

Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila

***Título: Evaluación de la efectividad del supositorio Proctokinasa en el
tratamiento de la Enfermedad Hemorroidal Aguda en la provincia
Ciego de Ávila.***

Autor: Dra. Mailen Sanchez Aguila
Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral
Residente Cuarto Año de Farmacología.

Tutor: Dra. Delvys Granados Hernández.
Especialista de Segundo Grado en Farmacología
Profesor Auxiliar.
MS.c en Longevidad Satisfactoria.

RESUMEN

La Enfermedad Hemorroidal Aguda (EHA) constituye un problema de salud mundial del que no escapa la provincia de Ciego de Ávila. La etapa de post-comercialización constituye un excelente escenario para vigilar la efectividad y seguridad de los medicamentos. Se realizó un estudio clínico fase IV, con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad del supositorio Proctokinasa en el tratamiento de la EHA en Ciego de Ávila durante el período comprendido desde marzo hasta julio del 2015 en el que fueron incluidos 118 pacientes que acudieron a la Consulta de Coloproctología del Hospital Provincial Antonio Luaces Iraola de nuestra provincia recibiendo de forma ambulatoria 4 unidades del supositorio de Proctokinasa (SK 200 000 UI) por vía rectal cada 8 horas desde el momento de su inclusión hasta las primeras 48 horas en caso de lograrse una remisión total de la lesión. Se continuó con el mismo régimen posológico en los casos donde no se alcanzó el 50% de reducción de la lesión hemorroidal siendo examinados a las 48 horas, al 4to, 6to y 10mo día de haber iniciado el tratamiento para evaluar la evolución de la lesión anal y la seguridad del producto. En todos los tiempos evaluativos se registraron los eventos adversos que acontecieran durante la ejecución del ensayo.

Los datos se recogieron a partir de las historias clínicas y los Cuadernos de Recogida de Datos (CRD) de los pacientes asistidos por consulta, dicha documentación se mantendrá íntegra y custodiada mientras dure la comercialización del producto.

La información generada fue introducida en un fichero de datos con la utilización del programa Microsoft Excel y la obtención de los resultados a través del programa de análisis estadístico SPSS 21.0. Para procesar la información se realizó la prueba T y se utilizó el % como medida de resumen. Los resultados se reflejaron en tablas y gráficos creados al efecto.,

El supositorio de Proctokinasa (SK 200 000 UI) por vía rectal demostró ser seguro y efectivo en el tratamiento de la EHA logrando reducir el tamaño de la lesión hemorroidal en el 95.73 % de los pacientes tratados, la remisión total de la lesión en las primeras 48 horas en el 55.93 % de los sujetos, y en el 4to día el 34.74%, al 10mo día 0.84%, se redujo el dolor y sangrado en 100 %.de los casos y solo se reportaron 6 eventos adversos leves durante la administración del producto.

CAPITULO I

INTRODUCCION

Problema a Resolver. Antecedentes y Justificación.

Las primeras descripciones sobre Enfermedad Hemorroidal (EH) 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 los años 460 a.c., 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 hemorroides¹.

La Enfermedad Hemorroidal constituye la patología proctológica más frecuente y una de las principales razones de consulta médica. El 5% de la población mundial presenta síntomas relacionados con ellas y la prevalencia alcanza el 50% a partir de los 50 años de edad. La incidencia exacta de esta condición común es difícil de estimar ya que muchas personas son reacias a acudir al médico por diversas razones personales, culturales y socio-económicas, pero los estudios epidemiológicos reportan una prevalencia que varía de 4,4% en los adultos en los Estados Unidos y más del 30% en la práctica general en Londres. Su expresión clínica ocasiona molestias significativas incluyendo dolor, sangramiento y prurito, entre otras. Las hemorroides internas afectan cada año a 10.4 millones de personas en Estados Unidos, y sus manifestaciones clínicas llevan a cerca de 3.5 millones de visitas médicas anualmente con un costo estimado de 500 000 000 millones de dólares²⁻⁵.

De acuerdo al documento “Vital and EHealth Statistics”, del Centro Nacional de Estadísticas de Salud (Estados Unidos de Norteamérica), la crisis hemorroidal fue la condición más reportada entre todos los desórdenes del sistema digestivo

(aproximadamente 23 millones de personas padecieron de crisis hemorroidal en el curso de un año; en conjunto, 36 millones de personas informaron haber sufrido de hemorroides en su vida ⁶.

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. 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 o trombosarse, causando dolor, o pueden ulcerarse y producir sangramiento. La trombosis puede resolverse espontáneamente, las cuales dejan secuelas como picor, “pesadez” o “quemazón”. La Enfermedad Hemorroidal constituye una afección benigna e intermitente caracterizada por una variedad de síntomas inespecíficos como: dolor perianal, hemorragia, sensación de peso rectal, prurito; y de signos como: masa palpable, edema, secreción e inflamación ^{2, 7-9}.

El tratamiento inicial consiste en medidas conservadoras generales (higiénico-dietéticas, cambios en modos y estilos de vida, tratamiento sintomático) encaminadas a restablecer los hábitos intestinales y disminuir los síntomas locales. Aunque se han ensayado varios medicamentos para el tratamiento específico, no se han obtenido beneficios significativos para el control de esta enfermedad, de manera que en un grupo importante de pacientes el proceder quirúrgico llega a ser la solución médica final de este trastorno. Cuando estos beneficios se producen tardan muchos días. Por esta razón, un importante número de pacientes tributan a cirugía como solución final. En tales casos, la cirugía y otros procedimientos invasivos son indicados (hemorroidectomía, ligadura, escleroterapia, fotocoagulación infrarroja, crioterapia y terapia con láser), no exentos de complicaciones ^{7, 8, 10-14}.

En una revisión en Medline (1950-2006) donde se reporta el uso de supositorios en la práctica médica en la Enfermedad Hemorroidal, 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. 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. Las principales reacciones adversas reportadas y atribuidas al uso de estos supositorios son: anestésicos locales (irritación local, criptitis anal y proctitis), esteroides (absorción sistémica con el uso prolongado), astringentes (reacción local), vasoconstrictores (cefalea, enrojecimiento facial y taquicardia), protectores y emolientes (no se reportan reacciones adversas), antisépticos (prurito, irritación local y ardor), queratolíticos (excoriaciones de la piel y úlceras de la mucosa rectal), dobecilato de calcio (agranulocitosis) y policresuleno (reacción alérgica local) ¹⁵.

La estreptoquinasa es un fármaco fibrinolítico indirecto que interactúa con el plasminógeno, formando un complejo activo con actividad proteasa, que es entonces capaz de convertir otras moléculas de plasminógeno en plasmina ^{16, 17}.

Durante los años 2006 al 2012, en varias unidades cubanas de Coloproctología fueron realizados cuatro ensayos clínicos fase II y III, multicéntricos, controlados, enmascarados, con el fin de evaluar los efectos, seguridad y eficacia del supositorio de estreptoquinasa recombinante de 200 000 UI en la Enfermedad Hemorroidal Aguda, lográndose el reclutamiento de 820 pacientes tratados y beneficiados con ese nuevo producto que demostró ser eficaz y seguro hasta ese momento.

En Cuba la incidencia de la EHA alcanza el 80 % de los pacientes que acuden a las consultas de coloproctología de las diferentes las unidades de atención secundaria del país, existiendo un predominio de las hemorroides internas, las cuales se presentan después de los 20 años y aumentan su frecuencia alrededor de la quinta década de la vida, predominando como factor de riesgo la constipación ¹⁸. En Ciego de Ávila la enfermedad hemorroidal constituye el principal motivo de consulta para los pacientes que acuden al servicio de Coloproctología del Hospital Provincial Antonio Luaces de nuestro territorio, en el que son atendidos anualmente un promedio de **231**

pacientes, por tanto, las hemorroides internas son un importante problema de salud que se traduce en una morbilidad significativa y de alto costo ¹⁹.

Siendo la Enfermedad Hemorroidal Aguda una de las patologías más frecuentes de la población avileña, atendida por el servicio de Coloproctología de nuestro Hospital Provincial Antonio Luaces Iraola y contarse con el registro sanitario cubano del supositorio de estreptoquinasa recombinante de 200 000 UI en esta patología que muestra evidencias científicas de la eficacia de este preparado farmacéutico, demostrada en estudios clínicos previos, nos vimos motivados a realizar un ensayo clínico fase IV que nos permitiera evaluar la efectividad y vigilar la seguridad de esta formulación registrada y aprobada para su uso y comercialización en Cuba.

Problema de investigación:

¿Han recibido el supositorio de estreptoquinasa recombinante los pacientes con Enfermedad Hemorroidal Aguda, de la provincia Ciego de Ávila?

Hipótesis de la investigación:

¿Resulta efectivo y seguro el supositorio de estreptoquinasa recombinante en los pacientes con Enfermedad Hemorroidal Aguda, atendidos en el servicio de Coloproctología de la provincia Ciego de Ávila?

FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

La vigilancia post-comercialización comprende la recopilación y evaluación sistémica de la información sobre la calidad, la efectividad y la seguridad de los medicamentos durante su uso en la práctica médica habitual. Las investigaciones de vigilancia post-comercialización consideran el medicamento como factor de exposición fundamental investigado y el propósito de las mismas son determinar la efectividad de los medicamentos en la práctica clínica habitual ;identificar y cuantificar los efectos adversos de los medicamentos ,en especial aquellos no conocidos ante de la autorización así como evaluar la eficiencia de los tratamientos .Sus hallazgos permiten complementar la información obtenida durante la fase I, II y III de los ensayos clínicos ,a partir del conocimiento que se genera en la práctica habitual ²⁹.

Las hemorroides agudas constituyen el trastorno proctológico más frecuente, que afecta un número importante de personas en todo el mundo y es una de los principales motivos de consulta, Su expresión clínica ocasiona molestias significativas incluyendo dolor, sangrado, y prurito. Como tal se consideran la trombosis hemorroidal y la crisis o fluxión hemorroidal ^{2, 7-9, 45}.

Se necesita profundizar en los mecanismos de acción para conocer con exactitud que causa la enfermedad, aunque determinados factores de riesgos favorecen su desarrollo. Entre estos se encuentran el pobre consumo de fibras (causa estreñimiento) y de líquidos (menos de 2 litros diarios), el exceso de picantes y de condimentos en la dieta (que no son absorbidos) así como de grasas, consumo excesivo de alcohol, los malos hábitos intestinales (extender el proceso defecatorio), el estreñimiento y los esfuerzos al evacuar, las diarreas, el embarazo (especialmente en el tercer trimestre), por el aumento de la presión de la cavidad abdominal) y los esfuerzos durante el parto, alteraciones hormonales durante la menstruación, la falta de ejercicio, el sedentarismo, algunas ocupaciones laborales que requieren bipedestación prolongada o largos periodos de tiempo sentados, la obesidad, el uso de laxantes y supositorios con efecto irritante la cirrosis hepática y la infección focal anal, entre otros ^{9, 20, 21}.

En Cuba no se había publicado ningún trabajo que recogiera el comportamiento de esta problemática de salud. Por esta razón, se desarrolló, en el curso de uno de los ensayos clínicos de (THERESA-4), un estudio observacional descriptivo con el objetivo de identificar los principales factores de riesgo, características demográficas y de base, hábitos tóxicos y alimenticios, así como modos y estilos de vida que favorecen la aparición de una enfermedad hemorroidal aguda. De los 510 pacientes estudiados el 73,5 % resultó debutante de la enfermedad, lo que indica la alta incidencia de la misma. El hecho que en solo 2 y medio meses se haya reclutado esta cifra pacientes en debut clínico, confirma la problemática de salud que constituye esta afección proctológica. Este trabajo constituyó el primer aporte Cubano de caracterización epidemiológica de la EHA²². Aunque será necesario profundizar en esta temática en un número mayor 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.

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. En la práctica tiende a emplearse este término de hemorroides cuando estas venas se dilatan convirtiéndose en varicosidades que están recubiertas de epitelio escamoso modificado. Estas dilataciones pueden protruir (con microtrombos involucrados en el proceso inflamatorio) o trombosarse, causando dolor, o pueden ulcerarse, produciendo sangrado. La trombosis puede resolverse espontáneamente, dejando escuelas como picor, "pesadez o "quemazón"^{2, 7-9, 21, 24}.

La EHA es una enfermedad benigna e intermitente, caracterizada por una variedad de síntomas inespecíficos como: dolor perianal, hemorragia, sensación de peso rectal, prurito y de signos como: masa palpable, edema, secreción e inflamación. 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 se hacen paroxísticos se habla de crisis hemorroidal ^{7, 9}.

El conducto hemorroidal esta irrigado por seis arterias: 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 hasta la unión anorrectal recorriendo las columnas de Morgagni. La ubicación de estas tres ramas generalmente coincide con la disposición de los tres paquetes hemorroidales clásicos ²⁻⁵.

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. 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 la sacra media que se desprende de la bifurcación aórtica, aporta algunas ramas a la parte posterior de la musculatura anal ^{9,11, 20}.

El flujo sanguíneo de retorno del canal anal se realiza por las vías sistémicas y portal, existiendo 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, por lo que eluden el hígado y la fracción de cualquier medicamento absorbido por esta vía no será objeto de metabolismo de primer paso²⁰.

Existe un acuerdo unánime entre la comunidad científica acerca de la etiología multifactorial de esta enfermedad, por lo que se han sugerido una teoría mecánica y una hemodinámica ^{19, 25}. Se han descrito diversos mecanismos que explican el inicio de la Enfermedad Hemorroidal. 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 (almohadilla de Thomson) las hemorroides internas y las mantiene en su lugar, puede degenerar y provocar una laxitud anormal del tejido. Esta laxitud provoca 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 síntomas característicos de las hemorroides, el prolapso. De esta forma, los elementos vasculares en los tejidos de sostén se encuentran distendidos, que provocan un aumento del tamaño de las hemorroides. La laxitud de los tejidos de sostén y de fijación y la distensión de los elementos vasculares aumentan la fragilidad de la mucosa del plexo hemorroidal interno, que provoca los síntomas característicos de las hemorroides como la hemorragia de los vasos de la mucosa. Esta teoría explicaría también la alta incidencia de enfermedad hemorroidal en determinadas familias, debido a una fragilidad genética del tejido de sostén de las hemorroides internas ^{4, 9, 19}.

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 arteriovenosas. Las anastomosis arteriovenosas (A-V) pueden dividirse en dos grupos: Las anastomosis A-V de la superficie submucosa permanecen cerradas, que permiten así el intercambio sanguíneo en los tejidos; “sin embargo” en determinadas circunstancias pueden abrirse bruscamente debido a estímulos específicos (ej: variación de la presión, otros factores de riesgo) que provocan un gran aumento del flujo sanguíneo de las arterias hemorroidales superiores. 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 ^{4, 9, 19}.

En el canal turgente: las anastomosis arteriovenosas 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 apoya el concepto de una anomalía fisiológica de este, como factor involucrado en el origen de esta afección. La diferencia de motilidad entre la parte proximal y la distal del canal anal lleva a un flujo antiperistáltico de sangre entre los plexos venosos, lo que, junto con la disfunción del esfínter anal interno, contribuye a dificultar el vaciamiento del plexo hemorroidal interno y favorecería la formación de la enfermedad hemorroidal ²⁵.

Lohsiriwat ⁹ cita en una de sus publicaciones que el aumento del tono del esfínter interno provoca la Enfermedad Hemorroidal y se vasa en que se produce una dificultad en el vaciado venoso con estasis vascular. Sin embargo, aún no se ha determinado si este aumento de presión se debe al llenado de las hemorroides o a un auténtico aumento de la actividad del esfínter. 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 ^{5, 9}.

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 arteriovenosas, 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

Por consenso unánime se acordó, por la Comunidad Científica Internacional ²⁵ que la Enfermedad Hemorroidal se clasifica de la siguiente manera:

1. *Hemorroides Internas*: derivan del plexo hemorroidal interno, situado por encima de la línea dentada, están recubiertas de mucosa rectal (con un bajo número de fibras

nerviosas sensitivas). Drenan al sistema Porta. Se subclasifican en 4 grados que depende 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.

El manejo terapéutico de la Enfermedad Hemorroidal se realiza en dependencia de la intensidad de los signos y síntomas y puede variar en los pacientes con trombosis, prolapso importante o hemorragia profusa. Un número considerable de pacientes sólo acude a un médico cuando sus síntomas, particularmente el dolor anal, se hacen insoportables ^{18, 25, 26, 39}. El tratamiento inicial consiste en medidas conservadoras generales (higiénico-dietéticas, cambios en modos y estilos de vida, tratamiento sintomático) encaminadas a restablecer los hábitos intestinales y disminuir los síntomas locales ²⁶. Una amplia revisión realizada en la base Cochrane, demostró los beneficios del consumo de fibra vegetal en la reducción del sangrado y el prolapso hemorroidal. El empleo de laxantes tiene un papel limitado en el tratamiento inicial de los síntomas ^{7, 18, 25, 26}. Por otra parte, la experiencia indica que los glucocorticoides, los vasoconstrictores (ejemplo cremas o supositorios con fenilefrina) o los analgésicos tópicos pueden aliviar temporalmente algunos síntomas, pero faltan datos de estudios aleatorizados sobre la eficacia y efectos secundarios ^{7, 25}.

Aunque se han estudiado varios medicamentos para el tratamiento específico no se han obtenido beneficios significativos para el control de esta enfermedad o los beneficios tardan muchos días. De manera que en un grupo importante de pacientes el tratamiento quirúrgico u otro proceder (hemorroidectomía, ligadura, escleroterapia, fotocoagulación infrarroja, crioterapia y terapia con láser, entre otros) llega a ser la

solución final, no exenta de complicaciones (tales como el dolor o el espasmo del recto, sangrado, ulceración, retención urinaria y la formación de estenosis, entre otras) e inconvenientes (algunos necesitan múltiples sesiones de tratamiento y existe una alta tasa de recurrencia)^{13, 14,30-32} .

Muchos pacientes con trombosis de las hemorroides externas presentan un dolor intenso atribuible a un coágulo, siendo motivo de consulta en las primeras 72 horas de inicio del dolor. 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 cuando los pacientes se consultan después de 72 horas del inicio del dolor, ya que cuando es causado por trombosis éste suele ceder sin intervención en 7-10 días.

Es difícil comparar las diferentes técnicas debido a que existen pocos trabajos prospectivos y aleatorizados que comparen los resultados de los diferentes tratamientos y que tengan un buen seguimiento. Si observamos algunos meta-análisis, podemos concluir que existen algunas técnicas que se han ido abandonando 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. 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 e infección local. La infección sistémica es una complicación rara, pero grave, que se debe sospechar en todo paciente con fiebre. Se ha reportado un 11% de recurrencia después de dos años, con un 75% de tratamiento quirúrgico adicional^{14, 25} .

En el caso de 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 en el cual se compara esta técnica con la reparación rectoanal, incluyendo 175 pacientes, con una media de seguimiento de 17,2 meses. Sólo se observó recurrencia de los síntomas en el 8 %, con un 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 ³³.

Otros reportes 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; estas recidivas aumentan al 31% cuando este procedimiento es utilizado en las hemorroides internas grado III ^{26, 27}.

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 ²⁵.

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 más frecuentes con la coagulación infrarroja que con la ligadura con banda elástica pero la primera tiene menos complicaciones y es menos molesta.

La cirugía está indicada en aquellas hemorroides grado III y IV, sintomáticas, que no han respondido al tratamiento conservador, se asocian a otras enfermedades (fisura, fístula, colgajos cutáneos grandes) y en caso de complicaciones agudas como la trombosis. Son diversas las técnicas quirúrgicas disponibles; sin embargo no existe una clara ventaja de un método quirúrgico sobre otro ^{6, 14}.

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 periodo de tiempo (normalmente más de 10 años). 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^{31, 34-37, 38}.

La mayoría de los pacientes con hemorroides agudas principalmente grado I y II responden al tratamiento médico conservador. La conducta terapéutica incluye: reducir la presión sobre las hemorroides (evitando los esfuerzos y tiempos prolongados de pie); evitar el estreñimiento y reducir la presión del colon (ingiriendo fibras, suavizantes de heces y abundante agua); limpiar el área anorrectal (baños de asiento); usar agentes tópicos (tales como cremas o supositorios) para reducir el tamaño de las hemorroides y cambios en la dieta para evitar irritantes o condimentos que no son absorbidos^{3, 7, 8}.

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 empleando procedimientos médicos convencionales²⁵. Por otra parte no se han encontrado estudios que evalúen el papel de los anti-inflamatorios ni los analgésicos orales^{8, 18, 25}. En el caso de las cremas, su uso en la población general es masivo, por efecto de automedicación o bien por su elevada prescripción médica^{18, 25}. 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 trombolisis y la mejora de la microcirculación; sin embargo no hay literatura que apoye esta terapia⁷.

La fisiología para la formación de los coágulos de fibrina se encuentra bien descrita. Un trombo o coágulo se forma cuando células de la sangre quedan encerradas en una matriz de la proteína fibrina y posteriormente una enzima puede actuar en la

disolución de los coágulos. Este proceso se conoce como trombolisis o fibrinolisis. En la sangre de los mamíferos, la enzima responsable de este proceso es la plasmina, una proteasa sérica similar a la tripsina ⁴²

La plasmina es la forma fibrinolíticamente activa que se produce a partir del plasminógeno inactivo, denominado plasminógeno, el cual está presente en la sangre. La conversión del plasminógeno en plasmina es mediado por un corte proteolítico del enlace Arg⁵⁶¹-Val⁵⁶², el cual es producido por varios activadores del plasminógeno. Los activadores del plasminógeno presentes en la sangre son el activador tisular del plasminógeno (tPA) y el activador del plasminógeno tipo Uroquinasa (uPA). La actividad fibrinolítica en la circulación es modulada por los inhibidores de los activadores del plasminógeno, la plasmina actúa sobre la red de fibrina y la convierte en productos de degradación del fibrinógeno (PDF). ⁴⁰

En el tratamiento clínico aparecen las formas recombinantes de los activadores humanos del plasminógeno (tPA y uPA) y también la estreptoquinasa (SK), una proteína aislada de la bacteria estreptococo, que no se encuentra de forma natural en la circulación humana. La SK, a diferencia del tPA y uPA que son proteasas, no presenta actividad enzimática propia. 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 la función de proteasa sumamente específica, al activar otras moléculas de plasminógeno en su conversión a plasmina ⁴²

Los fármacos como la SK y la Uroquinasa (UK) convierten tanto al plasminógeno circulante como al unido al coágulo en plasmina, dando lugar no solo a la lisis de la fibrina en el coágulo, sino también a una importante fibrinólisis sistémica, hipofibrinogemia y elevación de los productos circulantes de la degradación de la fibrina. En base a la relativa selectividad por el complejo binario plasminógeno - fibrina los activadores fibrinolíticos dan lugar, fundamentalmente, a la lisis de fibrina en la superficie del coágulo sin afectar teóricamente el fibrinógeno circulante. De las proteínas identificadas como activadores del plasminógeno, se han derivado

moléculas modificadas estructuralmente del activador tisular del plasminógeno y de la SK que se encuentran en el mercado y que son utilizadas en terapia trombolítica⁴⁴.

La UK es otro trombolítico empleado para la disolución del trombo. Fue utilizado por primera vez en el tratamiento del Infarto Agudo del Miocardio en los años 60. 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. Además durante el tratamiento con UK se pueden producir alteraciones de la coagulación al reducir los niveles plasmáticos de fibrinógeno y de los factores V y VIII de esta ⁶¹.

La estreptoquinasa natural es una proteína extracelular, no enzimática, formada por una cadena polipeptídica de 414 aminoácidos sin puentes disulfuros¹⁰². Esta proteína tiene su actividad máxima a pH 7,5 y su punto isoeléctrico es 4,7. No contienen en su estructura cistina, cisteína, fosforo, carbohidratos conjugados ni lípidos. Las estreptoquinasas son producidas por diferentes grupos de estreptococos y difieren en su estructura ⁴³.

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 del plasma. Sin embargo, a pesar del estado lítico sistémico que puede inducir dosis de 1 500 000 UI, se ha observado prácticamente la misma incidencia de complicaciones hemorrágicas que con otros agentes trombolítico que presentan mayor afinidad por la fibrina. La SK debido a su origen bacteriano es antigénica y por tanto puede producir reacciones de hipersensibilidad. Un 4% de los pacientes del Second Internacional Study of Infarct Survivan (ISIS-2) que recibieron SK tuvieron reacciones alérgicas incluyendo fiebre, escalofríos, urticaria o rash. El shock anafiláctico es muy raro (0,1 – 0,5 %, sin embargo la hipotensión arterial precisó resucitación con fluidoterapia en 7-10% de los pacientes ⁴⁵.

Teniendo en cuenta lo antes mencionado y ante la posibilidad que brinda la obtención de productos terapéuticos de origen biotecnológicos surgió la estreptoquinasa

recombinante. Poseer suficiente información sobre el gen, su control transcripcional y su promotor permitió el clonaje y expresión segura de esta proteína en bacterias no patogénicas al hombre. El gen de la SK de *Streptococcus equisimilis* fue secuenciado por Malke⁶⁰, el control transcripcional se encuentra muy bien estudiado, así como el análisis funcional de su promotor, El aislamiento del mismo y los estudios realizados sugiere que sea un polimórfico. El gen es aislado en la cepa de *S. equisimilis* y clonado en varias cepas de bacterias Gram negativas entre las cuales se incluye el *Bacillus subtilis* y la *Escherichia coli*. 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 la *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.^{46, 47, 56, 57}

Las *reacciones adversas* pueden comportarse como eventos adversos no deseados relacionados de forma causal con el producto de la investigación, incluyendo sobredosis e interacciones con otros medicamentos. Una definición bien aceptada de una reacción adversa a drogas es hallado en el *WHO Technical Report Series 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 fisiológica⁴⁵. En ensayos clínicos, los daños causados por sobredosis, abuso o dependencia, e interacciones con otros productos, deben considerarse reacciones adversas.

La **Heberkinasa®** (estreptoquinasa recombinante) 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 casi dos décadas⁴⁴⁻⁴⁹ (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 presentó en el 3.2% de los casos, aunque en su mayoría de intensidad leve; se reportaron 9 pacientes (0.3%) con Enfermedad Cerebrovascular Hemorrágica. La Heberkinasa® también ha evidenciado ser eficaz y segura en otras entidades incluyendo la trombosis venosa profunda, 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 otros⁴⁹⁻⁵².

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de la SK, el CIGB diseñó y desarrolló una formulación en forma de supositorio (Proctokinasa®) para el tratamiento de la Enfermedad Hemorroidal Aguda, 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, preclínicos y clínicos. Los estudios demostraron que es estable durante 18 meses en condiciones de almacenamiento entre 2 y 8 grados C. Esta formulación cuenta con patente aceptada en Europa, China, Australia, Sudáfrica, México, Corea del Sur, Canadá, y Cuba y está presentada en Estados Unidos, Argentina, Brasil, Tailandia y Malasia^{43, 53}.

Los efectos de una formulación de SK recombinante 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 (4 animales/grupo) de tratamiento: SK, SK + salicilato de sodio al 0.5%, placebo y control. Los cuales recibieron un supositorio cada 6 horas durante 24 horas. Se estudió el comportamiento macroscópico, hemostático e histológico. A las 24 horas se observó una menor inflamación en la mucosa rectal de los animales tratados con los supositorios de SK, revirtiéndose la lesión en el 80% de los animales con la formulación que contenía salicilato y 74% sin salicilato. La reversión de la lesión en el grupo placebo y control fue de un 53.4% y 30%, respectivamente. Esta menor inflamación en los grupos tratados con SK fue constatado por histología. En la evaluación de la hemostasia, los grupos tratados con

SK, 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 SK en la mucosa rectal fue estudiado en 8 conejos distribuidos aleatoriamente en dos grupos: 1) SK y 2) control sin tratamiento. Al grupo tratado con SK se le administró un supositorio (2g), una vez al día, durante 5 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 ⁴⁹⁻⁵⁴.

Contándose con la seguridad demostrada en estudios preclínicos, (extrapolables al humano), donde en términos de seguridad el producto fue seguro y tolerable, con mínimos eventos adversos de intensidad leve, que cedieron espontáneamente y con baja relación de causalidad con el medicamento en estudio, no se esperan (en esta farmacovigilancia post-comercialización) reacciones adversas graves atribuibles al producto. Se propuso la aplicación del producto en humanos, así como el desarrollo de investigaciones clínicas, en diferentes instituciones del país, que abarcaron todas las fases de desarrollo del supositorio Proctokinasa recombinante, permitiendo su aprobación y licencia sanitaria para su uso y comercialización en Cuba y en el mundo. ^{43, 53}.

Novedad y actualidad del tema:

El tratamiento médico tradicional de la Enfermedad Hemorroidal Aguda se basa sobre todo en medidas higiénico-dietéticas y sintomáticas, pudiendo aparecer un prolapso hemorroidal importante tributario de tratamiento quirúrgico. El seguimiento post-quirúrgico ha mostrado recurrencia del cuadro en un numeroso grupo de casos, por lo que estos pacientes podrían ser beneficiados si se contara con algún fármaco eficaz y seguro.

El supositorio Proctokinasa ® (estreptoquinasa recombinante) es un fármaco con acción trombolítica, que en seres humanos demostró ser *eficaz* en la Enfermedad Hemorroidal Aguda, con un adecuado perfil de seguridad. A partir de los resultados obtenidos en estudios clínicos previos en fases más tempranas del desarrollo de este

producto, se logró el registro sanitario y la licencia de producción del supositorio. Se trata de una nueva alternativa terapéutica para una condición patológica muy frecuente. Se impone la necesidad de demostrar la *efectividad y seguridad* del supositorio **Proctokinasa** de 200 000 UI por la vía rectal en el tratamiento de la EHA, como una nueva formulación farmacéutica que pudiera ofrecer beneficios adicionales no alcanzados con la terapéutica existente, durante la fase de comercialización del mismo.

Métodos utilizados en la investigación

- Teórico: Elaboración del marco teórico, definición del Problema, Objetivos e Hipótesis.
- Análisis estadístico: Diagnostico de los resultados de la administración intrarrectal de supositorios de Proctokinasa en pacientes con Enfermedad Hemorroidal Aguda.
- Experimental (evaluación de tecnología sanitaria).

OBJETIVOS:

General:

Evaluar la efectividad del supositorio Proctokinasa ® (estreptoquinasa recombinante) en el tratamiento de la Enfermedad Hemorroidal Aguda en la Provincia Ciego de Ávila.

Específicos:

1. Caracterizar la muestra según las variables clínico-demográficas:
 - Edad
 - Sexo
 - Raza
 - Antecedentes Patológicos Personales
 - Factores de Riesgo.

2. Evaluar la evolución clínica de los pacientes tratados con el supositorio Proctokinasa recombinante, según el comportamiento de su respuesta al tratamiento.

3. Describir las reacciones adversas que acontecieron durante la realización de la investigación teniendo en cuenta el grado de intensidad, tratamiento recibido y respuesta terapéutica.

4. Determinar la relación de causalidad para las reacciones adversas acontecidas según el método de Karch y Lasagna.

CAPITULO II

DISEÑO METODOLOGICO

Se realizó un estudio clínico, fase IV, monocéntrico, abierto, no aleatorizado, no controlado, con el objetivo primario de evaluar la efectividad y seguridad del supositorio Proctokinasa® (estreptoquinasa recombinante) administrado por vía rectal en el tratamiento de la Enfermedad Hemorroidal Aguda (con o sin trombosis) en los pacientes de la provincia Ciego de Ávila.

Universo y Muestra:

Se trabajó con un universo conformado por **231** pacientes adultos, residentes en Ciego de Ávila, que acudieron a la consulta de los servicios de Coloproctología y Cirugía General del Hospital Provincial General Docente Antonio Luaces Iraola con el diagnóstico de Enfermedad Hemorroidal Aguda, durante el período comprendido desde marzo hasta julio de 2015, Nuestra muestra estuvo representada por **118** pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico clínico de Enfermedad Hemorroidal Aguda (tromboxadas o no) sin distinción de sexo, raza y peso.
2. Edad \geq 18 años.
3. Voluntariedad del paciente para participar en el estudio mediante la firma del Consentimiento Informado, según lo establece la Declaración de Helsinki (Anexo 1) Residente permanente en la provincia Ciego de Ávila.

Criterios de exclusión:

1. Hemorragia interna activa (< 3 semanas) u otras condiciones donde existe riesgo de sangramiento importante, o difícil manejo del mismo por su localización.
2. Enfermedad Diarreica Aguda o fisura anal activa en las últimas 12 horas.
3. Antecedentes de Hemofilias, Púrpura Trombocitopénica Ideopática o Valvulopatías Cardiacas controladas con anticoagulantes orales.

4. Antecedentes de alergia a la estreptoquinasa, tiomersal, salicilatos (incluyendo la aspirina), o de cualquier ingrediente de las formulaciones en estudio.
5. Embarazo o lactancia en el momento de la inclusión en el estudio (referido por la paciente).
6. Incapacidad mental evidente para emitir el consentimiento y actuar en consecuencia con el estudio.
7. Residentes temporales en nuestra provincia.

Los criterios de salida del estudio o interrupción del tratamiento serán:

Se consideraron como criterios de salida o interrupción del tratamiento a aquellos casos donde por alguna razón, incluyendo voluntariedad, aparecieron criterios de exclusión establecidos o acontecimientos adversos graves, que ocasionaran la interrupción en la administración del producto o que requerimientos de la intervención quirúrgica con Trombectomía. Todos los pacientes incluidos en la investigación serán procesados estadísticamente, a pesar de abandonar o interrumpir el estudio durante su realización (análisis por “intención de tratar”). Se recogerá toda la información disponible tanto sobre efectividad como seguridad (Anexo 2, 5, 6). En el caso de los abandonos voluntarios se registrará la causa.

Administración del supositorio de estreptoquinasa recombinante:

Los pacientes incluidos en el estudio recibieron de forma ambulatoria 4 unidades del supositorio de Proctokinasa (SK 200 000 UI) por vía rectal cada 8 horas desde el momento de su inclusión hasta las primeras 48 horas, en caso de lograrse una remisión total de la lesión. Se continuó con el mismo regimen posológico en los casos donde no se alcanzó el 50% de reducción de la lesión hemorroidal siendo examinados a las 48 horas, al 4to, 6to y 10mo día de haber iniciado el tratamiento por el investigador responsable, para evaluar la evolución de la lesión anal y la seguridad del producto. En todos los momentos evaluativos se comprobaron, registraron y notificaron los eventos adversos acontecidos durante la ejecución del ensayo.

Evaluación de la seguridad del supositorio de estreptoquinasa recombinante.

Los *eventos adversos* clínicos se describieron según: el tipo, duración, intensidad, relación de causalidad, conducta seguida y resultado. Para ello, se evaluó al paciente a través del interrogatorio y examen físico tanto general como local a nivel de la región anal, al inicio, a las 48 horas, al 4to, al 6to y al 10mo días posteriores al inicio del tratamiento; así como en cualquier otro momento en que se presentara algún evento. Se hizo especial énfasis en la aparición de las reacciones adversas conocidas para la SK (fiebre, escalofríos, temblores, náuseas, vómitos, hipotensión, hemorragias y alergia), así como aquellas posibles manifestaciones locales asociadas a la aplicación de los supositorios, propios de la vía rectal

Los eventos adversos no observados previamente en la práctica médica, no descritos, son considerados inesperados y resulta importante su notificación durante la realización de un ensayo clínico.

Para el registro y notificación de los eventos adversos se confeccionó un *modelo de reacciones adversas* (Anexo 2) en el que fueron introducidos todos los eventos en caso de acontecer, realizándose las diferentes descripciones establecidas para estos (atendiendo al tipo, duración, intensidad, gravedad, relación de causalidad y conducta seguida y respuesta en los pacientes tratados) considerándose como evento adverso:

- *Grado 1 (Leve)* El paciente permanece asintomático o con síntomas de intensidad leve. Solo requiere de observación clínica o diagnóstica. No requieren tratamiento ni hospitalización.
- *Grado 2 (Moderado)*: Requiere una intervención mínima, local o no invasiva. puede no requerir hospitalización.
- *Grado 3 (Grave)*: No compromete de manera inmediata la vida del paciente. Requiere hospitalización (o esta se prolonga). Puede ser incapacitante.
- *Grado 4 (Grave)*: Pone en peligro la vida del paciente. Requiere intervención urgente. Deja secuelas e invalidación
- *Grado 5 (Grave)*: Muerte relacionada al adverso.

La *relación de causalidad* entre cada evento adverso y el fármaco en estudio se confirmó de acuerdo con los siguientes criterios, aplicando el algoritmo de Karch y Lasagna ¹⁹.

1. *Dudosa*: El evento está más probablemente relacionado a otros factores que al medicamento implicado.

2. *Posible*: Un evento que muestra una relación temporal razonable; puede o no seguir un patrón de respuesta conocido a la droga en ensayo; pero que puede estar producido por otros factores tales como el estado clínico del paciente o drogas concomitantes administradas.

3. *Probable*: Un evento que muestra una relación temporal razonable después de la administración del medicamento; muestra un patrón de respuesta conocido a la droga en ensayo; no se puede explicar por otros factores tales como el estado clínico del paciente o drogas concomitantes administradas; desaparece cuando se detiene su administración pero no se confirma con la reexposición.

4. *Definitiva*: Un evento que muestra una relación temporal razonable; sigue una respuesta conocida a la droga en ensayo; no existe una explicación razonable de que sea producido por otros factores tales como el estado clínico del paciente o drogas concomitantes administradas; desaparece cuando se detiene su administración y reaparece cuando se reinicia la exposición, o produce una reacción positiva en el sitio de aplicación.

Conducta a seguir frente a los eventos adversos

Los eventos adversos presentados que pudieran estar o no relacionados con la administración del producto incluyendo las reacciones locales serán registrados en el modelo creado con este fin (Anexo 2)

En caso de ocurrir eventos adversos graves estuvo prevista la suspensión inmediata del tratamiento y la aplicación de las medidas requeridas en dependencia del tipo de evento.

Los eventos adversos acontecidos serán seguidos evolutivamente y siendo recogida toda la información concerniente a tal incidente (descripción de signos y síntomas, duración, conducta para atenuarlo, etc.). Siempre será evaluada la relación de causalidad entre cada evento adverso y el supositorio de estreptoquinasa, objeto de estudio

Reporte expedito de los eventos adversos

Cuando ocurra un evento adverso grave e inesperado, el Investigador Clínico informará sobre el evento al Promotor del Ensayo Clínico (CIGB) en las primeras 24 horas. La información será comunicada por teléfono, correo electrónico o personalmente. Se completará la planilla diseñada a los efectos de este estudio para el reporte de estos eventos (Anexo 3).

Obtención de la información:

Los datos de los pacientes se obtuvieron a partir de las herramientas propias de las investigaciones médicas:

- El método clínico: análisis de historias clínicas, cuaderno de recogida de datos (CRD), entrevista médica cara a cara, examen físico
- La evolución se midió a través de cuatro consultas de seguimiento programadas a partir de la fecha de inicio del tratamiento, con un intervalo de 48h, 4to, 6to, y 10mo día.

La secuencia de trabajo incluyó:

1. Diagnóstico y evaluación del paciente en la consulta del servicio de Coloproctología del Hospital provincial Antonio Luaces Iraola de Ciego de Ávila.
2. Inclusión y asignación del tratamiento a los pacientes que cumplieron con los criterios de selección previstos en el estudio.
3. Seguimiento y evolución de los pacientes a las 48 horas, al 4to, 6to y al 10mo día, de iniciado el tratamiento

4. Vaciamiento de los datos generados durante la investigación en un formulario diseñado (CRD) al efecto. (Anexo 4).
5. Procesamiento de la información generada durante el estudio.
6. Presentación del informe final del resultado científico.

Evaluaciones de la respuesta al tratamiento con supositorio de estreptoquinasa recombinante:

Durante el estudio, a todos los pacientes se les hicieron tres tipos de evaluaciones:

- *Evaluación inicial:* realizada en el momento de su inclusión y administración del producto
- *Evaluaciones intermedias:* a las 48 horas y al 6to y al 10mo día, de iniciado el tratamiento si no se obtuvo previamente una respuesta favorable en la evolución clínica de los pacientes incluidos en el estudio
- *Evaluación final:* se realiza en el termino establecido para la evaluación de la respuesta al tratamiento(48 horas hasta 10 días)

Principales variables de medición de efectividad en la respuesta:

Variables principales de respuesta

- *Respuesta clínica* a partir de las 48 horas de iniciado el tratamiento
- *Cese del dolor y el sangramiento rectal* a partir de las 48 horas de iniciado el tratamiento.

Criterios para medir respuesta:

La *respuesta clínica* global se evaluó a las 48horas, al 4to, 6to y al 10mo día de iniciado el tratamiento según los siguientes criterios:

- *Respuesta Total:* ausencia de dolor y sangramiento anal con reducción del 70 % o más del tamaño inicial de la lesión hemorroidal.
- *Respuesta Parcial:* presencia de dolor y/o sangrado rectal pero con reducción del grado de intensidad de al menos uno de ellos con reducción de la lesión hemorroidal entre un 50 – 69%

- *No Respuesta*: no reducción de la intensidad del dolor y/o el sangramiento rectal con reducción de la lesión hemorroidal en menos de un 50%.

Variables secundarias de respuesta

- *Tamaño de la lesión hemorroidal*: Es una medida indirecta y más objetiva de la evolución del edema. Para ello se colocará al paciente en decúbito prono con exposición de la parte anal y se medirán (regla milimetrada) en centímetros (a la inclusión, a las 48 horas, al 4to, al 6to y al 10mo días después de iniciado el tratamiento) los diámetros horizontal y vertical mayores de la lesión, los cuales se recogerán en el CRD.
- *Presencia del dolor y el sangramiento anal* al 4to, 6to y 10mo días post-tratamiento.
- *Presencia de reacciones adversas sistémicas y locales (edema, prurito, sensación de masa, tenesmo, constipación, ardor anal)* desde el inicio de la administración del producto a las 48 horas, al 4to, al 6to y al 10mo días. la aparición de estos efectos será realizada a través de la anamnesis y examen físico de la región anal.
- *Relación de Causalidad*
- *Dosis Administrada*

Para calcular el porcentaje de reducción de la lesión hemorroidal se seguirán las siguientes instrucciones:

- Calcular el área inicial; fórmula: $3.14 \times (\text{Diámetro horizontal} / 2) \times (\text{Diámetro vertical} / 2)$
- Calcular área a las 48 horas; fórmula: $3.14 \times (\text{Diámetro horizontal} / 2) \times (\text{Diámetro vertical} / 2) = (\text{Área de la evaluación inicial} - \text{Área de las 48 horas}) \times 100 / \text{Área de la evaluación inicial}$
- Calcular área al 4to día; fórmula: $3.14 \times (\text{Diámetro horizontal} / 2) \times (\text{Diámetro vertical} / 2) = (\text{Área de la evaluación inicial} - \text{Área del 4to día}) \times 100 / \text{Área de la evaluación inicial}$

- Calcular área al 6to día: $3.14 \times (\text{Diámetro horizontal} / 2) \times (\text{Diámetro vertical} / 2)$
 $= (\text{Área de evaluación inicial} - \text{Área del 6to día}) \times 100 / \text{Área de la evaluación inicial}$
- Calcular área al 10mo día: $3.14 \times (\text{Diámetro horizontal} / 2) \times (\text{Diámetro vertical} / 2)$
 $= (\text{Área de evaluación inicial} - \text{Área del 10mo día}) \times 100 / \text{Área de la evaluación inicial}$

Operacionalización de las variables:

Variable	Clasificación	Descripción	Escala	Indicador
Grupo de edades (años)	Cuantitativa continua	Según años cumplidos al momento de la investigación	18 - 27 28 - 37 38 - 47 48 - 57 58 - 67 68 - 77 78 y más	Números y porcentos
Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Según sexo biológico	Femenino Masculino	Números y porcentos
Color de la piel	Cualitativa Nominal Politómica	Tono cromático de la piel	Blanco Negro Mestizo	Números y porcentos

Presencia de factores de riesgo.	Cualitativa Nominal Politémica	Circunstancias que aumentan las probabilidades de contraer una enfermedad	Ingestión de café, alcohol, te, tabaco, aliños, condimentos, alimentos picantes , exceso de grasa	Números y porcentos
Antecedentes patológicos personales	Cualitativa Nominal Politémica	Presencia de enfermedad	HTA, Diabetes , Obesidad, Hiperlipidemia, Migraña, Várices superficiales, Constipación	Números y porcentos
Antecedentes patológicos en la región anal	Cualitativa Nominal Politémica	Presencia de enfermedad en la región anal.	Fisura, Fístula Absceso, Hemorroides	Números y porcentos
Presencia de Hemorroides	Cualitativa Nominal Politémica	Venas que se dilatan convirtiéndose en varicosidades a lo largo del conducto anal y ano.	Externas, Internas y estas a su vez Grado I, II, III, IV. Con trombosis o sin trombosis.	Números y porcentos
Dosis administrada	Cualitativa Ordinal	Porción del medicamento	Desde 3 supositorios	Números y porcentos

	Politémica	que se da al enfermo.	hasta 30 unidades, realizando evaluaciones periódicas a las 48 horas, 4to, 6to y 10mo día.	
Evaluación de la respuesta según evolución.	Cualitativa Nominal Politémica	<i>Total:</i> ausencia de dolor, sangramiento rectal, y reducción del 70% o más de la lesión. <i>Parcial:</i> presencia de dolor y/o sangramiento pero con reducción del grado de intensidad reducción de la lesión de 50 – 69%. <i>No respuesta:</i> no reducción del dolor y/o sangramiento rectal reducción menor de 50%	Total Parcial No respuesta	Números y porcentajes

		de la lesión.		
Ocurrencia de Reacción adversa	Cualitativa Nominal Dicotómica	Respuesta nociva y no intencionada frente a un producto farmacéutico a cualquier dosis. <i>Leve:</i> asintomático o síntomas de intensidad leve, no requiere tratamiento. <i>Moderada:</i> requiere una intervención mínima local o no invasiva. <i>Grave:</i> requiere hospitalización, intervención urgente, pone en peligro la vida del paciente o la muerte.	Leve Moderada Grave	Números y porcentajes
Relación de causalidad para la aparición de	Cualitativa Nominal Dicotómica	<i>Dudosa:</i> el evento está más probablemente relacionado a	Dudosa Posible Probable	Números y porcentajes

<p>eventos adversos.</p>		<p>factores q al medicamento implicado.</p> <p><i>Possible:</i> evento que muestra una relación temporal razonable que puede estar producido por otros factores como el estado clínico del paciente o drogas concomitantes.</p> <p><i>Probable:</i> ídem al anterior y además no se puede explicar por otros factores y desaparece cuando se detiene su administración pero no se confirma su re exposición</p> <p><i>Definitiva:</i> ídem al anterior pero</p>	<p>Definitiva.</p>	
--------------------------	--	---	--------------------	--

		reaparece cuando se reinicia la exposición o produce una reacción positiva en el sitio de aplicación		
--	--	--	--	--

Los datos se recogieron a partir de las historias clínicas y los Cuadernos de Recogida de Datos (CRD) de los pacientes asistidos por consulta, dicha documentación se mantendrá íntegra y custodiada mientras dure la comercialización del producto.

La información generada fue introducida en un fichero de datos con la utilización del programa Microsoft Excel, previo al procesamiento de los mismos y la obtención de los resultados a través del programa de análisis estadístico SPSS 21.0. Para el procesamiento estadístico de la información se realizó la prueba T de Student y se utilizó el % como medida de resumen. Los resultados se reflejaron en tablas y gráficos creados al efecto.,

Aspectos éticos en la conducción del estudio

El estudio está debidamente avalado desde el punto de vista ético por las siguientes razones:

- Los pacientes incluidos pueden obtener un beneficio terapéutico de su participación, pues se espera que el supositorio de estreptoquinasa recombinante (Proctokinasa®) elimine o reduzca la sintomatología de los pacientes con hemorroides agudas, tal como se corroboró en los ensayos clínicos que permitieron el registro sanitario del producto.
- Considerando los resultados preclínicos y clínicos previos, se espera que el producto tenga un buen perfil de seguridad. En caso de eventos adversos se

tomarán las medidas necesarias para contrarrestarlos, lo cual puede incluir la interrupción definitiva del tratamiento.

- No habrá ningún grupo control. Todos los pacientes recibirán el tratamiento con Proctokinasa®, según esquema sugerido en el prospecto del producto.
- Considerándose que el estudio incluye objetivos no contemplados en la práctica médica habitual para esta entidad (capacidad del supositorio Proctokinasa® de inducir una respuesta inmunológica anti-SK, además de aplicación de encuesta epidemiológica para identificar los principales factores de riesgo de la enfermedad en la población objeto de estudio), a los pacientes se les solicitará el consentimiento de participación oral y escrita (Anexo 1), y dispondrán del tiempo necesario para decidirse, luego de haber sido informados debidamente acerca de las características del estudio, sus objetivos, así como beneficios y riesgos posibles.
- Serán informados del derecho a participar o no y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a limitaciones para su atención médica u otro tipo de represalia.
- Todo el trabajo de atención y evaluación de los pacientes incluidos en el estudio correrá a cargo de un personal médico y paramédico capacitados.
- Se respetará la integridad de los participantes en la investigación, asegurando la confidencialidad de todos los datos de los pacientes.

Cronograma de tareas desarrolladas durante la investigación:

Periodo de realización de las tareas	Tareas
Marzo de 2013	Revisión Bibliográfica del tema
Marzo de 2014	Propuesta del Protocolo de Tesis
Marzo-julio 2015	Ejecución de la Investigación
Agosto- septiembre 2015	Introducción de los datos en el sistema.
Octubre – diciembre de 2015	Manejo de datos y procesamiento de la información.
Marzo de 2016	Informe Final

RESULTADOS Y DISCUSION

Tabla 1.

Distribución de pacientes según características demográficas.

Variables Demográficas	No. de pacientes	%
Edad	9	7,7
18 - 27	17	14,4
28 - 37	36	30,8
38 - 47	28	23,7
48 - 57	20	16,7
58 - 67	7	5,9
68 - 77	1	0,8
+ 77	0	0
Total	118	
Sexo		51,6
Masculino	61	48,4
Femenino	57	
Raza		
Blanca	94	79,6
Negra	10	11,8
Mestiza	14	8,6

Fuentes: Historias clínicas individuales.

En la **Tabla 1** se muestra la distribución de los 118 pacientes diagnosticados con Enfermedad Hemorroidal Aguda que fueron incluidos en nuestra investigación, atendiendo a las diferentes variables demográficas pre-establecidas para la selección de la muestra, observándose una mayor frecuencia de la enfermedad en los grupos etéreos entre los 28 y 47 años representando un 54,5% del total de la muestra.

Resultó infrecuente el diagnóstico y tratamiento por consulta de la Enfermedad Hemorroidal Aguda en pacientes de la sexta década de la vida, demostrándose de este modo, que existe una tendencia al aumento de la frecuencia de esta enfermedad entre la tercera y cuarta década de la vida, siendo menor en el anciano longevo, coincidiendo con los reportes realizados por otros autores en la literatura consultada^{18, 25}. Se mostró un ligero predominio del sexo masculino (51,6 %) y de la raza blanca (79,6 %), en el grupo de pacientes tratados con estreptoquinasa recombinante correspondiéndose con la literatura consultada^{53, 54}.

Tabla 2.

Distribución de pacientes según factores de riesgo para la aparición de Enfermedad Hemorroidal.

Factores de riesgo	Presencia del factor de riesgo			
	SI	%	NO	%
Ingestión de bebidas alcohólicas.	55	46,6	63	53,4
Ingestión de Café	94	79,6	24	20,4
Ingestión de Té.	40	33,9	78	66,1
Ingestión de alimentos picantes.	21	17,7	97	82,3
Aliños y condimentos	74	62,7	44	37,3
Exceso de grasa	13	11,0	105	89,0
Habito de fumar	15	17,7	103	87,3

Fuente: Historias clínicas individuales

La **Tabla 2** analizó la presencia de los principales factores de riesgo que afectaron a los pacientes con Enfermedad Hemorroidal Aguda los cuales favorecen al consumo de café con un 79,6% como el factor de riesgo que más incidió ,seguido por la ingestión de aliños y condimentos que representó un 62,7%. En la literatura consultada se registra coincidentemente una estrecha relación entre la presencia de la EHA y la existencia de tales factores de riesgo para contraer la enfermedad ^{9, 20, 21.}

Tabla 3.

Distribución de pacientes según sus Antecedentes Patológicos Personales.

Antecedentes Patológicos Personales (APP)	Presencia del APP	
	No. de pacientes	%
Hipertensión Arterial.	28	23,7
Trombosis venosa profunda.	1	0,84
Constipación.	8	6,70
Diabetes Mellitus.	4	3,38
Hiperlipidemia.	1	0,84
Sobrepeso/Obesidad.	5	4,23
Cardiopatía Isquémica.	1	0,84
Enfermedad Cerebro Vascular.	2	1,69
Varices Superficiales.	3	2,54
Migraña.	4	3,38
Gastritis	3	2,54

Fuente: Historias clínicas individuales

Los Antecedentes Patológicos Personales (APP) de los pacientes tratados con el supositorio de estreptoquinasa recombinante se resumen en la Tabla 3, siendo el de mayor frecuencia la Hipertensión Arterial (23,7%), seguido de la constipación (6,70%) y el sobrepeso / obesidad (4,23%). Entre las entidades médicas que menos incidieron se encuentran la Trombosis Venosa Profunda, Hiperlipidemia y Cardiopatía Isquémicas que representaron un (0,84%). Resultados similares a los obtenidos en nuestra investigación fueron alcanzados por otros autores según los reportes constatados en las fuentes bibliográficas estudiadas ¹⁹.

Tabla 4.

Distribución de pacientes según Antecedentes Patológicos Personales en la región anal.

Patología Anal	No. de pacientes	%
Fisura anal.	15	17,7
Fístula anal.	9	7,6
Absceso anal.	1	0,84
Hemorroides	50	42,3
Total	75	63,5

Fuente: Historias clínicas individuales

Entre los Antecedentes Patológicos Personales de la región anal encontrados en los pacientes tratados según lo muestra la Tabla No.4, se encuentran: las hemorroides (42,3%), seguido por la fisura anal (17,7), el resto tiene una frecuencia inferior al 8%. Resultados similares a los encontrados en estudios realizados por Wald y colaboradores ²⁴.

Tabla 5.

Distribución de pacientes según el tipo de Enfermedad Hemorroidal.

Enfermedad Hemorroidal	No. de pacientes	%
Hemorroides externas sin trombosis.	13	11,0
Hemorroides externas con trombosis.	11	9,3
Hemorroides internas Grado I sin trombosis	0	0
Hemorroides internas Grado I con trombosis	1	0,84
Hemorroides internas Grado II sin trombosis	5	4,23
Hemorroides internas Grado II con trombosis	5	4,23
Hemorroides internas Grado III sin trombosis	50	42,3
Hemorroides internas Grado III con trombosis	30	25,4
Hemorroides internas Grado IV sin trombosis	1	0,84
Hemorroides internas Grado IV con trombosis	2	16,9
Total	118	100

Fuente: Historias clínicas individuales

En la tabla 5 se muestra que las Hemorroides Internas Grado III con y sin trombosis predominaron con 50 y 30 pacientes respectivamente lo cual representó un 67,7 %, esto coincide con estudios sobre el tema ^{4, 5, 18}.

Tabla No. 6

Comportamiento de la evolución clínica de los pacientes según respuesta al tratamiento.

Síntomas y signos	Evolución clínica según respuesta al tratamiento									
	Inicio		48 horas		4to día		6to día		10mo día	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Dolor	110	93,32	28	23,32	2	1,69	0	0	0	0
Sangramiento rectal	63	53,38	20	16,94	1	0,84	0	0	0	0
Reducción de un 70% o más del tamaño de la lesión hemorroidal			66	55,93	41	34,74	4	3,38	1	0,84
Reducción entre un 50 -69% del tamaño de la lesión hemorroidal.			11	9,33	4	3,38	1	0,84	1	0,84
Reducción menor del 50% del tamaño de la lesión hemorroidal			41	34,74	7	5,95	6	5,11	5	4,27

Fuente: Historias clínicas individuales

La Tabla No. 6 se refiere al comportamiento de la evolución clínica del paciente según respuesta al tratamiento. En nuestra investigación se observó que el 55,93 % de los pacientes tratados con estreptoquinasa recombinante lograron una remisión total de la lesión hemorroidal en las primeras 48 horas de haberse administrado el producto llegando a consumir solo 4 unidades del supositorio. El 90, 67% de los casos lograron una remisión total al 4to día de iniciado el tratamiento, solo 5 no tuvieron una respuesta favorable lo cual pudiera estar en relación con los resultados en los estudios THERESA^{49 52}.

Tabla No. 7

Distribución de pacientes según la dosis total administrada.

Dosis total administrada.	No. de pacientes	%
4 Supositorios	75	63,5
6 Supositorios	12	10,1
8 Supositorios	31	26,2
Total	118	100

Fuente: Historias clínicas individuales

La Tabla No.7 relaciona las dosis totales administradas a los pacientes durante el periodo de tratamiento, observándose que la mayoría de éstos recibieron 4 unidades del supositorio de estreptoquinasa recombinante lo cual coincide con la evolución clínica favorable en el 90, 67% de los pacientes los cuales a las 48 horas de iniciado el tratamiento lograron una respuesta total con reducción de más del 70% del tamaño de la lesión hemorroidal con ausencia del dolor y sangramiento.

Caracterización de los eventos adversos registrados en el estudio.

El supositorio de estreptoquinasa recombinante resultó seguro en los pacientes incluidos en nuestra investigación. Solo se reportaron 6 eventos adversos leves en 4 de los pacientes tratados que representó el 3,3% de la muestra, uno de los paciente presentó flatulencia, otro sensación de masa palpable, en el tercero se presentó cefalea asociado al decaimiento y el cuarto presento cefalea pero asociado a flatulencia, siendo la cefalea y flatulencia los eventos adversos más frecuentes, los cuales no requirieron de internamiento ni tratamiento específico. Estos resultados corroboran los obtenidos en ensayos previos (THERESA) ⁴⁹⁻⁵² en los cuales el

producto demostró ser seguro y eficaz en 815 pacientes beneficiados con esta nueva formulación farmacéutica

CONCLUSIONES

- En los pacientes estudiados, se observó un predominio de la Enfermedad Hemorroidal Interna Grado III, más frecuente en la tercera y cuarta década de la vida, en sujetos de la raza blanca, teniendo como factor de riesgo predominante la ingestión de café, aliños y condimentos. y como principal enfermedad asociada la Hipertensión Arterial.
- El supositorio de Proctokinasa (SK 200 000 UI) por vía rectal demostró ser *efectivo* en el tratamiento de la Enfermedad Hemorroidal Aguda, logrando reducir el tamaño de la lesión hemorroidal en el 90,67% de los pacientes tratados. La remisión total de la lesión en las primeras 48 horas se alcanzó en el 55,93 % de los sujetos. Se redujo el dolor y sangrado en los primeros cuatros días de iniciado el tratamiento en la totalidad .de los casos
- Solo se reportaron seis eventos adversos leves durante la administración del producto, los cuales no requirieron de internamiento ni tratamiento específico lo cual le atribuye a esta formulación farmacéutica un amplio margen de seguridad.

RECOMENDACIONES

Se recomienda, una vez demostrada la efectividad y seguridad del supositorio de estreptoquinasa recombinante, su incorporación al cuadro básico de medicamentos esenciales de nuestros hospitales para que sean beneficiados con sus efectos fibrinolíticos la totalidad de los pacientes diagnosticados de Enfermedad Hemorroidal Aguda, que se adhieran a los criterios de selección preestablecidos para el empleo de este producto en la práctica médica habitual.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Padrón-Mercado J. Enfermedad Hemorroidal: mitos y realidades; 2009. p.145-50.
2. Sánchez C, Chinn BT. Hemorrhoids. Clin Colon Rectal Surg[Internet]. 2011[citado 12 Jun 2015];24(1):[aprox.8p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3140328/>
3. Acheson AG, Scholefield JH. Management of haemorrhoids. BMJ[Internet]. 2008[citado 12 jun 2015];336(7640):[aprox.4p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2244760/>
4. Riss S, Weiser FA, Schwameis K, Riss T, Mittlböck M, Steiner G, et al. The prevalence of hemorrhoids in adults. Int J Colorectal Dis[Internet]. 2012[citado 1 Jun 2015];27(2):[aprox.6p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00384-011-1316-3#page-1>
5. Kaidar Person O, Person B, Wexner SD. Hemorrhoidal disease: a comprehensive review. J Am Coll Surg. 2007;204(1):102-17.
6. La Creere 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.
7. Altomare DF, Giannini I. Pharmacological treatment of hemorrhoids: a narrative review. Expert Opin Pharmacother[Internet]. 2013[citado 12 Jun 2015];14(17):[aprox.7p.]. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1517/14656566.2013.836181>
8. Ganz RA. The Evaluation and Treatment of Hemorrhoids. A Guide for the Gastroenterologist. Clin Gastroenterol Hepatol[Internet]. 2013[citado 12 Jun 2015];11(6):[aprox.10p.]. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/23333220>
9. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: From basic pathophysiology to clinical management. World J Gastroenterol[Internet]. 2012[citado 12 Jun 2015]; 18(17): [aprox.9p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3342598/>

10. Evans CFM, Hyder SA, Middleton SB. Modern surgical management of haemorrhoids. *Pelvipерineology*. [internet]. 2008[citado 12 Jun 2015];27(1):[aprox.4p.].Disponible en: <http://www.pelvipерineology.org>
11. Hull T. Examination and Diseases of the Anorectum. En: Feldman M, Tschumy WO, Friedman LS, Sleisenger MH, editores. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th ed. Philadelphia: Sleisenger & Fordtran's;2002. p. 2277-2293.
12. Cintron J, Abacarian H. Benign anorectal: hemorrhoids. En: Wolff BG, Fleshman JW, editores. *The ASCRS of Colon and Rectal Surgery*. New York, NY: Springer-Verlag; 2007. p.156–77.
13. De Miguel M, Oteiza F, Ciga MA, Ortiz H. The Surgical treatment of hemorrhoids. *Cir Esp*. 2005; 78(Suppl 3):15-23.
14. Herold A, Joos A, Bussen D. Operations for hemorrhoids: indications and techniques. *Chirurg*[Internet]. 2012[citado 12 Jun 2015];83(12):[aprox.9p]. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/23111542>
15. Gupta PJ. Suppositories in anal disorders: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*[Internet]. 2007[citado 12 Jun 2025];11(3):[aprox.6p.]. Disponible en: <http://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/438.pdf>
16. 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.
17. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988; 2:349-60.

18. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Consenso de Enfermedad Hemorroidal. Auspiciado por la Sociedad Cubana de Coloproctología; La Habana: Abril 2010.
19. Hernández-Bernal F, Valenzuela-Silva CM, Catasús-Álvarez KM, Lazo-Diago OC, Fariñas-Reinoso AT, López-Saura PA, Caracterización epidemiológica de la enfermedad hemorroidal aguda en hospitales seleccionados. Rev Cubana Higiene Epidemiol [Internet]. 2014 [citado 12 Jun 2015]; 52(1):[aprox.6p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032014000100004
20. Sánchez Soler V, Mínguez Pérez M, Herreros Martínez B, Benages Martínez A. Enfermedades rectoanales benignas. Medicine. 2004;9(4):282-90.
21. Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. Gastroenterology 2013; 144:211-7.
22. Llerena LD. Recombinant streptokinase: evidences from clinical use. Letter to the Editor. European Heart Journal [Internet]. 2005 [citado 12 feb 2015];53(9):[aprox.9p.]. Disponible en: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/early/2005/05/19/eurheartj.ehi319.full.pdf>
23. Hernández-Bernal F, Castellanos –Sierra G, Valenzuela-Silva CM, Catasús 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 2014;20(6):1594-601.
24. Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, Whitehead WE. ACG Clinical Guideline: Management of Benign Anorectal Disorders. Am J Gastroenterol 2014; 109:1141-57.
25. Consenso Latinoamericano de Hemorroides. XXI Congreso Latinoamericano de Coloproctología. Guayaquil, Ecuador; 2009.
26. Hardy A, Cohen CR. The acute management of hemorrhoids. Ann R Coll Surg Engl 2014; 96 (7):508-11.
27. Bouchard D. One- year outcome of haemorrhoidectomy: a prospective multicentre French study. Colorectal Dis 2013; 15(6):719-26.

28. Strom BL. What is pharmacoepidemiology. En: Pharmacoepidemiology, 3th ed. Strom; USA: Brian L.;2002. p.3.
29. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Reglamento para la vigilancia de medicamentos de uso humano durante la comercialización.[internet] 2007. [citado 15 Jun 2015]:[aprox.5p.]. Disponible en http://www.cecmecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Res/Res_BRPS-04-07.pdf
30. 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.
31. Su My, Tung SY, Wu CS, Sheen IS, Chen PC, Chiu CT. Long-ten results of endoscopic hemorrhoidal ligation: to different devices with similar results. Endoscopy. 2003;35(5):416-20.
32. Jutabha R, Miura-Jutabha C, Jensen DM. Current Medical, Anoscopic, Endoscopic, and Surgical Treatments for Bleeding Internal Hemorrhoids. Techniques in Gastrointestinal Endoscopy[Internet]. 2001[citado 12 Jun 2015];3(4):[aprox.7p.].Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096288301800127>
33. Albert M, Atallah S. Minimally invasive hemorrhoidectomy:Result of Doppler guided hemorrhoidal arterial ligation repair in 75 patients.Dis Colon Rectum 2011; 53(4):52.
34. Fox A, Tietze PH Ramakrishnan K Anorectal condition: Hemorrhoids. FO Essent 2014; 419; 11-9.
35. Gross M, Siebeck M. Rectal hemorrhage. How much blood has your patient already lost? MMW Fortschr Med[Internet]. 2002[citado 12 Jun 2015];1441(43):[aprox.4p.]. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/12534016>
36. Kaidar-Person. Hemorrhoidal Disease: A Comprehensive Review. J Am Coll Surg. 2007;204(1):102-17.

37. Jensen DM, Jutabha R, Kovacs TOG. 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.
38. Watson AJ, Mc Laren CM, Chapman AD, Binnie NR, Loudon MA. Further cautionary tales from histopathology of stapled haemorrhoidopexy specimens. *Colorectal Dis*[Internet]. 2003[citado 12 Jun 2025];5(3):[aprox.7p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1463-1318.2003.00456.x/abstract>
39. Balasubramanian S, Kaiser AM. Management options for symptomatic hemorrhoids. *Curr Gastroenterol Rep.* 2003; 5(5): 431- 7.
40. 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.
41. Llerena L, Llerena R, Rodríguez-de la Vega A, Valdés-Rucabado JA, Fernández-Felipe R, Rodríguez-Bereau C, et al. Trombolisis intracoronaria con Estreptoquinasa Recombinante (SK-R) en el infarto agudo del miocardio. XVII Congreso Nacional de Cardiología, Guadalajara, Jalisco (México) Septiembre 29-Octubre 3; 1991.
42. The TERIMA Group Investigators. Multicenter, randomised, comparative study of recombinant vs. natural streptokinases in acute myocardial infarct. *Thromb Haemost*[Internet]. 1999[citado 12 Jun 2015];82(6):[aprox.5p.]. Disponible en: <http://th.schattauer.de/en/contents/archive/issue/906/manuscript/5124.html>
43. Aguilera A, Muñoz L, Bermúdez Y, Arias D, Martínez Y, García G et al. Validation of a Chomogenic Substrate Method for Streptokinase. *Bioprocess J* 2014; 13(3):49-59.
44. The TERIMA Group of Investigator. TERIMA-2: national extension of thrombolytic treatment with recombinant streptokinase in acute myocardial infarct in Cuba. *Thromb Haemost*[Internet]. 2000[citado 12 Jun 2015];84(6):[aprox.6p.]. Disponible en: <http://th.schattauer.de/en/contents/archive/issue/special/manuscript/2606.html>
45. 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[Internet]. 2005[citado 12 Feb 2015];5(1):5. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1472-6904/5/5/>

46. Cáceres FM, Pérez H, Morlans K, Sainz BA, Valiente J, Marrero MA, et al. Thrombolytic treatment in prosthetic Código: IG/SKO/HM/1505 Estudio THERESA-5. heart valve thrombosis. Experience in the Institute of Cardiology of Cuba. *Mapfre Medicina*. 2005;16:81-5.

47. 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*[Internet]. 2006[citado 12 Feb 2015];21:[aprox.6p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11239-006-4969-y#page-1>

48. Cuba. Ministerio de Salud Pública. (Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos).Registro sanitario de factor de Proctokinasa^R.No.B-12-129-B01, 2012.

49. Hernández-Bernal F, Castellanos –Sierra G, Valenzuela-Silva CM, Catasús KM, Martínez-Serrano O, Lazo-Diago 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

50. Hernández-Bernal F, Castellanos –Sierra G, Valenzuela-Silva CM, Catasús KM, Valle-Cabrera R, López-Saura PA, et al. Recombinant Streptokinase vs. phenylefrine-based suppositories in acute hemorrhoids, randomized, controlled trial (THERESA-3). *World J Gastroenterol* 2015 June 21;21(23):7305-12.

51. Hernández-Bernal F, Castellanos –Sierra G, Valenzuela-Silva 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.

52. Hernández-Bernal F, Valenzuela-Silva 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.

53. Aguilera A, Bermúdez Y, Martínez E, Marrero MA, Muñoz L, Páez R, et al. Formulation development of a recombinant Streptokinase suppository for Hemorrhoids treatment. *Biotecnología aplicada* 2013; 30: 182-6.
54. Quintero L, Hernández-Bernal F, Marrero MA, Valenzuela CM, López M. Initial evidence of safety and clinical effect of recombinant streptokinase suppository in acute hemorrhoidal disease. Open, proof-of-concept, pilot trial. *Biotecnología Aplicada* [Internet]. 2010[citado 12 Jun 2015]; 27(4): [aprox.4p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/bta/v27n4/bta03410.pdf>
55. Mainet D, del Rosario M, Toruncha A, Prats P, Valenzuela C, Lopez-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. *Fibrinol Proteol*[Internet]. 1998[citado 12 Jun 2015];12(5):[aprox.10p.]. Disponible en: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid=10677718>
56. 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*[Internet]. 2008[citado 12 Jun 2015];14(22):[aprox.3p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2716615/>
57. Llerena L. Effects of Streptokinase and Urokinase on microarterial Thrombosis and Haemostasis. An experimental study in rabbits. *Scand J Plast Reconstruct Surg* 1994 Mar; 28(1):9-13.
58. 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*[Internet]. 2005[citado 12 Feb 2015];8(2):[aprox.3p.]. Disponible en: <https://www.ualberta.ca/~csps/JPPS8%282%29/F.Caceres-Loriga/thrombolytic.htm>
59. Ratnaparkhi MP, Chaudharu SP, Pandya VA, Peptides and proteins in pharmaceutical. *Int J Curr Pharm Res* 2011; 3(2):1-9.
60. Malke H, Roe B. Nucleotide sequence of the streptokinase gene from *Streptococcus equisimilis* H46A. *Mol Gen Genet* 1995;60:517-23.

61. Walke JE, Ogstron D. The inhibition of tissue activator and Urokinase (by) human plasma thromb Haemost 1982;47:265.

ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento Informado de participación en la investigación

Título del estudio: "Proctokinasa ® en el tratamiento de la Enfermedad Hemorroidal Aguda.

IMPORTANTE

Antes de que acceda a participar en esta investigación 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)

o He leído el escrito "Hoja de información para los pacientes" que se me ha entregado.

o He formulado todas las preguntas que he creído conveniente sobre el estudio.

o He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas o dudas.

o He recibido suficiente información sobre el estudio y la he comprendido. o He hablado con _____

Nombre y Apellidos del investigador clínico, escrito del puño y letra del paciente)

o Comprendo que mi participación es voluntaria.

o Comprendo que puedo retirarme del estudio:

Cuando quiera

Sin tener que dar explicaciones

Sin que esto repercuta de ninguna manera en mis cuidados médicos

o 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.

_____ |__|_|/|__|_|/|__|_| |__|_|:|__|_| AM PM

Firma del Paciente Fecha (día/mes/año) Hora

_____ |__|_|/|__|_|/|__|_| |__|_|:|__|_| AM PM

Firma del Investigador Fecha (día/mes/año) Hora

_____ |__|_|/|__|_|/|__|_| |__|_|:|__|_| AM PM

Firma del Testigo (si procede) 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 2. Registro de eventos adversos

A	Evento Adverso _ _ _ 1	2) Fecha y hora de inicio _ _ / _ _ / 2 0 _ _ ; _ _ : _ _	3) Fecha y hora de fin _ _ / _ _ / 2 0 _ _ ; _ _ : _ _	Intensidad _ _ 4	Relación de causalidad _ _ 5	Medida adoptada (uno o más) _ _ 6 ; _ _ 7; _ _ 8	Resultado (estado actual) _ _ 9	
	Medicamento / otra terapia _ _ _ 10	11) Fecha y hora de inicio _ _ / _ _ / 2 0 _ _ ; _ _ : _ _	12) Fecha y hora de fin _ _ / _ _ / 2 0 _ _ ; _ _ : _ _	Dosis / vez _ _ _ _ 1 3	Unidad _ _ 14	Dosis total _ _ _ _ 15	Unidad _ _ 16	Vía de administración _ _ 17
	Medicamento / otra terapia _ _ _ 18	19) Fecha y hora de inicio _ _ / _ _ / 2 0 _ _ ; _ _ : _ _	20) Fecha y hora de fin _ _ / _ _ / 2 0 _ _ ; _ _ : _ _	Dosis / vez _ _ _ _ 2 1	Unidad _ _ 22	Dosis total _ _ _ _ 23	Unidad _ _ 24	Vía de administración _ _ 25
B	Evento Adverso _ _ _ 1	2) Fecha y hora de inicio _ _ / _ _ / 2 0 _ _ ; _ _ : _ _	3) Fecha y hora de fin _ _ / _ _ / 2 0 _ _ ; _ _ : _ _	Intensidad _ _ 4	Relación de causalidad _ _ 5	Medida adoptada (uno o más) _ _ 6 ; _ _ 7; _ _ 8	Resultado (estado actual) _ _ 9	
	Medicamento / otra terapia _ _ _ 10	11) Fecha y hora de inicio _ _ / _ _ / 2 0 _ _ ; _ _ : _ _	12) Fecha y hora de fin _ _ / _ _ / 2 0 _ _ ; _ _ : _ _	Dosis / vez _ _ _ _ 1 3	Unidad _ _ 14	Dosis total _ _ _ _ 15	Unidad _ _ 16	Vía de administración _ _ 17
	Medicamento / otra terapia _ _ _ 18	19) Fecha y hora de inicio _ _ / _ _ / 2 0 _ _ ; _ _ : _ _	20) Fecha y hora de fin _ _ / _ _ / 2 0 _ _ ; _ _ : _ _	Dosis / vez _ _ _ _ 2 1	Unidad _ _ 22	Dosis total _ _ _ _ 23	Unidad _ _ 24	Vía de administración _ _ 25

1. ¿Presentó evento(s) adverso(s)?: Si 1 No 2 (Si afirmativo, complete abajo)

Evento Adverso	Grado de intensidad	Relación de causalidad	Medidas adoptadas	Resultado / estado actual	
1. Dolor Anal 2. Sangramiento rectal 3. Edema anal 4. Prurito anal 5. Sensación de masa 6. Tenesmus 7. Constipación	8. Ardor Anal 9. Diarreas 10. Cefalea 11. Irritación anal 12. 13.	1. LEVE 2. MODERADA 3. GRAVE 4. GRAVE 5. GRAVE	0. No relacionado 1. Dudosa 2. Posible 3. Probable 4. Definitiva	0. Ninguna. 1. Administración de alguna terapia farmacológica. 2. Adición de una terapia no farmacológica. 3. Salida del estudio. 4. Hospitalización / prolongamiento de la hospitalización.	1. Completamente resuelto. 2. Resuelto con secuelas. 3. Condiciones en mejoramiento. 4. Condición presente e invariada. 5. Empeoramiento. 6. Muerte causada por este evento.

Código del Medicamento (para contrarrestar el evento adverso):

01.ASA (Aspirina)	13.Bisacodilo	25.Difenhidramina	37.Glicerina	49.Lidocaína	61.Nistatina	73.Preparacion H	85.Tinidazol
02.Ácido nalidíxico	14.Captopril	26.Dipirona	38.Gotas florales	50.Loratadina	62.Nitropental	74.Proctocaína	86.Tramadol
03.Ácido fólico	15.Cefalexina	27.Doxiciclina	39.Hidroclorotiazida	51.Mebendazol	63.Nutriforte	75.Proctosedyl	87.Triamcinolona
04.Aloe vera (sábila)	16.Cimetidina	28.Enalapril	40.Hidrocortisona	52.Meclozina	64.Omeprazol	76.Proctosedyl	88.Trofin
05.Amlodipino	17.Ciprofloxacina	29.Eritromicina	41.Hidroterapia	53.Medazepam	65.Paracetamol	77.Ranitidina	89.Venatón
06.Amiodarona	18.Clordiazepóxido	30.Espasmoforte	42.Hid. de aluminio	54.Metformina	66.Penicilina	78.Rutascorbín	90.Verapamilo
07.Amoxicilina	19.Clobetasol	31.Espironolactona	43.Ibuprofeno	55.Metocarbamol	67.Pentoxifilina	79.Salbutamol	91.Vimang
08.Ampicilina	20.Clotrimazol	32.Ferrical	44.Insulina	56.Metoclopramida	68.Piroxicam	80.Sales biliares	92.Vitamina C
09.Anusol	21.Dexametasona	33.Fumarato ferroso	45.Ketotifeno	57.Metronidazol	69.Polivit	81.Sildenafil (viagra)	93.Vitamina (complejo B)
10.Atenolol	22.Diazepam	34.Furosemida	46.Kogrip	58.Morfina	70.PPG	82.Sucralfato	94._____
11.Azitromicina	23.Digoxina	35.Gentamicina	47.Levamisol	59.Multivit	71.Prednisona	83.Tetraciclina	95._____
12.Becló-Asma	24.Dimenhidrinato	36.Glibenclamida	48.Levotiroxina	60.Naproxeno	72.Prednisolona	84.Teofilina	96._____

Anexo 3. Planilla de notificación de Evento Adverso Grave

Estudio: "Proctokinasa ® en el tratamiento de la Enfermedad Hemorroidal Aguda.

Código del estudio: IG/SKO/HM/1505

Patrocinador: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología

Producto en estudio: Supositorio Proctokinasa ®

Código de Identificación del paciente: /__/_/ - /__/_/__/_/

Edad: |_|_| años Sexo: Femenino Masculino

Describa el evento adverso grave presente:

Fecha de inicio: __/__/ __/__/20__ Hora: |_|_|:|_|_| (Hora militar)

Fecha de término: __/__/ __/__/20__ Hora: |_|_|:|_|_| (Hora militar)

Conducta seguida – Tratamiento concomitante (especificar dosis administradas):

El evento está asociado al fármaco en estudio?: |_|_| (ver relación de causalidad)

Resultado al momento de ésta notificación: |_|_| ; |_|_| ; |_|_| (1 ó más códigos)

Relación de causalidad Resultado / estado actual

0. No relacionado

1. Dudoso

2. Posible

3. Probable

4. Definitiva

1. Completamente resuelto.

2. Resuelto con secuelas.

3. Mejoría.

4. Evento presente sin modificación.

5. Empeoramiento.

6. La vida del paciente ha estado en peligro.

7. Muerte causada por este evento.

Firma del investigador responsable: _____

Nota: Bajo (una vez/semana); Medio (2-3 veces/semana), Alto (diario)

19. Ingestión diaria de agua: Menos de 1 L ₁ Entre 1 – 2 L ₂ Más de 2 L ₃

20. Exceso de grasas en los alimentos: Si ₁ No ₂

21. Hábito de fumar: Si ₁ No ₂ Exfumador ₃

22. Ocupación laboral actual: _____

Su trabajo requiere: ₁ Posición erecta durante mucho tiempo (sin moverse).

₂ Demasiado tiempo sentado.

₃ Cargar peso.

Código de Identificación del paciente |__|__| - |__|__|__|__|

DATOS SOBRE LA ENFERMEDAD OBJETO DE ESTUDIO

26. ¿Previo al estudio padeció algún episodio hemorroidal?: Si ₁ No ₂

Si afirmativo, diga: 1) Número de veces (sin contar la actual crisis): |__|__|

2) Frecuencia de aparición: Cada |__| ₁ mes(es) ₂ año(s)

3) Tipo de evento agudo: Con trombosis ₁ Sin trombosis ₂ Ambos ₃

27. Tiempo padeciendo de las hemorroides: ₁ Debutando |__|__| años ₂ meses ₃

28. Trombectomía previa: Si ₁ No ₂ Si afirmativo: 1. Número de veces |__|__|

29. Tratamiento(s) médico(s) previo(s) en esta entidad nosológica: Si ₁ No ₂

Si afirmativo, tipo: 1) Alternativo , indique cuál(es), según número de la "leyenda": |__|₂, |__|₃

Leyenda: Tratamientos alternativos: 1) Dilatación anal (Lord), 2) Escleroterapia, 3) Ligaduras elásticas (Barron), 4) Crioterapia, 5) Fotocoagulación infrarroja, 6) Coagulación bipolar (Bicaps), 7) Coagulación monopolar (Ulteroid), 8) Láser, 9) Otro, especifique: _____

2) Quirúrgico , indique cuál(es), según número de la "leyenda": |__|₂, |__|₃

Leyenda: Tratamientos quirúrgicos: 1) Hemorroidectomía, 2) Por bisturí láser, 3) Por radiofrecuencia, 4) Diatermo-hemorroidectomía, 5) Por bisturí ultrasónico, 6) Con anastomosis mecánica, 7) Otro, cuál: _____

30. Tratamiento(s) farmacológico(s) / no farmacológico(s) recibidos con anterioridad a la actual crisis:

Tratamiento	No sabe	Si	No	Efectivo	
				Si	No
1. Baños de asiento: <input type="checkbox"/> _a frio <input type="checkbox"/> _b caliente	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
2. Paracetamol (tabletas)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
3. Dipirona	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
4. Proctocaína	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

5. Benzocaína	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Triamcinolona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Venatón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Rutascorbín	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Aloe (Sabila): <input type="checkbox"/> _a crema / pomada <input type="checkbox"/> _b supositorio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Supositorio de Estreptoquinasa recombinante (Proctokinasa®)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Preparación H®: <input type="checkbox"/> _a ungüento / crema <input type="checkbox"/> _b supositorio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Supositorio de Anusol-HC® (Acetato de Hidrocortisona)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

23. Práctica de ejercicios físicos: Si No

1. Frecuencia: Diaria 2-3 veces por semana Ocasional

2. Tipo: Ciclismo Equitación Fisi-culturismo Aeróbicos
 Marcha Correr Otro (*Especifique*): _____

Nota: El empleo de bicicleta o monta de caballo como parte de labores cotidianas es una forma de ejercitación física.

Firma del Investigador: _____

Fecha: |__|_|/|__|_|/| 2 0 |__|_|

Código de Identificación del paciente |__|_| - |__|_|_|_|_|

Ninguno de los anteriores.

Firma del Investigador: _____

Fecha: |__|_|/|__|_|/| 2 0 |__|_|

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES (GENERALES)

24. Enfermedad	No sabe	Si	No	Tratado	
				Si	No
1. Diabetes mellitus, tipo I <input type="checkbox"/> o II <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
2. Hiperlipidemia	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
3. Sobrepeso / Obesidad	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
4. Cardiopatía isquémica	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
5. Enfermedad cerebrovascular	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
6. Hipertensión arterial	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
7. Trombosis venosa profunda	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
8. Várices superficiales	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
9. Cáncer, <i>especifique:</i> _____	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
10. VIH / SIDA	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
11. Cirrosis hepática	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
12. Lesión medular en fase crónica (cuadripléjicos, etc.)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
13. Hipertensión portal	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
14. Colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
15. Constipación	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
16. Diarreas frecuentes	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
17.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES (REGIÓN ANAL)

25. Enfermedad	No sabe	Si	No	Tratado	
				Si	No
1. Fisura anal	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
2. Fístula perianal	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
3. Absceso anal	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
4. Sepsis perianal	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
5. Celulitis vulvoperineal	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
6. Quiste pilonidal	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
7. Incontinencia anal	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
8. Condiloma	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
9.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
10.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

Firma del Investigador: _____

Fecha: |__|_|/|__|_|/20|__|_|

Código de Identificación del paciente |__|_| - |__|_|_|_|_|

DATOS SOBRE LA ENFERMEDAD OBJETO DE ESTUDIO

26. ¿Previo al estudio padeció algún episodio hemorroidal?: Si ₁ No ₂

- Si afirmativo, diga:*
- 1) Número de veces (*sin contar la actual crisis*): |__|__|
 - 2) Frecuencia de aparición: Cada |__| ₁ mes(es) ₂ año(s)
 - 3) Tipo de evento agudo: Con trombosis ₁ Sin trombosis ₂
Ambos ₃

27. Tiempo padeciendo de las hemorroides: ₁ Debutando |__|__| años ₂ meses ₃

28. Trombectomía previa: Si ₁ No ₂ *Si afirmativo:* 1. Número de veces |__|__|

29. Tratamiento(s) médico(s) previo(s) en esta entidad nosológica: Si ₁ No ₂

Si afirmativo, tipo: 1) Alternativo , indique cuál(es), según número de la "leyenda": |__|₂, |__|₃

Leyenda: Tratamientos alternativos: **1) Dilatación anal (Lord), 2) Escleroterapia, 3) Ligaduras elásticas (Barron), 4) Crioterapia, 5) Fotocoagulación infrarroja, 6) Coagulación bipolar (Bicaps), 7) Coagulación monopolar (Ultroid), 8) Láser, 9) Otro, especifique:**

2) Quirúrgico , indique cuál(es), según número de la "leyenda": |__|₂, |__|₃

Leyenda: Tratamientos quirúrgicos: **1) Hemorroidectomía, 2) Por bisturí láser, 3) Por radiofrecuencia, 4) Diatermo-hemorroidectomía, 5) Por bisturí ultrasónico, 6) Con anastomosis mecánica, 7) Otro, cuál:**

30. Tratamiento(s) farmacológico(s) / no farmacológico(s) recibidos con anterioridad a la actual crisis:

Tratamiento	No sabe	Si	No	Efectivo	
				Si	No
16. Baños de asiento: <input type="checkbox"/> _a frio <input type="checkbox"/> _b caliente	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
17. Paracetamol (tabletas)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
18. Diproina	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
19. Proctocaína	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
20. Benzocaína	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
21. Triamcinolona	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
22. Venatón	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
23. Rutascorbín	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
24. Aloe (Sabila): <input type="checkbox"/> _a crema / pomada <input type="checkbox"/> _b supositorio	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
25. Supositorio de Estreptoquinasa recombinante (Proctokinasa®)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
26. Preparación H®: <input type="checkbox"/> _a ungüento / crema <input type="checkbox"/> _b supositorio	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
27. Supositorio de Anusol-HC® (Acetato de Hidrocortisona)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
28.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
29.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
30.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

Firma del Investigador: _____

Fecha: |__|_|/|__|_|/| 2 0 |__|_|

Código de Identificación del paciente |__|_| - |__|_|_|_|_|

Anexo 5 .Modelo de evaluación de los síntomas.

(Síntomas / signos al momento de la inclusión)

Nombre síntoma	Inicial			48 horas			4 ^{to} día			6 ^{to} día			10 ^o día				
	Presente	Intensidad*			Presente	Intensidad*			Presente	Intensidad*				Presente	Intensidad*		
		L	M	G		L	M	G		L	M	G			L	M	G
Prurito anal	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	Si <input type="checkbox"/> ₆ No <input type="checkbox"/> ₇	<input type="checkbox"/> ₈	<input type="checkbox"/> ₉	<input type="checkbox"/> ₁₀	Si <input type="checkbox"/> ₁₁ No <input type="checkbox"/> ₁₂	<input type="checkbox"/> ₁₃	<input type="checkbox"/> ₁₄	<input type="checkbox"/> ₁₅	Si <input type="checkbox"/> ₁₆ No <input type="checkbox"/> ₁₇	<input type="checkbox"/> ₁₈	<input type="checkbox"/> ₁₉	<input type="checkbox"/> ₂₀	Si <input type="checkbox"/> ₂₁ No <input type="checkbox"/> ₂₂
Dolor anal	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	Si <input type="checkbox"/> ₆ No <input type="checkbox"/> ₇	<input type="checkbox"/> ₈	<input type="checkbox"/> ₉	<input type="checkbox"/> ₁₀	Si <input type="checkbox"/> ₁₁ No <input type="checkbox"/> ₁₂	<input type="checkbox"/> ₁₃	<input type="checkbox"/> ₁₄	<input type="checkbox"/> ₁₅	Si <input type="checkbox"/> ₁₆ No <input type="checkbox"/> ₁₇	<input type="checkbox"/> ₁₈	<input type="checkbox"/> ₁₉	<input type="checkbox"/> ₂₀	Si <input type="checkbox"/> ₂₁ No <input type="checkbox"/> ₂₂
Prurito perianal	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	Si <input type="checkbox"/> ₆ No <input type="checkbox"/> ₇	<input type="checkbox"/> ₈	<input type="checkbox"/> ₉	<input type="checkbox"/> ₁₀	Si <input type="checkbox"/> ₁₁ No <input type="checkbox"/> ₁₂	<input type="checkbox"/> ₁₃	<input type="checkbox"/> ₁₄	<input type="checkbox"/> ₁₅	Si <input type="checkbox"/> ₁₆ No <input type="checkbox"/> ₁₇	<input type="checkbox"/> ₁₈	<input type="checkbox"/> ₁₉	<input type="checkbox"/> ₂₀	Si <input type="checkbox"/> ₂₁ No <input type="checkbox"/> ₂₂
Dolor perianal	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	Si <input type="checkbox"/> ₆ No <input type="checkbox"/> ₇	<input type="checkbox"/> ₈	<input type="checkbox"/> ₉	<input type="checkbox"/> ₁₀	Si <input type="checkbox"/> ₁₁ No <input type="checkbox"/> ₁₂	<input type="checkbox"/> ₁₃	<input type="checkbox"/> ₁₄	<input type="checkbox"/> ₁₅	Si <input type="checkbox"/> ₁₆ No <input type="checkbox"/> ₁₇	<input type="checkbox"/> ₁₈	<input type="checkbox"/> ₁₉	<input type="checkbox"/> ₂₀	Si <input type="checkbox"/> ₂₁ No <input type="checkbox"/> ₂₂
Prurito de masa	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	Si <input type="checkbox"/> ₆ No <input type="checkbox"/> ₇	<input type="checkbox"/> ₈	<input type="checkbox"/> ₉	<input type="checkbox"/> ₁₀	Si <input type="checkbox"/> ₁₁ No <input type="checkbox"/> ₁₂	<input type="checkbox"/> ₁₃	<input type="checkbox"/> ₁₄	<input type="checkbox"/> ₁₅	Si <input type="checkbox"/> ₁₆ No <input type="checkbox"/> ₁₇	<input type="checkbox"/> ₁₈	<input type="checkbox"/> ₁₉	<input type="checkbox"/> ₂₀	Si <input type="checkbox"/> ₂₁ No <input type="checkbox"/> ₂₂
Prurito	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	Si <input type="checkbox"/> ₆ No <input type="checkbox"/> ₇	<input type="checkbox"/> ₈	<input type="checkbox"/> ₉	<input type="checkbox"/> ₁₀	Si <input type="checkbox"/> ₁₁ No <input type="checkbox"/> ₁₂	<input type="checkbox"/> ₁₃	<input type="checkbox"/> ₁₄	<input type="checkbox"/> ₁₅	Si <input type="checkbox"/> ₁₆ No <input type="checkbox"/> ₁₇	<input type="checkbox"/> ₁₈	<input type="checkbox"/> ₁₉	<input type="checkbox"/> ₂₀	Si <input type="checkbox"/> ₂₁ No <input type="checkbox"/> ₂₂
Dolor	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	Si <input type="checkbox"/> ₆ No <input type="checkbox"/> ₇	<input type="checkbox"/> ₈	<input type="checkbox"/> ₉	<input type="checkbox"/> ₁₀	Si <input type="checkbox"/> ₁₁ No <input type="checkbox"/> ₁₂	<input type="checkbox"/> ₁₃	<input type="checkbox"/> ₁₄	<input type="checkbox"/> ₁₅	Si <input type="checkbox"/> ₁₆ No <input type="checkbox"/> ₁₇	<input type="checkbox"/> ₁₈	<input type="checkbox"/> ₁₉	<input type="checkbox"/> ₂₀	Si <input type="checkbox"/> ₂₁ No <input type="checkbox"/> ₂₂
Prurito	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	Si <input type="checkbox"/> ₆ No <input type="checkbox"/> ₇	<input type="checkbox"/> ₈	<input type="checkbox"/> ₉	<input type="checkbox"/> ₁₀	Si <input type="checkbox"/> ₁₁ No <input type="checkbox"/> ₁₂	<input type="checkbox"/> ₁₃	<input type="checkbox"/> ₁₄	<input type="checkbox"/> ₁₅	Si <input type="checkbox"/> ₁₆ No <input type="checkbox"/> ₁₇	<input type="checkbox"/> ₁₈	<input type="checkbox"/> ₁₉	<input type="checkbox"/> ₂₀	Si <input type="checkbox"/> ₂₁ No <input type="checkbox"/> ₂₂
Dolor	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	Si <input type="checkbox"/> ₆ No <input type="checkbox"/> ₇	<input type="checkbox"/> ₈	<input type="checkbox"/> ₉	<input type="checkbox"/> ₁₀	Si <input type="checkbox"/> ₁₁ No <input type="checkbox"/> ₁₂	<input type="checkbox"/> ₁₃	<input type="checkbox"/> ₁₄	<input type="checkbox"/> ₁₅	Si <input type="checkbox"/> ₁₆ No <input type="checkbox"/> ₁₇	<input type="checkbox"/> ₁₈	<input type="checkbox"/> ₁₉	<input type="checkbox"/> ₂₀	Si <input type="checkbox"/> ₂₁ No <input type="checkbox"/> ₂₂
Prurito	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	Si <input type="checkbox"/> ₆ No <input type="checkbox"/> ₇	<input type="checkbox"/> ₈	<input type="checkbox"/> ₉	<input type="checkbox"/> ₁₀	Si <input type="checkbox"/> ₁₁ No <input type="checkbox"/> ₁₂	<input type="checkbox"/> ₁₃	<input type="checkbox"/> ₁₄	<input type="checkbox"/> ₁₅	Si <input type="checkbox"/> ₁₆ No <input type="checkbox"/> ₁₇	<input type="checkbox"/> ₁₈	<input type="checkbox"/> ₁₉	<input type="checkbox"/> ₂₀	Si <input type="checkbox"/> ₂₁ No <input type="checkbox"/> ₂₂
Dolor	Si <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	Si <input type="checkbox"/> ₆ No <input type="checkbox"/> ₇	<input type="checkbox"/> ₈	<input type="checkbox"/> ₉	<input type="checkbox"/> ₁₀	Si <input type="checkbox"/> ₁₁ No <input type="checkbox"/> ₁₂	<input type="checkbox"/> ₁₃	<input type="checkbox"/> ₁₄	<input type="checkbox"/> ₁₅	Si <input type="checkbox"/> ₁₆ No <input type="checkbox"/> ₁₇	<input type="checkbox"/> ₁₈	<input type="checkbox"/> ₁₉	<input type="checkbox"/> ₂₀	Si <input type="checkbox"/> ₂₁ No <input type="checkbox"/> ₂₂

Legenda: L (Leve), M (Moderado), G (Grave)
para evaluar los eventos adversos.

* Emplee los mismos criterios de intensidad usados

Anexo 6. Modelo de seguimiento de la lesión hemorroidal.

Fecha de inclusión	Fecha y hora	Diámetro de la lesión		Porcentaje de reducción	Tipo de respuesta		
		Horizontal	Vertical		Total	Parcial	No respuesta
	1) __ / __ / 2 0 __ ; __: : __	2) __ . __ cm	3) __ . __ cm				
	1) __ / __ / 2 0 __ ; __: : __	2) __ . __ cm	3) __ . __ cm	4) __ _ _ _ _ _ %	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆	<input type="checkbox"/> ₇
	1) __ / __ / 2 0 __ ; __: : __	2) __ . __ cm	3) __ . __ cm	4) __ _ _ _ _ _ %	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆	<input type="checkbox"/> ₇

	1) _ _ / _ _ / 2 0 _ _ ; _ _ : _ _	2) _ _ . _ cm	3) _ _ . _ cm	4) _ _ _ . _ %	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7
a	1) _ _ / _ _ / 2 0 _ _ ; _ _ : _ _	2) _ _ . _ cm	3) _ _ . _ cm	4) _ _ _ . _ %	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7

Criterios de respuesta:

Total: Reducción del 70 % o más del tamaño inicial de la lesión hemorroidal.

Parcial: Reducción de la lesión hemorroidal del 50 – 69 %.

No Respuesta: Reducción de menos del 50 % de la lesión hemorroidal.

Nota: - Si algún criterio no se cumple, se evalúa al paciente con la categoría inmediata inferior.

Código de Identificación del paciente |_|_|_| -

Firma del Investigador: _____ Fecha: |_|_|/|_|_|/| 2 0 |_|_|

|_|_|_|_|

Anexo 7. Modelo de interrupción del tratamiento.

1. Fecha de Interrupción: |__|_|_|/|__|_|_|/| 2 0 |__|_|_| (día/mes/año)

2. <u>Causa de Interrupción:</u>	Si	No
1. Abandono voluntario.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
2. Fallecimiento del paciente.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
3. Otro evento adverso grave.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
4. Criterio de exclusión que se detectó con posterioridad a la inclusión.	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
5. Otro, <i>especifique</i> : _____	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

3. En caso de abandono voluntario, causa(s):

4. Si el paciente falleció indique:

1. Fecha de fallecimiento: |__|_|_|/|__|_|_|/| 2 0 |__|_|_| (día/mes/año)

2. Causa probable del fallecimiento:

1. Evento adverso grave al supositorio Proctokinasas®: Si ₁ No ₂

4. Otra, ¿cuál?: _____ Si ₁ No ₂

5. ¿Se le realizó necropsia?: Si ₁ No ₂ 1. Fecha |__|_|_|/|__|_|_|/| 2 0 |__|_|_| (día/mes/año)

2. En caso afirmativo, detalle el informe:

Firma del Investigador: _____

Fecha: |__|_|_|/|__|_|_|/| 2 0 |__|_|_|

Código de identificación

