



MEDICAMENTOS FLEBOTÓNICOS, ¿QUÉ PODEMOS ESPERAR EN EL TRATAMIENTO DE LA IVC DE MIEMBROS INFERIORES?

Dres. Camila Ramos, Carolina Amigo, Noelia Speranza, Gustavo Tamosiunas

Se denomina flebotónicos a un grupo variado de medicamentos utilizados para incrementar el tono venoso y disminuir la permeabilidad capilar. Su principal aplicación clínica es en los pacientes con enfermedad venosa crónica de miembros inferiores, aunque se prescriben habitualmente en el tratamiento sintomático de las hemorroides. Como su nombre lo indica, cabría esperar que el tono venoso se incremente con el uso de estos medicamentos, lo que reduciría las manifestaciones clínicas de la enfermedad venosa crónica de miembros inferiores. Sin embargo, parece desafiante poder incrementar farmacológicamente el tono de las venas en esta situación clínica. Las venas poseen, al igual que las arterias, tres capas en su pared, la íntima, la media y la adventicia. Sin embargo, a diferencia de la pared arterial, la capa media de las venas tiene un fino espesor y está compuesta principalmente por tejido conjuntivo con algunas células musculares lisas dispuestas concéntricamente. Para que un fármaco pueda aumentar el tono vascular debe ejercer sus efectos sobre las células musculares lisas de la capa media, que en las venas son escasas. A su vez, debemos considerar que los pacientes con insuficiencia venosa crónica (IVC) de miembros inferiores presentan un marcado daño estructural de la pared venosa, la cual mediante un proceso inflamatorio se distorsiona, se dilata y se produce pérdida de continencia valvular. Por lo tanto, estas condiciones parecen desfavorables para poder modificar farmacológicamente el tono de las venas, por lo que probablemente sus acciones se centren en sus efectos sobre la microcirculación.

La enfermedad venosa crónica de miembros inferiores tiene un espectro de manifestaciones clínicas que va desde las telangiectasias, las varices y el edema, hasta los trastornos tróficos y la formación de úlceras. Esto se acompaña de numerosos síntomas subjetivos referidos por los pacientes, como pesadez, cansancio, piernas inquietas, entre otros. Se suele reservar el término IVC para los estados más avanzados de la enfermedad. Los objetivos terapéuticos del tratamiento de la IVC incluyen el alivio sintomático, la curación de úlceras, la prevención de recurrencias y el resultado estético. Estos objetivos van de la mano con las variables evaluadas de los ensayos clínicos que intentan demostrar la eficacia de los flebotónicos. Sin embargo, algunas de estas variables son de difícil cuantificación en la práctica clínica, y se han hecho múltiples intentos por tratar de objetivarlas, como por ejemplo medir la circunferencia del tobillo para cuantificar el edema.

Hasta el momento la cirugía, la escleroterapia y la compresión mecánica suelen ser los tratamientos de elección para la IVC, por haber mostrado mejores resultados que cualquier fármaco disponible.

En nuestro país existen numerosos flebotónicos. La mayor parte son flavonoides, derivados naturales de las plantas (fitomedicamentos), aunque también hay compuestos sintéticos. Los

flavonoides están presentes en las frutas y verduras, especialmente en los cítricos. Entre los fármacos disponibles en nuestro medio se encuentran castaño de indias, naftazona, diosmina, hidrosmina, centella asiática, hamamelis virginiana, hidroxietilrutósido, dobesilato de calcio y combinaciones a dosis fijas que contienen diosmina asociada a hesperidina y hamamelis virginiana asociada a belladona. En el Formulario Terapéutico de Medicamentos 2012 del Ministerio de Salud de Uruguay se encuentran disponibles naftazona, castaño de indias y hamamelis virginiana.

Ninguno de estos fármacos está aprobado como medicamento por las principales agencias reguladoras - Food and Drugs Administration (FDA) y European Medicines Agency (EMA)-. En Estados Unidos se comercializa como producto alimentario la fracción micronizada purificada flavonoide, una combinación a dosis fijas que contiene 90% diosmina (450 mg), y 10% hesperidina (50 mg). La Agencia Española de Medicamentos (AEMPS) aprueba como medicamentos a castaño de indias, centella asiática, diosmina hesperidina, hamamelis virginiana, hidrosmina, hidroxietilrutósido. Sin embargo, la misma AEMPS emitió en 2002 una alerta donde decide suspender la autorización de comercialización de aquellas especialidades farmacéuticas cuya relación beneficio-riesgo se ha considerado desfavorable debido a la falta de estudios adecuados demostrativos de eficacia, restringir las indicaciones terapéuticas de dobesilato de calcio al tratamiento de la retinopatía diabética dado que el balance beneficio riesgo se considera desfavorable en la indicación de IVC por haber existido reportes de agranulocitosis vinculados a su uso, y limitar las indicaciones del resto de los agentes flebotónicos de administración por vía oral al "alivio a corto plazo (de 2 a 3 meses) del edema y síntomas relacionados con la IVC". Si bien estudios posteriores parecerían indicar que la asociación entre agranulocitosis y dobesilato de calcio es cuestionable, la falta de eficacia en los ensayos clínicos hace que se mantenga la restricción en su uso para esta indicación. La gran cantidad de fármacos disponibles, junto a que la mayoría de los estudios que evalúan su eficacia lo hacen en comparación con placebo y no con otras medidas que sí se han mostrado eficaces, nos marca que la evidencia a favor del uso de estos fármacos no ha logrado demostrarse contundente hasta el momento.

Si analizamos el perfil farmacológico de este variado grupo, se destaca que para la mayoría de los flebotónicos su mecanismo de acción es poco conocido, planteándose para alguno de ellos el aumento del factor hiperpolarizante derivado del endotelio y del óxido nítrico. Como grupo comparten también su perfil de seguridad, ya que los efectos adversos más frecuentes reportados son los trastornos gastrointestinales.

Respecto a la eficacia individual de cada flebotónico, se realizó una búsqueda en PubMed de ensayos clínicos en insuficiencia venosa. Para centella asiática, 7-mono-O-(beta-hidroxietilrutósido), hamamelis virginiana y castaño de indias (*Aesculus hippocastanum*) no se encontraron resultados. Para naftazona se obtuvo un ensayo clínico, no controlado, publicado en francés, que comparaba la eficacia y tolerabilidad de dos dosis distintas de naftazona, al que no se pudo acceder al resumen ni al texto completo. Para hidrosmina se obtuvieron 2 citas bibliográficas de los años 90. Un ensayo clínico que comparó hidrosmina con placebo para el tratamiento de la IVC de miembros inferiores mostró en 57 pacientes que hidrosmina fue efectiva con un seguimiento de 45 días para reducir dolor, pesadez y edema, sin efectos adversos reportados. Un segundo ensayo clínico comparó hidrosmina con diosmina con un seguimiento por 90 días, en 20 pacientes, mostró que hidrosmina fue superior a diosmina cuando la eficacia era medida subjetivamente, pero sin diferencias si se medía mediante métodos más objetivos como flebografía, mejoría de trastornos tróficos o evolución del edema. Para dobesilato de calcio se encontraron 15 ensayos clínicos. El más reciente, publicado en 2016, incluyó 351 pacientes con IVC y comparó dobesilato de calcio con placebo por 12 semanas, no evidenciándose reducción del volumen de la pierna entre el inicio y el fin del

tratamiento. Al realizar la búsqueda para diosmina se encontraron 35 ensayos clínicos, muchos de los cuales comparan la fracción flavonoide micronizada purificada (MPFF) con placebo (n=11). Uno de ellos publicado en 2015, que incluyó 1137 pacientes, con un seguimiento de 4 meses, no logró demostrar eficacia de MPFF en comparación con placebo para la variable principal de edema medido por desplazamiento de volumen de agua (atribuido a razones metodológicas), logrando resultados significativos en las variables dolor/pesadez (medida por escala visual análoga, $p = 0,031$) y calidad de vida ($p = 0,04$). Una revisión publicada en 2017 por Bush, et al. (estudio financiado por Primus Pharmaceuticals, Inc. -Vasculera®-), la única marca comercial de MPFF en Estados Unidos, incluyó en su análisis 10 ensayos clínicos pero dejó fuera del análisis pacientes con patología arterial de miembros inferiores, diabetes, obesos, enfermedades reumatológicas, otras causas de edema (ICC, hepático, linfático), cirugía reciente, TVP o uso de diuréticos. La variable primaria fue la curación de úlceras, encontrando para ello dos ensayos clínicos que incluían pocos pacientes (35 y 105 respectivamente) con un seguimiento de 2 meses, y no encontrando diferencias estadísticamente significativas en esta variable. Sin embargo, el metaanálisis de Smith publicado en 2005 mostró que MPFF mejora la curación de úlceras entre 5 y 10 cm² a los 6 meses, lo que ha llevado a su recomendación en guías de práctica clínica.

En la Tabla 1 se muestra un resumen de los principales flebotónicos en relación a su mecanismo de acción, efectos, evidencia de eficacia, seguridad y aprobación por agencias reguladoras.

Tabla 1. Principales características comparativas de los flebotónicos

	Mecanismo de acción	Efectos farmacológicos*	Eficacia clínica individual	Seguridad	Aprobación
Centella asiática	Desconocido	-Reduce permeabilidad capilar. -Mejora drenaje linfático. -Estimula síntesis de colágeno. -Mejora tono y elasticidad de venas.	No se encontraron ECC que evalúen la eficacia individual contra placebo.	-v.o.: GI. -Tópico: dermatitis.	No aprobado FDA ni EMA. AEMPS: Alivio a corto plazo de los síntomas relacionados con la IVC leve de miembros inferiores.
Diosmina hesperidina	Aumento factor hiperpolarizante derivado del endotelio y NO.	-Aumento de la resistencia venosa - Disminución permeabilidad	Mejora edema, pesadez y dolor en etapas tempranas y podría acelerar curación de úlceras como adyuvante de la terapia compresiva.	Reacciones de hipersensibilidad ad, cefaleas y trastornos GI.	No aprobado FDA ni EMA. AEMPS: Alivio a corto plazo de los síntomas relacionados con la IVC de miembros inferiores.
Hidrosmina	Desconocido	-Reduce permeabilidad vascular - Aumenta pleomorfismo - Vasoconstricción - Favorece flujo linfático	No se encontraron ECC que evalúen la eficacia individual contra placebo.	Reacciones de hipersensibilidad ad, cefaleas y trastornos GI.	No aprobado FDA ni EMA AEMPS: Alivio a corto plazo de los síntomas relacionados con la IVC leve de miembros inferiores.
Hidroxietyl rutosido	Desconocido	Aumento de la resistencia y disminución de la permeabilidad venosa.	No se encontraron ECC que evalúen su eficacia contra placebo.	GI, reacciones de hipersensibilidad y cefalea.	No aprobado FDA ni EMA AEMPS: Alivio a corto plazo de los síntomas relacionados con la IVC leve de miembros inferiores.

Hamamelis virginiana	Desconocido	- Antiinflamatorio. - Astringente.	Nos se encontraron ECC que evalúen la eficacia contra placebo.	Reacciones de hipersensibilidad cutáneas.	No aprobado FDA ni EMA AEMPS: Alivio a corto plazo de los síntomas relacionados con la IVC leve de miembros inferiores.
Dobesilato de calcio	Aumento factor hiperpolarizante derivado del endotelio y NO.	- Reduce permeabilidad vascular. - Aumento de resistencias.	No se encontraron diferencias significativas entre dobesilato de calcio y placebo.	Reacciones hipersensibilidad, GI, fiebre, artralgias.	No aprobado para IVC.
Castaña de Indias	Desconocido	- Antiinflamatorio.	No se encontraron ECC que evalúen la eficacia contra placebo.	No se registraron.	No aprobado FDA ni EMA AEMPS: Alivio a corto plazo de los síntomas relacionados con la IVC leve de miembros inferiores y para tratamiento sintomático de hemorroides.

v.o.: vía oral, GI: gastrointestinales, ECC: ensayos clínicos controlados, NO: óxido nítrico, FDA: Food and Drugs Administration, EMA: European Medicines Agency, AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, IVC: IVC, miembros inferiores: miembros inferiores.

*Enumerados en sus fichas técnicas.

Una revisión Cochrane publicada en 2016, sobre el tratamiento farmacológico de la IVC, incluyó 66 ECC que evaluaban la eficacia de flebotónicos orales. Solamente 53 de ellos, que incluían 6.013 participantes, contenían datos cuantificables para el análisis de eficacia: 28 de rutósidos, 10 de hidrosmina y diosmina, 9 de dobesilato cálcico, 2 de centella asiática, 2 de extracto de corteza de pino marítimo francés, 2 de aminaftona y 1 de extracto de semilla de uva. Ninguno de los estudios que evaluaban los flebotónicos tópicos, el cromocarbo, la naftazona o el flavodato disódico cumplió con los criterios de inclusión. La revisión concluyó que existe evidencia de moderada calidad que sugiere que los flebotónicos reducen el edema en las piernas comparado con placebo al medirlo como variable dicotómica - presencia o ausencia - (RR 0,70; IC95% 0,63-0,78, I² 20% en 1245 pacientes) y también la circunferencia del tobillo se redujo en un promedio de 4 mm (diferencia -4,27 mm IC95% -5,61/-2,93 mm, I² 47%, 2010 pacientes). En cuanto a la curación de úlceras, evidencia de baja calidad revela que no hay diferencias en la proporción de úlceras curadas respecto al placebo (RR 0,94; IC95% 0,79-1,13, I² 5%, 461 pacientes). Además, los flebotónicos mostraron mayor eficacia que placebo para variables difícilmente cuantificables como los trastornos tróficos, calambres, síndrome de piernas inquietas, hinchazón y parestesias. Se identificó heterogeneidad para las variables dolor, prurito, pesadez y calidad de vida, sin embargo, evidencia de alta calidad sugiere que no hay diferencias respecto al placebo en la calidad de vida para dobesilato de calcio. Los eventos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales, y la revisión mostró con evidencia de moderada calidad que los flebotónicos tienen mayor riesgo de eventos adversos no mayores que el placebo (RR 1.21, IC95% 1,05-1,41; I² 0; 3975 pacientes). El rango de tiempo de estudio fue de 1 a 12 meses.

Las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cirugía Vasculat 2015 sobre IVC de miembros inferiores son en las etapas más tempranas de la enfermedad considerar el tratamiento con flebotónicos para disminuir el edema y el dolor (recomendación IIa, nivel de evidencia A), y en las etapas más avanzadas de la enfermedad considerar el uso de fracción micronizada purificada flavonoide o sulodexide como una terapia adyuvante a la compresión en pacientes con úlceras (recomendación IIa, nivel de evidencia A).

En suma, si bien existen en la literatura diversos ensayos clínicos publicados sobre flebotónicos para el tratamiento de la IVC, se destaca que la mayoría de ellos evalúa su eficacia mediante

variables blandas, por períodos cortos y en comparación con placebo. Del análisis de los estudios clínicos, se desprende que el beneficio que aportan los flebotónicos es limitado, produciendo disminución leve de algunos síntomas, sin grandes repercusiones en la calidad de vida y sin cambios en el pronóstico de la enfermedad. La evidencia de estos tratamientos presenta múltiples limitaciones como la heterogeneidad de los estudios, incluyendo diferentes tipos de flebotónicos, en diferentes dosis y en distintas poblaciones. A esto se suma la falta de variables duras objetivables para el estudio de la IVC. Ninguno ha demostrado hasta el momento mejoría contundente en los pacientes con IVC de miembros inferiores, y otras medidas continúan siendo la primer línea terapéutica para esta afección. Su uso queda relegado a períodos cortos o como puente a otras terapéuticas con mayor eficacia. Se destaca además que muchos de estos compuestos no están aprobados por las principales agencias internacionales de medicamentos, aunque algunos de ellos se comercializan como suplementos alimentarios.

Bibliografía:

1. G. Danielsson, C. Jungbeck, K. Peterson and L. Norgren. A Randomized Controlled Trial of Micronized Purified Flavonoid Fractivs Placebo in Patients with Chronic Venous Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 23, 73–76 (2002)
2. M.J. Martínez-Zapata, R.M. Moreno, I. Gich. A Randomized, Double-Blind Multicentre Clinical Trial Comparing the Efficacy of Calcium Dobesilate with Placebo in the Treatment of Chronic Venous Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 35, 358e365 (2008)
3. Martínez-Zapata MJ, Vernooij RWM, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno RM, Vargas E, Capellà D, Bonfill Cosp X. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD003229.
4. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed e xtract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD003230.
5. Flebotónicos para la insuficiencia venosa. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 Issue 4. Art. No.: CD003229.
6. Martínez-Zapata MJ, Bonfill Cosp X, Moreno RM, Vargas E, Capellà D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003229.
7. C. Wittens, A.H. Davies, N. Bækgaard, R. Broholm, A. Cavezzi, S. Chastanet, et al. *Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)*. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2015) 49, 678e737.
8. Ronald Bush, Anthony Comerota, Mark Meissner, Joseph D. Raffetto, Steven R. Hahn, Katherine Freeman. Recommendations for the medical management of chronic venous disease: The role of Micronized Purified Flavanoid Fraction (MPFF). *Phlebology* 2017, Vol. 32(1S) 3–19.
9. [Domínguez C, Brautigam I, González E, González JA, Nazco J, Valiente R, Boada J. Therapeutic effects of hidrosmin on chronic venous insufficiency of the lower limbs. *Curr Med Res Opin*. 1992;12\(10\):623-30.](#)
10. [Honorato Pérez J, Arcas Meca R. A double-blind study comparing the clinical efficacy of the preparation F-117 \(hidrosmin\) versus diosmin in the treatment of patients with peripheral venous disorders. *Rev Med Univ Navarra*. 1990 Apr-Jun;34\(2\):77-9.](#)
11. Flórez J. *Farmacología humana*. 6º edición. Elsevier Masson. 2014.
12. Ficha técnica centella asiática AEMPS. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67771/67771_ft.pdf
13. Ficha técnica diosmina hesperidina AEMPS. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/75652/FT_75652.pdf
14. Ficha técnica hidrosmina AEMPS. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/56707/56707_ft.pdf
15. Ficha técnica hidroxietilrutósido AEMPS. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64261/FT_64261.pdf
16. Ficha técnica hamamelis virginiana AEMPS. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62730/FT_62730.pdf
17. Ficha técnica dobesilato de calcio AEMPS. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/54553/FT_54553.pdf
18. Ficha Técnica castaña de indias AEMPS. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/74480/FT_74480.pdf

19. [Rabe E, Ballarini S, Lehr L.. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study on the efficacy and safety of calcium dobesilate in the treatment of chronic venous insufficiency. *Phlebology*. 2016 May;31\(4\):264-74.](#)
20. [Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. *Angiology*. 2002 May-Jun;53\(3\):245-56.](#)
21. [Rabe E, Agus GB, Roztocil K. Analysis of the effects of micronized purified flavonoid fraction versus placebo on symptoms and quality of life in patients suffering from chronic venous disease: from a prospective randomized trial. *Int Angiol*. 2015 Oct;34\(5\):428-36. Epub 2015 May 14.](#)
22. Gohel MS, Davies AH. Pharmacological agents in the treatment of venous disease: an update of the available evidence. *Curr Vasc Pharmacol* 2009;7:303e8.
23. Smith PC. Daflon 500 mg and venous leg ulcer: new results from a meta-analysis. *Angiology* 2005; 56: S33-9.