta (RRA), la reducción de riesgo relativo de no respuesta (RRR) y el número necesario a tratar (NNT) para evitar una no-respuesta, donde:

$$\text{RRA} = p_1 - p_2; \quad \text{RRR} = (p_1 - p_2) / p_1; \quad \text{NNT} = 1 / (p_1 - p_2)$$

donde  $p_1$  es la proporción de no-respuestas en los grupos controles y  $p_2$  la proporción de no-respuestas en los grupos tratados con SKr 200 000 UI.

El estimado de impacto se hizo también para la proporción de trombectomías.

Estos cálculos se hicieron con el software CATmaker versión 1.1 del Centro de Medicina Basada en la Evidencia (disponible en [www.cebm.net](http://www.cebm.net)).

## **2.12. Aseguramiento de la calidad y aspectos legales**

La Red Nacional de Ensayos Clínicos (a través de sus coordinadores provinciales) en coordinación con el responsable clínico del proyecto en el CIGB se encargó de realizar las visitas de evaluación inicial a cada sitio clínico propuesto para la investigación, en cada ensayo, con la finalidad de verificar las posibilidades reales de cada institución con el proyecto, así como las garantías del cumplimiento de las BPC. Se conoció sobre la calificación profesional del equipo de investigación, las condiciones de cada servicio de Coloproctología / Cirugía, de la Farmacia y del Laboratorio Clínico, entre otros aspectos.

Un contrato de trabajo se firmó entre el CIGB y cada sitio clínico con lo cual se documentó la voluntad de las partes para la realización de los estudios y se establecieron los derechos y obligaciones de cada uno con el objetivo de garantizar el cumplimiento de las actividades previstas. El promotor no estableció acuerdos ajenos con los investigadores, de los cuales se derivaran

compensaciones económicas adicionales u otro tipo de contraprestaciones, excepto los gastos de reuniones para la organización de los estudios, así como aquellas facilidades que en el futuro el promotor pudiera disponer para la divulgación de los resultados en eventos y publicaciones científicas.

De igual forma, antes del inicio de cada ensayo clínico, el promotor (CIGB) suscribió con la Empresa de Seguros Nacionales de Cuba, una póliza por responsabilidad civil para ensayos clínicos, que cubrió las responsabilidades del promotor, del investigador y sus colaboradores, en los términos dispuestos por la Resolución # 346/04 del Ministerio de Finanzas y Precios. El promotor mantuvo la cobertura del seguro durante todo el tiempo de duración de los estudios.

Antes de iniciarse los ensayos clínicos se realizaron talleres de unificación de criterios y talleres de inicio de los estudios, con la participación de todos los investigadores, donde se puntualizó y discutió los principales aspectos contenidos en los protocolos de investigación, las obligaciones de las partes, la necesidad de adherencia a los documentos aprobados y el cumplimiento de las BPC.

Durante los estudios, el responsable clínico por el CIGB realizó visitas de chequeo y de control de la calidad, como mínimo, con una frecuencia mensual en cada sitio clínico. Estas frecuencias se incrementaron según el ritmo de inclusión en las unidades asistenciales. En todas las visitas se siguió los procedimientos establecidos de comunicación previos y se coordinó con las partes involucradas: investigadores responsables, direcciones hospitalarias, coordinadores provinciales de ensayos clínicos y de la investigación clínica. Se pudo acceder a la información y documentación clínica sobre los pacientes incluidos en cada estudio, a efectos

de verificar la exactitud y la fiabilidad de los datos primarios a través de la revisión del 100% de los CRD vs. historias clínicas, cumplimiento de los tratamientos y condiciones de almacenamiento de los productos de investigación, perfil de seguridad, así como todos los procedimientos de las BPC. Los sitios clínicos también facilitaron el acceso a estos datos a los inspectores del CECMED.

### **2.13. Limitaciones de los estudios**

- ✓ Diferencias en las características organolépticas y esquemas terapéuticos de los productos de investigación empleados en los estudios fase III (THERESA-3 y THERESA-4) imposibilitaron el diseño a doble ciegas. Razones prácticas y éticas invalidaron el empleo de otras técnicas de enmascaramiento.
- ✓ Ausencia de un estudio de optimización de dosis. Consideraciones productivas y económicas no hicieron viable el incremento de dosis de SKr.

Estos aspectos serán considerados en el capítulo IV (Discusión), junto con los resultados de este trabajo.

### **Consideraciones finales del capítulo**

En el capítulo se presenta al ensayo clínico controlado como herramienta importante en la obtención de las evidencias científicas necesarias para el desarrollo clínico en la evaluación de un fármaco como el supositorio de SKr de producción nacional así como los elementos metodológicos utilizados para alcanzar los objetivos propuestos, lo que permite garantizar su reproducibilidad en otros contextos. Se muestra cómo se garantizó el cumplimiento de las BPC y los aspectos éticos de la investigación clínica en el desarrollo del nuevo producto.

### **3.RESULTADOS**

### **3. RESULTADOS**

#### **Objetivo del capítulo**

El capítulo tiene el objetivo de mostrar los resultados del desarrollo clínico del supositorio de SKr, incluida la caracterización desde el punto de vista demográfico y clínico de los pacientes participantes, las evaluaciones de eficacia según las variables principales y secundarias tomadas en cuenta así como los eventos adversos reportados, entre ellos las evaluaciones de inmunogenicidad y parámetros de la hemostasia. Se muestra también el balance beneficio / riesgo del producto y el estimado del impacto médico a esperar con su introducción en la práctica.

#### **Introducción**

A continuación se presentan los cuatro ensayos clínicos que permitieron evaluar la eficacia y seguridad de este producto en el tratamiento de las hemorroides agudas. Estos se ejecutaron entre los años 2006 y 2012 en 19 servicios de Coloproctología / Cirugía General de 12 provincias cubanas, donde se incluyó un total de 820 pacientes con diagnóstico de hemorroides agudas.

La tabla 2 muestra la distribución de pacientes incluidos en cada estudio según el sitio clínico. Del total de pacientes incluidos en los cuatro ensayos clínicos, el 71,7% correspondió a la región oriental del país. Las provincias centrales y occidentales aportaron el 20,7% y 7,6% de los pacientes, respectivamente.

**3.1. Evidencias iniciales de seguridad y efecto clínico del supositorio de estreptoquinasa recombinante en el tratamiento de las hemorroides agudas. Estudio piloto, abierto, de prueba de concepto (Estudio THERESA).**

Fueron incluidos 10 pacientes con hemorroides agudas durante el período comprendido entre mayo – diciembre de 2006 en 2 hospitales de igual número de provincias del país. La totalidad de los pacientes cumplimentó el esquema de tratamiento y el seguimiento de 10 días.

La tabla 3 muestra las características demográficas y de base de los sujetos. La mayoría fueron del sexo masculino (60%), blancos (80%), con una mediana de edad de  $35 \pm 12$  años. Todos los pacientes tenían hemorroides externas trombosadas y uno de ellos también tenía una hemorroide interna, grado III. Por demás, los diámetros de la lesión hemorroidal estuvieron en el rango de 0,6 a 3,0 cm. Dos pacientes refirieron el uso previo de analgésicos orales.

El supositorio de SKr resultó seguro y tolerable. Los eventos adversos reportados fueron mínimos; solo se informó ardor y prurito anal en un solo paciente, de intensidad leve, que cedieron espontáneamente y con baja relación de causalidad. No se produjeron alteraciones de los parámetros hemostáticos (tiempo de trombina, fibrinógeno y PDF). Asimismo, a los 10 días posteriores al inicio del tratamiento no se detectaron incrementos de los títulos de anticuerpos anti-SK con respecto a los valores basales.

La evolución clínica de los pacientes se muestra en la tabla 4. Los principales signos y síntomas fueron el dolor perianal (80%), edema anal (80%), las molestias anales (80%), el tenesmo (60%), el estreñimiento (50%), el prurito anal (40%) y la

sensación de masa (40%). El ardor perianal y el sangrado rectal estuvieron presentes en dos y un paciente, respectivamente. En siete pacientes, los síntomas presentes en la evaluación inicial desaparecieron en las primeras 24 horas. Asimismo, en la mayoría de los pacientes (9/10) se observó recuperación del episodio hemorroidal en solo cinco días. Solo el primer paciente necesitó trombectomía (Tabla 4).

### **3.2. Supositorios de estreptoquinasa recombinante en el tratamiento de las hemorroides agudas. Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble ciegas, controlado con placebo (Estudio THERESA-2).**

#### **3.2.1. Disposición de los pacientes durante el estudio**

Fueron incluidos 80 pacientes, de 107 evaluados con hemorroides agudas, durante el período comprendido entre octubre de 2007 y mayo de 2008 en 12 hospitales de 11 provincias cubanas. Se cumplió el cronograma de inclusión de pacientes, previsto en aproximadamente ocho meses (Figura 4).

La figura 5 representa el diagrama del flujo de los pacientes en el transcurso de la investigación. La totalidad de los pacientes inició el tratamiento. Todos los que recibieron SKr completaron el esquema, mientras que un paciente de cada uno de los grupos placebo y salicilato de sodio recibieron tres unidades del producto, por pérdida y problemas de manipulación del cuarto supositorio, respectivamente. Los mismos no constituyeron salidas del estudio, por lo que todos los pacientes se evaluaron como se planificó.

### **3.2.2. Caracterización de los pacientes**

La tabla 5 muestra que los grupos fueron homogéneos según las características demográficas y de base de los pacientes. La mayoría de ellos fue del sexo masculino, con edades comprendidas entre 19 y 78 años y con una distribución por color de la piel a predominio del blanco. En el 75% de los sujetos el tratamiento comenzó a los siete días de iniciados los síntomas. Según la clasificación anatómo-clínica de las hemorroides el 46% fueron externas y según el tipo de evento agudo, el 73% de los pacientes presentaba una trombosis hemorroidal. Más de la mitad (61%) de las hemorroides internas / mixtas tenían prolapsos grados III-IV.

### **3.2.3. Evaluación de la variable principal**

La tabla 6 muestra los resultados de la variable principal del estudio (respuesta completa: 90% de reducción del tamaño de la lesión y desaparición del dolor y edema anales). Se detectó dependencia significativa entre el éxito y el tratamiento recibido. En el grupo tratado con la mayor dosis de SKr (grupo IV, 200 000 UI) se cumplió la hipótesis del estudio. Sin embargo, el grupo III, tratado con SKr 100 000 UI, no alcanzó el 50% de respuesta. El grupo IV fue el único donde se observó diferencia estadísticamente significativa con respecto al placebo (grupo I), pues el intervalo de confianza al 95% de la diferencia no incluyó al cero. El salicilato de sodio solo (grupo II) y la dosis menor de SKr tuvieron un ligero, pero no significativo, efecto en la respuesta. El tiempo hasta la respuesta completa fue significativamente más corto en el grupo tratado con la mayor dosis de SKr con respecto al resto de los grupos.

Según el tipo de evento agudo, el grupo IV alcanzó el 56% y el 78% de respuesta completa en las trombosis y fluxión hemorroidales, respectivamente. La trombectomía fue necesaria en muy pocos pacientes y no se detectó ningún efecto significativo en esta variable secundaria. La respuesta completa no mostró estar relacionada con el grado de prolapso hemorroidal. Los casos más complicados, grados III-IV, respondieron al tratamiento con SKr 200 000 UI (Tabla 6).

La evolución de las principales manifestaciones clínicas se ilustra en la figura 6. Los síntomas y signos de mayor frecuencia fueron el dolor en la región perianal, el edema anal, la sensación de masa y el prurito. A las 72 horas se observó una disminución importante en estos síntomas de mayor frecuencia en el grupo tratado con la mayor dosis de SKr, de aproximadamente un 30-50%. En la evaluación al 5<sup>to</sup> día, se observó menor frecuencia de todos los signos y síntomas en el grupo de SKr 200 000 UI, con respecto a los restantes grupos, aunque la probabilidad de independencia entre las manifestaciones clínicas y el tratamiento recibido es muy alta en todos los casos.

#### **3.2.4. Evaluación de la seguridad**

Todos los pacientes incluidos en el estudio estuvieron expuestos al producto de experimentación. El producto fue bien tolerado. No se reportaron eventos adversos graves ni hubo abandonos por esta causa. Un total de 25 reportes de 14 eventos adversos diferentes se registraron en 17 pacientes (21,2%), la mayoría (17; 68%) de intensidad leve y el resto de intensidad moderada. Estos eventos ocurrieron con frecuencias similares en todos los grupos. La cefalea, los escalofríos, la hipertensión arterial, el catarro común, el dolor cervical y los vómitos

no se relacionaron con la enfermedad de base, pero el sangrado local, ardor anal, prurito, diarreas, sensación de masa, fisura anal, tenesmo y dolor perianal son signos y síntomas típicos de las hemorroides agudas, y resulta improbable su relación de causalidad con el tratamiento de SKr. La mayoría de los eventos adversos (15; 60%) cedió espontáneamente sin necesidad de tratamiento, farmacológico o no (Tablas 7 y 8).

De manera similar al ensayo clínico previo (fase I), se estudió la capacidad del supositorio de SKr de inducir una respuesta inmunológica anti-SK (Tabla 9), así como el riesgo de inducir alteraciones hemostáticas. El perfil y magnitud de la respuesta anti-SK tuvo un comportamiento similar en todos los grupos. No hubo incrementos con respecto a los valores basales, 20 días después del tratamiento. En dos pacientes se incrementaron los títulos en más de tres veces con respecto a los valores basales: uno en el grupo tratado con salicilato de sodio sin aditivo de SKr y otro en el grupo tratado con la dosis más alta de SKr. En este último caso se obtuvo respuesta clínica completa a los cinco días de tratamiento (Tabla 9). De igual forma, el tiempo de trombina, el fibrinógeno y los PDF fueron similares a las mediciones basales en los tiempos evaluados (24 y 48 horas).

### **3.3. Supositorios de estreptoquinasa recombinante y de fenilefrina en las hemorroides agudas. Ensayo clínico multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado (Estudio THERESA-3).**

#### **3.3.1. Disposición de los pacientes durante el estudio**

Entre noviembre de 2009 y marzo de 2010 un total de 220 pacientes con hemorroides agudas, de 290 evaluados, se incluyeron en 14 hospitales de 10

provincias cubanas. Se previó que el estudio tuviera una duración aproximada de 11 meses para la inclusión, cumpliéndose en solo tres meses (Figura 7).

La figura 8 representa el diagrama del flujo de la investigación. Las principales causas de no inclusión fueron: **a)** no otorgamiento del consentimiento, **b)** hemorroides agudas complicadas con infecciones, abscesos o fístulas, c) riesgo de sangrado: terapia anti-coagulante, sangrado digestivo o urinario reciente, hemofilia y cirugía reciente, **c)** enfermedades concomitantes descompensadas: hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, hipertiroidismo e hiperplasia prostática, **d)** otras causas: embarazo, edad, diarreas agudas, alergia y desórdenes mentales. De los 70 pacientes no incluidos, 27 (39%) fueron debido a posibles contraindicaciones o precauciones del tratamiento con SKr.

El tratamiento fue completado en el 98,2% y el 94,5% de los pacientes incluidos en los grupos de SKr y fenilefrina, respectivamente. Las causas de no cumplimiento se relacionan en la figura 8. En el grupo tratado con SKr dos pacientes abandonaron el estudio antes de finalizar el tratamiento. En el grupo tratado con fenilefrina, un paciente interrumpió el tratamiento por evento adverso y cinco pacientes lo abandonaron. Los mismos no constituyeron salidas del estudio y fueron analizados por intención de tratar.

### **3.3.2. Caracterización de los pacientes**

La tabla 10 muestra las características demográficas y de base de los pacientes. Hubo predominio del sexo masculino (56,4%) y color de la piel blanca (52,7%). Las edades estuvieron comprendidas entre 18 y 75 años (mediana de  $45 \pm 19$  años). El tratamiento objeto de estudio comenzó a los seis días de iniciado los

síntomas en el 75% de los pacientes. El 66% de las hemorroides fue de tipo externa y el 53% tenía una trombosis hemorroidal. Más de la mitad (73%) de las hemorroides internas / mixtas tenían prolapsos grados III-IV. Para el 42% de los pacientes fue su primer episodio hemorroidal agudo. El 15% refirió haber requerido, previamente, de una trombectomía. Tres pacientes tenían historia de proceder quirúrgico (hemorroidectomía). No se observa desbalance entre los grupos.

### **3.3.3. Evaluación de la variable principal**

Los resultados de las evaluaciones clínicas se muestran en la tabla 11. Los análisis se realizaron por “intención de tratar” e involucró a todos los pacientes aleatorizados en el estudio. Una dependencia significativa se encontró entre el tratamiento y la respuesta completa para la variable principal del ensayo al 5<sup>to</sup> día. El grupo tratado con supositorios de SKr mostró un 75% de respuesta completa, como se esperaba, con una ventaja superior al 40% con respecto al grupo control. Un análisis multinivel no mostró diferencias relevantes entre los hospitales participantes respecto a la variable principal. La evaluación de la respuesta al 3<sup>er</sup> y 10<sup>mo</sup> días (variables secundarias) también mostraron diferencias altamente significativas, favorables al grupo tratado con SKr. El tiempo hasta la respuesta completa fue más corto en el grupo SKr.

En la figura 9 se muestran las distribuciones de probabilidad de respuesta completa al 5<sup>to</sup> día en cada grupo haciéndose evidente el cumplimiento de la hipótesis planteada. La probabilidad de que la respuesta con SKr supere a la fenilefrina en un 20% es muy alta ( $> 0,995$ ) al igual que la probabilidad de que la

respuesta con SKr supere al 70% es  $>0,90$ . La relación de probabilidades de respuesta entre el grupo experimental y el control activo favorece al primero ( $FB > 2$ ).

El porcentaje de respuesta completa fue  $\geq 74\%$  en todos los subgrupos tratados con SKr, según la clasificación de las hemorroides y el tipo de evento agudo (Tabla 12). Para todos los subgrupos se encontró una ventaja estadísticamente significativa del tratamiento con SKr excepto para los pacientes con prolapso hemorroidal grados I o II. La trombectomía fue necesaria en muy pocos casos; sin embargo, se detectó una dependencia significativa al tratamiento, favorable al grupo SKr.

El análisis de la evolución de las principales manifestaciones clínicas se ilustra en la figura 10. Al inicio se observan frecuencias muy similares en ambos grupos para cada signo y síntoma; los más frecuentes: el dolor en la región anal, la sensación de masa y el edema anal. A las 72 horas se observa una disminución importante de estos en el grupo tratado con SKr, de aproximadamente un 30-50%. En la evaluación al 5<sup>to</sup> día, se observa menor frecuencia de todas las manifestaciones clínicas en el grupo de SKr, y a los 10 días en el caso del dolor perianal.

#### **3.3.4. Evaluación de la seguridad**

Se registraron 78 reportes de 19 eventos adversos diferentes en 49 sujetos (22,3%), distribuidos en 45 y 33 eventos en los grupos tratados con fenilefrina y SKr, respectivamente (Tabla 13). La mayoría de estos reportes fueron de intensidad leve (71,8%). Solo tres eventos fueron graves: un paciente con dolor y ardor anal en el grupo tratado con fenilefrina y un paciente con dolor anal en el

grupo SKr. Solo una taquicardia inmediatamente después de la aplicación del supositorio de fenilefrina, en un paciente, fue considerado con relación de causalidad definitiva al tratamiento. Los eventos adversos, en su mayoría, no requirieron tratamientos específicos (63; 81%), fueron resueltos completamente en el 91% de los casos y pueden explicarse por la enfermedad de base (Tabla 14).

### **3.4. Supositorios de estreptoquinasa recombinante y de acetato de hidrocortisona en las hemorroides agudas. Ensayo clínico multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado (Estudio THERESA-4).**

#### **3.4.1. Disposición de los pacientes durante el estudio**

Entre noviembre de 2011 y enero de 2012 se evaluaron 682 pacientes con hemorroides agudas en 11 hospitales de 10 provincias cubanas; de ellos, 510 pacientes se incluyeron en el estudio THERESA-4. Se previó que el ensayo tuviera una duración aproximada de 11 meses para la inclusión (40 – 50 pacientes por mes), cumpliéndose en solo 2 ½ meses (Figura 11).

La figura 12 representa el diagrama del flujo de los pacientes en el transcurso de la investigación. Las principales causas de no inclusión fueron: a) ausencia de dolor perianal o sangrado rectal al momento de la inclusión, b) no otorgamiento del consentimiento, c) edad fuera del rango de selección, d) embarazo o puerperio, e) enfermedad diarreica aguda a la inclusión, f) riesgo de sangrado por terapia anti-coagulante y cirugía reciente y g) otras causas: hemorroides agudas con complicaciones, alergia y desórdenes mentales. De los 172 pacientes no incluidos, 26 (15,1%) fueron debido a posibles contraindicaciones o precauciones del tratamiento con SKr.

El tratamiento se completó en el 98,8% y el 98,2% de los pacientes tratados con SKr 200 000 UI – esquemas A y B respectivamente, y en el 89,4% del grupo tratado con acetato de hidrocortisona. Las causas de no cumplimiento del tratamiento fueron: cuatro abandonos voluntarios y una trombectomía en los grupos de SKr y tres abandonos voluntarios, un infarto cerebral y 14 trombectomías en el grupo de pacientes tratados con supositorios de acetato de hidrocortisona (Figura 12). Los mismos no constituyeron salidas del estudio y fueron analizados por intención de tratar.

#### **3.4.2. Caracterización de los pacientes**

La tabla 15 muestra las características demográficas y de base de los pacientes. Al igual que en los estudios previos hubo predominio del sexo masculino (54,3%) y color de la piel blanca (49,8%). Las edades estuvieron comprendidas entre 18 y 75 años (mediana de  $46 \pm 17$  años). El tratamiento objeto de estudio comenzó a los cinco días de iniciado los síntomas en el 75% de los pacientes. El 64% de las hemorroides fue de tipo externa y el 75% tenía una trombosis hemorroidal. Más de la mitad (73%) de las hemorroides internas / mixtas tenían prolapsos grados I-II. La enfermedad iniciaba en el 74% de los pacientes y el 7% refirió haber requerido, previamente, de una trombectomía. No se observa desbalance entre los grupos.

#### **3.4.3. Evaluación de la variable principal**

Los resultados de las evaluaciones clínicas se muestran en la tabla 16. Los análisis se realizaron por “intención de tratar” e involucró a todos los pacientes aleatorizados en el estudio. Se encontró dependencia significativa entre el tratamiento y la respuesta completa para la variable principal del ensayo al 5<sup>to</sup> día.

Los grupos tratados con supositorios de SKr mostraron un 87% de respuesta completa, con una ventaja superior al 60% con respecto al grupo control (acetato de hidrocortisona). Un análisis multinivel no mostró diferencias relevantes entre los hospitales participantes respecto a la variable principal. La evaluación de la respuesta al 3<sup>er</sup> y 10<sup>mo</sup> días (variables secundarias) también mostraron diferencias altamente significativas, favorables a los grupos tratados con SKr. El tiempo hasta la respuesta completa fue más corto en los grupos SKr. No hubo diferencia entre los dos esquemas de tratamiento con SKr en ninguna de las variables estudiadas. Los resultados observados al 5<sup>to</sup> día de tratamiento (variable principal) permiten responder a la hipótesis de trabajo del estudio que planteaba una superioridad de más del 20%, con una diferencia puntual estimada en 64,6% (IC 95%: 56,7–72,2) y 63,9% (IC 95%: 55,7-72,0) en los esquemas A y B de SKr, respectivamente.

En la figura 13 se muestran las distribuciones de probabilidad de respuesta completa al 5<sup>to</sup> día en cada grupo haciéndose evidente el cumplimiento de la hipótesis planteada. La probabilidad de que la respuesta con SKr supere al acetato de hidrocortisona en un 20% es muy alta (0,999 para ambos esquemas de tratamiento) al igual que la probabilidad de que la respuesta con SKr supere al 70% es 1,0 en ambos esquemas terapéuticos. La relación de probabilidades de respuesta entre los grupos experimentales y el control activo favorece a los primeros (FB > 3 en ambos casos).

El porcentaje de respuesta completa fue superior al 85% en todos los subgrupos tratados con SKr, según la clasificación de las hemorroides y el tipo de evento agudo (Tabla 17). Una ventaja significativa del tratamiento con SKr se encontró

para todos los subgrupos. La trombectomía fue necesaria en muy pocos casos; sin embargo, se detectó una dependencia significativa al tratamiento, favorable a los grupos SKr.

La figura 14 muestra la distribución de pacientes según la frecuencia de las principales manifestaciones clínicas en cada momento evaluativo. Se observan frecuencias iniciales homogéneas en los grupos para cada signo y síntoma; de mayor frecuencia: el dolor en la región perianal, la sensación de masa, el edema anal y el sangrado rectal. A partir de las 72 horas se observa una disminución importante en estos signos y síntomas de mayor frecuencia en los grupos tratados con SKr: más de un 70% para el dolor perianal y más de un 30% para las restantes manifestaciones clínicas.

#### **3.4.4. Evaluación de la seguridad**

Un total de 30 reportes de 12 eventos adversos diferentes se registraron en 23 sujetos (4,5%), distribuidos en 16/340 (4,7%) y 14/170 (8,2%) eventos en los grupos tratados con SKr unidos y acetato de hidrocortisona, respectivamente (Tabla 18). La mayoría de estos reportes fueron de intensidad leve (66,7%). Se reportaron tres eventos adversos graves, todos en el grupo tratado con acetato de hidrocortisona: dolor perianal en dos pacientes y enfermedad cerebrovascular en un tercer sujeto, sin relación de causalidad con el producto objeto de estudio. Los dos pacientes con dolor perianal requirieron una trombectomía y en el caso de la enfermedad cerebrovascular, el problema de salud fue completamente resuelto, después del proceso de hospitalización y adecuada atención médica. La mayoría de los eventos adversos pueden explicarse por la enfermedad de base. No se

requirieron tratamientos específicos en la mayoría de los casos (21; 70%) y en el 87% fueron resueltos completamente (Tabla 19).

### **3.5. Análisis combinado de los resultados**

#### **3.5.1. Función de distribución de respuesta completa de los tratamientos evaluados**

Con el objetivo de visualizar el comportamiento de todos los tratamientos evaluados, se estimaron las funciones de distribución de la probabilidad de respuesta completa, desde el punto de vista bayesiano a partir de los datos observados. Como medidas resúmenes se emplearon la media y desviación estándar.

En la figura 15 se representan las distribuciones de probabilidad de los tres grupos controles y de la dosis de SKr 200 000 UI donde se fusionaron los datos de los tres ensayos clínicos considerados (THERESA-2, THERESA-3 y THERESA-4). Se percibe la magnitud de las diferencias del tratamiento con SKr respecto a los grupos controles.

#### **3.5.2. Balance beneficio / riesgo**

Como medida de balance beneficio / riesgo se estimaron los factores de Bayes (FB) en cada grupo de tratamiento y se consideró:

Beneficio: respuesta completa al 5<sup>to</sup> día.

Riesgo: necesidad de trombectomía o aparición de evento adverso grave.

Como se puede observar (Figuras 16 A, B, C y D), bajo las situaciones evaluadas, con la excepción del grupo placebo (Figura 16 A), el FB es superior a uno para

todos los tratamientos, lo cual indica evidencias a favor del beneficio, con balance significativamente más positivo en el caso del tratamiento con supositorios de SKr 200 000 UI.

### **3.5.3. Estimación de impacto de los tratamientos**

En la tabla 20 se muestra las estimaciones de reducción de riesgo absoluta (RRA), reducción de riesgo relativa (RRR) y número necesario a tratar (NNT) para evitar un desenlace desfavorable. Se consideró la no respuesta completa al 5<sup>to</sup> día y la necesidad de trombectomía; para ello, se fusionaron todos los grupos que recibieron SKr 200 000 UI en los estudios controlados y se compararon con los grupos que no recibieron SKr, también fusionados. En ambos análisis la reducción relativa de desenlace desfavorable fue del orden del 80% y los valores de NNT fueron 2 y 10 para la no-respuesta completa al 5<sup>to</sup> día y la trombectomía, respectivamente. En el caso de las trombectomías los valores de reducción llegan al 100% relativo.

### **Consideraciones finales del capítulo**

El capítulo muestra los resultados de los cuatro estudios clínicos en que consistió el desarrollo del supositorio de SKr y que dieron lugar al registro sanitario del producto en Cuba. Se demuestra la eficacia con más de 80% de respuesta clínica completa, reducción del tiempo para la respuesta en más de 5 días y reducción de la necesidad de trombectomías del 13 al 2% de los pacientes. El producto fue muy seguro, sin reacciones adversas de consideración.

## **4.DISCUSIÓN**

#### 4. DISCUSIÓN

En este trabajo se presenta el desarrollo clínico de la SKr en forma de supositorio para el tratamiento de las hemorroides agudas, que condujo al registro sanitario del producto. Recoge los resultados de más de seis años de estudios en colaboración entre el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología e instituciones de la red hospitalaria nacional de Salud Pública. A lo largo de estos años, se han obtenido resultados beneficiosos del uso del medicamento para los pacientes estudiados que avalan su generalización nacional e internacional. El beneficio fue superior al de otros tratamientos establecidos en la práctica médica.

Se reporta por primera vez la demostración de la eficacia terapéutica del supositorio de SKr en las hemorroides agudas, a través de la ejecución de cuatro ensayos clínicos multicéntricos, tres de los cuales fueron aleatorizados y controlados con placebo o con tratamientos de uso común. El primer estudio THERESA fue pequeño, no controlado, pero tenía el objetivo principal de explorar la seguridad del producto y si se constataba algún efecto clínico, lo cual se cumplió y permitió continuar el desarrollo clínico.

En el estudio THERESA-2 se hizo la comparación con placebo y con los excipientes en un diseño a doble ciegas, que además exploró la eficacia en dos niveles de dosis. La justificación del control con supositorios de salicilato de sodio fue que este aditivo, aunque se utiliza como promotor de la absorción de péptidos y proteínas<sup>140-141</sup>, su acción anti-inflamatoria conocida, aunque a dosis mayores,

podía influir en el efecto del producto en experimentación. Los resultados demostraron que el efecto anti-inflamatorio no se hizo evidente al compararlo con el placebo. Por otra parte ese estudio descartó el uso de la dosis de SKr inferior (100 000 UI) que tampoco se diferenció de los controles. Razones productivo – económicas imposibilitaron la realización de un estudio ulterior de optimización de dosis del supositorio de SKr. No obstante, al juicio del autor, la máxima dosis estudiada (200 000 UI) mostró resultados que hacen al supositorio Proctokinasa<sup>®</sup> una alternativa terapéutica eficaz y segura para el tratamiento de las hemorroides agudas, además de viable y competitiva.

En los dos últimos ensayos realizados (THERESA-3 y -4) se prefirió la comparación con controles activos (y no con placebo), por cuestiones éticas, ya que no era posible excluir a los pacientes de una terapia aceptada. Por otro lado, en la literatura especializada no se encontraron reportes de efecto cuantitativo de las preparaciones a base de fenilefrina o de acetato de hidrocortisona en la resolución de las hemorroides agudas, ya sea a partir de ensayos clínicos controlados o no.

No fue posible ejecutar los estudios fase III (THERESA-3 y THERESA-4) con un diseño a doble ciegas, ya que los productos a comparar tienen diferentes presentaciones y esquemas terapéuticos. Un diseño de doble simulación (cada fármaco activo con el placebo alternativo) habría sido poco factible y éticamente cuestionable, dado el carácter agudo de la condición a tratar y la vía incómoda de administración. Sin embargo, la asignación al azar central y el monitoreo para

controlar la calidad de la ejecución de los estudios y el cumplimiento de BPC, minimizaron esta fuente de sesgo.

El tamaño muestral en cada uno de los estudios fue suficiente para cumplimentar los objetivos propuestos. El carácter multicéntrico, con varias provincias cubanas involucradas, contribuye a la generalización de los resultados, es decir, a su validez externa / aplicabilidad.

Los ensayos tuvieron una buena ejecución, sin desviaciones y un mínimo de abandonos. Esto se facilitó por el hecho de que el tratamiento era de corta duración, sencillo y la inclusión se pudo completar fácilmente, más rápidamente que lo previsto. La mayoría de estos pacientes conoce sobre su enfermedad de base, cómo mejorar sus síntomas y sobrellevar el problema de salud; los mismos tienden a incumplir con el seguimiento facultativo cuando experimentan mejoría de las principales manifestaciones clínicas que les afectan, o cuando ocurre todo lo contrario y buscan otras alternativas terapéuticas. Durante la ejecución de estos estudios se logró la adherencia al protocolo de investigación por parte de los pacientes, con cumplimiento del tratamiento y las evaluaciones clínicas realizadas. La validez interna de los estudios fue adecuada, por cuanto estos se ejecutaron con BPC y se tomaron medidas de aseguramiento para garantizarlas: estudios aleatorizados, donde los grupos fueron homogéneos con respecto a todas las variables demográficas y de control, además de la corta duración de los ensayos que redujo las posibilidades de pérdida de datos.

Hubo ligeras diferencias entre los estudios en la definición de los criterios para evaluar la variable principal: respuesta clínica completa. Lo anterior se debió a la

experiencia que se acumuló con el producto de experimentación y a adecuación de la variable a condiciones más cercanas a la práctica médica, según las recomendaciones de los especialistas en coloproctología líderes de opinión. En este sentido se fue más exigente con el producto en los primeros estudios (THERESA-1 y -2), de carácter exploratorio, donde se definió la reducción del tamaño de la lesión hemorroidal en un 90% para considerarla como respuesta completa. Ya en los estudios confirmatorios (THERESA-3 y -4) se siguió el criterio de expertos y se consideró la respuesta completa con el 70% de reducción del tamaño de la lesión inicial, ya que este nivel de reducción era suficiente para que el paciente retornara a sus actividades habituales. En cuanto a la desaparición de los síntomas y signos en el estudio THERESA-4, se consideró que el paciente podía mantener aún algún edema que formara parte del 30% de lesión remanente, por lo que eliminó el criterio de desaparición total del edema anal. Por otra parte en este estudio se agregó el requisito de desaparición del sangrado rectal por considerarse un signo muy importante, junto con el dolor perianal.

Estas pequeñas diferencias en los criterios de evaluación de la variable principal pueden haber influenciado en que los niveles de respuesta con el supositorio de SKr 200 000 UI hayan mejorado a través de los estudios (THERESA-2 < THERESA-3 < THERESA-4), aunque siempre con superioridad sobre los grupos controles respectivos, que fueron sometidos, en cada ensayo, a los mismos criterios de evaluación. En esto también pudo influir el hecho que aumentó la experiencia de los investigadores con el uso del producto y la confianza en el mismo, al igual que la de los pacientes, ya que los estudios THERESA-3 y -4 no

podieron ser enmascarados. También hubo ligeros cambios en los esquemas de tratamiento, en el número total y frecuencia de administración de los supositorios, aunque todos fueron eficaces. En general, se logró mejor resultado con el esquema de tratamiento más prolongado, de 24 a 48 horas.

Otro factor a considerar es que hubo un cambio de sitio de producción entre los estudios THERESA-2 y -3 (para los cuales el supositorio de SKr se produjo en los laboratorios de la Dirección de Desarrollo Tecnológico del CIGB) y el THERESA-4, que se hizo después del escalado productivo definitivo, en la empresa Saokin Pharma de Viet Nam. Aunque se hayan mantenido las especificaciones del producto, es conocido que, en el caso de biológicos, un cambio en la escala y en el sitio de producción puede influir en la eficacia y seguridad del producto, por lo que las agencias reguladoras más exigentes solicitan estudios de comparabilidad entre sitios de producción<sup>142,143</sup>.

Las hipótesis de los ensayos de eficacia (estudios fase III) se cumplieron: una respuesta completa superior al 70% se obtuvo en el quinto día con el tratamiento de SKr y la ventaja sobre los grupos de control activo estudiados fue significativa, muy por encima de la diferencia esperada en el diseño de superioridad planteado. Los resultados fueron consistentes con la estrategia de desarrollo clínico del producto y con las evidencias previas del efecto encontrado.

Los supositorios de fenilefrina y de acetato de hidrocortisona, empleados en los estudios fase III como controles activos, mostraron un comportamiento similar, en cuanto a resultados de eficacia terapéutica y velocidad de respuesta (muy inferiores con respecto al grupo SKr). A pesar de ser productos de amplio uso,

establecidos en el mercado hace más de cinco décadas, no se reporta en la literatura especializada ningún estudio clínico controlado con el empleo de los mismos.

La mediana del tiempo hasta la respuesta completa se acortó en 5 – 7 días en los grupos tratados con supositorios de SKr con respecto a los grupos controles. El tiempo de respuesta más corto es un resultado interesante con un potencial impacto en la calidad de vida del paciente. Esta enfermedad afecta con frecuencia a la población activa que tiene que volver lo antes posible a sus actividades habituales<sup>1,29,105,144,145</sup>.

Otros estudios reportan mayores tiempos para la resolución del episodio hemorroidal con los tratamientos estándares de control y otros agentes. Greenspon<sup>144</sup> reportó que los pacientes que recibieron tratamiento conservador en hemorroides externas trombosadas requirieron 24 días para completar la resolución de los síntomas en comparación con los 3,9 días con tratamiento quirúrgico. Mentés<sup>105</sup> reporta un éxito de 86,2% a las dos semanas con dobesilato de calcio por vía oral en los episodios agudos de hemorroides internas. Perrotti<sup>145</sup> informa de que las hemorroides trombosadas se pueden tratar en casa y generalmente curan en el plazo de 10-14 días, con el empleo de bolsas de hielo, ablandadores de heces y analgésicos.

En la medida que se avanzó en el desarrollo clínico del supositorio de SKr, con el consiguiente incremento del tamaño muestral en los sucesivos estudios de la serie THERESA, que le imprimieron mayor potencia a los resultados, los análisis de subgrupos mostraron la eficacia del producto cubano en todas las variantes

clínicas: según la clasificación de las hemorroides y el tipo de evento agudo. Solamente no hubo ventaja estadísticamente significativa con respecto a la fenilefrina en los pacientes con hemorroides grados I y II en el estudio THERESA-3, a pesar de que la diferencia en favor del supositorio de SKr fue del 28%. El pequeño tamaño muestral en estos casos menos complicados determinó que esta diferencia no fuera estadísticamente significativa. Además, en estos pacientes con menos prolapso la fenilefrina tuvo mejor resultado que en aquellos con cuadros más complejos, grados III y IV.

En los estudios THERESA-3 y -4, fue necesario realizar trombectomía en el 10-14% de los pacientes tratados con supositorios de fenilefrina y acetato de hidrocortisona, similar a otros reportes<sup>18</sup>. Por el contrario, los grupos tratados con SKr mostraron porcentajes muy pequeños de pacientes que requirieron este proceder, observación que los investigadores notaron desde el inicio del proyecto clínico y está en correspondencia con la propuesta de mecanismo de acción de este agente trombolítico. Este es un resultado alentador, dado que la trombectomía es indicada cuando fallan las medidas conservadoras encaminadas a mejorar el principal síntoma que aqueja a los pacientes: el dolor perianal. Por otra parte, puede ser interesante debido a las posibles consecuencias médicas y financieras, para los pacientes y para el sistema de salud. Al ser la trombosis hemorroidal una complicación frecuente de la enfermedad, la posibilidad de un enfoque no quirúrgico o no invasivo sería beneficiosa para un número significativo de pacientes.

Los resultados indican que el supositorio de SKr es muy seguro y tolerable. A pesar de que no se esperaba que el empleo rectal de supositorios de SKr se asociara a las reacciones adversas conocidas para la SK administrada por la vía endovenosa, tales como fiebre, escalofríos, temblores, náuseas, vómitos, hipotensión, arritmias, hemorragias y alergia<sup>42,44,54-57</sup>, se buscó con especial énfasis la aparición de las mismas.

Los eventos adversos reportados en los cuatro estudios fueron mínimos, en su mayoría de intensidad leve, que cedieron espontáneamente y con una baja relación de causalidad con el supositorio de SKr. Los mismos estuvieron muy relacionados con los signos y síntomas clínicos presentes en un episodio hemorroidal. En el mismo sentido, no hubo complicaciones hemorrágicas en los grupos SKr. El sangrado como un síntoma de la enfermedad subyacente evolucionó adecuadamente en estos grupos. Asimismo, en los estudios exploratorios no se reportó ningún paciente en que la administración de supositorios de SKr haya alterado la hemostasia (no anomalías del fibrinógeno, tiempo de trombina ni aumento de los PDF). La forma de reportar los datos primarios en los laboratorios de los diferentes sitios clínicos fue solo cualitativa lo que limita la interpretación de este resultado.

Una de las principales preocupaciones de la terapia trombolítica con SK es su antigenicidad, independientemente de la indicación terapéutica y forma farmacéutica del producto. En los dos primeros ensayos clínicos (fases I y II), en los pacientes tratados con supositorios de SKr (200 000 UI), no se detectó aumento significativo de los títulos de anticuerpos anti-SK en relación a los niveles

obtenidos antes del tratamiento lo cual evidencia que los títulos de anticuerpos anti-SK se mantuvieron en el rango de valores basales endógenos y no tuvieron influencia clínica.

Todo lo anterior nos ha hecho inferir que es poca o despreciable acción sistémica de este agente trombolítico (SKr), con bajas probabilidades de daño a nivel de órganos y sistemas de órganos. Es favorable que el producto sea poco inmunogénico, pues podría utilizarse en reiteradas ocasiones y no existiría una respuesta que, eventualmente, anularía su efecto. Los resultados de eficacia apuntan a la posible acción local de la SK, que podría ser empleada en diseños terapéuticos más prolongados, de requerirlo los pacientes. Asimismo, el hecho de que no se detecte en la circulación sistémica garantiza el posible uso de esta molécula en otras formas farmacéuticas, en entidades de origen tromboembólico, aunque se debe profundizar en este particular, con evaluaciones en un mayor número de pacientes.

El único evento adverso con relación de causalidad definitiva que ocasionó la interrupción del tratamiento fue en un paciente tratado en el estudio THERESA-3 con supositorios de fenilefrina, el cual tuvo un episodio de taquicardia, que se espera durante la administración de un agente alfa-adrenérgico.

Varios factores pueden influir en la eficacia observada por el supositorio de SKr en el tratamiento de las hemorroides: **a)** acción anti-inflamatoria de la SK, **b)** la vía rectal y **c)** el empleo de promotores de la absorción.

En primer lugar, el efecto trombolítico en sí mismo de la SK al interactuar con el plasminógeno y formar un complejo activo con actividad proteasa, capaz de

convertir otras moléculas de plasminógeno en plasmina, con el fin de degradar los principales componentes de los coágulos sanguíneos y fibrina<sup>112-115</sup>. La producción adicional de plasmina causada por la SK degrada los coágulos no deseados<sup>146</sup>.

La activación acelerada del sistema del plasminógeno-plasmina producida por la SK, podría contrarrestar el grado de inflamación por la despolimerización de las proteínas macromoleculares de prefibrina, eliminación de coágulos de fibrina y activación de peptidasas que antagonizan las citocinas que participan en la inflamación. El resultado es una degradación de la fibrina y la inhibición de la migración de leucocitos y la infiltración, la dilución del exudado y la disminución de la permeabilidad del tejido. Lo anteriormente referido es probable que tenga efecto en la disminución del edema relacionado con la inflamación lo cual es referido desde la década de 1950 al reportarse efectos anti-inflamatorios de inyecciones intramusculares de SK para el tratamiento de edemas e infiltraciones inflamatorias<sup>147</sup>. Otros investigadores también han reportado efectos anti-inflamatorios de la SK<sup>148-151</sup>.

Otro aspecto importante es el uso de la vía rectal y las características de la formulación donde la SKr es el principio activo.

Existen elementos a tener en cuenta en la absorción en el recto: la capa de mucus, el volumen variable de líquido rectal, la membrana de células basales, las uniones estrechas y los compartimentos intracelulares pueden constituir barreras locales a la absorción de fármacos, en dependencia de factores histológicos y de la estructura molecular del fármaco administrado<sup>74</sup>.

Al mismo tiempo el estroma subyacente al revestimiento mucoso, está representado por vasos sanguíneos, nervios, tejido conjuntivo de sostén y haces musculares, cuya densidad varía según la altura y contiene, en su espesor, a los plexos hemorroidales, primero a nivel del cuello del recto en el denominado “espacio submucoso” y segundo del haz subcutáneo del esfínter externo, “espacio perianal”. La distribución de estos tejidos es irregular y en disecciones realizadas en fetos<sup>152</sup> ya se encuentran dilataciones venosas localizadas en la submucosa que se sujetan a expensas de una pared muscular, conectiva y elástica del aparato esfinteriano interno, especialmente desde la capa longitudinal cuyas expansiones se insinúan entre los lagos venosos. Las arterias y venas están muy próximas y existen comunicaciones libres y numerosas derivaciones arteriovenosas (del inglés shunts) demostrados por histología e imaginología<sup>153,154</sup>. Estos shunts así como las comunicaciones entre los plexos internos y externos hacen que el espacio submucoso en el conducto rectal sea una esponja vascular<sup>155</sup> que puede explicar el efecto de la SKr, incluso si solo se absorbe una pequeña cantidad.

La vía rectal es objeto de muchos estudios, por sus numerosas ventajas. En el transporte a través de las membranas biológicas están implicadas dos rutas: **a)** la vía paracelular o poros acuosos y **b)** la vía transcelular o lipoidal. Las sustancias lipofílicas tienden a ser transportadas a través de las células (ruta transcelular), donde están implicadas varias formas de transporte: difusión pasiva, endocitosis y transporte mediado por proteínas transportadoras. Las moléculas hidrofílicas, como los péptidos y proteínas, no logran difundir bien dentro de la membrana;

entonces se transportan por los espacios intercelulares (ruta paracelular). Sin embargo, las uniones existentes son muy estrechas y fuertes, por lo que la mayoría de las proteínas de elevado peso molecular, no logran pasar por sí solas<sup>156</sup>. Además de la barrera físico-química representada por el epitelio mucosal, existe en la mucosa la barrera enzimática (aminopeptidasas, dipeptidilpeptidasas, carboxipeptidasas y metalopeptidasas), con actividad proteolítica que implica una rápida degradación de péptidos y proteínas, por lo que se limita el transporte a través de las mucosas y su entrada a circulación sistémica<sup>157</sup>.

Se han desarrollado formulaciones rectales donde los principios activos son péptidos o proteínas de alto peso molecular con dificultad para atravesar la barrera mucosal, lo que podría estar favorecido por el uso de promotores de la absorción e inhibidores de proteasas<sup>140,141</sup>. Estos promotores de la absorción son sustancias auxiliares o adyuvantes que favorecen la deposición sistémica de un fármaco que es pobremente absorbido y mejoran la biodisponibilidad de éste. Existen varios tipos de promotores de la absorción para la liberación transmucosal de péptidos y proteínas, entre los que se encuentra el salicilato de sodio, que ejerce su acción a través de la formación de complejos de inclusión, con incremento de la estabilidad y del transporte paracelular por remoción del  $\text{Ca}^{2+}$ , con separación de las uniones estrechas<sup>140,141,157</sup>.

Existen resultados de eficacia terapéutica en humanos y en modelos animales atribuibles a la acción de la SKr y el salicilato de sodio presente en la formulación del supositorio de SKr, lo que facilita el paso de esta molécula a través de la barrera mucosal del recto por la ruta paracelular<sup>140,157,158</sup>.

De manera interesante, en estudios de farmacocinética y biodistribución de <sup>131</sup>I-Skr administrada en supositorios por vía rectal en conejos de la cepa New Zeland, se demostró cómo una proteína de gran tamaño como la SKr (más de 40 kDa) con el promotor salicilato en su formulación, se liberó y se absorbió lentamente, así como que la exposición sistémica a la SKr por esta vía era muy baja<sup>159</sup>. Estos datos preclínicos sugieren un efecto local del supositorio de SKr.

Lo anteriormente descrito, son elementos que sustentan una mejor permeabilidad y acción del fármaco sobre el sistema local linfático, lo que podría disminuir la inflamación, los exudados y el edema local, con una rápida mejoría después de aplicar el producto, aunque no estén presentes macrotrombos<sup>7</sup>.

Adicionalmente, las hemorroides se crean por la inflamación de los tejidos en los cuerpos cavernosos anales, lo que sucede fundamentalmente cuando esta zona es sometida a presión<sup>69</sup>.

La inflamación es una característica del proceso hemorroidal. Las células dendríticas de la mucosa intestinal pueden, además, promover una respuesta preferentemente de tipo Th2, de característica anti-inflamatoria, en células T activadas<sup>160-162</sup>. En el desarrollo de estas células dendríticas no-inflamatorias, participan las células epiteliales a través de la producción de ciertos factores tisulares expresados constitutivamente por el epitelio, como la linfopoyetina tímica estromal<sup>163</sup>. De esta manera pudiera también explicarse cómo el tejido inflamado desarrolla respuestas que contribuyen a la resolución del proceso y al aumento de la absorción del fármaco.

Los avances en la biología celular y molecular conducen al aumento de la percepción del valor terapéutico de numerosos péptidos y proteínas. La tecnología del ADN recombinante facilita elevados niveles de expresión y la industria biotecnológica hace posible su obtención a escala productiva para su posterior uso en seres humanos.

Contar con una formulación de SKr en supositorio con eficacia y seguridad demostrada en seres humanos resulta conveniente, pues 1) se tratan las hemorroides agudas de manera local sin la intervención de personal o equipamiento especializado y 2) el medicamento no pasa por las vías digestivas; de esta forma el estómago no es irritado y el fármaco no se pone en contacto con enzimas digestivas que puedan degradarlo.

Esta intervención da un balance beneficio / riesgo muy favorable al éxito, si se considera que el mismo es eficaz en la recuperación de los eventos agudos hemorroidales, con mejoría o resolución de las principales manifestaciones clínicas que afloran en esta afección, en poco tiempo de evolución con respecto a las terapias convencionales. El corto esquema terapéutico, suficientes para lograr una respuesta satisfactoria, y la fácil manipulación y administración del producto por el mismo paciente facilitan la generalización del resultado, con fácil accesibilidad en cualquier medio.

Además, se logró demostrar la eficacia de este producto en las variantes más complejas, difíciles de tratar con medicamentos o con terapias convencionales (hemorroides mixtas e internas, grados III y IV), donde generalmente se requiere de tratamiento quirúrgico o de procedimientos invasivos, por lo que su uso pudiera

repercutir en la disminución de los costos, riesgos y complicaciones de las mismas.

La estimación del impacto del tratamiento en términos de la Medicina Basada en la Evidencia mostró resultados muy favorables. Las reducciones relativas de riesgo de desenlace desfavorable, tanto para no-respuesta como para trombectomía fueron superiores al 80%. En el caso de la trombectomía el IC 95% toca el 100%, lo que indica que prácticamente elimina el riesgo de la necesidad de este proceder invasivo. Los valores de NNT fueron tan bajos como 2, para la no-respuesta y 10 para la trombectomía, medidas de elevado impacto. Desde luego estas estimaciones fueron hechas a partir de los datos de los ensayos clínicos. Se requiere su confirmación en la práctica médica.

## **5.CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## 5.1. CONCLUSIONES

- 1) El supositorio de estreptoquinasa recombinante resultó eficaz y seguro en el tratamiento de las hemorroides agudas, con respuesta clínica superior a un placebo y a productos comerciales de amplio uso en el mundo, lo que posibilitó la obtención en Cuba del registro sanitario del producto y se constituye en nueva alternativa terapéutica para la afección proctológica más frecuente.
- 2) El tratamiento con supositorios de estreptoquinasa recombinante posibilita la mejoría o desaparición, en un corto período de tiempo, de los principales signos y síntomas que acompañan a las hemorroides agudas y constituye un enfoque no invasivo para un número considerable de pacientes en cuanto reduce la necesidad de trombectomía, todo lo cual impacta positivamente en la calidad de vida de los sujetos afectados.
- 3) La administración intrarectal de supositorios de estreptoquinasa recombinante es segura y tolerable, lo que garantiza su futuro uso en la práctica médica habitual.

## **5.2. RECOMENDACIONES**

- 1) Generalizar el uso del supositorio de estreptoquinasa recombinante en toda la red de hospitales y servicios de urgencia y coloproctología del país.
- 2) Evaluar la efectividad del supositorio de estreptoquinasa recombinante en el tratamiento de las hemorroides agudas en la práctica médica habitual, donde se deben incluir grupos de pacientes y condiciones médicas no estudiadas. Esto permitirá, además, incrementar el volumen de información clínica de seguridad, incluida la capacidad del supositorio de SKr de inducir una respuesta anti-SK.
- 3) Profundizar en investigaciones que aclaren el mecanismo de acción del supositorio de SKr en función de la fisiopatología de las hemorroides agudas.

## **6.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## **6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Sánchez C, Chinn BT. Hemorrhoids. *Clin Colon Rectal Surg* 2011;24:5–13.
2. Altomare DF, Giannini I. Pharmacological treatment of hemorrhoids: a narrative review. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(17):2343-9.
3. Ganz RA. The Evaluation and Treatment of Hemorrhoids. A Guide for the Gastroenterologist. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(6):593-603.
4. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: From basic pathophysiology to clinical management. *World J Gastroenterol* 2012;18(17):2009-17.
5. Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, Whitehead WE. ACG Clinical Guideline: Management of Benign Anorectal Disorders. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1141–57.
6. Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology* 2013;144:211–7.
7. Henderson PK, Cash BD. Common anorectal conditions: evaluation and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2014 Oct;16(10):408-12.
8. Hardy A, Cohen CR. The acute management of haemorrhoids. *Ann R Coll Surg Engl* 2014;96(7):508-11.
9. Fox A, Tietze PH, Ramakrishnan K. Anorectal conditions: Hemorrhoids. *FP Essent* 2014;419:11-9.
10. Som SG, Kim SH. Optimal Treatment of Symptomatic Hemorrhoids. *J Korean Soc Coloproctol* 2011;27:277-81.
11. Sociedad Cubana de Coloproctología. Consenso Nacional de Hemorroides Agudas. Febrero, 2011. Disponible en URL: <http://files.sld.cu/coloproctologia/files/2011/05/consenso-nacional-de-hemorroides-agudas-2011.pdf>
12. Acheson AG, Scholefield JH. Management of haemorrhoids. *BMJ* 2008;336:380-3.

13. Riss S, Weiser FA, Schwameis K, Riss T, Mittlböck M, Steiner G, et al. The prevalence of hemorrhoids in adults. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:215–20.
14. Kaidar-Person O, Person B, Wexner SD. Hemorrhoidal disease: a comprehensive review. *J Am Coll Surg* 2007;204(1):102-17.
15. Kline RP. Operative management of internal hemorrhoids. *JAAPA* 2015; 28(2):27-31.
16. Marques CFS, Nahas SC, Nahas CSR, Sobrado Jr. CW, Habr-Gama A, Kiss DR. Early results of the treatment of internal hemorrhoid disease by infrared coagulation and elastic banding: a prospective randomized cross-over trial. *Tech Coloproctol* 2006;10:312–7.
17. Cintron J, Abacarian H. Benign anorectal: hemorrhoids. In: Wolff BG, Fleshman JW. *The ASCRS of Colon and Rectal Surgery*. New York, NY: Springer-Verlag, 2007:156–77.
18. De Miguel M, Oteiza F, Ciga MA, Ortiz H. The Surgical treatment of hemorrhoids. *Cir Esp* 2005;78(Suppl 3):15-23.
19. Herold A, Joos A, Bussen D. Operations for hemorrhoids: indications and techniques. *Chirurg* 2012;83(12):1040-8.
20. Hall JF. Modern management of hemorrhoidal disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2013 Dec;42(4):759-72.
21. Hackford AW, Lamb MN, Miller PE. Elective surgery for hemorrhoidal complaints: the decision to operate. *Semin Colon Rectal Surg* 2013;24:1-85.
22. Chan KKW. External haemorrhoidal thrombosis: evidence for current management. *Tech Coloproctol* 2013;17(1):21-5.
23. Bouchard D. One-year outcome of haemorrhoidectomy: a prospective multicentre French study. *Colorectal Dis* 2013;15(6):719-26.
24. Yeo D, Tan KY. Hemorrhoidectomy - making sense of the surgical options. *World J Gastroenterol* 2014;20(45):16976-83.
25. Seok-Gyu S, Soung-Ho K. Optimal Treatment of Symptomatic Hemorrhoids. *J Korean Soc Coloproctol* 2011;27(6):277-81.

26. Rome Jutabha, Miura-Jutabha C, and Jensen DM. Current Medical, Anoscopic, Endoscopic, and Surgical Treatments for Bleeding Internal Hemorrhoids. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2001;3(4):199-205.
27. Evans CFM, Hyder SA, Middleton SB. Modern surgical management of haemorrhoids. *Pelvip erineology* 2001;27:139-42. Disponible en: <http://www.pelvip erineology.org> (consultado el 12.09.2015).
28. Zhu J, Ding JH, Zhao K, Zhang B, Zhao Y, Tang HY, et al. Complications after procedure for prolapse and hemorrhoids for circular hemorrhoids. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2012;15(12):1252-5.
29. Hull T. Examination and Diseases of the Anorectum. In: Feldman M, Tschumy WO, Friedman LS, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th ed. Philadelphia: Sleisenger & Fordtran's, 2002:2277-93.
30. De la Garza M, Counihan TC. Complications of hemorrhoid surgery. *Semin Colon Rectal Surg* 2013;24:96-102.
31. Sneider EB, Maykel JA. Diagnosis and management of symptomatic hemorrhoids. *Surg Clin North Am* 2011;90(1):17-32.
32. Correa JM, Bahena-Aponte JA. Enfermedad hemorroidal: Avances y controversias. Artículo de revisión. *Cirujano General* 2011;33 (Supl. 1):S90-S92.
33. Pigot F. Prospective survey of secondary bleeding following anorectal surgery in a consecutive series of 1269 patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35(1):41-7.
34. Balta AZ, Ozdemir Y, Sucullu I, Filiz AI, Yucel E, Akin ML. The effect of early warm plastic bag application on postoperative pain after hemorrhoidectomy: a prospective randomized controlled trial. *Am Surg* 2015;81(2):180-4.
35. Parikh SR, Molinelli B, Dailey TH: Liver abscess after hemorrhoidectomy. Report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1994;37(2):185-9.
36. Au-Yong I, Rowsell M, Hemingway DM. Randomised controlled clinical trial of stapled haemorrhoidectomy vs conventional haemorrhoidectomy: a three and a half year follow up. *Colorect Dis* 2004 Jan 6;6(1):37-8.

37. Smyth EF, Baker RP, Wilken BJ, Hartley JE, White TJ, Monson JR. Stapled versus excision haemorrhoidectomy: long-term follow-up of a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361(9367):1437–8.
38. Gravie JF, Lehur PA, Hutten N, Papillon M, Fantoli M, Descottes B, et al. Stapled hemorrhoidopexy versus Milligan-Morgan hemorrhoidectomy: a prospective, randomized, multicenter trial with 2-year postoperative follow up. *Ann Surg* 2005;242(1):29–35.
39. Pigot F, Dao-Quang M, Castinel A, Juguet F, Bouchard D, Bockle J, et al. Low hemorrhoidopexy staple line does not improve results and increases risk for incontinence. *Tech Coloproctol* 2006;10:329–33.
40. Ravo B, Amato A, Bianco V, Boccasanta P, Bottini C, Carriero A, et al. Complications after stapled hemorrhoidectomy: can they be prevented?. *Tech Coloproctol* 2002 Sept;6(2):83–8.
41. Alonso-Coello P, Castillejo MM. Office evaluation and treatment of hemorrhoids. *J Fam Pract* 2003 May;52(5):366-74.
42. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:397-402.
43. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico (GISSI). Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction. Final report of the GISSI Study. *Lancet* 1987;2:871-4.
44. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected AMI, ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
45. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico (GISSI-2). A factorial randomised trial of Alteplase vs. Streptokinase and heparin versus no heparin among 12490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990;336:65-71.
46. The International Study Group: In-hospital mortality and clinical course of 20891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised.

- between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990;336:71-5.
47. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival). Collaborative Group. ISIS-3: A randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992;339:753-70.
  48. Sherry S, Marder VJ. Streptokinase and recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) are equally effective in treating acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1991;114:417-23.
  49. Boland A, Dundar Y, Bagust A, Haycox A, Hill R, Mujica Mota R, et al. Early thrombolysis for the treatment of acute myocardial infarction: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2003;7(15).
  50. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 2006;89:125-8.
  51. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. *Lancet* 1995;346:329-36.
  52. Hernández L, Marrero, MA. Estreptoquinasa: a propósito de un agente trombolítico. *Biotecnología Aplicada* 2005;22:182-190.
  53. Estrada MP, Hernández L, Pérez A, Rodríguez P, Serrano R, Rubiera R, et al. High level expression of streptokinase in *Escherichia coli*. *Biotechnology (NY)* 1992;10:1138-42.
  54. Toruncha A, Torres W, Mora E, León L, Padrón N, Castañeda M et al. Comparative clinical trial in patients with acute myocardial infarction using recombinant and natural streptokinase. *Biotecnología Aplicada* 1992;9:289-91.
  55. The TERIMA Group Investigators. Multicenter, randomised, comparative study of recombinant vs. natural streptokinases in acute myocardial infarct. *Thromb Haemost* 1999;82(6):1605-9.
  56. The TERIMA Group of Investigator. TERIMA-2: national extension of

- thrombolytic treatment with recombinant streptokinase in acute myocardial infarct in Cuba. *Thromb Haemost* 2000;84(6):949-54.
57. Betancourt BY, Marrero-Miragaya MA, Jimenez-Lopez G, Valenzuela-Silva C, Garcia-Iglesias E, Hernandez-Bernal F, et al. Pharmacovigilance program to monitor adverse reactions of recombinant streptokinase in acute myocardial infarction. *BMC Clin Pharmacol* 2005 Nov 2;5(1):5.
  58. Cáceres FM, Pérez H, Morlans K, Sainz BA, Valiente J, Marrero MA, et al. Thrombolytic treatment in prosthetic heart valve thrombosis. Experience in the Institute of Cardiology of Cuba. *Mapfre Medicina* 2005;16:81-5.
  59. Cáceres FM, Pérez H, Morlans K, Facundo H, Santos J, Valiente J, et al. Thrombolysis as first choice therapy in prosthetic heart valve thrombosis. A study of 68 patients. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:185–90.
  60. Cáceres FM, Pérez H, Santos J, Morlans K, Marrero MA. Thrombolytic treatment as first option in recurrent tricuspid prosthetic valve thrombosis and Ebstein's anomaly. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2005;8(2):332-4.
  61. Llerena LD. Recombinant streptokinase: evidences from clinical use. Letter to the Editor. *European Heart Journal Advance Access* published May 19, 2005.
  62. Aguilera A, Muñoz L, Bermúdez Y, Arias D, Martínez Y, García G, et al. Validation of a Chromogenic Substrate Method for Biological Activity Quantification of Streptokinase. *BioProcess J* 2014;13(3):49-59.
  63. Aguilera A, Bermudez Y, Martínez E, Marrero MA, Muñoz L, Páez R, et al. Formulation development of a recombinant Streptokinase suppository for hemorrhoids treatment. *Bioteconología Aplicada* 2013;30:182-6.
  64. CECMED (Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos) / MINSAP, Cuba. Registro Sanitario de factor de Proctokinasa<sup>®</sup> (Supositorio de estreptoquinasa recombinante). No. B-12-129-B01, 2012. Disponible en URL:<http://www.cecmecmed.cu/Pages/RegSan.htm>
  65. LaCreere FB, Moss AJ. *Advance Data, Prevalence of Major Digestive Disorders and Bowel Symptoms*, Division of Health Interview Statistics, Everhart J, Roth HP, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 1989.

66. Estalella L, Lopez-Negre JL, Parés D. Hemorrhoidal disease. *Med Clin (Barc)* 2013;140(1):38–41.
67. Hervás A, Forcén T. Hemorroides. *Guías Clínicas* 2013;2(47):1-4.
68. Martinessi VM. Patología hemorroidal. Enfoque terapéutico integral: lugar de la cirugía ambulatoria. Trabajo de tesis; Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas, Argentina, 2006.
69. Jacobs D. Hemorrhoids. *N Engl J Med* 2014;371:944-51.
70. Abramowitz L, Benabderrhamane D, Philip J. Haemorrhoidal disease in pregnancy. *Presse Med* 2011;40:955-9.
71. Zielinski R, Searing K, Deibel M. Gastrointestinal distress in pregnancy: prevalence, assessment, and treatment of 5 common minor discomforts. *J Perinat Neonatal Nurs* 2015;29(1):23-31.
72. Hernández-Bernal F, Valenzuela-Silva CM, Catasús-Álvarez KM, Lazo-Diago OC, Hernández-Rodríguez R, Bermúdez-Badell CH, et al. Caracterización epidemiológica de la enfermedad hemorroidal aguda en hospitales seleccionados. Cuba, Noviembre 2011 – Enero 2012. *Rev Cub Hig Epidemiol* 2014;52(1) enero – abril.
73. Padrón-Mercado J. Enfermedad Hemorroidal: mitos y realidades. *Reis J Coloproctología*; 2010:145-50.
74. Gupta PJ. Suppositories in anal disorders: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007;11:165-70.
75. Consenso Latinoamericano de Hemorroides. XXI Congreso Latinoamericano de Coloproctología. 2009. Guayaquil, Ecuador.
76. Jensen DM, Jutabha R, Kovacs TOG, et al. Prospective effectiveness study of an urgent endoscopic approach to the diagnosis and treatment of patients hospitalised with recurrent hematochezia. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:AB137:131.
77. Kayhan B, Ozer D, Akdogan M, Ozaslan E, Yuksel O. Can 5-aminosalicylic acid suppository decrease the pain after rectal band ligation?. *World J Gastroenterol* 2008;14(22):3523-5.

78. Alonso-Coello P, Mills E, Heels-Ansdell D, López-Yarto M, Zhou Q, Johanson JF, et al. Fiber for the treatment of hemorrhoids complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101(1):181–8.
79. Altomare DF, Giuratrabocchetta S. Conservative and surgical treatment of haemorrhoids. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:513-21.
80. Rivadeneira DE, Steele SR, Ternent C, Chalasani S, Buie WD, Rafferty JL. Practice parameters for the management of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum* 2011;54:1059-64.
81. Alonso-Coello P, Guyatt G, Heels-Ansdell D. Laxatives for the treatment of hemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD004649.
82. Mounsey AL, Halladay J, Sadiq TS. Hemorrhoids. *Am Fam Physician*. 2011; 84:204–10.
83. Schubert MC, Sridhar S, Schade RR, Wexner SD. What every gastroenterologist needs to know about common anorectal disorders. *World J Gastroenterol* 2010;15:3201-9.
84. Mirzaei R, Mahjoubi B, Kadivar M, Azizi R, Zahedi-Shoolami L. Anal sphincter injuries during hemorrhoidectomy: a multi center study. *Acta Med Iran* 2012; 50(9):632-4.
85. MacRae HM, McLeod RS. Comparison of hemorrhoidal treatment modalities. A metaanalysis. *Dis Colon Rectum* 1995;38:687-94.
86. El Nakeeb AM, Fikry AA, Omar WH, Fouda EM, El Metwally TA, Ghazy HE, et al. Rubber band ligation for 750 cases of symptomatic hemorrhoids out of 2200 cases. *World J Gastroenterol* 2008; 14(42):6525-30.
87. Albert M, Atallah S, Larach S. Minimally invasive hemorrhoidectomy: results of Doppler-guided hemorrhoidal arterial ligation with rectoanal repair in 175 patients. *Dis Colon Rectum* 2011;53(4):552.
88. Avital S, Inbar R, Karin E, Greenberg R. Five-year followup of Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation. *Tech Coloproctol* 2012;16:61-5.
89. Infantino A, Altomare DF, Bottini C, Bonanno M, Mancini S; THD group of the SICCR (Italian Society of Colorectal Surgery), et al. Prospective randomized

- multicentre study comparing stapler haemorrhoidopexy with Doppler-guided transanal haemorrhoid dearterialization for third-degree haemorrhoids. *Colorectal Dis* 2012;14(2):205–11.
90. Yilmaz I, Sücüllü I, Karakaş DÖ, Özdemir Y, Yücel E, Akin ML. Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation: experience with 2 years follow-up. *Am Surg* 2012; 78(3):344–8.
91. Giordano P, Nastro P, Davies A, Gravante G. Prospective evaluation of stapled haemorrhoidopexy versus transanal haemorrhoidal dearterialisation for stage II and III haemorrhoids: three-year outcomes. *Tech Coloproctol* 2011;15:67-73.
92. Avital S, Itah R, SKornick Y, Greenberg R. Outcome of stapled hemorrhoidopexy versus doppler-guided hemorrhoidal artery ligation for grade III hemorrhoids. *Tech Coloproctol* 2011;15:267-71.
93. Singer M. Hemorrhoids. In: Beck DE, Robert PL, Saclarides TJ, et al., eds. *The ASCRS textbook of colon and rectal surgery*. 2nd ed. New York: Springer, 2011:175-202.
94. Milone M, Maietta P, Leongito M, Pesce G, Salvatore G, Milone F. Ferguson hemorrhoidectomy: is still the gold standard treatment?. *Updates Surg* 2012; 64:191-4.
95. Ba-bai-ke-re MM, Huang HG, Re WN. How we can improve patients' comfort after Milligan-Morgan open haemorrhoidectomy. *World J Gastroenterol* 2011;17:1448-56.
96. Schlumpf R, Buchmann P. A new concept in the suppositories therapy of proctological diseases—aluminum hydroxychloride foam suppositories. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1988;77:1066-8.
97. Ramirez P, Sendagorta E, Floristan U. Allergic contact dermatitis from anti hemorrhoidal ointments: concomitant sensitization to both amide and ester local anesthetics. *Dermatitis* 2011;21:176-7.
98. Abramowitz L, Godeberge P, Staumont G, Soudan D. *Recommandations pour la Pratique Clinique sur le traitement des hémorroïdes*. Société Nationale Française de Colo-Proctologie (SNFCP). Disponible en: <http://www.med.univ->

- rennes1.fr/uv/snfcp (consultado el 12.09.2014)
99. Perrotti P, Dominici P, Grossi E, Cerutti R, Antropoli C. Topical nifedipine with lidocaine ointment versus active control for pain after hemorrhoidectomy: results of a multicentre, prospective, randomized, double-blind study. *Can J Surg* 2010; 53:17–24.
  100. Cases MJ, Morales G, Campillo A, Pellicer E, Carrillo A, Aguayo JL. Uso y abuso del término hemorroides: importancia de la exploración anal. *Aten Primaria* 2011;42:445.
  101. Granados J, Chávez C, López A, Rodríguez M, Yamamoto K. Eficacia de Fabroven en el tratamiento de la enfermedad hemorroidal aguda. *Rev Mex Angiol* 2005;33(2):62-6.
  102. Godeberge P. Daflon 500 mg in the treatment of hemorrhoidal disease: a demonstrated efficacy in comparison with placebo. *Angiology* 1994;45:574-8.
  103. Cospite M. Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500 mg in the treatment of acute hemorrhoids. *Angiology* 1994;45:566-73.
  104. Misra MC, Parshad R. Randomized clinical trial of micronized flavonoids in the early control of bleeding from acute internal haemorrhoids. *Br J Surg* 2000; 87:868-72.
  105. Montes BB, Görgül A, Tatlıcioğlu E, Ayoğlu F, Unal S. Efficacy of calcium dobesilate in treating acute attacks of hemorrhoidal disease. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1489-95.
  106. Ibañez L, Ballarin E, Vidal X, Laporte JR. Agranulocytosis associated with calcium dobesilate clinical course and risk estimation with the case-control and the case-population approaches. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:763-7.
  107. Ho YH, Tan M, Seow-Choen F. Micronized purified flavonoidic fraction compared favorably with rubber band ligation and fiber alone in the management of bleeding hemorrhoids: randomized controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2000;43:66-9.

108. Bermudez L, Prieto A, Izquierdo A, Peñaloza O, Dolfow, et al. Dobesilato de Calcio (Doxium®) en el tratamiento de las crisis hemorroidales Arch Venez Farm Terap 2000;19(1):49-52
109. Debien P, Denis J. Treatment of functional symptoms in acute hemorrhoidal crisis: Multicentric, randomized trial with hemisynthetic diosmin versus combined ginkgo biloba extract, heptaminol and troxerutin. Med Chir Dig 1996;25:259-64.
110. Perera N, Liolitsa D, Iype S. Phlebotonics for haemorrhoids. Cochrane Database Syst Rev 2012;8:CD004322.
111. Di Pierro F, Spinelli G, Monsu G, Alvisi G, Bacci G, Baiocchi C, et al. Clinical effectiveness of a highly standardized and bioavailable mixture of flavonoids and triterpenes in the management of acute hemorrhoidal crisis. Acta Biomed 2011;82:35–40.
112. Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. Annu Rev Med 1996;47:315-31.
113. Castellino FJ. Recent advances in the chemistry of the fibrinolytic system. Chem Rev 1981;81:431-46.
114. Castellino FJ. Biochemistry of human plasminogen. Semin Thromb Hemost 1984;10:18-23.
115. Francis CW, Marder VJ. Fibrinolytic therapy for venous thrombosis. Prog Cardiovasc Dis 1991;34(3):193-204.
116. Bajaj AP, Castellino FJ. Activation of human plasminogen by equimolar levels of streptokinase. J Biol Chem 1977;252:492-8
117. Collen D, Bounameaux H, De Cook F, Lijnen HR, Verstraete M. Analysis of coagulation and fibrinolysis during intravenous infusion of recombinant human tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction. Circulation 1986;73:511-7.
118. Walker JE, Ogstron D. The inhibition of tissue activator and urokinase by human plasma. Thromb Haemost 1982;47:265.

119. Levin EG. Latent tissue plasminogen activator produced by human endothelial cells in culture: evidence for an enzyme inhibitor complex. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 1983;80:6804-8.
120. Kohnert U, Rudolph R, Verheijen JH, et al. Biochemical properties of the kringle 2 and protease domains are maintained in the refolded t-PA deletion variant BM 06.022. *Protein Eng* 1992;66:569-74.
121. GUSTO III Investigators. A comparison of Reteplase with Alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;337(16):1118-23.
122. Modi NB, Fox NL, Clow F-W, et al Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase: results from a phase II study in patients with acute myocardial infarction. *J Clin Pharmacol* 2000;40:508-15.
123. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999 Aug. 28;354(9180):716-22.
124. Malke H, Ferretti JJ. Streptokinase: cloning, expression and excretion by *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1984;81:3557-61.
125. Brockway WJ, Castellino FJ. A characterization of native streptokinase and altered streptokinase isolated from a human plasminogen activator complex. *Biochemistry* 1974;13:2063-70.
126. Huang TT, Malke H, Ferretti JJ. Heterogeneity of the streptokinase gene in group A Streptococci. *Infect Immun* 1989;57:502-6.
127. Malke H. Polymorphism of the streptokinase gene-implications for the pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis. *Zentralbl Bakteriol* 1993; 278:246-57.
128. Chibber BAK, Castellino FJ. Regulation of the streptokinase-mediated activation of human plasminogen by fibrinogen and chloride ions. *J Biol Chem* 1986;261:5289-95.
129. Marder VJ, Sherry S. Thombolytic therapy. Current status. *N Engl J Med* 1988; 318:1512-20,1585-95.

130. Mainet D, del Rosario M, Toruncha A, Prats P, Valenzuela C, López-Saura P. Similar, more than 6-months persisted, antibody and neutralizing activity responses in patients with acute myocardial infarction treated with recombinant or natural streptokinase. *Fibrinolysis & Proteolysis* 1998;12:301-9.
131. Malke H, Roe B, Ferretti J. Nucleotide sequence of the streptokinase gene from *Streptococcus equisimilis* H46A. *Gene* 1985;34:357-62.
132. Gase K, Ellinger T, Malke H. Complex transcriptional control of the streptokinase gene of *Streptococcus equisimilis* H46A. *Mol Gen Genet* 1995; 247:749-58.
133. Grafe S, Ellinger T, Malke H. Structural dissection and functional analysis of the complex promoter of the streptokinase gene from *Streptococcus equisimilis* H46A. *Med Microbiol Immun* 1996;185:11-7.
134. Wong SL, Ye RQ, Nathoo S. Engineering and production of streptokinase in *Bacillus subtilis* expresion-secretion system. *Appl Environ Microbiol* 1994; 60:517-23.
135. Estrada MP, Felipe AP, Chaple RR, Serrano R, Hernández L, Rodríguez P, et al., inventors; Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Cuba, assignee. Method for the isolation of a gene which codes for streptokinase, nucleotide sequence obtained recombinant DNA and transformed microorganisms. US patent 5,296,366. 1994.
136. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c869.
137. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of Clinical Trials*. 4th ed. Springer Science & Business Media, 2010.
138. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03, June 14, 2010. Available in <http://ctep.cancer.gov> (consultado el 23.04.2015).

139. Naranjo CA, Shear NH, Busto U. Adverse drug reactions. In: Kalant H and Roschlau WHE. Principles of medical pharmacology. 6th ed. New York: Oxford University Press, 1998:791-800.
140. Ratnaparkhi MP, Chaudharu SP, Pandya VA. Peptides and proteins in pharmaceuticals. *Int J Curr Pharm Res* 2011;3(2):1-9.
141. Goto T, Morishita M, Nishimura K, Nakanishi M, Kato A, Ehara J, et al. Novel mucosal insulin delivery systems based on fusogenic liposomes. *Pharm Res* 2006;23:384-91.
142. Chirino AJ, Mire-Sluis A. Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes. *Nature Biotechnology* 2004; 22(11):1383-91.
143. European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process. Non-clinical and clinical issues. 2007; doc. Ref. Emea/chmp/bmwp/101695/2006.
144. Greenspon J, Williams SB, Young HA, Orkin BA. Thrombosed external hemorrhoids: outcome after conservative or surgical management. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1493-8.
145. Perrotti P, Antropoli C, Molino D, De Stefano G, Antropoli M. Conservative treatment of acute thrombosed external hemorrhoids with topical nifedipine. *Dis Colon Rectum* 2001;44:405-9.
146. Longmore M, Baldwin A, Wilkinson I, Wallin E. *Oxford Handbook of Clinical Medicine*. 9th ed. New York: Oxford University Press, 2014.
147. Rykowski H. Treatment of edemas and inflammatory infiltrations by intramuscular injections of streptokinase and streptodornase. *Pol Tyg Lek (Wars)* 1955 Nov 7;10(45):1457-60.
148. Golden SS, Dankiff MH, Korchek DL. A clinical appraisal of the anti-inflammatory effect of streptokinase. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1958 Nov; 11(11):1244-50.

149. Norman PS, Kadull PJ. The anti-inflammatory effect of buccal streptokinase-streptodornase; a controlled double-blind study. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1959 Aug;105(2):61-6.
150. Innerfield I. Buccally administered streptokinase. *N England J Med*, 1958.
151. Ster ER. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. Edición 41, 1995;776-7, 1589-1789.
152. Moore KL, Persaud TVN. *Embriología clínica*. In: Mc Graw Hill. *Embriología Clínica*. 4th ed. México: Interamericana; 1988:261-70, 436-7.
153. Loder PB, Kamm MA, Nicholls RI. Haemorrhoids: pathology, pathophysiology and etiology. *Br J Surg* 1994;81:946-54.
154. Milligan ETC, Morgan CN. Surgical anatomy of the anal canal. *Lancet* 1934; 228:1146-56.
155. Foster ME, Lancaster JF, Leaper DJ. Functional aspects of ano-rectal vascularity. *Acta Anat* 1985;123:30-3.
156. Paliwal S, Menon GK, Mitragotri S. Low-Frequency Sonophoresis: Ultrastructural Basis for Stratum Corneum Permeability Assessed Using Quantum Dots. *J Invest Dermatol* 2006;126:1095–1101.
157. Lakshmi J, Deepthi B, Rama N. Rectal drug delivery: A promising route for enhancing drug absorption. *Asian J Res Pharm Sci* 2012;2(4):143-9.
158. Aryn P, Sayani Y, Chien W. Systemic Delivery of Peptides and Proteins Across Absorptive Mucosae. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems* 1996;13(1&2):85-184.
159. Departamento de Desarrollo, Centro de Isótopos (CENTIS), La Habana. Estudio de biodistribución y farmacocinética de la Estreptoquinasa recombinante en supositorio administrado por vía rectal en conejos Nueva Zelanda. Informe de estudio aplicado a investigación no clínica. 2011.
160. Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014 Jan 7;20(1):6-21.

161. Handa T, Kanai T, Sato T, Mikami Y, Sujino T, Hayashi A, et al. Dendritic cells administered intrarectally penetrate the intestinal barrier to break intestinal tolerance via Th2-mediated colitis in mice. *Immunol Lett* 2013 Feb;150(1-2):123-9.
162. Chatterjee D, Chaudhuri K. *Vibrio cholerae* O395 outer membrane vesicles modulate intestinal epithelial cells in a NOD1 protein-dependent manner and induce dendritic cell-mediated Th2/Th17 cell responses. *J Biol Chem* 2013 Feb 8;288(6):4299-309.
163. Sziksz E, Molnár K, Lippai R, Pap D, Onody A, Veres-Székely A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  and thymic stromal lymphopietin are involved in the pathophysiology of childhood coeliac disease. *Virchows Arch* 2014 Oct;465(4):385-93.

## **7. BIBLIOGRAFÍA DEL AUTOR**

## 7. BIBLIOGRAFÍA DEL AUTOR

### Publicaciones relacionadas con el tema de tesis:

1. **Hernández-Bernal F**, Castellanos-Sierra G, Valenzuela-Silva CM, Catasús-Álvarez KM, Martínez-Serrano O, Lazo-Diago OC, et al. Recombinant Streptokinase versus Hydrocortisone Suppositories in Acute Hemorrhoids. Randomized, Controlled Trial (THERESA-4). *World J Gastroenterol* 2015 June 21; 21(23):7305-12.
2. **Hernández-Bernal F**, Castellanos-Sierra G, Valenzuela-Silva CM, Catasús-Álvarez KM, Valle-Cabrera R, López-Saura PA, et al. Recombinant streptokinase vs phenylephrine-based suppositories in acute hemorrhoids, randomized, controlled trial (THERESA-3). *World J Gastroenterol* 2014; 20(6):1594-601.
3. **Hernández-Bernal F**, Valenzuela-Silva CM, Catasús-Álvarez KM, Lazo-Diago OC, Hernández-Rodríguez R, Bermúdez-Badell CH, et al. Caracterización epidemiológica de la enfermedad hemorroidal aguda en hospitales seleccionados. Cuba, Noviembre 2011 – Enero 2012. *Rev Cub Hig Epidemiol* 2014; 52(1) enero – abril.
4. **Hernández-Bernal F**, Castellanos G, Valenzuela CM, Catasús KM, Martínez O, Lazo OC, et al. Efficacy and Safety of Recombinant Streptokinase versus Hydrocortisone Acetate Suppositories in the Treatment of Hemorrhoidal Disease. Randomized, Controlled Trial (THERESA-4 Study). *J Pharm Pharmacogn Res* 2(Suppl. 1): S11, 2014. (*Reporte corto*).
5. **Hernández-Bernal F**, Valenzuela-Silva CM, Quintero-Tabío L, Castellanos-Sierra G, Aguilera-Barreto A, López-Saura PA, et al. Recombinant streptokinase suppositories in the treatment of acute haemorrhoidal disease. Multicentre randomized double-blind placebo-controlled Trial (THERESA-2). *Colorectal Disease* 2013; 15(11):1423-8.

6. **Hernández-Bernal F**, Castellanos G, Valenzuela CM, Causa JR, Catasús KM, López-Saura PA, et al. Treatment of the Acute Hemorrhoids with Suppositories of Recombinant Streptokinase (Theresa-3 study). *Revista Cubana de Farmacia* 2011; 45 (Suppl 2):P-EC-05. (Reporte corto).
7. **Hernández-Bernal F**, Valenzuela CM, Quintero L, López M, Aguilera A, Páez R, et al. Efficacy and Safety of Streptokinase Suppositories in the Thrombosis and Hemorrhoidal fluxion. *Revista Cubana de Farmacia* 2011; 45 (Suppl 2):P-EC-04. (Reporte corto).
8. Quintero L\*, **Hernández-Bernal F\***, Marrero MA\*, Valenzuela CM, López M, Barcelona S, et al. Initial evidence of safety and clinical effect of recombinant streptokinase suppository in acute hemorrhoidal disease. Open, proof-of-concept, pilot trial. *Biotecnología Aplicada* 2010;27(4):277-80. **\*Igual contribución**
9. **Hernández-Bernal F**, Valenzuela CM, López-Saura PA, on behalf of the THERESA-2 Group. Recombinant streptokinase suppositories in the trombosis and hemorrhoidal fluxion. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2010; 37(suppl 1):101. (Reporte corto)

**Presentaciones en eventos científicos relacionadas con el tema de tesis:**

1. “Supositorio de estreptoquinasa recombinante en el tratamiento de las hemorroides agudas”. 2<sup>da</sup> Jornada Territorial de Ensayos Clínicos. Santa Clara, Villa Clara, Junio 2014. Conferencia (autor).
2. “Eficacia y seguridad de los supositorios basados en acetato de hidrocortisona versus Estreptoquinasa recombinante en el tratamiento de la enfermedad hemorroidal. Ensayo clínico controlado, aleatorizado (Estudio THERESA-4)”. XX Congreso Latinoamericano de Farmacología y Terapéutica LATINFARMA 2013. V Congreso Iberoamericano de Farmacología. Palacio de las Convenciones, La Habana, Octubre 21–25, 2013. Conferencia (autor).
3. “Supositorios de estreptoquinasa recombinante para el tratamiento de las hemorroides agudas. Demostración de la eficacia y seguridad en ensayos clínicos controlados y aleatorizados”. XXIII Congreso Latinoamericano de

- Coloproctología. San Salvador, El Salvador, Julio 8-11, 2013. Conferencia (autor).
4. "Eficacia de la Proctokinasa en el tratamiento de las hemorroides agudas". Congreso AMECA. Hotel Nacional, La Habana, Mayo 2, 2012. Conferencia (autor).
  5. "Supositorios de Estreptoquinasa recombinante y de Anusol-HC<sup>®</sup> en el tratamiento de la fluxión y la trombosis hemorroidal". Taller Nacional de presentación de resultados del Estudio THERESA-4. Hotel Palco / Palacio de las Convenciones. La Habana, 23 de Abril, 2012. Conferencia (autor).
  6. "Treatment of the thrombosis and hemorrhoidal crisis with suppositories of recombinant streptokinase. Theresa-3 study". Congreso Internacional Biotecnología Habana 2012, Palacio de las Convenciones. La Habana, Marzo 2012. Poster (autor).
  7. "Recombinant streptokinase vs phenylephrine-based suppositories in acute hemorrhoids (THERESA-3 Study)". V Taller Internacional de Diseño y Conducción de Ensayos Clínicos. Palacio de Convenciones, La Habana, 5-9 de Diciembre, 2011. Conferencia (autor)
  8. "Administración de supositorios de estreptoquinasa recombinante en pacientes con enfermedad hemorroidal aguda (Estudio THERESA-2)". V Taller Internacional de Diseño y Conducción de Ensayos Clínicos. Palacio de Convenciones, La Habana, 5-9 de Diciembre, 2011. Poster (autor).
  9. "Treatment of the acute hemorrhoid with suppositories of recombinant streptokinase". 4<sup>rd</sup> International Congress of Pharmacology and Therapeutics. Hotel Meliá Habana, La Habana, 13–16 de Diciembre, 2010. Conferencia (autor).
  10. "Efficacy and safety of recombinant streptokinase suppositories in the acute hemorrhoidal disease (Theresa-2 study)". 4<sup>rd</sup> International Congress of Pharmacology and Therapeutics. Hotel Meliá Habana, La Habana, 13–16 de Diciembre, 2010. Poster (autor).

11. "Efficacy and safety of recombinant streptokinase suppositories in the trombosis and hemorrhoidal fluxion". XXI International Congress on Thrombosis. Milán, Italia, 6-9 de Julio, 2010. Conferencia (autor).
12. "Tratamiento de la crisis hemorroidal con supositorios de Estreptoquinasa recombinante. Estudio THERESA-3". Taller Nacional de presentación de resultados clínicos del estudio THERESA-2. CIGB, Mayo 6, 2010. Conferencia (autor).
13. "Efficacy and safety of the suppository of recombinant streptokinase hemorrhoidal crisis. Theresa-2 study". Congreso Internacional Biotecnología Habana 2009. Palacio de las Convenciones, La Habana, Noviembre 2009. Poster (autor).
14. "Eficacia y seguridad del supositorio de SK recombinante en la crisis hemorroidal. Resultados del estudio THERESA-2" 1<sup>ra</sup> Jornada Territorial de Ensayos Clínicos. Centro de Convenciones Bolívar, Santa Clara, Villa Clara, 29-30 de octubre de 2009. Conferencia (autor).
15. "Eficacia y seguridad del supositorio de SK en la Enfermedad Hemorroidal Aguda". Taller Nacional de discusión de los resultados del estudio THERESA-2. CIGB, Julio 2008. Conferencia (autor).

**Tesis de maestría y de terminación de residencia médica, tutoradas por el autor del trabajo, relacionadas con el tema de tesis:**

1. Tesis de Maestría en Tendencias de la Biotecnología Contemporánea – Mención Ensayos Clínicos (CIGB): "Eficacia y Seguridad de la Proctokinasa y el Anusol-HC en el tratamiento de la fluxión y la trombosis hemorroidal" (2010 - 2012). Dra. Cimara H. Bermúdez Badell – CIGB.
2. Tesis de Terminación de Residencia en Higiene y Epidemiología (INHEM / MINSAP): "Caracterización epidemiológica de la enfermedad hemorroidal aguda en hospitales seleccionados. Cuba, 2011 – 2012". Dr. Omar Savón Pérez.
3. Tesis de Maestría en Salud Pública (Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba): "Tratamiento de la crisis hemorroidal con supositorios de

estreptoquinasa recombinante. Estudio THERESA-3” (2008-2010). Lic. Karem M. Catasús Álvarez – Hospital “Juan B. Zayas”, Santiago de Cuba.

4. Tesis de Maestría en Tendencias de la Biotecnología Contemporánea – Mención Ensayos Clínicos (CIGB): “Eficacia y seguridad del supositorio de Estreptoquinasa recombinante en la crisis hemorroidal” (2008 – 2010). Lic. Yurisbel Peláez Dopico – CIGB.

**Premios relacionados con el tema de tesis:**

- ✓ **Premio Nacional de la Academia de Ciencias de Cuba – 2014** (“Proctokinasa, nuevo medicamento para el tratamiento de las hemorroides agudas”).
- ✓ **Premio RELEVANTE en el I Fórum de BioCubaFarma – 2014** (“Supositorios de estreptoquinasa recombinante para el tratamiento de las hemorroides agudas. Demostración de la eficacia y seguridad en ensayos clínicos. Cuba, 2006 – 2012”).
- ✓ **Premio Latinoamericano "Daher Cutait" – 2013**, al mejor trabajo de investigación presentado en el XXIII Congreso Latinoamericano de Coloproctología, San Salvador, El Salvador 2013 (“Supositorios de estreptoquinasa recombinante para el tratamiento de las hemorroides agudas”).
- ✓ **Premio RELEVANTE en el Fórum Provincial de Ciencia y Técnica, La Habana, 2013** (“Supositorios de estreptoquinasa recombinante para el tratamiento de las hemorroides agudas. Demostración de la eficacia y seguridad en ensayos clínicos. Cuba, 2006 – 2012”).
- ✓ **Premio Anual de la Salud 2012 (Instancia Nacional) – Categoría: Innovación Tecnológica** (“Desarrollo de una formulación en forma de supositorio que contiene estreptoquinasa recombinante para el tratamiento de la crisis hemorroidal”).
- ✓ **Premio "Dr. José Cremata" – Congreso Biotecnología Habana 2012** (“Treatment of the thrombosis and hemorrhoidal crisis with suppositories of recombinant streptokinase. Theresa-3 study”).

**Otras publicaciones del autor:**

1. Gavilondo JV, **Hernández-Bernal F**, Ayala Ávila M, de la Torre AV, de la Torre J, Morera Y, et al. Specific active immunotherapy with a VEGF vaccine in patients with advanced solid tumors. Results of the CENTAURO antigen dose escalation phase I clinical trial. *Vaccine* 2014;32:2241-50.
2. Selman-Housein K-H, **Hernández Bernal F**, Abreu AA, Valenzuela CM, Berlanga J, López-Saura PA. Clinical safety of Growth Hormone-Releasing Peptide 6 (GHRP-6) in healthy volunteers. *Invest Medicoquir* 2014 (enero-junio); 6(1):81-91.
3. Cabrales A, Gil J, Fernández E, Valenzuela C, **Hernández-Bernal F**, García I, et al. Pharmacokinetic study of Growth Hormone-Releasing Peptide 6 (GHRP-6) in nine male healthy volunteers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2013;48:40–6.
4. Selman-Housein KH, Tárano G, Morales I, Alfonso-Sabatier C, **Hernández-Bernal F**. Giant Tumor in a patient with Melanoma: Case Report. *Rev Cub Med* 2012;51(2) Abril-Junio. ISSN 0034-7523.
5. **Hernández-Bernal F**, Aguilar-Betancourt A, Aljovin V, Arias G, Valenzuela C, Pérez K, et al. Comparison of four recombinant hepatitis B vaccines applied on an accelerated schedule in healthy adults. *Human Vaccines* 2011;7(10):1026-36.
6. González N, **Hernández-Bernal F**, González T, Lugo J, Lence JJ, Pascual MA, López-Saura P. Epidermal growth factor in the treatment of radiogenic proctitis. *Biotechnología Aplicada* 2009; 26(1):49-52. ISSN 1027-2852.
7. Álvarez M, **Hernández-Bernal F**, Castillo N, Hernández Y, Sibila ME, Castro CR y cols. Algunos factores de riesgo en la adolescencia: hallazgos en un área de salud. *Rev Cub Hig Epidemiol* 2008;46(3). ISSN 1561-3003.
8. Selman-Housein E, Fernández A, **Hernández-Bernal F**, Baly M, González J, García-Gort MA, et al (2008). *Cómo vivir 120 años*. (Editorial Científico – Técnica). Instituto Cubano del Libro. ISBN 978-959-05-0532-4.

9. **Hernández-Bernal F**, Álvarez-Toste M, Selman-Housein KH, Fariñas AT. Análisis crítico de un control de foco VIH/SIDA en un municipio de la capital cubana. *Rev Cub Hig Epidemiol* 2008;46(1). ISSN 1561-3003.
10. Álvarez-Toste M, **Hernández-Bernal F**, Romero-Placeres M, Piñón-Games A. Análisis crítico de un control de foco de tuberculosis en un municipio de la capital cubana. *Rev Cub Hig Epidemiol* 2007;45(3):1-8.
11. Cinza Z, Aguilar A, Muzio V, Figueroa N, Valenzuela C, **Hernández-Bernal F**, et al. Immunogenicity and Safety Assessment of the Cuban Recombinant Hepatitis B Vaccine in Healthy Adults. *Biologicals* 2007;35(2):115-22.
12. Betancourt BY, Marrero MA, Jiménez G, Valenzuela-Silva C, García E, **Hernández-Bernal F**, et al. Pharmacovigilance program to monitor adverse reactions of recombinant streptokinase in acute myocardial infarction. *BMC Clin Pharmacol* 2005;5(1):5.
13. **Hernández-Bernal F**, García-García I, González-Delgado CA, Valenzuela-Silva C, Soto-Hernández R, Ducongé J, et al. Bioequivalence of Two Recombinant Granulocyte Colony-Stimulating Factor Formulations in Healthy Male Volunteers. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* 2005;26:151-9.
14. García I, González CA, Valenzuela C, **Hernández-Bernal F**, Ferrero J, Soto R, et al. Bioequivalence of Two Recombinant Interferon alpha-2b Liquid Formulations in Healthy Male Volunteers. *Drugs R D* 2004;5(5):271-80.
15. Latini R, Staszewsky L, Maggioni AP, Marino P, **Hernández-Bernal F**, Tognoni G, et al. Beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and nitrate association on left ventricular remodeling in patients with large acute myocardial infarction: The Delapril Remodeling after Acute Myocardial Infarction (DRAM) trial. *Am Heart J* 2003;146(1):133-40.
16. **Prone-Supine Study Group**. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345(8):568-73.
17. **The TERIMA Group Investigators**. TERIMA-2: National extension of thrombolytic treatment with recombinant streptokinase in acute myocardial infarct in Cuba. *Thrombosis & Haemostasis* 2000;84:949-54.

18. Palomino A, **Hernández-Bernal F**, Haedo W, Franco S, Más-Páez LA, Fernández JA, et al. Multicenter, Randomised, Double Blind Clinical Trial Examining the Effect of Oral Human Recombinant Epidermal Growth Factor on the Healing of Duodenal Ulcers. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2000; 35(10):1016-22.
19. Gómez-Napier L, **Hernández-Bernal F**, Berlanga J, Ortega M, Quintana M, Carreras I, et al. Diseño y Aplicación de un Sistema de Calidad para los Estudios Preclínicos. *Biotecnología Aplicada* 2000;17(1):23-9.
20. **Hernández-Bernal F**, Mantini L, Latini R, Zuanetti G and Maggioni AP for the GISSI – Investigators. (2000). What is the clinical and prognostic significance of high resting sinus rate?. In: Cardiac Arrhythmias 1999 (ed. Raviele A), Vol.1, pp.361-8. Springer-Verlag, Milan, Italia. ISBN: 978-88-470-2178-5 (Print) 978-88-470-2139-6 (Online).
21. Zuanetti G, **Hernández-Bernal F**, Rossi A, Comerio G, Paolucci G, Maggioni AP. Relevance of heart rate as a prognostic factor in myocardial infarction: the GISSI experience. *European Heart Journal* 1999;1:52-7.
22. **Hernández-Bernal F**, Latini R, Vilella A, Barlera S, Volpi A, Grossi E, et al. Prognostic Significance of Prolonged Repolarization at Discharge in a Large Population of Post-Myocardial Infarction Patients. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;31(2):264.
23. Zuanetti G, **Hernández-Bernal F**, Barlera S, di Gregorio D, Latini R, Maggioni AP. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study. *European Heart Journal* 1998;19:19-26.
24. **Hernández-Bernal F**, González T, Pentón G, López-Saura PA. Estudio de Penetrabilidad del Factor de Crecimiento Epidérmico aplicado tópicamente en voluntarios sanos. *Biotecnología Aplicada* 1997;14(1):31-2.
25. Maggioni AP, Zuanetti G, Mantini L, DiGregorio D, Barlera S, **Hernández-Bernal F**, on behalf of GISSI-2 Investigators. The Predictive Value of Pre-discharge Heart Rate on 6-Months Mortality in 7831 Patients With Acute

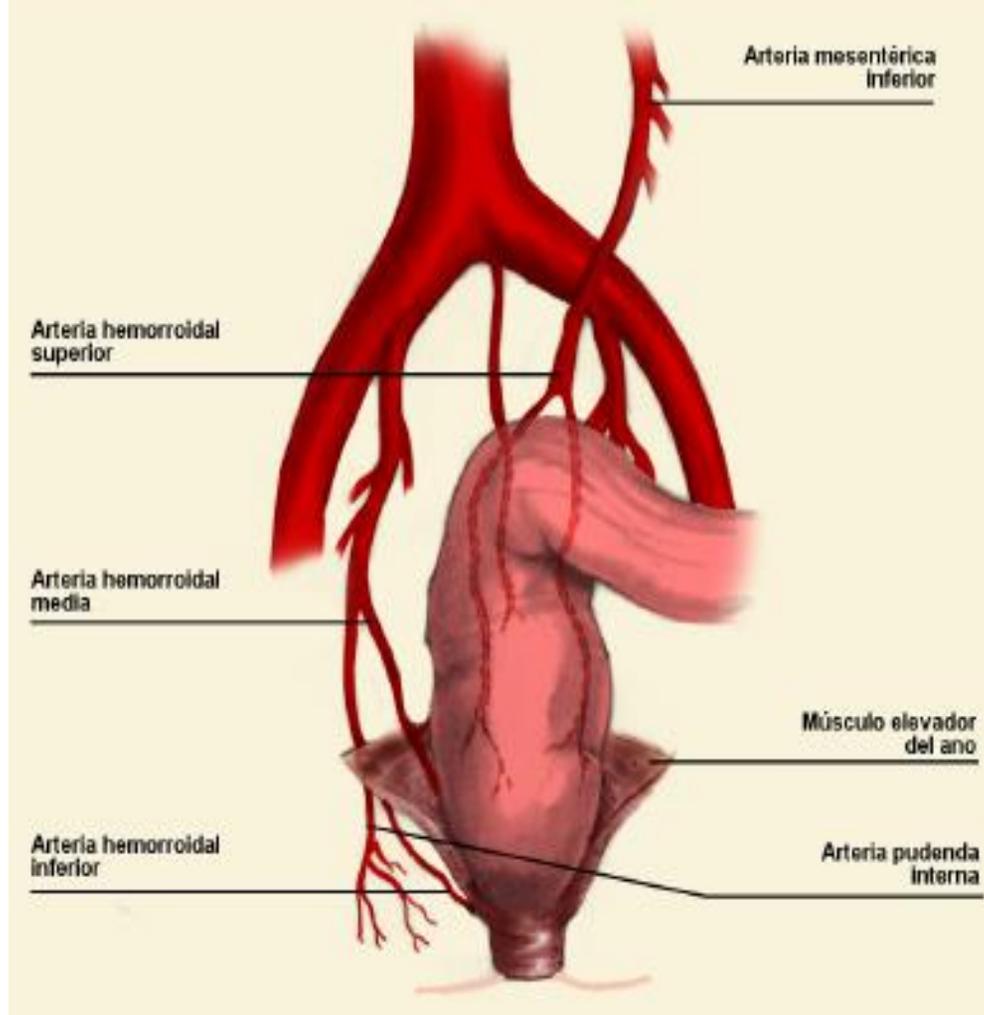
- Myocardial Infarction in the Fibrinolytic Era. *European Heart Journal* 1997;18:352.
26. Rodríguez J, Fernández G, González T, Castro MD, **Hernández-Bernal F**, López P. Uso del Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante en el tratamiento del acné. *Bioteología Aplicada* 1995;12(3):186-7.
27. **Hernández-Bernal F**, Pentón G, Santos V, Pentón E, López-Saura P, Araña M. Immunoenzymatic Assay for the Quantification of Recombinant Human Interleukin-2. *Bioteología Aplicada* 1995;12(3):162-3.
28. **Hernández-Bernal F**, Labarta V, Valdés R, Sáez V, Morlans A, Luis S, et al. Interferon alpha-2b and Hydroxocobalamine in Epidemic Neuropathy. *Bioteología Aplicada* 1995;12(3):191.
29. **Hernández-Bernal F**, Valdés R, Sáez V, Morlans A, Vera H, Soto G, et al. Uso de distintas dosis de Interferón alpha-2b recombinante en el tratamiento de la Neuropatía Epidémica. *Bioteología Aplicada* 1995;12(3):190.
30. **Hernández-Bernal F**, Valdés R, Sáez V, Morlans A, Guerra M, Venereo J, et al. Uso de Interferón alpha-2b recombinante en Neuropatía Epidémica. Prueba Terapéutica. Pinar del Río. *Bioteología Aplicada* 1995;12(3):189.
31. López-Saura PA, **Hernández-Bernal F**, Labarta V, and Group for the Study of the Epidemic Neuropathy. Interferon alpha-2b in Epidemic Neuropathy. *Bioteología Aplicada* 1995;12(3):188.
32. Martínez A, López LD, **Hernández-Bernal F**, López-Saura P. Uso del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante en crema de sulfadiazina de plata en el tratamiento de pacientes quemados. *Bioteología Aplicada* 1994;11(3):209-12.
33. Borges H, Martínez A, López LD, **Hernández-Bernal F**, López-Saura P. El Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante acelera la cicatrización de quemaduras en niños. Estudio a doble ciegas. *Bioteología Aplicada* 1994;11(3):204-8.

34. López-Saura PA, **Hernández-Bernal F**, and Group for the Study of the Epidemic Neuropathy. Interferon alpha-2b in Epidemic Neuropathy. *Journal of Interferon Research* 1994;14(Suppl 1):120.

**Otros premios del autor:**

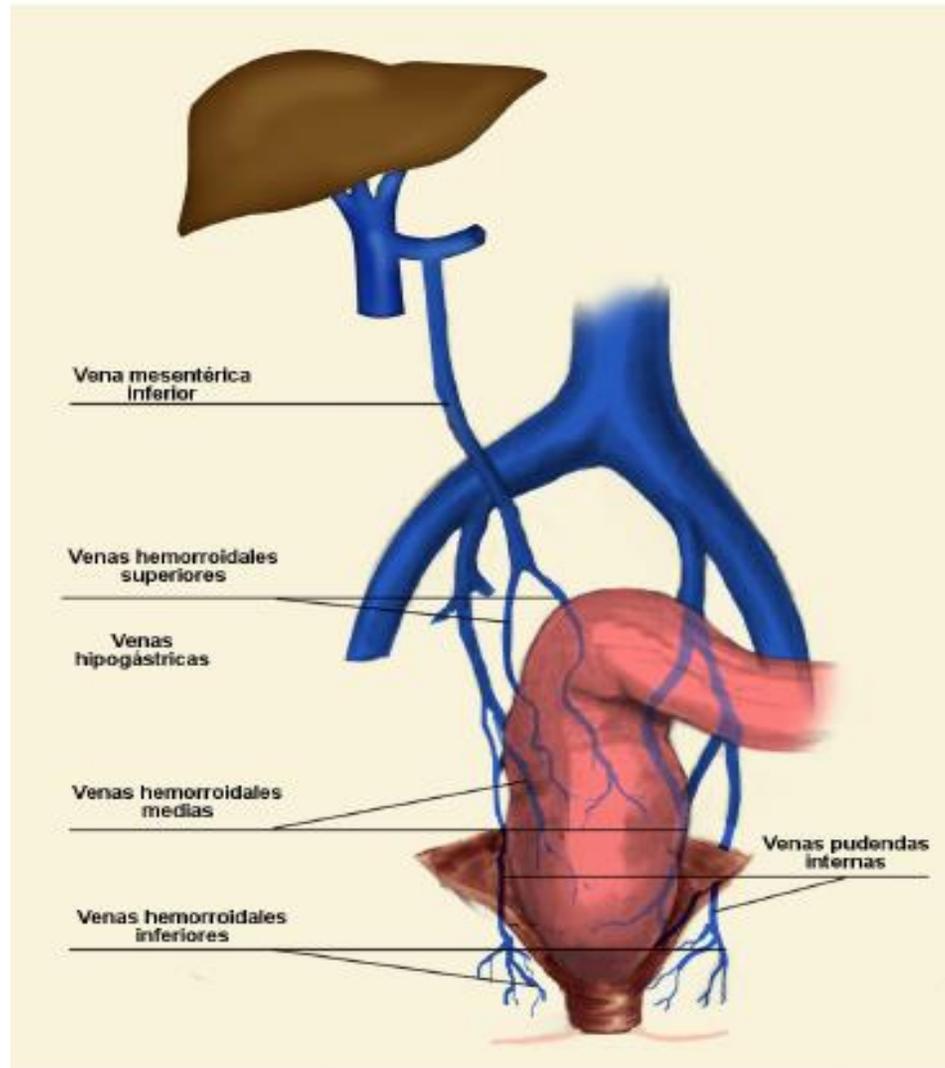
- ✓ **Premio Nacional de la Academia de Ciencias de Cuba - 2015** ("Seguridad e inmunogenicidad demostradas de la inmunoterapia activa específica empleando VEGF como antígeno, en pacientes con tumores sólidos avanzados").
- ✓ **Premio Anual de la Salud 2015 (Instancia Nacional) – Categoría:** Artículo Científico ("Inmunoterapia activa específica con una vacuna VEGF en pacientes con tumores sólidos avanzados. Resultados del ensayo clínico fase I CENTAURO, de escalado de dosis").
- ✓ **Premio Anual de la Salud 2013 (Instancia Nacional) – Categoría:** Investigación Aplicada ("Heberprot-P® en pacientes con úlcera de pie diabético: Farmacovigilancia activa. Cuba, mayo 2007 – septiembre 2010").
- ✓ **Premio Nacional de la Academia de Ciencias de Cuba – 2012** ("Ruptura de la tolerancia inmunológica mediante vacunación con el factor de crecimiento del endotelio vascular en cuatro especies, en ausencia de afectaciones a procesos fisiológicos relacionados con el sistema VEGF-receptor").
- ✓ **Best Presentation Award en Congreso INSPIRE ATHENS 2012** ("Progress in combination therapy of cancer using novel immunomodulators"). Atenas, Grecia, Noviembre 2012.
- ✓ **Premio Nacional de la Sociedad Cubana de Farmacología - 2007**, al mejor trabajo publicado en el campo de la Farmacología y la terapéutica en Cuba. Período 2005 – 2007 ("Pharmacovigilance Program to Monitor Adverse Reactions of Recombinant Streptokinase in Acute Myocardial Infarction").
- ✓ **Premio Nacional de la Academia de Ciencias de Cuba – 1995** ("Extensión nacional del uso de la estreptoquinasa recombinante en el infarto agudo del miocardio").
- ✓ **Premio Nacional de la Academia de Ciencias de Cuba – 1993** ("Estudios etiológicos y terapéuticos sobre la neuropatía epidémica").

## **TABLAS Y FIGURAS**



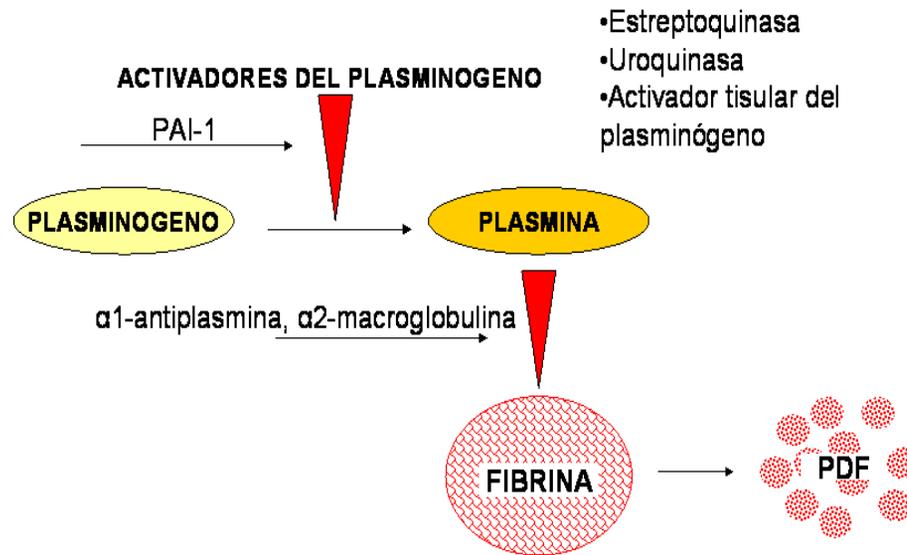
**Figura 1. Irrigación del conducto anorrectal proveniente de las arterias hemorroidales superiores, medias e inferiores.**

Fuente: Tomado de Gramática L(h) y cols. Importancia quirúrgica de las fascias, del mesorrecto y del sistema nervioso vegetativo pélvico. Estudios anatómicos, técnicos y clínico inicial. Academia Argentina de Cirugía, 2005.



**Figura 2. Drenaje venoso en el recto a través de las venas hemorroidales superiores, medias e inferiores.**

Fuente: Tomado de Gramática L(h) y cols. Importancia quirúrgica de las fascias, del mesorrecto y del sistema nervioso vegetativo pélvico. Estudios anatómicos, técnicos y clínico inicial. Academia Argentina de Cirugía, 2005.



**Figura 3. Cascada de reacciones involucradas en la disolución de los coágulos de fibrina.**

Fuente: Esquema tomado del libro Francis CW, Marder VJ. Fibrinolytic therapy for venous thrombosis. Prog Cardiovasc Dis 1991; 34(3):193-204.

**Tabla 1. Principales activadores del plasminógeno incorporados a la terapia fibrinolítica.**

<b>t-PA</b>	<b>uPA</b>	<b>SK</b>
Proteasa sérica	Proteasa sérica	No es una enzima
Activador fibrinespecífico	Activador no fibrinespecífico	Activador no fibrinespecífico
Peso molecular: 70 kDa	Peso molecular: 55 kDa	Peso molecular: 47 kDa
Producida por las células del endotelio vascular	Producida en el riñón y secretada en la orina	Producida en el cultivo de estreptococos beta hemolíticos del grupo C

Leyenda: **t-PA:** activador tisular del plasminógeno; **uPA:** activador del plasminógeno tipo uroquinasa; **SK:** estreptoquinasa.

Fuente: Tabla tomada del artículo: Estreptoquinasa, a propósito de un agente trombolítico publicado. *Biología Aplicada* 2005; 22:182-90.

**Tabla 2. Distribución de pacientes incluidos en cada estudio según el sitio clínico.**

Sitio Clínico	Provincia	THERESA	THERESA-2	THERESA-3	THERESA-4	Total
Hospital "Abel Santamaría"	Pinar del Río		7 (8,8%)	7 (3,2%)	7 (1,4%)	21 (2,6%)
Hospital "Calixto García"	La Habana		5 (6,3%)	10 (4,5%)		15 (1,8%)
Hospital "Hermanos Ameijeiras"				7 (3,2%)		7 (0,9%)
Hospital "Joaquín Albarrán"				4 (1,8%)		4 (0,5%)
Hospital "Enrique Cabrera"		3 (30,0)				3 (0,4%)
Hospital "Luis Díaz Soto"				8 (3,6%)		8 (1,0%)
CIMEQ			3 (3,8%)			3 (0,4%)
Hospital "Gustavo Aldereguía"	Cienfuegos		8 (10,0%)	13 (5,9%)	47 (9,2%)	68 (8,3%)
Hospital "Arnaldo Milián Castro"	Villa Clara		5 (6,3%)	13 (5,9%)	9 (1,8%)	27 (3,3%)
Hospital "Camilo Cienfuegos"	Sancti Spíritus	7 (70,0%)	17 (21,3%)	8 (3,6%)	18 (3,5%)	50 (6,1%)
Hospital "Antonio Luaces"	Ciego de Ávila				24 (4,7%)	24 (2,9%)
Hospital "Roberto Rodríguez"			1 (1,3%)			1 (0,1%)
Hospital "Manuel Ascunce"	Camagüey		4 (5,0%)			4 (0,5%)
Hospital "Ernesto Guevara"	Las Tunas			7 (3,2%)	93 (18,2%)	100 (12,2%)
Hospital "Carlos M. de Céspedes"	Granma			3 (1,4%)	13 (2,5%)	16 (1,9%)
Hospital "Celia Sánchez"			6 (7,5%)	16 (7,3%)	94 (18,4%)	116 (14,1%)
Hospital "Vladimir I. Lenin"	Holguín		7 (8,8%)	5 (2,3%)	22 (4,3%)	34 (4,1%)
Hospital "Juan Bruno Zayas"	Santiago de Cuba		10 (12,5%)	111 (50,5%)	140 (27,5%)	261 (31,8%)
Hospital "Agostinho Neto"	Guantánamo		7 (8,8%)	8 (3,6%)	43 (8,4%)	58 (7,1%)
<b>TOTAL</b>		10 (100%)	80 (100%)	220 (100%)	510 (100%)	820 (100%)

**Tabla 3. Características demográfica y de base de los pacientes (Estudio THERESA).**

Variable		Total
N		10
Sexo	% masculino	60,0%
Color de la piel	Blanco	80,0%
Edad	Mediana $\pm$ RI	35 $\pm$ 12
-----		
Clasificación de las hemorroides	Externa	90,0%
	Interna	0
	Mixta	10,0%
-----		
Presencia de trombosis		100%

**RI:** rango intercuartílico

**Tabla 4. Evolución clínica de los principales signos y síntomas (Estudio THERESA).**

<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>Inicio</b>	<b>24 horas</b>	<b>48 horas</b>	<b>10 días</b>
Dolor perianal	80,0%	0	0	0
Edema anal	80,0%	0	0	0
Molestias anales	80,0%	10,0%	0	10,0%
Tenesmo	60,0%	0	0	0
Estreñimiento	50,0%	10,0%	0	0
Prurito anal	40,0%	10,0%	0	0
Sensación de masa	40,0%	10,0%	10,0%	0
Ardor anal	20,0%	10,0%	0	0
Sangrado rectal	10,0%	0	0	0
<b>Total de pacientes con manifestaciones clínicas</b>	10 (100%)	<b>3 (30,0%)</b>	1 (10,0%)	1 (10,0%)

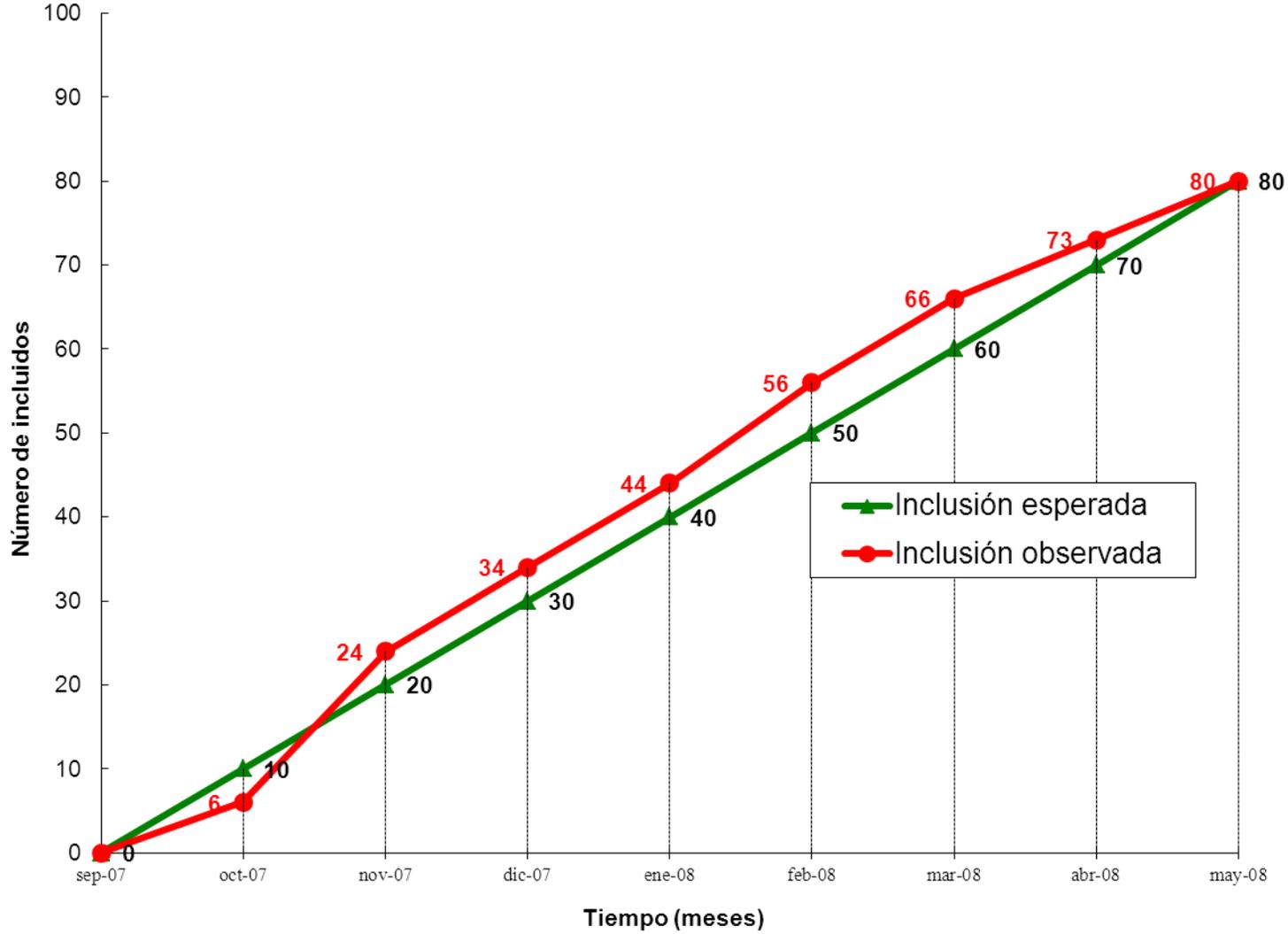


Figura 4. Comportamiento de la inclusión de pacientes (Estudio THERESA-2).

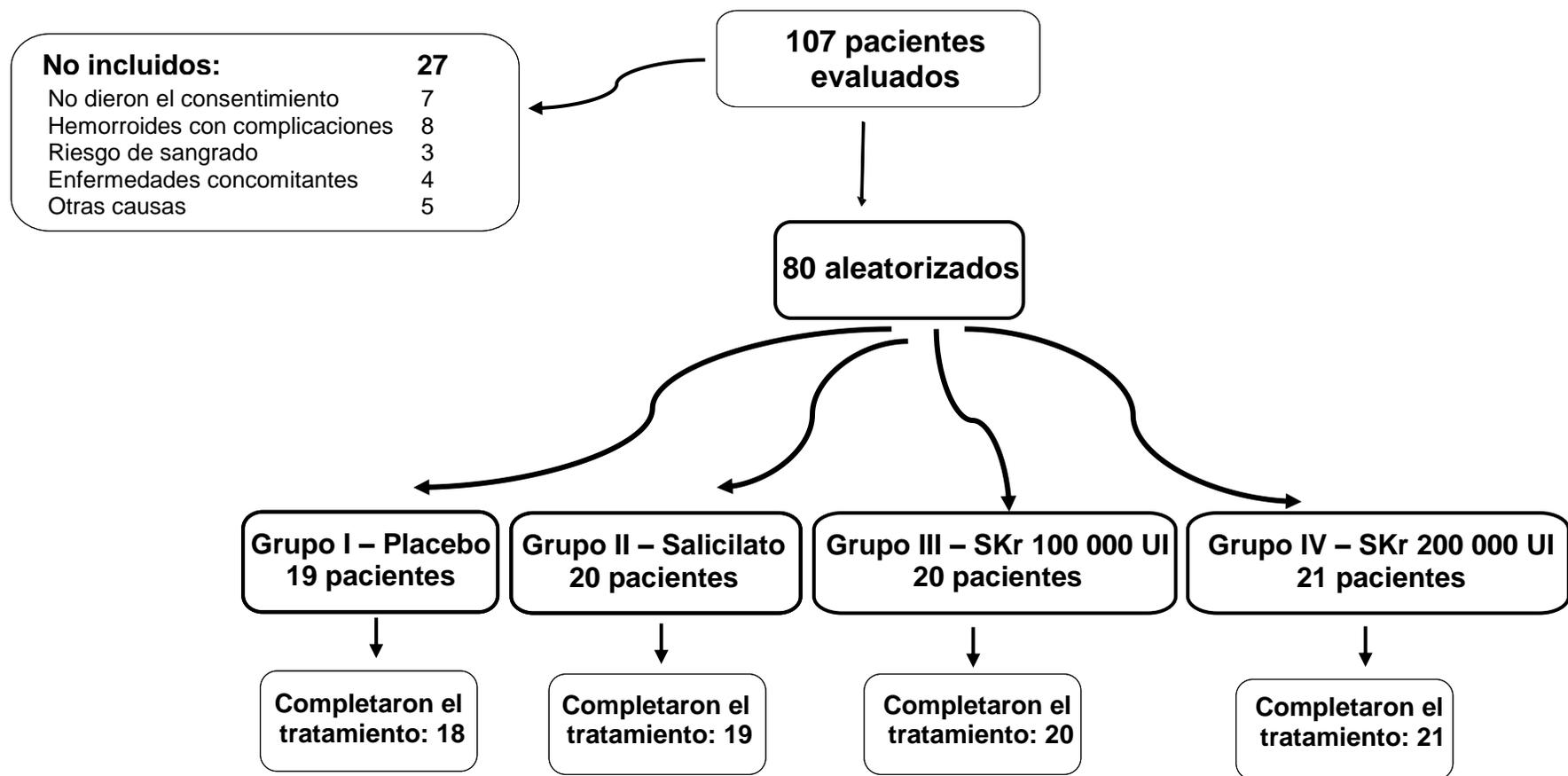


Figura 5. Diagrama de flujo – Estudio THERESA-2.

**Tabla 5. Características demográficas y de base de los pacientes (Estudio THERESA-2).**

Variable		Grupo I (Placebo)	Grupo II (Salicilato sodio)	Grupo III (SK 100 000 UI)	Grupo IV (SK 200 000 UI)	Total
N		19	20	20	21	80
Sexo	Masculino / Femenino (% masculino)	14 / 5 (73,7%)	9 / 11 (45,0%)	13 / 7 (65,0%)	14 / 7 (66,7%)	50 / 30 (62,5%)
Color de la piel	Blanco	15 (78,9%)	13 (65,0%)	12 (60,0%)	13 (61,9%)	53 (66,3%)
	Negro	3 (15,8%)	0	4 (20,0%)	3 (14,3%)	10 (12,5%)
	Mestizo	1 (5,3%)	7 (35,0%)	4 (20,0%)	5 (23,8%)	17 (21,3%)
Edad	Mediana ± RI (Mínimo; Máximo)	43 ± 21 (30; 68)	44 ± 22 (19; 72)	46 ± 17 (21; 56)	42 ± 18 (21; 78)	45 ± 19 (19; 78)
Días entre inicio de los síntomas y el tratamiento	Mediana ± RI (Mínimo; Máximo)	3 ± 4,2 (1; 29)	3 ± 4,8 (0; 14)	3,5 ± 3,8 (0; 11)	3 ± 3,8 (1; 23)	3 ± 4,0 (0; 29)
Clasificación de las hemorroides	Externa	10 (52,6%)	7 (35,0%)	10 (50,0%)	10 (47,6%)	37 (46,3%)
	Interna	7 (36,8%)	10 (50,0%)	7 (35,0%)	3 (14,3%)	27 (33,8%)
	Mixta	2 (10,5%)	3 (15,0%)	3 (15,0%)	8 (38,1%)	16 (20,0%)
Grado de prolapso (I o II : III o IV)		(3 : 6)	(6 : 7)	(2 : 8)	(6 : 5)	(17: 26)
Presencia de trombosis		15 (78,9%)	17 (85,0%)	13 (65,0%)	14 (66,7%)	59 (73,8%)

**RI:** rango intercuartílico

**Tabla 6. Resultados de las evaluaciones clínicas después del tratamiento (THERESA-2).**

	<b>Grupo I</b> (Placebo)	<b>Grupo II</b> (Salicilato de sodio)	<b>Grupo III</b> (SK 100 000 UI)	<b>Grupo IV</b> (SK 200 000 UI)	<b>p</b>
N	19	20	20	21	
Respuesta completa después de 5 días (%; IC 95%)	3 (15,8%; 0–32,2)	6 (30,0%; 9,9 – 50,0)	5 (25,0%; 6,0 – 44,0)	<b>11</b> <b>(52,4%; 31,0 – 73,7)</b>	0,023*
Diferencia vs. placebo (IC 95%)		14,9 (-12,5; 38,4)	9,8 (-16,6; 33,4)	<b>36,8 (7,0; 58,4)</b>	
Días hasta la respuesta completa: mediana (IC 95%)	10 (6 – 14)	11 (1 – 25)	11 (5 - 15)	<b>5 (4 – 6)</b>	0,031**
<b>Respuesta completa al 5<sup>to</sup> día según el tipo de evento agudo</b>					
Fluxión hemorroidal (IC 95%)	33,4% (5,5 – 71,8)	19,9% (0,6 – 60,1)	44,3% (15,7 – 75,1)	77,8% (47,2 – 96,8)	
Trombosis hemorroidal (IC 95%)	41,2% (19,9 – 64,3)	41,9% (21,3 – 64,3)	33,1% (12,4 – 58,5)	56,2% (32,0 – 78,6)	
Necesidad de trombectomía	4 (26,7%)	2 (11,8%)	3 (23,1%)	2 (14,3%)	
<b>Respuesta completa al 5<sup>to</sup> día según el grado de prolapso hemorroidal</b>					
Grados I-II	1/3	3/6	1/2	3/6	
Grados III-IV	1/6	3/7	2/8	5/5	

\*  $\chi^2$  razón de verosimilitud; \*\* prueba log-rank; **IC**: intervalo de confianza.

Criterio de respuesta completa: desaparición del dolor y el edema anal, además de reducción  $\geq 90\%$  del tamaño de la lesión hemorroidal inicial.

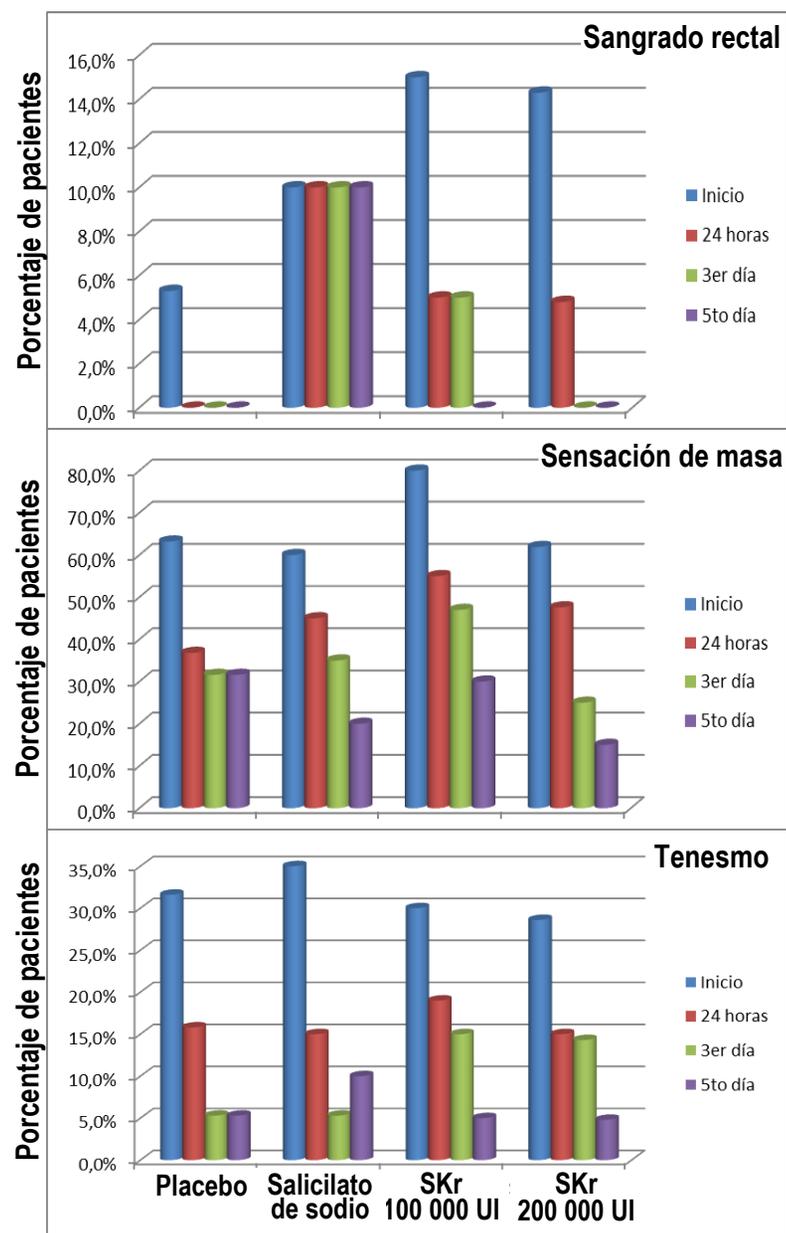
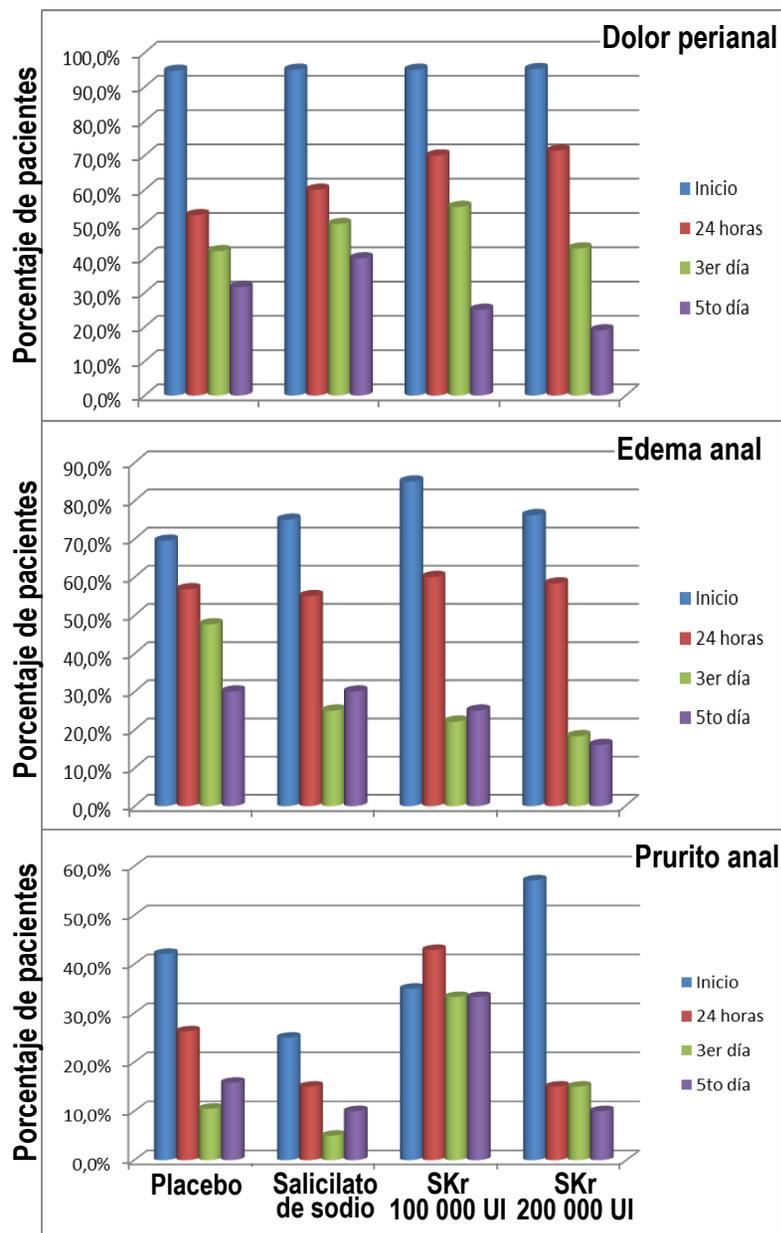


Figura 6. Evolución de las principales manifestaciones clínicas, por grupo de tratamiento, en cada momento evaluativo.

**Tabla 7. Frecuencia de eventos adversos por grupo de tratamiento (THERESA-2).**

<b>Evento adverso</b>	<b>Grupo I</b> (Placebo)	<b>Grupo II</b> (Salicilato de Sodio)	<b>Grupo III</b> (SK 100 000 UI)	<b>Grupo IV</b> (SK 200 000 UI)	<b>Total</b>
N	19	20	20	21	80
Total de individuos con eventos adversos	3 (15,8%)	4 (20,0%)	3 (15,0%)	7 (33,3%)	17 (21,2%)
Cefalea	2 (10,5%)	0	3 (15,0%)	0	5 (6,3%)
Sangrado rectal	0	1 (5,0%)	1 (5,0%)	0	2 (2,5%)
Hipertensión arterial	1 (5,3%)	0	1 (5,0%)	0	2 (2,5%)
Ardor anal	0	1 (5,0%)	0	1 (4,8%)	2 (2,5%)
Prurito anal	0	1 (5,0%)	0	1 (4,8%)	2 (2,5%)
Sensación de masa	0	0	1 (5,0%)	1 (4,8%)	2 (2,5%)
Diarrea	1 (5,3%)	1 (5,0%)	0	0	2 (2,5%)
Escalofríos	0	0	0	2 (9,5%)	2 (2,5%)
Catarro común	0	1 (5,0%)	0	0	1 (1,3%)
Dolor perianal	0	0	0	1 (4,8%)	1 (1,3%)
Fisura anal	0	1 (5,0%)	0	0	1 (1,3%)
Tenesmo	0	0	0	1 (4,8%)	1 (1,3%)
Vómitos	0	1 (5,0%)	0	0	1 (1,3%)
Dolor en región cervical	0	0	1 (5,0%)	0	1 (1,3%)
<b>Total de eventos adversos</b>	<b>4 (21,1%)</b>	<b>7 (35,0%)</b>	<b>7 (35,0%)</b>	<b>7 (33,3%)</b>	<b>25 (31,3%)</b>

**Tabla 8. Distribución y caracterización global de los eventos adversos (THERESA-2).**

Variable		Grupo I (Placebo)	Grupo II (Salicilato de Sodio)	Grupo III (SK 100 000 UI)	Grupo IV (SK 200 000 UI)	Total
N		19	20	20	21	80
Total de individuos con eventos adversos		3	4	3	7	17
Total de eventos adversos reportados		4	7	7	7	25
Intensidad	Leve	2 (50,0%)	5 (71,4%)	4 (57,1%)	6 (85,7%)	17 (68,0%)
	Moderado	2 (50,0%)	2 (28,6%)	3 (42,9%)	1 (14,3%)	8 (32,0%)
Causalidad	No relacionada	3 (75,0%)	2 (28,6%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)	12 (48,0%)
	Dudosa	1 (25,0%)	3 (42,8%)	1 (14,3%)	3 (42,8%)	8 (32,0%)
	Posible	0	2 (28,6%)	1 (14,3%)	2 (28,6%)	5 (20,0%)
Medida	Ninguna	2 (50,0%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	6 (85,7%)	15 (60,0%)
	Terapia farmacológica	2 (50,0%)	1 (14,3%)	3 (42,9%)	0	6 (24,0%)
	Terapia no farmacológica	0	2 (28,6%)	1 (14,2%)	1 (14,3%)	4 (16,0%)
Resultado	Completamente resuelto	3 (75,0%)	5 (71,4%)	4 (57,1%)	6 (85,7%)	18 (72,0%)
	Mejoramiento	1 (25,0%)	2 (28,6%)	3 (42,9%)	1 (14,3%)	7 (28,0%)

**Tabla 9. Comportamiento de los títulos de anticuerpos anti-SK (THERESA-2).**

		<b>Grupo I</b> (Placebo)	<b>Grupo II</b> (Salicilato Sodio)	<b>Grupo III</b> (SK 100 000 UI)	<b>Grupo IV</b> (SK 200 000 UI)
N		9	13	12	12
<b>Inicio</b>	Media ± DS	755,6 ± 507,7	646,1 ± 448,4	1000 ± 552,7	633,3 ± 465,8
	Mediana ± RI	400 ± 800	400 ± 400	800 ± 1200	400 ± 300
	(Mínimo; Máximo)	(400, 1600)	(400, 1600)	(400, 1600)	(400, 1600)
<b>20 días</b>	Media ± DS	800 ± 421,4	800 ± 489,9	1100 ± 854,9	800 ± 511,7
	Mediana ± RI	400 ± 800	800 ± 800	800 ± 1200	600 ± 1000
	(Mínimo; Máximo)	(400, 1600)	(400, 1600)	(400, 3200)	(400, 1600)
<b>Análisis pareado</b>	Disminuyen el título	1 (11,1%)	1 (7,7%)	1 (8,3%)	0 (0%)
	Incrementan títulos	2 (22,2%)	5 (38,5%)	2 (16,7%)	3 (25,0%)
	Igual título	6 (66,7%)	7 (53,8%)	9 (75,0%)	9 (75,0%)
	P (Wilcoxon)	0,300	0,288	0,593	0,102
	Triplican el título	0	1 (7,7%)	0	1 (8,3%)
	Respuesta clínica al 5 <sup>to</sup> día	--	No respuesta	--	Respuesta completa

**DS:** desviación estándar; **RI:** rango intercuartílico.

Nota: se consideró como título de anticuerpo al inverso de la máxima dilución del suero que resultó positivo en el ensayo.

Por cuestiones logísticas no fue posible conservar y transportar adecuadamente las muestras biológicas de la totalidad de pacientes incluidos en el ensayo clínico.

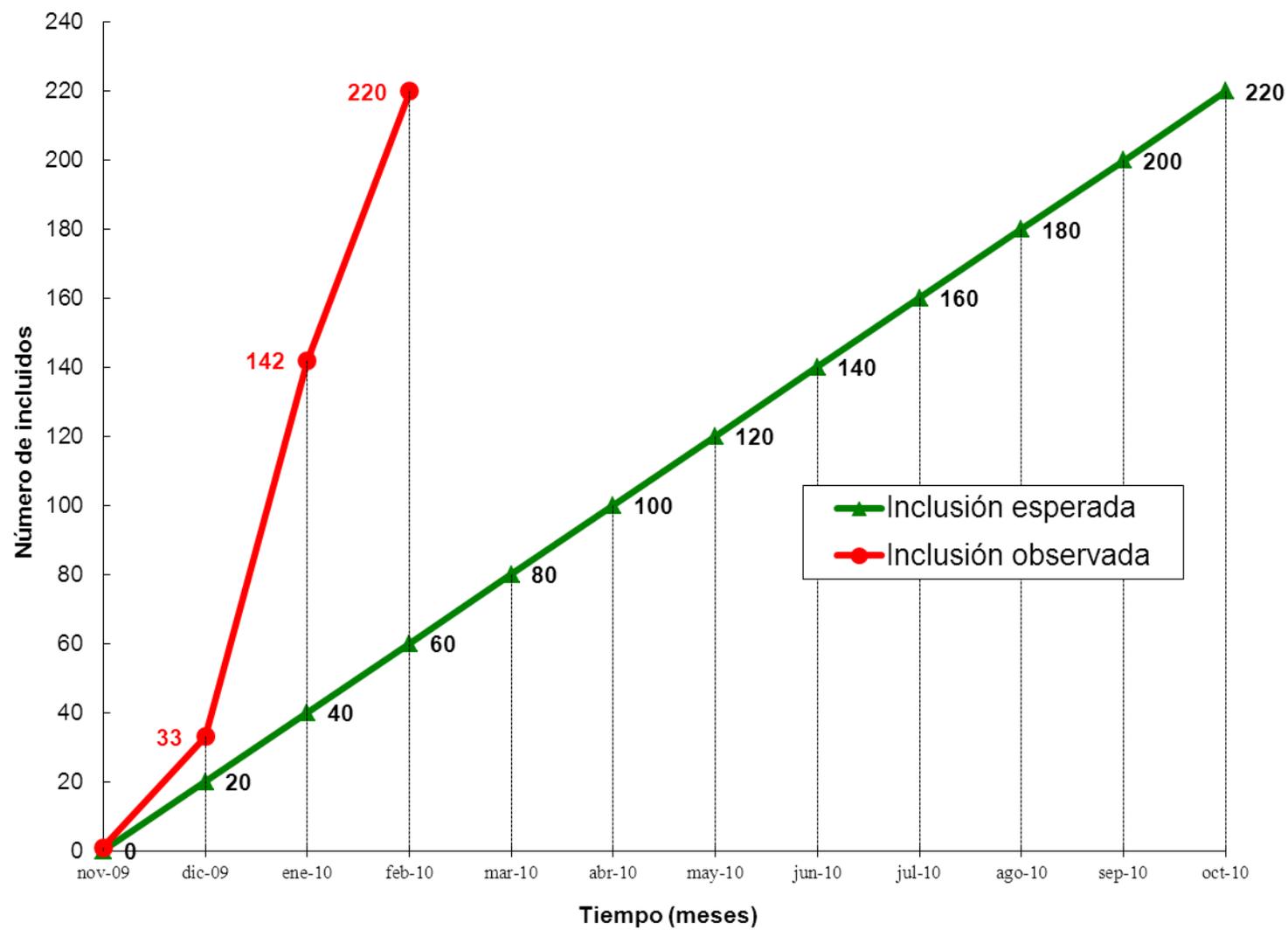


Figura 7. Comportamiento de la inclusión de pacientes (Estudio THERESA-3).

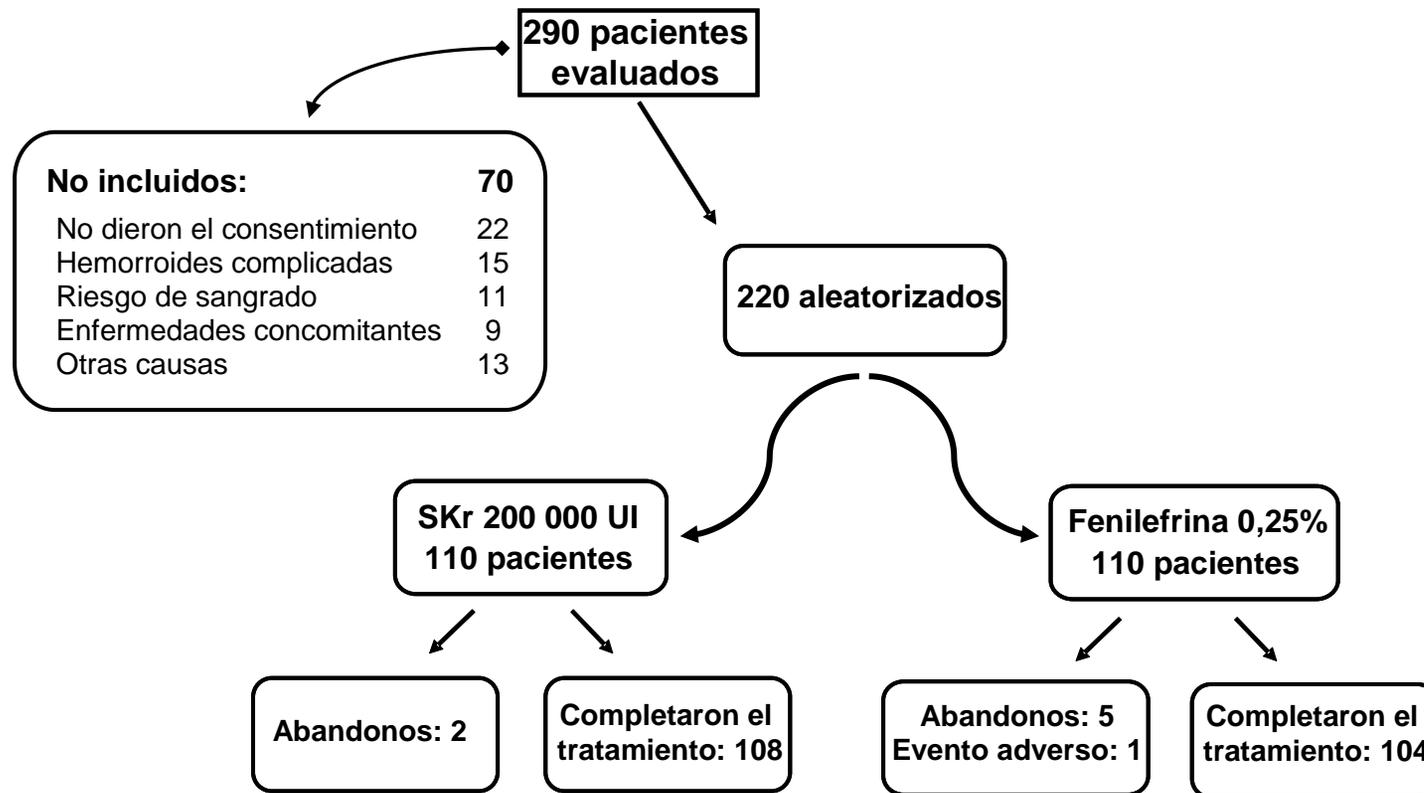


Figura 8. Diagrama de flujo (THERESA-3).

**Tabla 10. Características demográficas y de base de los pacientes (THERESA-3).**

Variable		SKr 200 000 UI	Fenilefrina 0,25%	Total
N		110	110	220
Sexo	Masculino / Femenino (% masculino)	58 / 52 (52,7%)	66 / 44 (60,0%)	124 / 96 (56,4%)
Color de la piel	Blanco	60 (54,5%)	56 (50,9%)	116 (52,7%)
	Negro	13 (11,8%)	16 (14,5%)	29 (13,2%)
	Mestizo	37 (33,6%)	38 (34,5%)	75 (34,1%)
Edad	Mediana ± RI (Mínimo; Máximo)	46 ± 20 (18; 74)	45 ± 18 (21; 75)	45 ± 19 (18; 75)
Días entre inicio de los síntomas y el tratamiento	Mediana ± RI (Mínimo; Máximo)	3 ± 2 (0; 26)	3 ± 3 (0; 38)	3 ± 3 (0; 38)
Clasificación de las hemorroides	Externa	73 (66,4%)	73 (66,4%)	146 (66,4%)
	Interna	31 (28,2%)	30 (27,3%)	61 (27,7%)
	Mixta	6 (5,5%)	7 (6,4%)	13 (5,9%)
Grado de prolapso (I o II : III o IV)		(13 : 24)	(7 : 30)	(20: 54)
Presencia de trombosis		59 (53,6%)	57 (51,8%)	116 (52,7%)
Debut de la enfermedad (o de los síntomas)		48 (43,6%)	44 (40,0%)	92 (41,8%)
Trombectomía previa		17 (15,5%)	16 (14,5%)	33 (15,0%)
Hemorroidectomía previa		2 (1,8%)	1 (0,9%)	3 (1,4%)

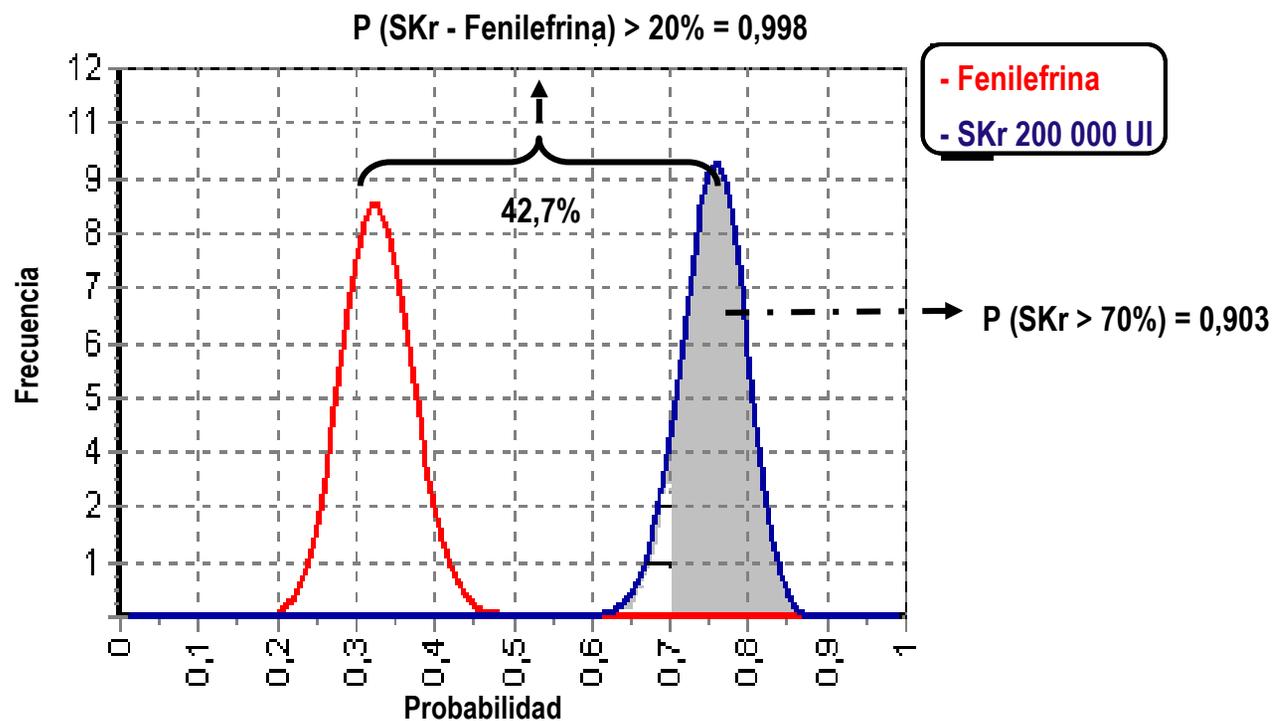
**RI:** rango intercuartílico

**Tabla 11. Resultados de las evaluaciones clínicas después del tratamiento (THERESA-3).**

	<b>SKr 200 000 UI</b>	<b>Fenilefrina 0,25%</b>	<b>p</b>
N	110	110	
Respuesta completa al 3 <sup>er</sup> día	41 (37,3%)	7 (6,4%)	<0,001*
<b>Respuesta completa al 5<sup>to</sup> día (%; IC 95%)</b>	<b>83 (75,5%; 67,4 – 83,5)</b>	<b>36 (32,7%; 24,0 – 41,5)</b>	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<b>42,7 (30,5; 54,2)</b>		
Respuesta completa al 10 <sup>mo</sup> día	92 (83,6%)	64 (58,2%)	<0,001*
Días hasta la respuesta completa: mediana (IC 95%)	5 (4,8 – 5)	10 (9,8 – 10)	0,031**

\*  $\chi^2$  razón de verosimilitud; \*\* prueba log-rank; **IC**: intervalo de confianza.

Criterio de respuesta completa: desaparición del dolor y el edema anal, además de reducción  $\geq 70\%$  del tamaño de la lesión hemorroidal inicial. En negrita resultados de la variable principal.



<u>Distribuciones beta</u>	<u>Fenilefrina</u>	<u>SKr</u>
Parámetro a	36,1	83,1
Parámetro b	74,1	27,1
Media	0,33	0,75
Desviación estándar	0,04	0,04
	<b>FB = 2,273</b>	

Figura 9. Distribuciones de probabilidad de respuesta total al 5<sup>to</sup> día (THERESA-3).

**Tabla 12. Análisis de subgrupos: respuesta completa al 5<sup>to</sup> día (THERESA-3).**

	<b>SKr 200 000 UI</b>	<b>Fenilefrina 0,25%</b>	<b>p</b>
<b>Según el tipo de evento agudo</b>			
Fluxión hemorroidal	38/51 (74,5%)	15/53 (28,3%)	<0,0001*
Trombosis hemorroidal	45/59 (76,3%)	21/57 (36,8%)	<0,0001*
Necesidad de trombectomía	1/59 (1,7%)	8/57 (14,0%)	0,016**
<b>Según clasificación de las hemorroides</b>			
Externa	54/73 (74,0%)	22/73 (30,1%)	<0,0001*
Interna + mixta	29/37 (78,4%)	14/37 (37,8%)	<0,0001*
Grado de prolapso			
I o II	11/13 (85,0%)	4/7 (57,0%)	0,29**
III o IV	18/24 (75,0%)	10/30 (33,0%)	0,002*

\*  $\chi^2$  razón de verosimilitud; \*\* prueba exacta de Fisher

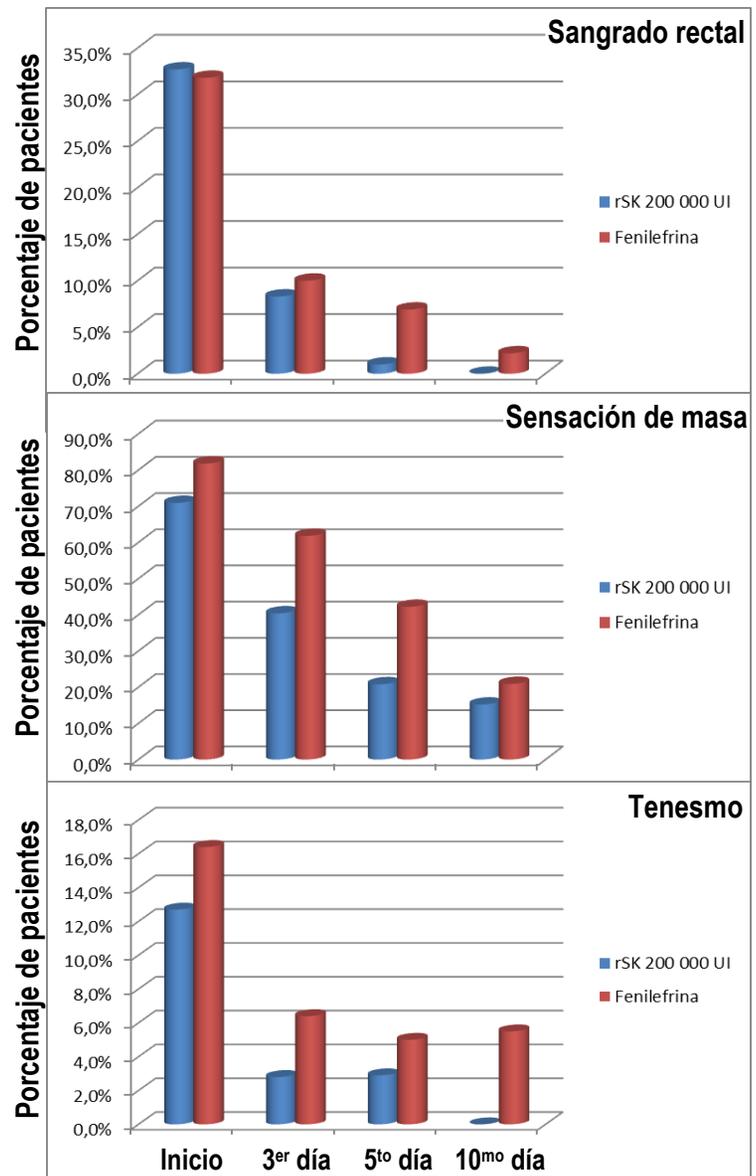
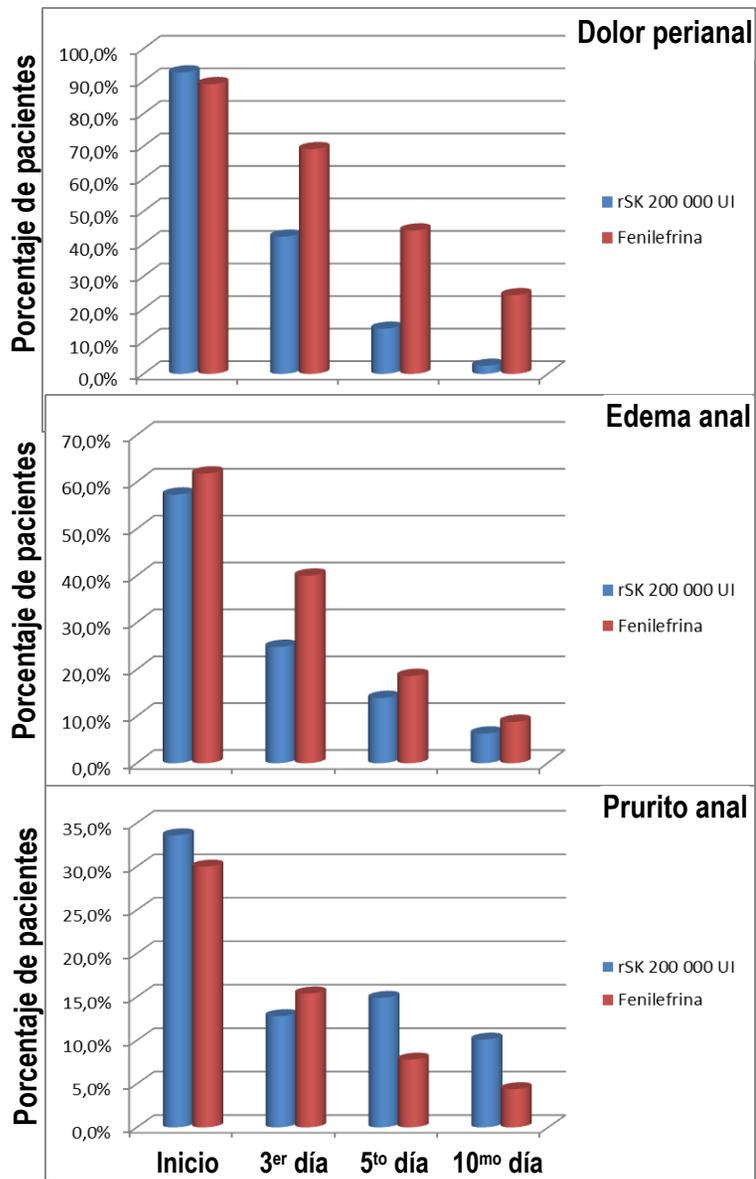


Figura 10. Evolución de las principales manifestaciones clínicas, por grupo de tratamiento, en cada momento evaluativo.

**Tabla 13. Frecuencia de eventos adversos por grupo de tratamiento (THERESA-3).**

<b>Evento adverso</b> N	<b>SKr 200 000 UI</b> 110	<b>Fenilefrina 0,25%</b> 110	<b>Total</b> 220
Total de sujetos con eventos adversos	19 (17,3%)	30 (27,3%)	49 (22,3%)
Ardor anal	4 (3,6%)	12 (10,9%)	16 (7,3%)
Sensación de pinchazos en región anal	4 (3,6%)	9 (8,2%)	13 (5,9%)
Sangrado rectal	5 (4,5%)	4 (3,6%)	9 (4,1%)
Prurito anal	3 (2,7%)	5 (4,5%)	8 (3,6%)
Cefalea	2 (1,8%)	3 (2,7%)	5 (2,3%)
Diarreas	4 (3,6%)	0	4 (1,8%)
Dolor perianal	3 (2,7%)	1 (0,9%)	4 (1,8%)
Fisura del trombo	2 (1,8%)	1 (0,9%)	3 (1,4%)
Estreñimiento	0	3 (2,7%)	3 (1,4%)
Sensación de calor local	0	2 (1,8%)	2 (0,9%)
Tenesmo	1 (0,9%)	1 (0,9%)	2 (0,9%)
Disuria	1 (0,9%)	1 (0,9%)	2 (0,9%)
Taquicardia	0	1 (0,9%)	1 (0,5%)
Hipogastralgia	0	1 (0,9%)	1 (0,5%)
Sensación de masa	0	1 (0,9%)	1 (0,5%)
Habón urticario	1 (0,9%)	0	1 (0,5%)
Escalofríos	1 (0,9%)	0	1 (0,5%)
Molestia local	1 (0,9%)	0	1 (0,5%)
Polaquiuria	1 (0,9%)	0	1 (0,5%)
<b>Total de eventos adversos</b>	<b>33 (30,0%)</b>	<b>45 (40,9%)</b>	<b>78 (35,5%)</b>

**Tabla 14. Distribución y caracterización global de los eventos adversos (THERESA-3).**

<b>Variable</b>		<b>SKr 200 000 UI</b>	<b>Fenilefrina 0,25%</b>	<b>Total</b>
N		110	110	220
Total de individuos con eventos adversos		19 (17,3%)	30 (27,3%)	49 (22,3%)
Total de eventos adversos reportados		33 (30,0%)	45 (40,9%)	78 (35,5%)
<b>Intensidad</b>	Leve	24 (72,7%)	32 (71,1%)	56 (71,8%)
	Moderada	8 (24,2%)	11 (24,4%)	19 (24,4%)
	Grave	1 (3,0%)	2 (4,4%)	3 (3,8%)
<b>Causalidad</b>	No relacionado	10 (30,3%)	6 (13,3%)	16 (20,5%)
	Dudosa	5 (15,2%)	13 (28,9%)	18 (23,1%)
	Posible	7 (21,2%)	18 (40,0%)	25 (32,1%)
	Probable	11 (33,3%)	7 (15,6%)	18 (23,1%)
	Definitiva	0	1 (2,2%)	1 (1,3%)
<b>Medidas adoptadas</b>	Ninguna	26 (78,8%)	37 (82,2%)	63 (80,8%)
	Terapia farmacológica	6 (18,2%)	3 (6,7%)	9 (11,5%)
	Terapia no farmacológica	0	2 (4,4%)	2 (2,6%)
	Salida del estudio	1 (3,0%)	3 (6,7%)	4 (5,1%)
<b>Resultado</b>	Completamente resuelto	32 (97,0%)	39 (86,7%)	71 (91,0%)
	Mejoramiento	0	4 (8,9%)	4 (5,1%)
	Condiciones invariadas	1 (3,0%)	2 (4,4%)	3 (3,8%)

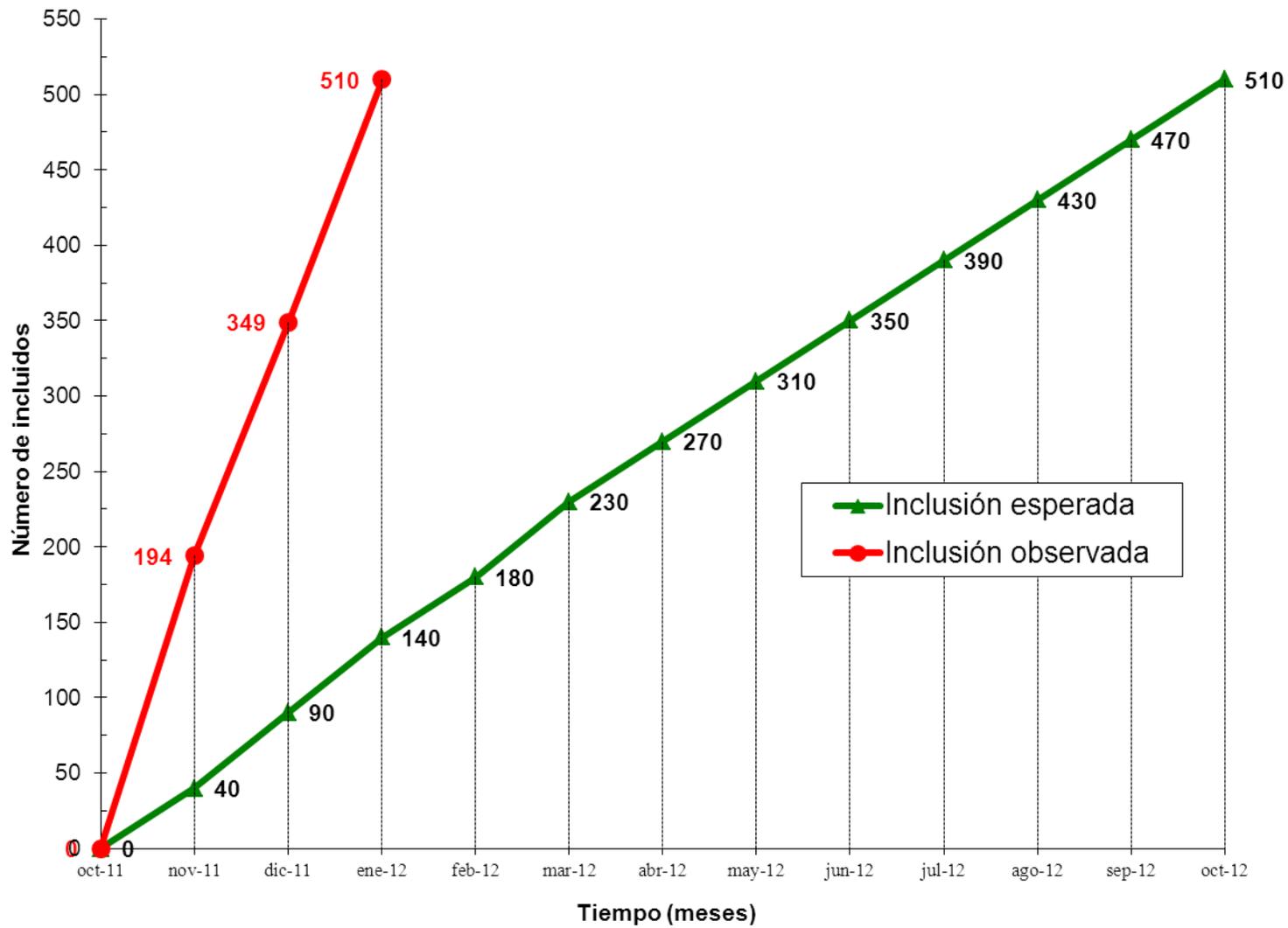


Figura 11. Comportamiento de la inclusión de pacientes (Estudio THERESA-4).

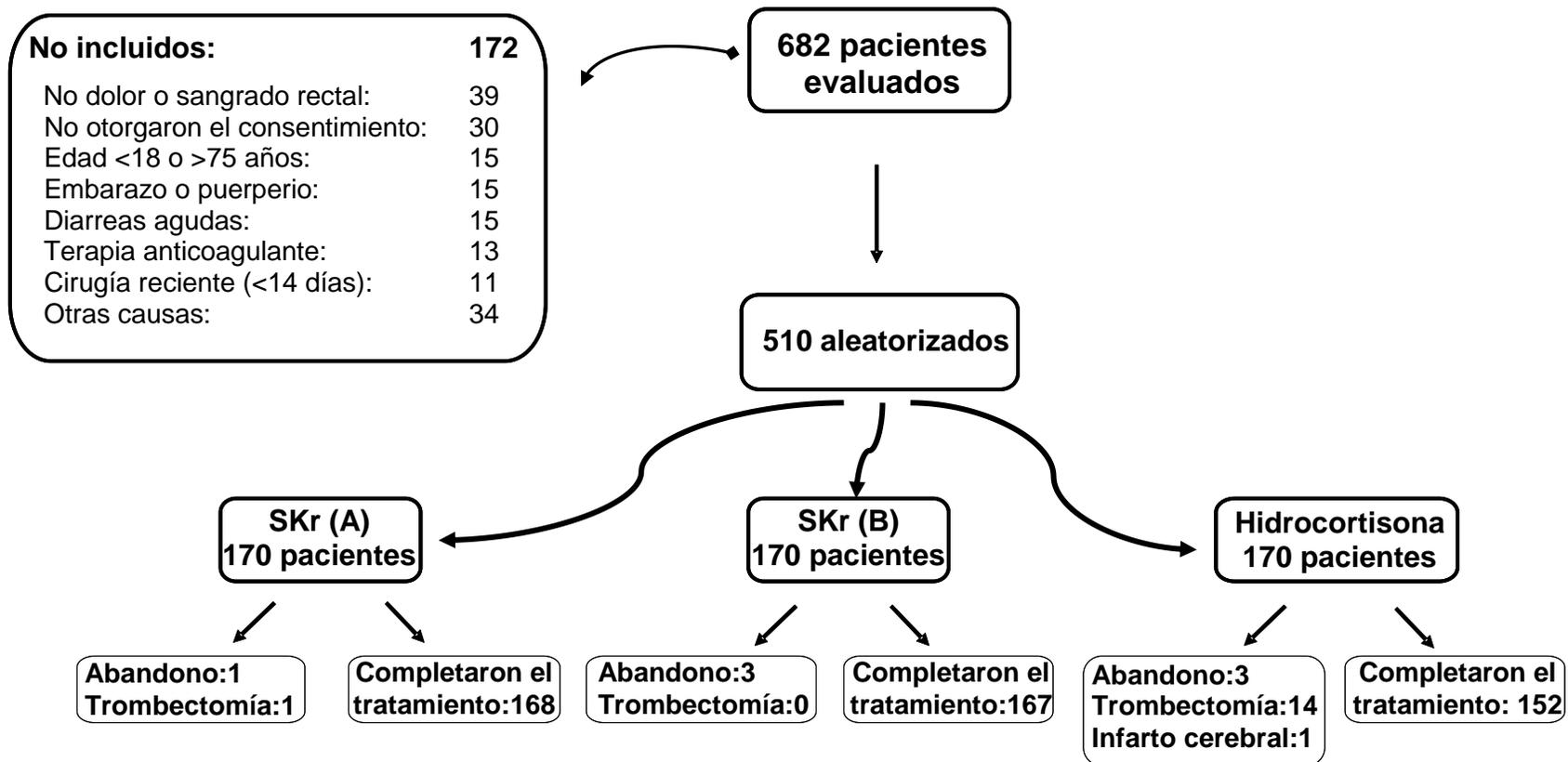


Figura 12. Diagrama de flujo (THERESA-4).

**Tabla 15. Características demográficas y de base de los pacientes (THERESA-4).**

Variable		SKr 200 000 UI (Esquema A)	SKr 200 000 UI (Esquema B)	Acetato de hidrocortisona	Total
N		170	170	170	510
Sexo	Masculino / Femenino (% masculino)	90 / 80 (52,9%)	95 / 75 (55,9%)	92 / 78 (54,1%)	277 / 233 (54,3%)
Color de la piel	Blanco	76 (44,7%)	98 (57,6%)	80 (47,1%)	254 (49,8%)
	Negro	18 (10,6%)	18 (10,6%)	20 (11,8%)	56 (11,0%)
	Mestizo	76 (44,7%)	54 (31,8%)	70 (41,2%)	200 (39,2%)
Edad	Mediana ± RI (Mínimo; Máximo)	46 ± 19 (19; 75)	46 ± 14 (19; 75)	46 ± 18 (18; 74)	46 ± 17 (18; 75)
Días entre inicio de los síntomas y el tratamiento	Mediana ± RI (Mínimo; Máximo)	3 ± 2 (0; 22)	2 ± 1 (0; 27)	2 ± 1 (0; 15)	3 ± 1 (0; 27)
Clasificación de las hemorroides	Externa	103 (60,6%)	112 (65,9%)	112 (65,9%)	327 (64,1%)
	Interna	56 (32,9%)	51 (30,0%)	48 (28,2%)	155 (30,4%)
	Mixta	11 (6,5%)	7 (4,1%)	10 (5,9%)	28 (5,5%)
Grado de prolapso (I o II : III o IV)		(54 : 13)	(37 : 21)	(43 : 15)	(134: 49)
Presencia de trombosis		122 (71,8%)	129 (75,9%)	133 (78,2%)	384 (75,3%)
Inicio de la enfermedad (o de los síntomas)		130 (76,5%)	122 (71,8%)	123 (72,4%)	375 (73,5%)
Trombectomía previa		12 (7,1%)	12 (7,1%)	11 (6,5%)	35 (6,9%)

**RI:** rango intercuartílico

**Tabla 16. Resultados de las evaluaciones clínicas después del tratamiento (THERESA-4).**

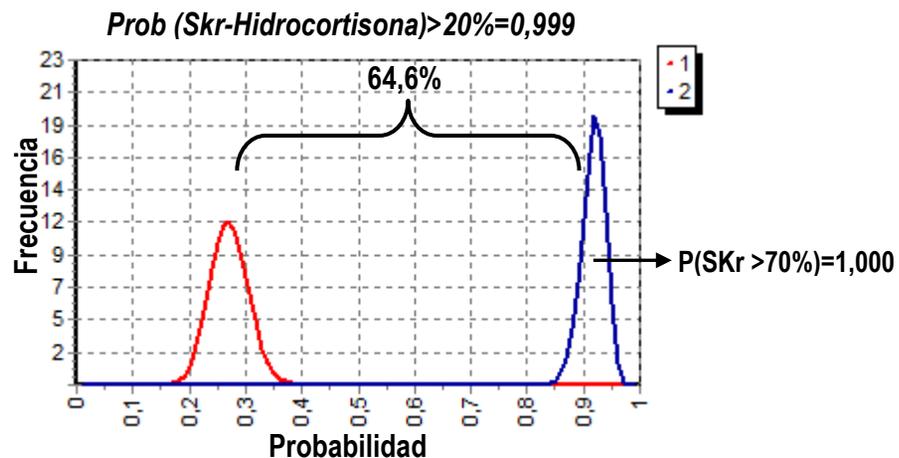
	<b>SKr 200 000 UI</b> (Esquema A)	<b>SKr 200 000 UI</b> (Esquema B)	<b>Acetato de</b> <b>hidrocortisona</b>	<b>p</b>
N	170	170	170	
Respuesta completa al 3 <sup>er</sup> día	117 (68,8%)	109 (64,1%)	12 (7,1%)	<0,001*
<b>Respuesta completa al 5<sup>to</sup> día</b> <b>(%; IC 95%)</b>	<b>156</b> <b>(91,8%; 87,3 – 96,2)</b>	<b>155</b> <b>(91,2%; 86,6 – 95,7)</b>	<b>46</b> <b>(27,1%; 20,1 – 34,0)</b>	<0,001*
<b>Diferencia (IC 95%)</b>	<b>64,6 (56,7; 72,2)</b>	<b>63,9 (55,7; 72,0)</b>		
Respuesta completa al 10 <sup>mo</sup> día	165 (97,1%)	159 (93,5%)	114 (67,1%)	<0,001*
Días hasta la respuesta completa: mediana (IC 95%)	3 (2,9 – 3,1)	3 (2,9 – 3,1)	10 (9,3 – 10,7)	<0,001**

\*  $\chi^2$  razón de verosimilitud; \*\* prueba log-rank; **IC**: intervalo de confianza.

Criterio de respuesta completa: desaparición del dolor perianal y el sangrado rectal, además de reducción  $\geq 70\%$  del tamaño de la lesión hemorroidal inicial. En negrita resultados de la variable principal.

— Hidrocortisona  
— SKr 200 000 UI

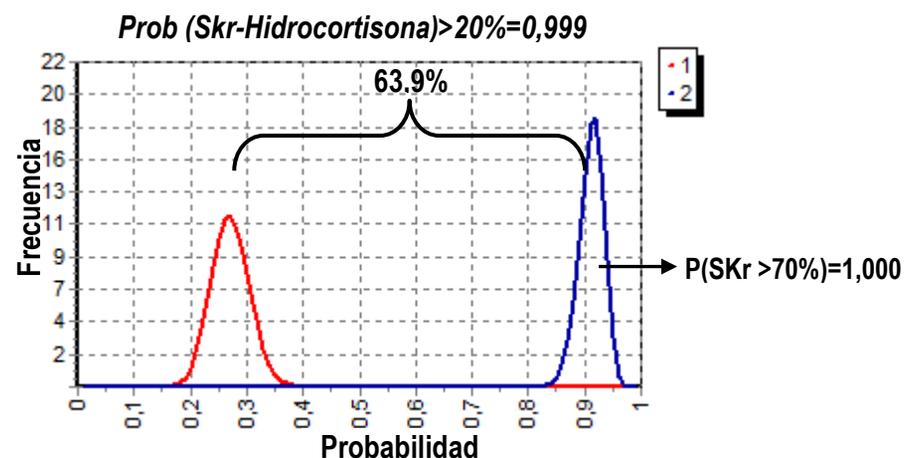
### SKr (Esquema A)



Distribuciones beta a priori **Hidrocortisona SKr** (esquema A)

Parámetro a	46,1	156,1
Parámetro b	124,1	14,1
Media	0,27	0,92
Desviación estándar	0,03	0,02
<b>FB = 3,407</b>		

### SKr (Esquema B)



Distribuciones beta a priori **Hidrocortisona SKr** (esquema B)

Parámetro a	46,1	155,1
Parámetro b	124,1	15,1
Media	0,27	0,91
Desviación estándar	0,03	0,02
<b>FB = 3,370</b>		

Figura 13. Distribuciones de probabilidad de respuesta total al 5<sup>to</sup> día (THERESA-4).

**Tabla 17. Análisis de subgrupos: respuesta completa al 5<sup>to</sup> día (THERESA-4).**

	<b>SKr 200 000 UI (Esquema A)</b>	<b>SKr 200 000 UI (Esquema B)</b>	<b>Acetato de hidrocortisona</b>	<b>p*</b>
<b>Según el tipo de evento agudo</b>				
Fluxión hemorroidal	42/48 (87,5%)	36/41 (87,8%)	10/37 (27,0%)	<0,0001
Trombosis hemorroidal	114/122 (93,4%)	119/129 (92,2%)	36/133 (27,1%)	<0,0001
Necesidad de trombectomía	2/122 (1,6%)	2/129 (1,6%)	14/133 (10,5%)	<0,001
<b>Según clasificación de las hemorroides</b>				
Externa	96/103 (93,2%)	100/112 (89,3%)	19/112 (17,0%)	<0,0001
Interna + mixta	60/67 (89,6%)	55/58 (94,8%)	27/58 (46,6%)	<0,0001
Grado de prolapso				
I o II	49/54 (91%)	35/37 (95%)	21/43 (49%)	<0,0001
III o IV	11/13 (85%)	20/21 (95%)	6/15 (40%)	<0,001

\*  $\chi^2$  razón de verosimilitud

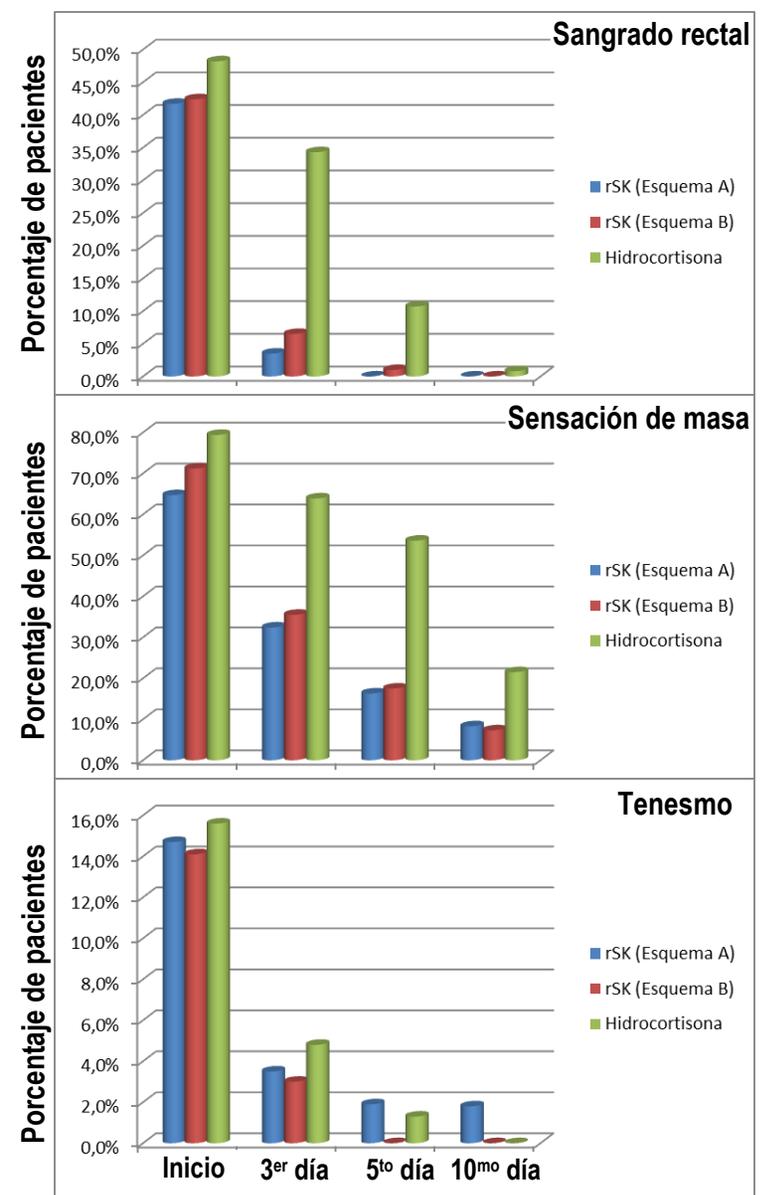
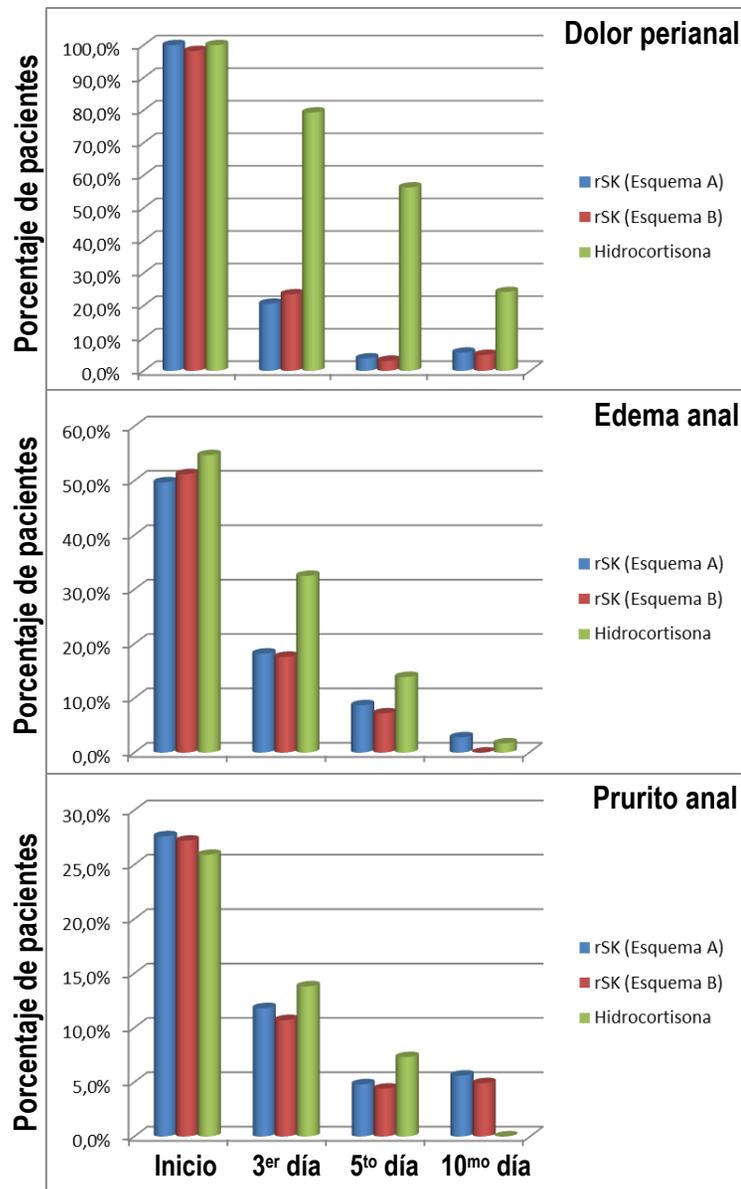


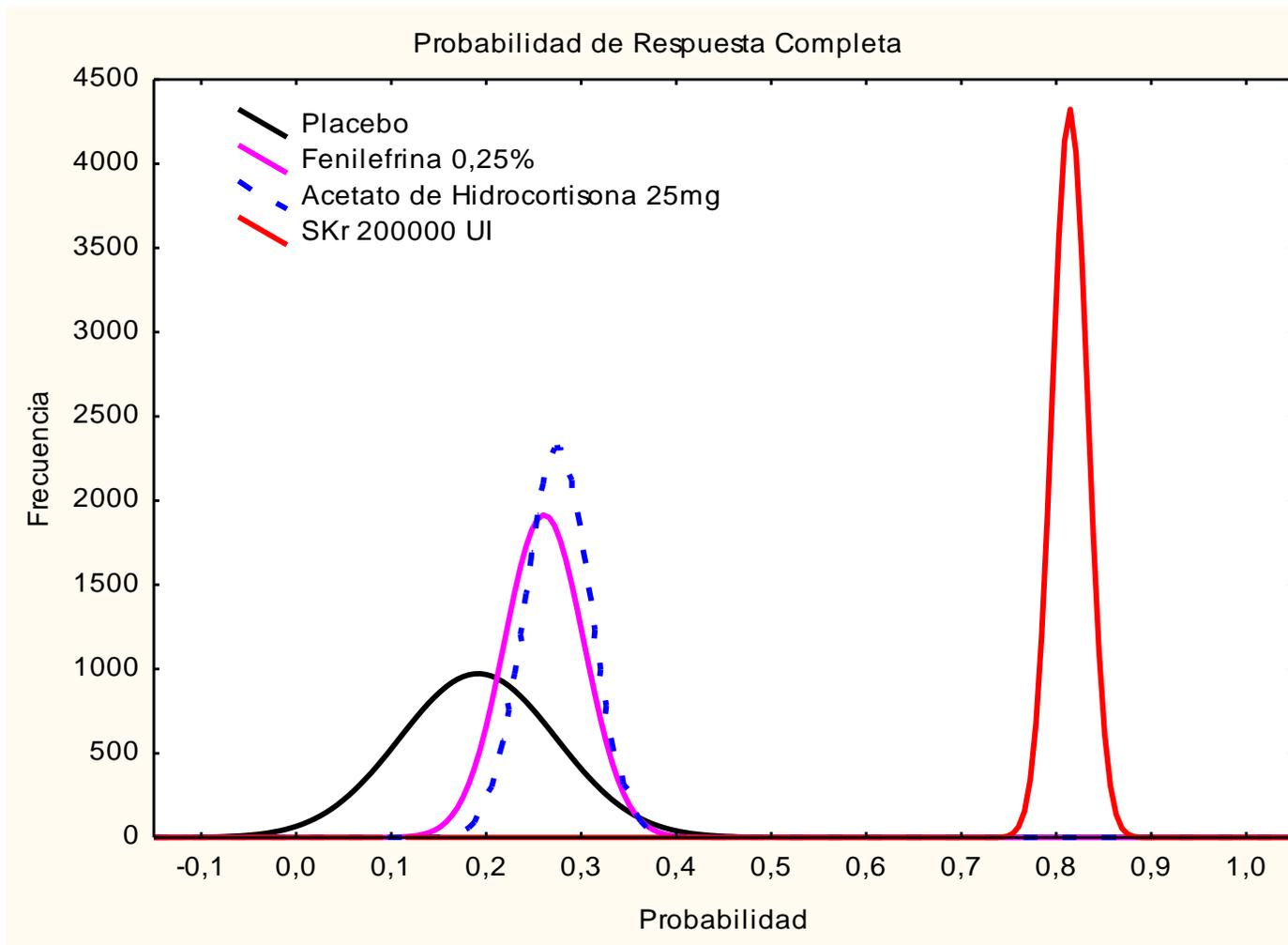
Figura 14. Distribución de pacientes según la frecuencia de principales manifestaciones clínicas en cada evaluación.

**Tabla 18. Frecuencia de eventos adversos por grupo de tratamiento (THERESA-4).**

<b>Evento adverso</b> N	<b>SKr 200 000 UI</b> (Esquema A) 170	<b>SKr 200 000 UI</b> (Esquema B) 170	<b>Acetato de</b> <b>hidrocortisona</b> 170
Total de sujetos con eventos adversos	5 (2,9%)	7 (4,1%)	11 (6,5%)
Prurito anal	2 (1,2%)	4 (2,4%)	2 (1,2%)
Sangrado rectal	2 (1,2%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Fisura anal	1 (0,6%)	0	3 (1,8%)
Cefalea	1 (0,6%)	2 (1,2%)	0
Dolor perianal	0	0	2 (1,2%)
Ardor anal	1 (0,6%)	0	1 (0,6%)
Tenesmo	1 (0,6%)	0	1 (0,6%)
Estreñimiento	0	0	1 (0,6%)
Diarreas	0	0	1 (0,6%)
Sensación de masa	1 (0,6%)	0	0
Edema anal	0	0	1 (0,6%)
Enfermedad cerebrovascular	0	0	1 (0,6%)

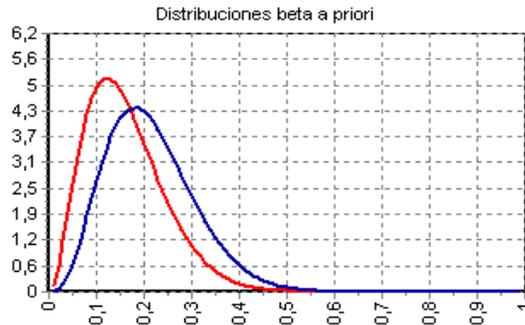
**Tabla 19. Distribución y caracterización global de los eventos adversos (THERESA-4).**

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>SKr 200 000 UI (Esquema A)</b>	<b>SKr 200 000 UI (Esquema B)</b>	<b>Acetato de hidrocortisona</b>	<b>Total</b>
		170	170	170	510
	Total de individuos con eventos adversos	5 (2,9%)	7 (4,1%)	11 (6,5%)	5 (2,9%)
	Total de eventos adversos reportados	9 (5,3%)	7 (4,1%)	14 (8,2%)	30 (5,9%)
<b>Intensidad</b>	Leve	7 (77,8%)	6 (85,7%)	7 (50,0%)	20 (66,7%)
	Moderada	2 (22,2%)	1 (14,3%)	4 (28,6%)	7 (23,3%)
	Grave	0	0	3 (21,4%)	3 (10,0%)
<b>Causalidad</b>	No relacionado	6 (66,7%)	5 (71,4%)	5 (35,7%)	16 (53,3%)
	Dudosa	0	0	3 (21,4%)	3 (10,0%)
	Posible	2 (22,2%)	1 (14,3%)	2 (14,3%)	5 (16,7%)
	Probable	1 (11,1%)	1 (14,3%)	4 (28,6%)	6 (20,0%)
	Definitiva	0	0	0	0
<b>Medidas máximas adoptadas</b>	Ninguna	8 (88,9%)	6 (85,7%)	7 (50,0%)	21 (70,0%)
	Terapia farmacológica	1 (11,1%)	1 (14,3%)	0	2 (6,7%)
	Salida del estudio	0	0	7 (50,0%)	7 (23,3%)
<b>Resultado</b>	Completamente resuelto	9 (100%)	6 (85,7%)	11 (78,6%)	26 (86,7%)
	Resuelto con secuelas	0	0	1 (7,1%)	1 (3,3%)
	Condiciones en Mejoramiento	0	1 (14,3%)	0	1 (3,3%)
	Condición presente e invariada	0	0	2 (14,3%)	2 (6,7%)
	Empeoramiento	0	0	0	0



**Figura 15. Función de distribución de respuesta total de los tratamientos evaluados, fusionando los grupos tratados con supositorios de SKr 200 000 UI en las diferentes series THERESA.**

**A) Placebo**



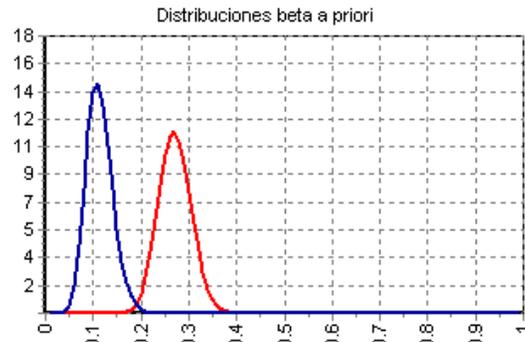
**FB = 0,76**

**B) Fenilefrina 0,25% (Preparación H<sup>®</sup>)**



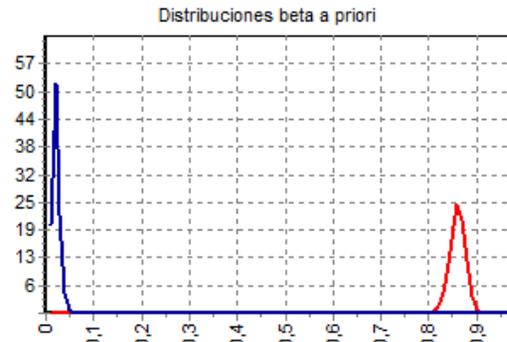
**FB = 4,12**

**C) Acetato de hidrocortisona (Anusol-HC<sup>®</sup>)**



**FB = 2,45**

**D) SKr 200 000 UI (Proctokinasa<sup>®</sup>)**



**FB = 43,0**

— Beneficio  
— Riesgo

**Beneficio:** respuesta completa al 5<sup>to</sup> día; **Riesgo:** necesidad de trombectomía o aparición de evento adverso grave.

**FB:** Factor de Bayes

**Figura 16. Balance beneficio / riesgo de los diferentes tratamientos.**

**Tabla 20. Estimación de impacto del uso de supositorios de SKr 200 000 UI (índice según Medicina Basada en la Evidencia).**

Criterios de evaluación		SKr 200 000 UI		RRA	RRR	NNT
		Si	No	(IC 95%)	(IC 95%)	(IC 95%)
<b>Respuesta completa al 5<sup>to</sup> día</b>	Si	405 (86,0%)	91 (28,5%)	57,5%	80%	2
	No	66 (14,0%)	228 (71,5%)	(51,6 – 63,4%)	(72 – 89%)	2 – 2
<b>Necesidad de trombectomía</b>	Si	7 (2,2%)	28 (12,6%)	10,4%	83%	10
	No	317 (97,8%)	194 (87,4%)	(5,8 – 15,0)	(46 – 100%)	7 – 17

**RRA:** Reducción de riesgo absoluto de NO respuesta completa (parte superior) o trombectomía (parte inferior).

**RRR:** Reducción de riesgo relativo de NO respuesta completa (parte superior) o trombectomía (parte inferior).

**NNT:** Número de pacientes que es necesario tratar para evitar una NO respuesta (parte superior) o una trombectomía (parte inferior).

## **ANEXOS**

## Anexo 1.a. CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN

**Título del ensayo clínico:** “Supositorios de estreptoquinasa recombinante y de acetato de hidrocortisona en el tratamiento de las hemorroides agudas”. Estudio THERESA-4.

### IMPORTANTE

Antes de que acceda a participar en este estudio es importante que haya leído y comprendido toda la información que se le entregó acerca del estudio. Si tuviera alguna pregunta acerca del estudio o de sus derechos, no dude en formularla antes de tomar su decisión en cuanto a participar.

Yo, \_\_\_\_\_,  
(Nombre y apellidos del paciente escrito de su puño y letra)

- He leído el escrito “*Hoja de información para los pacientes*” que se me ha entregado.
- He formulado todas las preguntas que he creído conveniente sobre el estudio.
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas o dudas.
- He recibido suficiente información sobre el estudio y la he comprendido.
- He hablado con \_\_\_\_\_  
(Nombre y apellidos del investigador clínico, escrito del puño y letra del paciente)
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - Cuando quiera
  - Sin tener que dar explicaciones
  - Sin que esto repercuta de ninguna manera en mis cuidados médicos
- Presto libremente mi conformidad a participar en el estudio y recibiré una copia de este documento

Y para que así conste, firmo este consentimiento junto con el médico que me brindó las explicaciones.

\_\_\_\_\_  
**Firma del Paciente**                      |\_\_|\_|/|\_\_|\_|/|\_\_|\_|                      |\_\_|\_|:|\_\_|\_|  AM  PM  
**Fecha (día/mes/año)**                      **Hora**

\_\_\_\_\_  
**Firma del Investigador**                      |\_\_|\_|/|\_\_|\_|/|\_\_|\_|                      |\_\_|\_|:|\_\_|\_|  AM  PM  
**Fecha (día/mes/año)**                      **Hora**

\_\_\_\_\_  
**Firma del Testigo (si procede)**                      |\_\_|\_|/|\_\_|\_|/|\_\_|\_|                      |\_\_|\_|:|\_\_|\_|  AM  PM  
**Fecha (día/mes/año)**                      **Hora**

Si durante o después del estudio desea discutir su participación en el mismo, o si tuviera alguna pregunta acerca de los sujetos de la investigación, sus derechos, entre otros, podrá ponerse en contacto con el investigador responsable del estudio, Dr. \_\_\_\_\_, personalmente en el Hospital, por el teléfono \_\_\_\_\_ o por el correo electrónico: \_\_\_\_\_.

## **Anexo 1.b. HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES**

El presente documento tiene como objetivo invitarle a participar en la investigación médica: “Supositorios de estreptoquinasa recombinante y de acetato de hidrocortisona en el tratamiento de las hemorroides agudas”. Estudio THERESA-4.

### **Promotor:**

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB).  
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 y se generan conocimientos para el desarrollo de nuevos productos, servicios así como 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 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 de hemorroides agudas, complicación de la enfermedad hemorroidal, la cual es benigna e intermitente caracterizada por una variedad de síntomas como: dolor anal, sangrado rectal, sensación de peso en el recto, picazón; y de signos como: masa palpable, secreción e inflamación, entre otros.

Se han identificado factores de riesgo, entre ellos: diarreas, estreñimiento, menstruación, parto, sedentarismo, y existen otros que contribuyen a su aparición como: consumo de alcohol, bajo contenido de fibra en la dieta, comida picante e infusiones (té, café), entre otros.

Constituye la afección proctológica más frecuente; el 5% de la población mundial presenta síntomas relacionados con ellas y con el incremento de la edad aumentan las posibilidades de padecerla. 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 tratamiento quirúrgico.

Nota: el hecho que Ud. tenga por primera vez 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 las hemorroides agudas (crisis y trombosis hemorroidal) con dos nuevos esquemas de administración de supositorios de estreptoquinasa recombinante (200 000 UI) a las 72 horas, al 5<sup>to</sup> y al 10<sup>mo</sup> días post-tratamiento, comparada con un producto comercial de amplio uso (acetato de hidrocortisona 25 mg, Anusol-HC®).
- 👉 Evaluar la evolución de las principales manifestaciones clínicas que acompañan a la enfermedad, de manera particular, el cese del dolor y el sangrado anal.
- 👉 Determinar la necesidad de trombectomía 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 acetato de hidrocortisona?. Posibles riesgos o efectos secundarios que pueden esperarse de la participación en esta investigación?

### Supositorio de estreptoquinasa recombinante:

Es un medicamento biotecnológico cubano, producido por el CIGB. Este producto contiene como principio activo a la 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 de miocardio).

Hace pocos años el CIGB desarrolló este supositorio para el tratamiento de las hemorroides agudas, 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 de sangre, con la siguiente mejoría o eliminación de las principales manifestaciones clínicas.

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 completa dado por la desaparición del dolor y el edema en la región anal, así como 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 a las hemorroides agudas, que ceden espontáneamente.

Esta es una nueva forma de presentación de la estreptoquinasa (supositorio), 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 acetato de hidrocortisona:**

Este fármaco es un corticosteroide, 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). 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 su empleo entre las que se encuentran: reacciones alérgicas: rash cutáneo, urticaria, picazón, dificultad para respirar, opresión en el pecho e 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 hemorroides agudas. 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 perianal o sangrado rectal 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.
- Sangrado 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.
- Hemorroides con complicaciones sépticas, o asociadas a abscesos, fístula o cáncer.
- 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 (incluida 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)** Supositorio de estreptoquinasa recombinante – Esquema A: un supositorio cada 8 horas (primeras 3 unidades) y después cada 12 horas hasta completar 8 administraciones;
- 2)** Supositorio de estreptoquinasa recombinante – Esquema B: un supositorio cada 8 horas hasta completar 6 unidades; **ó**
- 3)** Anusol-HC<sup>®</sup>: 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.

### **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<sup>er</sup> día, al 5<sup>to</sup> día y al 10<sup>mo</sup> 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 cómo 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.
- Una encuesta epidemiológica para conocer los principales factores de riesgo que Ud. presenta, que incluye hábitos tóxicos y alimenticios, modos y estilos de vida, entre otros.
- 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<sup>®</sup> 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.
- ⇒ Que el paciente, por decisión propia, abandone el estudio.
- ⇒ Si el médico evalúa al paciente con respuesta completa 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 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; se facilita así 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.

### **¿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.

## **Dirección de Investigaciones Clínicas, CIGB, La Habana:**

Dr. Francisco Hernández Bernal

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

☎ (05)-2796700 (móvil); (07)-2087378 (directo) / 2085887 o 2087465 (extensión: 148).