

## EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUPOSITARIO DE ESTREPTOQUINASA RECOMBINANTE EN ENFERMEDAD HEMORROIDAL AGUDA

*Dr. Jorge Alberto Silva Valido<sup>1</sup>, Dra. Ehvira Poch Mulgado<sup>2</sup>, Dra. Abrahana del Pilar Cisneros Depestre<sup>2</sup>, Lic. Yadileydi Elías Oquendo<sup>3</sup>, Dra. Dayami Soler Cano<sup>4</sup>.*

### RESUMEN

Se realiza un estudio con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad de la estreptoquinasa recombinante en pacientes con enfermedad hemorroidal aguda. Se participa en un ensayo clínico nacional fase II-III, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciegas, controlado con placebo, en el que se incluyen 7 pacientes atendidos en el Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto", con enfermedad hemorroidal aguda, los cuales son distribuidos aleatoriamente a 4 grupos de tratamiento. Se demuestra la eficacia y superioridad terapéutica del supositorio de estreptoquinasa recombinante a la dosis de 200 000 UI en curación de la enfermedad hemorroidal aguda al 5to día. Los eventos adversos detectados son no serios, leves, con relación de causalidad atribuible al producto y ninguno conduce a la muerte. El supositorio de estreptoquinasa es seguro y tolerable.

*Palabras clave:* ENSAYOS CLÍNICOS COMO ASUNTO; HEMORROIDES/quimioterapia; ESTREPTOQUINASA/uso terapéutico.

### INTRODUCCION

Las hemorroides son estructuras fisiológicas constituidas por plexos vasculares arteriovenosos que forman un almohadillado a lo largo del canal anal. Se encuentran asociadas a componentes musculares y tejido epitelial situado

---

<sup>1</sup> *Master en Enfermedades Infecciosas. Especialista de II Grado en Bioestadística. Asistente.*

<sup>2</sup> *Master en Urgencias Médicas. Especialista de II Grado en Coloproctología. Asistente.*

<sup>3</sup> *Licenciada en Ciencias Farmacéuticas.*

<sup>4</sup> *Master en Bioenergética y Natural. Especialista de I Grado en Farmacología. Asistente.*

en el canal anal, que sirven para mantener la continencia anal durante los períodos no defecatorios.<sup>1</sup>

En la práctica tiende a emplearse el término de hemorroides cuando estas venas se dilatan convirtiéndose en varicosidades, que están recubiertas de epitelio escamoso modificado. Estas dilataciones pueden protuir o trombosarse, causar dolor, ulcerarse, lo que produce sangramiento. La trombosis puede resolverse espontáneamente o dejan secuelas como picor, "pesadez" o "quemazón".<sup>1</sup>

Las crisis hemorroidales constituyen la patología proctológica más frecuente<sup>1</sup>; el 5 % de la población mundial presenta síntomas relacionados con ellas y la prevalencia alcanza el 50 % a partir de los 50 años. Otro registro indica que la enfermedad hemorroidal se produce en una de cada 25-30 personas en países en desarrollo y el 58 % en la población de más de 40 años en los Estados Unidos.<sup>2</sup>

La Heberkinasa<sup>®</sup> (estreptoquinasa recombinante) es evaluada previamente en varios ensayos clínicos realizados en pacientes con infarto agudo del miocardio (IMA) que permitieron su registro sanitario. Los primeros estudios clínicos sugirieron que la estreptoquinasa (SK) recombinante producía similares beneficios a los descritos para la SK natural.<sup>3</sup> Esos resultados son posteriormente demostrados en el estudio "Trombólisis con Estreptoquinasa Recombinante en Infarto Agudo del Miocardio (TERIMA-1)".

La SK es un fármaco trombolítico obtenido en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) que en modelo experimental de inflamación rectal en conejos muestra resultados favorables, lo que apoya su uso en humanos. Así mismo, se concluyen dos estudios clínicos en humanos que corroboran la seguridad del producto y demuestra su eficacia terapéutica.

La presente investigación tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la estreptoquinasa recombinante en forma de supositorio en pacientes con enfermedad hemorroidal aguda.

## **METODO**

Se participa en un ensayo clínico nacional fase II-III, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciegas, controlado con placebo, del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de Ciudad de La Habana.

Se incluyen 7 pacientes mayores de 18 años con enfermedad hemorroidal aguda, que ofrecen su consentimiento de participación en el estudio, los cuales son distribuidos aleatoriamente a 4 grupos de tratamiento:

- a) SK 200 000 UI + salicilatos
- b) SK 100 000 UI + salicilatos
- c) Salicilato de sodio
- d) Placebo

La SK recombinante se administró por vía rectal en forma de supositorio cada 6 horas hasta completar 4 administraciones. El tratamiento concomitante está constituido por medidas higiénico-dietéticas, así como el empleo de analgésicos.

Los pacientes estuvieron hospitalizados 24 horas y las evaluaciones se realizaron a las 24 horas y a los 3, 5 y 20 días de incluido el paciente en el estudio.

*Variable principal de respuesta:* Curación a los 5 días de iniciado el estudio.

*Variabes secundarias:* Respuesta al tratamiento a las 24, 72 horas y 5to día, dolor, edema, evolución del tamaño de la lesión, necesidad de cirugía y aparición temprana de recaída.

Se registraron eventos adversos durante la ejecución del ensayo.

*Variabes de control:* Edad, sexo, color de la piel, hábitos tóxicos, clasificación de las hemorroides, tipo de enfermedad hemorroidal.

**Se consideró:**

**Éxito:** Presencia de remisión total o parcial a los 3 días, así como curación a los 10 días.

**Éxito de la terapéutica:** Si se logra un porcentaje de curación superior al 70 % para las dosis de SK.

**Fracaso:** Dado por la no remisión, interrupción del tratamiento o la no curación (con o sin proceder quirúrgico).

**Fracaso de la terapéutica:** Si el porcentaje de curación en los grupos tratados con SK es inferior al 50 %.

## RESULTADOS Y DISCUSION

En la investigación quedan incluidos 7 pacientes que se distribuyeron aleatoriamente en 4 grupos de tratamiento (Tabla 1); los supositorios tuvieron características organolépticas semejantes. El procedimiento de aleatorización se realizó por el grupo de suministros de la división de ensayos clínicos del CIGB.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes se muestran en las Tablas 2 y 3. Existió predominio de pacientes del sexo masculino (57.2 %) y de raza negra (42.8 %), lo cual coincide con lo registrado en el estudio clínico fase 1.<sup>4</sup> La literatura muestra sus contradicciones, unos reflejan al sexo masculino como el más propenso a padecer la enfermedad, otros refieren que la enfermedad es producida por alteraciones de hormonas sexuales femeninas, otros encuentran homogeneidad de género.<sup>5</sup>

La edad promedio de los pacientes investigados fue de 45.9 años ( $\pm$  14.9); con un peso promedio de 62.9 kg ( $\pm$  11.9) y una talla media de 159.6 cm ( $\pm$  11.4).

Esta afección es propia de la edad laboral activa, aunque existen informes que hablan del incremento de su prevalencia con la edad.<sup>6-8</sup>

La Tabla 3 resume los hábitos tóxicos registrados por los pacientes. Se informa un porcentaje elevado de ingestión de alcohol (42.8 %), café (42.8 %) y hábito de fumar (57.2 %).

Los pacientes estuvieron hospitalizados durante 24 horas para garantizar el cumplimiento de tratamiento en la totalidad de los casos, según protocolo de investigación (4 supositorios).

Se determinó que el 71 % presentaba fluxión hemorroidal en el momento de evaluación inicial; el resto presentaba trombosis hemorroidal (Ver Tabla 4).

La Tabla 5 muestra la distribución de pacientes según la variable principal de evaluación, la curación a los 5 días. Se puede observar que existen dependencia significativa entre éxito y tratamiento recibido. Esto determinó que los 3 pacientes que recibieron supositorios de SK curaran al 5to. día (42.8 %), no así el resto de los pacientes que se les aplicó supositorios de salicilato de sodio o placebo.

Con respecto al tiempo de curación, se determinó que la velocidad de curación es significativamente superior en el grupo de SK 200 000 UI con respecto al resto de los grupos de tratamiento, con una mediana estimada en los 5 días, mientras que el resto de los grupos en un período superior.

Se realizó una vigilancia activa de los eventos adversos fundamentalmente en las primeras 24 horas. Posteriormente, se hizo búsqueda activa-pasiva de cualquier evento adverso en las siguientes consultas programadas.

Los eventos adversos registrados fueron no serios, leves, con relación de causalidad atribuible al producto y ninguno de ellos condujo a la muerte. No se registraron eventos adversos graves o inesperados y no se presentaron abandonos por esta causa. Este resultado se corresponde con estudios anteriores.<sup>9,10</sup>

No se informó recaída de la enfermedad hemorroidal aguda a los 20 días en pacientes evaluados como curados. La curación de la enfermedad hemorroidal aguda informada por otros autores indica tiempos superiores a los obtenidos en la presente investigación. Se debe tomar en consideración, además, que la mayoría de los ensayos realizados en esta enfermedad tienen diseños abiertos y no controlados.<sup>11,12</sup>

La curación de la enfermedad hemorroidal depende de la corrección de sus causas y de la extirpación o anulación de los plexos hemorroidales dilatados. Se debe significar que es una entidad recurrente, recidivante y residual que determina que sea difícil hablar de curación definitiva. Es válido reconocer que un número importante de pacientes acude a múltiples terapias convencionales que alivien la crisis hemorroidal antes de decidirse a un proceder quirúrgico, no exento de complicaciones.<sup>13-15</sup>

## CONCLUSIONES

- Se demostró la eficacia terapéutica del supositorio de SK a la dosis de 200 000 UI en la curación de la enfermedad hemorroidal aguda al 5to día.
- Existió superioridad del supositorio de SK 200 000 UI respecto al resto de los grupos de tratamiento..
- Se detectó una velocidad de curación superior en el grupo tratado con supositorio de SK 200 000 UI con respecto al resto de los tratamientos.

- Los eventos adversos detectados fueron no serios, leves, con relación de causalidad atribuible al producto y, ninguno condujo a la muerte.
- El supositorio de SK es seguro y tolerable.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

---

1. Murúa A. Hemorroides. Conceptos actuales. Cuadernos de Cirugía. 2000; 14(1):55-8.
2. Marques CFS, Nahas SC, Nahas CSR, Sobrado Jr. CW, Habr-Gama A, Kiss DR. Early results of the treatment of internal hemorrhoid disease by infrared coagulation and elastic banding: a prospective randomized cross-over trial. Tech Coloproctol. 2006; 10:312-7.
3. Llerena LD. Recombinant streptokinase: evidences from clinical use. Letter to the Editor. European Heart Journal Advance Access Publisher. 2005 May 19.
4. Quintero L, Blas Y, Marrero MA, Hernández Bernal F, Valenzuela C, López Saura P, et al. Recombinant Streptokinase Suppository in the Treatment of Acute Hemorrhoidal Disease; Evidence of safety and initial Clinical Effects in a Pilot Trial.
5. Gupta PJ. Suppositories in anal disorders: a review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2007;11:165-70.
6. Placer-Galán C, Mujika JA, Elósegui JL, Irureta I, Bollo E, Esteban E, et al. JM. Una sola dosis de diclofenaco intrarrectal reduce la retención urinaria tras la cirugía de las hemorroides. Resultados de un estudio clínico controlado y aleatorizado. Cir Esp. 2008; 83(6):301-5.