

Serie

Insuficiencia Venosa Crónica III

Alternativas Terapéuticas en Flebología

Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders (102258):1-11, May 2025

Comentario Crítico

Dr. Darío Donoso



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

SERVIER 
moved by you

Alternativas Terapéuticas en Flebología

La enfermedad venosa crónica es una afección progresiva de alta prevalencia que impacta significativamente la calidad de vida de los pacientes. Se origina a partir de alteraciones anatómicas y funcionales del sistema venoso, que generan hipertensión venosa sostenida.

Introducción

La enfermedad venosa crónica (EVC) es una afección progresiva de alta prevalencia que impacta significativamente la calidad de vida de los pacientes. Se origina a partir de alteraciones anatómicas y funcionales del sistema venoso, que generan hipertensión venosa sostenida. Esta hipertensión promueve cambios estructurales en la pared vascular, dilatación venosa, disfunción valvular, reflujo, estasis sanguínea, y desencadena una cascada inflamatoria local y sistémica. La progresión clínica abarca desde síntomas leves como pesadez o calambres hasta manifestaciones avanzadas como edema, hiperpigmentación, lipodermatoesclerosis y úlceras venosas.

Factores de riesgo como edad, sedentarismo, obesidad, embarazo, antecedentes familiares, y ocupaciones prolongadas en bipedestación contribuyen al desarrollo de EVC. La clasificación CEAP (Clínica, Etiológica, Anatómica y Fisiopatológica) y el *Venous Clinical Severity Score* permiten estratificar la enfermedad y guiar las decisiones terapéuticas.

Tratamiento

Compuestos venoactivos

Los compuestos venoactivos (CVA) constituyen una herramienta fundamental para el tratamiento sintomático y coadyuvante de la EVC. Su uso está avalado por evidencia clínica y respaldado por recomendaciones internacionales. Los CVA incluyen sustancias de origen vegetal, sintético o animal que actúan sobre distintos blancos fisiopatológicos. Sus efectos incluyen el aumento del tono venoso, la mejora de la contractilidad de la pared vascular, la reducción de la permeabilidad capilar, la estimulación del drenaje linfático, la inhibición de la adhesión leucocitaria, la modulación del estrés oxidativo y la protección del endotelio microvascular. Un breve resumen de los mecanismos de acción de estos compuestos se observa en la Tabla 1.

Entre los agentes mejor estudiados y con evidencia de mayor calidad destaca la fracción flavonoide purificada y micronizada (FFPM), compuesta principalmente por diosmina (90%) y hesperidina (10%). La FFPM mejora múltiples síntomas de EVC como pesadez, calambres, dolor, edema y parestesias. Además, contribuye a la reducción del diámetro venoso y del volumen de la pierna, y acelera la cicatrización de úlceras. Un metanálisis que incluyó siete estudios controlados aleatorizados demostró mejoras significativas en dolor (RR: 0.53), sensación de pesadez (RR: 0.35), edema (RR: 0.39), calambres (RR: 0.51), prurito (RR: 0.66) y parestesias (RR: 0.43), con buena tolerancia general. La FFPM también mejora la calidad de vida y la percepción clínica según médicos y pacientes, con nivel de evidencia A según múltiples guías internacionales. Otro agente con amplio uso clínico es el extracto de *Ruscus aculeatus*, ge-

neralmente combinado con hesperidina metilchalcona y ácido ascórbico. Esta asociación ha demostrado propiedades venotónicas, linfocinéticas y antiinflamatorias. El *Ruscus* actúa sobre receptores α -adrenérgicos de la musculatura venosa lisa, con la consiguiente mejora del retorno venoso y reducción del edema. Diversos estudios han evidenciado disminución significativa de los síntomas y del volumen de las piernas con esta combinación, con una tolerancia excelente incluso en tratamientos prolongados. Su uso está recomendado en pacientes con síntomas funcionales persistentes, sobre todo en aquellos que no son candidatos a intervenciones quirúrgicas.

Los rutósidos, en particular la troxerutina, son flavonoides semi-sintéticos derivados de la rutina. Han mostrado efectos beneficiosos sobre la fragilidad capilar, la inflamación y el edema. En varios ensayos clínicos, la troxerutina redujo la circunferencia del tobillo, mejoró el dolor y disminuyó la sensación de hinchazón. Aunque la evidencia es menos robusta que para la FFPM o el *Ruscus*, su perfil de seguridad y bajo costo lo hacen una opción válida, especialmente en enfermedad leve a moderada. En algunos estudios, se ha observado un efecto sinérgico cuando se utiliza como adyuvante en terapias combinadas.

El extracto de hoja de vid (*Vitis vinifera*) contiene antocianinas con acción antioxidante, estabilizadora del colágeno vascular y reductora de la permeabilidad capilar. Su eficacia ha sido evaluada en estudios doble ciego con placebo, que evidenciaron mejoría significativa en el edema y síntomas asociados como pesadez, dolor y parestesias. En algunos estudios, logró una reducción media de hasta 6 mm en la circunferencia del tobillo. A pesar de que la heterogeneidad de las formulaciones puede influir en los resultados, la vid roja representa una alternativa útil para pacientes con intolerancia a otros compuestos.

La escina, principio activo del castaño de Indias (*Aesculus hippocastanum*), ejerce una acción venotónica, antiinflamatoria y antiexudativa. La escina inhibe la degradación de mucopolisacáridos en la pared vascular, estabiliza las membranas endoteliales y disminuye la liberación de prostaglandinas. Estudios controlados mostraron que su administración redujo significativamente el edema y el dolor, con mejoría también en calambres y prurito. Una revisión Cochrane confirmó su eficacia en el tratamiento sintomático de la EVC. No obstante, en dosis elevadas puede generar efectos gastrointestinales y debe evitarse en pacientes con enfermedad hepática.

El dobesilato de calcio es un agente sintético con propiedades antifibrinolíticas, antiinflamatorias y estabilizadoras del endotelio. Actúa mediante la inhibición de la síntesis de radicales libres, lo que reduce la permeabilidad capilar y mejora la microcirculación. En ensayos clínicos, mostró eficacia en la reducción de edema, dolor y parestesias, con particular beneficio en pacientes con estadios más avanzados de la EVC. Algunos estudios

Tabla 1. Mecanismos de acción de los compuestos venoactivos (CVA), modificados en función de las referencias de Nicolaides *et al*, Raffeto *et al*, Nicolaides *et al*, Monjotín *et al* y Carroll *et al*)

Compuesto	Efecto sobre el tono venoso	Efecto sobre los cambios en la pared vascular y las válvulas venosas	Efecto sobre el sellado de la barrera endotelial en la microcirculación*	Mejora del drenaje linfático	Mejora de las alteraciones hemorreológicas	Efecto en la generación de radicales libres
<i>Flavonoides</i>						
FFPM	+	+	+	+	+	+
Rutina y rutósidos	+		+	+	+	+
Antocianinas/extracto de hojas de vid			+			+
Proantocianidinas/extracto de hoja de vid						+
<i>Saponinas</i>						
Extracto de semilla de castaño de Indias/escina	+		+			+
Extracto de <i>Ruscus</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Productos sintéticos</i>						
Dobesilato de calcio	+	+		+	+	+
<i>Glucosaminoglucanos</i>						
Sulodexida	+	+	+		+	+

*Disminución de la permeabilidad de la barrera endotelial
FFPM, fracción flavonoide purificada micronizada

también han sugerido un posible efecto beneficioso en la progresión de la lipodermatoesclerosis, aunque se requiere más investigación al respecto.

La sulodexida es una mezcla de glicosaminoglucanos con propiedades antitrombóticas, profibrinolíticas y protectoras del endotelio. Su mecanismo incluye la restauración del glicocálix y la modulación de la cascada inflamatoria. Además, presenta propiedades antiedematosas y ha mostrado eficacia en la mejora de parestesias y pesadez. En úlceras venosas, la sulodexida demostró aumentar la tasa de cicatrización: en un estudio doble ciego controlado, el 52.5% de los pacientes tratados lograron cierre completo a los 3 meses, frente al 32.7% en el grupo placebo. Es particularmente útil en pacientes con riesgo trombotico o con intolerancia a tratamientos flavonoides.

La pentoxifilina es un derivado metilxantínico con propiedades hemorreológicas, antiinflamatorias y antiagregantes. Disminuye la viscosidad sanguínea, mejora la deformabilidad eritrocitaria y reduce la activación leucocitaria.

Su eficacia está bien establecida en el tratamiento de úlceras venosas: un metanálisis Cochrane con más de 800 pacientes mostró que, incluso sin compresión, la pentoxifilina aumentó significativamente la tasa de curación de úlceras (NNT = 4.3). Su acción es particularmente beneficiosa en pacientes con componente isquémico asociado, y puede utilizarse en combinación con otros CVA.

Tratamiento de edemas

En cuanto al tratamiento del edema, la FFPM, *Ruscus*, HR y dobesilato de calcio han demostrado beneficios cuantificables en la reducción del volumen de la pierna. La FFPM logró reducir hasta 1.6 cm en la circunferencia del tobillo, y *Ruscus* hasta 80 ml en volumen de pierna. HR mostraron una reducción media de

4 mm. Estos efectos son clínicamente relevantes, especialmente en pacientes con sobrecarga venosa prolongada o sintomatología resistente a la compresión.

Úlceras venosas

Para úlceras venosas, la estrategia debe ser multimodal, incluyendo compresión, cuidado local y CVA. La FFPM, la pentoxifilina y la sulodexida han demostrado mejorar significativamente las tasas de cicatrización. La FFPM aumentó la tasa de curación del 47.7% al 61.3% en cinco estudios con más de 700 pacientes. La combinación de pentoxifilina con compresión también mostró superioridad frente a placebo, con buena tolerancia a largo plazo. Respecto a alteraciones cutáneas como hiperpigmentación y lipodermatoesclerosis, la evidencia es aún limitada, aunque algunos datos sugieren que la FFPM y la sulodexida podrían ralentizar la progresión de estas manifestaciones. Se necesitan más estudios enfocados en estas condiciones específicas para confirmar su eficacia.

Conclusión

En conclusión, los compuestos venoactivos representan una parte fundamental del arsenal terapéutico en la enfermedad venosa crónica. Entre ellos, la FFPM y la combinación *Ruscus*/hesperidina/ácido ascórbico son los mejor respaldados por la evidencia. Su utilización permite aliviar síntomas, reducir edemas, acelerar la curación de úlceras y mejorar la calidad de vida del paciente. La elección del compuesto debe basarse en el perfil clínico del paciente, la fase de la enfermedad y la tolerancia individual. Estos agentes deben formar parte de un plan de tratamiento integrado que incluya compresión y, cuando sea necesario, intervenciones quirúrgicas o endovasculares.

Título original: The Role of Venoadvative Compounds in the Treatment of Chronic Venous Disease

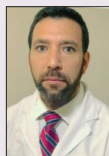
Autores: Lecomte Glocviczki M, Kakkos S, Nicolaides A y colaboradores

Institución: Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.; University of Patras Medical School, Patras, Grecia; Imperial College, Londres, Reino Unido

Fuente: Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders (102258):1-11, May 2025

Comentario crítico

Los fármacos vasoactivos como tratamiento coadyuvante eficaz y seguro en la enfermedad venosa crónica



Dr. Darío Donoso

Médico cirujano, especialista en flebología y linfología; Miembro de la Asociación Argentina de Cirugía y del Colegio Argentino de Cirugía Venosa y Linfática. *Staff* en Flebolinfología y Cura Avanzada de Heridas del Hospital Británico de Buenos Aires y en Flebología del Sanatorio Finochietto, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Los fármacos vasoactivos (DVA) son una de las herramientas para el tratamiento de la enfermedad venosa crónica; por ello, está en nuestras manos conocer la eficacia del arsenal farmacológico disponible, poder adecuarlo a la necesidad de cada paciente y, así, mejorar su calidad de vida. Para evaluar la eficacia de las DVA debemos considerar diversos métodos: en primer lugar, los ensayos clínicos controlados y aleatorizados que comparan los efectos de las DVA frente a placebo o un tratamiento estándar.

En segundo lugar, los metanálisis y las revisiones sistemáticas, que analizan múltiples estudios para determinar la consistencia y la magnitud de los efectos de las DVA.

En tercer lugar, las escalas de evaluación clínica, como la *Venous Clinical Severity Score*, que cuantifica los síntomas de dolor e hinchazón y la presencia de úlceras, y la clasificación CEAP (por su sigla en inglés, *Clinical, Etiological, Anatomic, and Pathophysiological*), que analiza la enfermedad venosa según los signos clínicos, la etiología, la anatomía y la fisiopatología. En último lugar, la medición de parámetros objetivos: por un lado, la reducción del edema,

que mide el volumen de las extremidades o la circunferencia del tobillo y, por otro lado, la cicatrización de las úlceras venosas, que valúa el porcentaje de úlceras curadas y el tiempo de cicatrización. En cuarto lugar, la evaluación de calidad de vida mediante cuestionarios para medir el impacto de las DVA en la calidad de vida de los pacientes. Por último, el análisis de los efectos secundarios: se monitorean eventos adversos, como las molestias gastrointestinales, para evaluarla tolerancia a las DVA.

Todos estos métodos permiten determinar la eficacia clínica y la seguridad de las DVA y ayudan a establecer recomendaciones basadas en evidencia.

También, el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*) es un enfoque sistemático para evaluar la calidad de la evidencia científica (alta, moderada, baja, muy baja) y la fuerza de las recomendaciones (fuerte y débil) en el campo de la salud (Tabla 1).

Algunas de las limitaciones del estudio de Glociczki y col. es que es de carácter narrativo y no sistemático.

Otra de las limitaciones es la heterogeneidad de los estudios evaluados: hay diferencias en las formulaciones, la dosis y la población (CEAP variable).

Una de las fortalezas del estudio es la evaluación de la bibliografía: en primer lugar, incluye referencias de alto impacto, como Cochrane, *International Angiology* y *Journal of Vascular Surgery* y *Phlebology*. En segundo lugar, cita guías relevantes y actualizadas, como las guías de la *European Society for Vascular Surgery*

Tabla 1. Resumen de las presentes recomendaciones para el uso de fármacos venoactivos de acuerdo con el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*).

Indicación	Medicamento	Recomendación de uso	Calidad de la evidencia	Nivel de evidencia
Alivio de síntomas asociados con enfermedad venosa crónica en pacientes en clases CEAP (<i>Clinical, Etiological, Anatomic, and Pathophysiological</i>) C0s a C6s y aquellos con edema (clase CEAP C3)	Fracción flavonoide purificada y micronizada	Fuerte	Moderada	1B
	Diosminas	Débil	Débil	2C
	Rutósidos	Débil	Moderada	2B
	<i>Vitis vinifera</i>	Débil	Débil	2B
	Dobesilato de calcio	Débil	Moderada	2B
	Extracto de castaño de Indias	Débil	Moderada	2B
	Extracto de <i>ruscus</i>	Débil	Moderada	2B
	Gingko biloba	Débil	Débil	2C
Otros venotónicos	Débil	Débil	2C	
Cicatrización de úlceras venosas primarias (C6), en combinación con terapia compresiva y local	Fracción flavonoide purificada y micronizada	Fuerte	Moderada	1B

Adaptada de Miquel Abbad C. y col. Guía de práctica clínica en enfermedad venosa crónica del Capítulo de Flebología y Linfología de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular. *Angiología* 68(1):55-62, Feb 2016.

de 2022, las normas americanas de la *Society for Vascular Surgery* de 2023 y el *European Venous Forum*. Lo más importante es que la bibliografía citada respalda adecuadamente las conclusiones del artículo. En conclusión, los DVA son herramientas eficaces y seguras como tratamiento coadyuvante en la enfermedad venosa

crónica, sobre todo asociadas con la terapia de compresión en sus diferentes formas. El uso racional y específico dependerá del perfil del paciente y permitirá, primero, mejorar los síntomas y la calidad de vida; segundo, reducir el edema y, por último, acelerar la cicatrización de las úlceras.

Bibliografía

1. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, et al. Editor's choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 clinical practice guidelines on the management of chronic venous disease of the lower limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 63:184-267, 2022. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.12.024.

2. Gloviczki P, Lawrence PF, Wasan SM, et al. The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower

extremities. Part II: Endorsed by the Society of Interventional Radiology and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 12(1):101670, 2024. doi: 10.1016/j.jvsv.2023.08.011.

3. Gloviczki P, Lawrence PF, Wasan SM, et al. The 2022 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part I. Duplex scanning and treatment of superficial truncal reflux: endorsed by the Society for Vascular Medicine and the International Union of Phlebology. *J Vasc Surg Venous Lymphat*

Disord 11:231-261.e6, 2023. doi: 10.1016/j.jvsv.2022.09.004.

4. Kakkos SK, Nicolaidis AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol* 37:143-154, 2018. doi: 10.23736/S0392-9590.18.03975-5.

5. Vasquez MA, Munschauer CE. Venous clinical severity score and quality-of-life assessment tools: application to vein practice. *Phlebology* 23:259-275, 2008. doi: 10.1258/phleb.2008.008018.