

**Estudio clínico controlado Doble Ciego, Dobesilato de Calcio (Doxium®)
vs. fracción Flavonoide purificada y micronizada de Diosmina (Daflón®)
en el tratamiento de las crisis Hemorroidales**

M Sarabia¹, S León², M González Y³.

1. Médico, Clínica Vista Alegre (Caracas).
2. Médico, Centro Profesional Valencia.
3. Director Médico, Laboratorios Leti, (Guarenas).

RESUMEN

Veintiocho (28) pacientes con diagnóstico de crisis hemorroidal fueron randomizados en dos grupos paralelos y tratados con dobesilato de calcio (Doxium®) o fracción flavonoide purificada y micronizada de diosmina (Daflón®), en un estudio comparativo doble ciego en los primeros 10 días y abierto durante al menos cuatro semanas.

La mejoría de todos los síntomas fue similar en ambos grupos y alcanzó significación estadística al 8vo. día de tratamiento, cuando se comparó con los scores iniciales.

Al final del estudio todos los pacientes estaban asintomáticos, no encontrándose diferencia estadística entre los grupos. Ningún paciente experimentó efectos secundarios importantes.

Palabras Claves: Dobesilato de Calcio, Fracción flavonoide purificada, Daflón®, Doxium®, Crisis hemorroidal aguda.

ABSTRACT

Twenty-eight patients with acute hemorrhoidal crises.

Were randomized in two parallel groups and treated with calcium dobesilate (Doxium®) or purified micronized, flavonoid fraction (Daflón®) under double blind fashion during the first 10 days, and in open condition for 4 weeks or more.

Overall improvement of asymptoms was similar in both groups and it was significative from the 8th day of treatment against baseline.

At the end of the trial all patients were asymptomatic, without any significant statistical difference between the groups.

No patient experienced major side effects.

Key Words: Calcium dobesilate, Purified micronized flavonoid fraction, Daflón[®], Doxium[®], Acute hemorrhoids crises.

INTRODUCCION

La enfermedad hemorroidal es una dolencia crónica, que se caracteriza por múltiples episodios agudos denominados crisis hemorroidales que son la causa por la cual usualmente el paciente consulta.

Esta patología también está caracterizada por escasez de estudios en el área.

El alivio a los síntomas de los trastornos hemorroidales, especialmente las hemorragias, el dolor y la exudación debe ser rápido y deben intuirse terapias que disminuyan las recidivas de las crisis, además de incluir en el tratamiento un cambio en los hábitos del individuo, llevados a restablecer movimientos intestinales normales, evitar factores desencadenantes conocidos como el alcohol y las especias en los alimentos e incrementar la ingesta de fibras y agua.

En el tratamiento de las hemorroides se han utilizado tratamientos no farmacológicos como: la escleroterapia, ligadura, hemorroidectomía y tratamientos farmacológicos, locales y sistémicos.

En el presente estudio fue evaluada la efectividad y tolerabilidad de dos fármacos en el tratamiento de los síntomas hemorroidales en pacientes con diagnóstico de hemorroides: la fracción flavonoide purificada y micronizada de diosmina (Daflón[®]) y el dobesilato de calcio (Doxium[®]), ambos fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de los desórdenes venosos de los miembros inferiores y que parecen trabajar por mecanismos de acción muy similares. Ambos medicamentos actúan aumentando el tónus, la resistencia y disminuyendo la permeabilidad capilar, mejorando el drenaje linfático, las condiciones reológicas de la sangre y la capacidad de contracción venosa a las catecolaminas endógenas.

Estudios abiertos han demostrado que ambos productos inducen una mejoría importante y rápida de los síntomas en pacientes con crisis hemorroidales (Cospite 1992, Bermúdez 2000), por lo que se diseñó este ensayo para evaluar de manera comparativa, prospectiva y doble ciega, en su primera etapa, la acción de estos medicamentos en pacientes con diagnóstico de crisis hemorroidal.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo y doble ciego en su primera fase. Se evaluaron pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre 18 y 75 años, con diagnóstico de crisis hemorroidal definida como: «Sintomatología de comienzo brusco que incluye alguno de los siguientes síntomas: dolor, hemorragia, secreción, edema, inflamación o trombosis, los cuales al ser evaluados mediante examen clínico incluyendo rectoscopia se compruebe la presencia de hemorroides y se considere a éstas responsables de la sintomatología presentada por el paciente.

Todos los pacientes fueron informados acerca del estudio y dieron su consentimiento escrito para el mismo.

Los pacientes no deberían estar recibiendo ningún tipo de tratamiento local ni general para su patología hemorroidal por más de 24 horas en los últimos cinco días.

No fueron aceptados pacientes con cirugía rectal anterior, indicación de tratamiento quirúrgico, enfermedad crónica o grave, trastornos de la función hepática o renal, tumores pélvicos o hipertensión portal.

Los pacientes recibieron, fracción flavonoide purificada y micronizada de diosmina (Daflón[®]), a la dosis de 2 comprimidos de 500 mg 3 veces al día hasta completar por lo menos 4 semanas de tratamiento, o dobesilato de calcio (Doxium[®]), 1 cápsula 3 veces al día durante todo el estudio hasta por lo menos cuatro semanas de tratamiento.

La fase ciega transcurrió durante los primeros 10 días del estudio, el resto del estudio, aunque no se informó ni al médico ni al paciente sobre el activo suministrado, la forma de suministro, solo cápsulas en el caso del dobesilato de calcio (Doxium[®]) y solo comprimidos en el caso de la fracción purificada y micronizada de diosmina (Daflón[®]), permitían identificar el fármaco, cosa que fue imposible en los primeros 10 días del ensayo ya que ambos grupos en estudio recibían una cantidad idéntica de cápsulas y comprimidos. Debido a la gran cantidad de medicación que entre cápsulas y comprimidos recibían los pacientes en esta fase (6 comprimidos y 3 cápsulas), consideramos no necesario mantener esta situación más allá de 10 días, tiempo en el cual la mejoría de los pacientes según los estudios abiertos alcanzan la desaparición de sus síntomas.

Los pacientes fueron evaluados mediante examen clínico los días 0, 2, 8 y después de 4 semanas de tratamiento.

Los síntomas evaluados fueron: dolor, secreción, hemorragia, edema, inflamación, prurito y presión anal, mediante un score de 0 - 3; ausente = 0 ;leve =1;moderado = 2 ;severo = 3.

Se evaluó además, consumo de analgésicos, nuevos episodios, opinión por parte del paciente en cuanto a efectividad, efectos adversos y porcentaje de cumplimiento del tratamiento.

ANALISIS ESTADISTICO

Los parámetros sintomatológicos: dolor, secreción, hemorragia, edema, inflamación prurito y presión anal fueron evaluados mediante análisis de varianza ANOVA intra y entre grupos con corrección de Bonferroni para un $\alpha = 0.05$.

Los parámetros consumo de analgésicos y opinión del paciente sobre efectividad, fueron evaluados mediante Chi cuadrado.

El ensayo tiene una potencia del 90% para el N evaluado tomando como consideración la varianza de los parámetros más importantes: dolor, hemorragia y secreción.

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 28 pacientes en esta primera mitad del ensayo (planificado para 60 pacientes).

Los grupos fueron homogéneos al inicio en cuanto a edad, número de crisis anteriores, número de evacuaciones por semana, consistencia de las evacuaciones y antecedentes de factores predisponentes.

El grupo que recibió fracción purificada y micronizada de diosmina (Daflón[®]) tuvo mas cantidad de pacientes del sexo masculino y un peso corporal más elevado.

Ambos grupos fueron homogéneos también en cuanto a los scores de todos los síntomas evaluados al inicio del tratamiento.

Con el dobesilato de calcio (Doxium[®]) se produjo una mejoría importante en los parámetros clínicos ya desde las 48 horas, alcanzando significación estadística a este tiempo para las variables: hemorragia, edema, presión anal y a los 8 días para todas las variables.

En los pacientes que recibieron fracción flavonoide purificada y micronizada de diosmina (Dafión[®]) alcanzaron significancia estadística a las 48h las variables secreción, hemorragia, inflamación y presión anal.

Ya a los 8 días de tratamiento la mayoría de los pacientes se encontraban prácticamente asintomáticos y a las 4 semanas todos los pacientes del estudio estaban sin síntomas.

El número de nuevos episodios agudos fue similar para ambos grupos, un paciente en cada grupo.

Ambos productos tuvieron un elevado porcentaje de cumplimiento entre el 95 y 100%.

Dos pacientes desarrollaron efectos adversos leves, un paciente en el grupo que recibió dobesilato de calcio (Doxium[®]) se quejó de cefalea leve y otro en el grupo de fracción flavonoide purificada y micronizada de diosmina (Daflon[®]) presentó incremento de la presión anal al principio del tratamiento.

El consumo de analgésicos fue muy bajo en ambos grupos (1 por grupo), el 86% de los pacientes consideró el tratamiento como bueno y el 14 % restante como regular (2 de cada grupo), no reportándose ningún caso de fracaso terapéutico.

Figura 1: Evolución de los Principales Síntomas

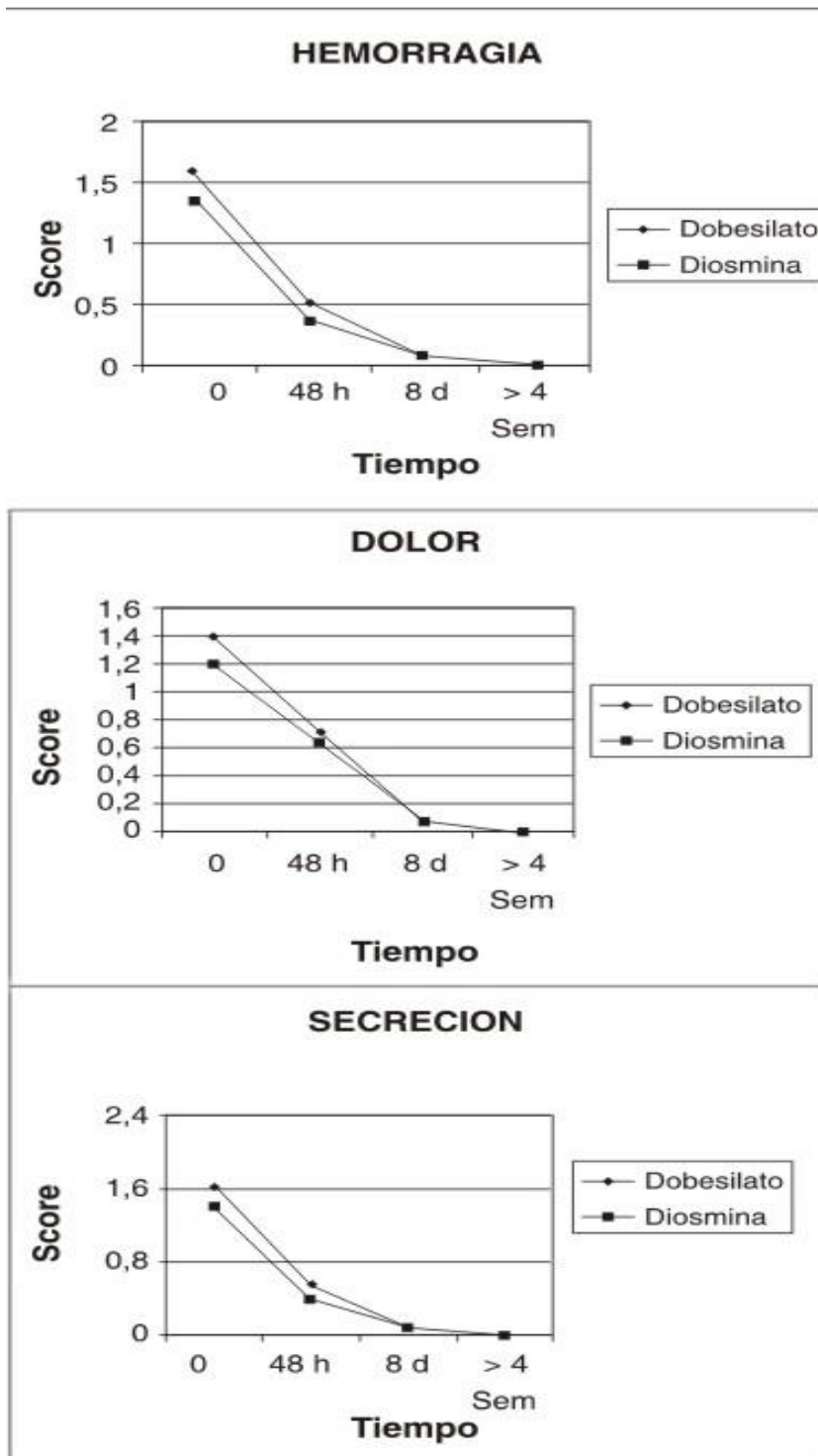


Figura 2: Opinión de Efectividad por Parte del Paciente

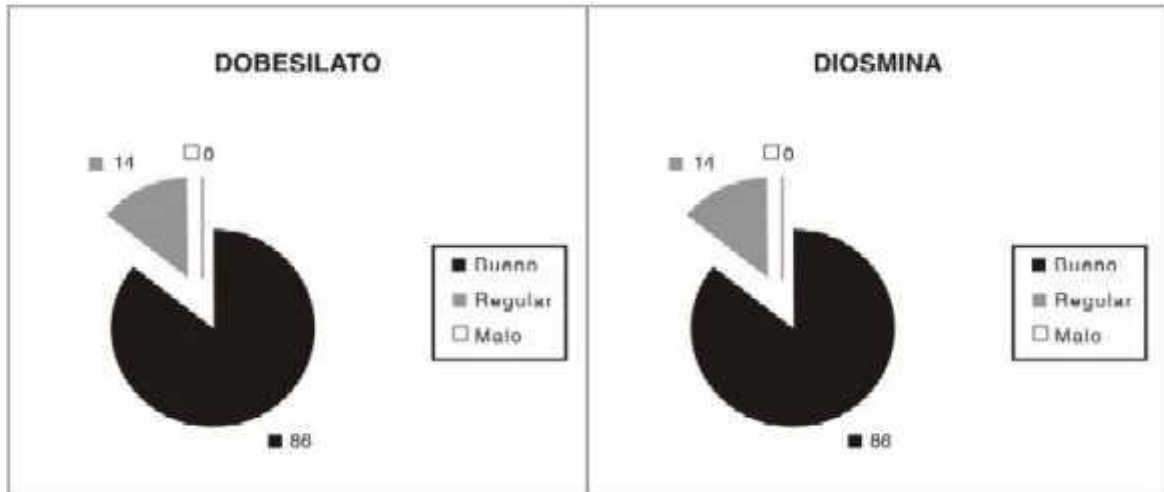


Tabla 1: Descripción de la Población Evaluada

	N	X Edad	p	Sexo	Peso	p	No de crisis anteriores	p	Consistencia de las evacuaciones			X: ns
									D	N	B	
Dobesilato de calcio	14	40	p: 0.76	F 12 M 2	58.3	p: 0.03	3.9	p: 0.29	11	3	0	X: ns
Diosmina	14	45		F 9 M 5	68.3		3		10	2	0	

Tabla 2: Scores Iniciales de los Síntomas Evaluados

	Dolor	Secreción	Hemorragia	Edema	Inflamación	Prurito	Presión Anal	Total
Dobesilato de Calcio	1.42	0.57	1.57	0.86	1.33	0.79	0.83	7.2
Fracción Purificada de Diosmina	1.28	0.79	1.36	1.28	1.57	1.08	0.66	7.71

* Correccion de Bonferroni $P > 0.03$

Tabla 3: Evolución de los Síntomas Score Medio

SINTOMA	Dobesilato de Calcio				Diosmina			
	0	48 h	8 d	> 4 Semanas	0	48 h	8d	4 Semanas
Dolor	1.43	0.71	0.07	0	1.21	0.64	0.07	0

Secresión	0.57	0.14	0	0	0.78	0.14	0	0
Hemorragia	1.57	0.5	0.07	0	1.36	0.36	0.07	0
Edema	0.71	0.14	0.07	0	1.28	0.57	0	0
Inflamación	1.07	0.21	0.07	0	1.57	0.42	0	0
Prurito	0.79	0.21	0.14	0	1.07	0.38	0	0
Presión Anal	0.71	0.29	0.07	0	0.57	0.07	0	0
Total	6.5*	2.71	0.14	0	7.71	3.28	0.21	0

DISCUSION

La enfermedad hemorroidal a pesar de tratarse de una alteración morfológica definitiva (dilatación venosa permanente y patológica) puede beneficiarse de un tratamiento médico antes del inicio de los procedimientos más agresivos como la esclerosis y la cirugía.

En primer lugar debe tratarse, si existe, la causa predisponente, regularizar el movimiento intestinal y suministrar medicamentos como los evaluados en este estudio que mejoran la estructura de los capilares locales que son al final los más afectados por la dilatación e insuficiencia venosa local. El efecto de estos productos sobre la estructura capilar mejorando su permeabilidad y resistencia así como su reactividad a las aminas endógenas, su acción sobre el sistema linfático local disminuyendo la inflamación y los exudados y por lo tanto edema local y su acción sobre la viscosidad sanguínea, determinan para ambos productos una mejoría rápida, ya que ésta se inicia en las primeras 48 horas.

Pudimos también demostrar en este ensayo que dosis iniciales de fracción flavonoide purificada y micronizada de diosmina (Daflón®) de 2 comprimidos, 3 veces al día durante 4 días para luego continuar con una dosis de 1 comprimido 3 veces al día hasta finalizar por lo menos 4 semanas fueron similares en efectividad, tolerancia y prevención de nuevas crisis a 1 cápsula de dobesilato de calcio (Doxium®) 3 veces al día administrada durante el mismo tiempo.

Cuatro semanas de tratamiento fueron suficientes para lograr una mejoría total y sostenida de todos los síntomas presentados y aquellos pacientes que recibieron tratamiento durante 12 semanas no mostraron beneficios adicionales.

CONCLUSIONES

El dobesilato de calcio (Doxium[®]) 1,5 g al día y la fracción flavonoide purificada y micronizada de diosmina (Daflón[®]), a la dosis de 3g por día, dosis que ha resultado efectiva en los estudios realizados con este producto en el tratamiento de las crisis hemorroidales, resultaron igualmente muy efectivos en el tratamiento de los síntomas y signos que acompañan a las hemorroides con una excelente tolerancia y adhesión al tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cospite M. Doublebind, placebo controlled Evaluation of Chemical activity and Safety of Dafiono 500 rmg in the treatment of acute hemorrhoids. *Angiology*. 1994; 45 (2): 566-573.
2. Cospite M. and Cospite V. Treatment of hernorrhoids with Daflon 500mg. *Phlebology*; 1992 (suppl 2): 53-56
3. Miller C. Tratamiento del síndrome hemorroidal con dobesilato de calcio (Doxium[®]), *Derpraklische ARZT*. 1988; 575: 248-258.
4. Neiger A. Clinical Trial with Doxiproct and Doxiproct plus suppositories in the treatment of hemorrhoids. *Folia Angiológica*. 1975; 23:433-355.
5. Launois A., The crossroads of venous insufficiency and hemorrhoidal disease. Daflon 500 repercussions of venous insufficiency on everyday life. *Angiology* 1994;5:195- 501.
6. Bermudez L, Prieto A, Izquierdo A, Peñaloza O, Dolfow , et al. Dobesilato de Calcio (Doxium[®]) en el tratamiento de las crisis hemorroidales *Arch Venez Farm Terap* 2000; 19 (1): 49-52.
7. Berson T, Un venotropo sintético en proctología. *Schwerz Rundschav. Med. Praxis* 1972: 60 (2): 52-54.
8. Godeberg Ph. Dafion 500 mg is significantly more effective than placebo in the treatment of hemorrhoids. *Phlebology*, 1992; (suppls): 57-59.
9. Servin E, Cuendt JF. The action of Calcium dobesilate on capillary permeability in diabetics *Ophtalmologia*.1971; (162): 33-40.