

## Trabajo original

# Sulodexida para la enfermedad venosa crónica. Experiencia clínica en México

Dr. Luis Fernando Flota-Cervera,\*† Dr. José Luis Paz-Janeiro,\*‡

Dra. María Isabel Guevara-Saldívar,‡ Dra. Tamara Clementina Muñoz-Martínez,‡

Dr. Alejandro Nuricumbo-Vázquez,§ Dra. Dafne Santana-Vega,||

Dr. José Francisco Ibáñez-Rodríguez,¶ Dr. Aníbal Cardoso-Villaseñor,\*\*

Dr. Jaime Gerardo Estrada-Guerrero†† Dr. Efraín Chew-Salas,##

Dr. Alberto C. Frati-Munari§§

### Grupo colaborativo:

Arturo Aguilar-Montoya, Patricia Arizmendi-Nolasco, Luis Fernando Baquéiro-Dzib,  
Sergio Benítez-Palacios, Samuel Jonathan Bláquez-Santana, Humberto Bonilla-de León,  
Fernando Cano-Olvera, Elsa Shai Cano-Villamil, Aníbal Cardoso-Villaseñor,  
José Joaquín Carrillo-Gallardo, Miguel Gerardo Carrizales-Vázquez, Blanca Castillo-Escandón,  
Jacinto Castillo, José Luis Castro-Espinosa, José Cervantes-Chávez, Eduardo Chávez-Aguilar,  
Javier Chávez-López, Efraín Chew-Salas, José Francisco Conde-Paredes, Irán Cota-Cota,  
Ricardo Díaz-Armenta, Juan Carlos Donath-Madrigal, Alfonso Espinosa-Arredondo,  
Javier Espinosa-Navarro, Vanesa Estrada-Castañeda, Jaime Gerardo Estrada-Guerrero,  
Sergio Omar Flores-Cantú, Martín Flores-Escartín, Juan Francisco Flores-Nazario,  
Luis Fernando Flota-Cervera, Manuel Feregrino-Goyos, Alejandro Gámez-Garza, Adela Garcés-Martínez,  
José de Jesús García-Pérez, Marco Antonio Gaxiola-Almaraz, José Alberto Gaxiola-Medina,  
Hilario Gómez-Valdez, Alejandro José González-Ochoa, David González-Villordo,  
Arturo Othón Guerrero-Rosario, Luis Guerrero-Ruiz, María Isabel Guevara-Saldívar,  
Samuel Gutiérrez-Vogel, Silvia Guzmán-Rico, Bernardo Xavier Hernández-Pagaza,  
José Francisco Ibáñez-Rodríguez, Leonel Jaimes-Martínez, Gilberto Jiménez-Lugo,  
José Roberto Jiménez-Correa, Jesús Osvaldo Lozano-González, Luis López-Bustos, Germán López-Soria,  
Heriberto Jorge López-Victoria, Jesús Osvaldo Lozano-González, José Ángel Maldonado-Muñoz,  
Flavio Manrique-Maldonado, Raúl Martínez-Segura, Alejandro Méndez-Uribe, Axcayacatl Mendoza-Cortés,  
Alejandro Montiel-Estrada, Tamara Clementina Muñoz-Martin, Alejandro Nuricumbo-Vázquez,  
Héctor Ochoa-Mancilla, Claudia Olivos-Suárez, Yuriria Orea-Gaona, Héctor Ortega-Contreras,  
Juan Salvador Ortega-López, Tayde Ortiz-Hurtado de Mendoza, Ramón Parada-Gassón,  
José Luis Paz-Janeiro, Manuel Picazo-Castañeda, José Pineda-Mañón, Daniel Quintanar-Meza,  
Félix Ramírez-Espinosa, Neftalí Ramírez-Rodríguez, Carlos Rubén Ramos-López, Luis Raúl Reyes-Estrada,  
Francisco Río-Valencia, Jesús Rodríguez-Aranda, Oscar Andrés Rodríguez-Jiménez, Cynthia Rojas-Gómez,  
Luis Humberto Rojas-Osuna, Jesús Ruiz-Macossay, David Ruiz-Quintana, Jorge David Ruiz-Quintanar,  
Severino Ruiz-Rivera, Luis Sánchez-Escalante, Manuel Sánchez-Enciso, Andrés Sánchez-Hernández,  
Nora Sánchez-Nicolat, Dafne Santana, Rafael Segura-Armendáriz, Marco César Sapiens-López,  
Carlos Alberto Serrano-Gavuzzo, Gaspar Adrián Solís-Manzano, Marco Antonio Soto-Larrondo,  
Luis Tapia-Ochoa, Ernesto Tiscareño-Pandura, Tupac Valle-Borboa, Bertín Vallejo-Mesa,  
Pablo de la Cruz Velasco-Álvarez, Óscar Villegas-Cabello

\* Coordinadores. Angiólogos de † Mérida, Yucatán. ‡ México, D.F. § Mexicali, Baja California. || Torreón, Coahuila. ¶ Monterrey, Nuevo León. \*\* Morelia, Michoacán. †† Tampico, Tamaulipas. ## Ensenada, Baja California. §§ Director médico, Alfa Wassermann, S.A. de CV.

## RESUMEN

**Antecedentes.** La sulodexida es un glicosaminoglicano utilizado en la enfermedad venosa crónica (EVC) que se incorporó recientemente a la terapéutica en México.

**Objetivo.** Conocer la experiencia mexicana en el uso de sulodexida para el tratamiento de la EVC.

**Material y métodos.** A partir de septiembre 2012, durante nueve meses, se invitó a los angiólogos e internistas de 20 ciudades mexicanas para que llenaran un formato estructurado con las características de los pacientes tratados por EVC. Se analizaron los casos que recibieron sulodexida y su evolución clínica en las visitas subsecuentes.

**Resultados.** Participaron 104 médicos con el registro de 1,013 pacientes. Su clasificación clínica (CEAP) fue C3 a C6 76%, 35% fueron C6. Previamente recibieron tratamiento quirúrgico, escleroterapia, flebotónicos o pentoxifilina. En combinación con medidas de higiene venosa y compresión, la sulodexida se prescribió por vía oral en 81% de los casos, el resto por vía intramuscular sola o combinada con la vía oral. En 768 casos (75.8%) hubo de una a cuatro visitas de seguimiento (mediana 30 días entre las visitas). Se observó mejoría significativa de los síntomas en las visitas subsecuentes ( $p < 0.001$ ); hubo tendencia a la mejoría de los signos ( $p = NS$ ). En la cuarta visita, en 84.8% de los casos la úlcera cicatrizó o redujo su extensión en 76 a 100% respecto al tamaño inicial. Los pacientes declararon estar mejor o mucho mejor en 91.9% de los casos, la opinión del médico fue de un resultado bueno o muy bueno en 92.5% de los casos. Se informaron 12 efectos adversos (1.56%), leves y de resolución espontánea.

**Conclusiones.** La sulodexida es eficaz y segura, con una alta satisfacción de los pacientes y médicos en el tratamiento en todos los grados clínicos de la EVC, especialmente en los casos más severos y con úlceras activas.

**Palabras clave:** Enfermedad venosa crónica, várices, úlceras venosas, síndrome postrombótico sulodexida.

## ABSTRACT

**Background.** Sulodexide is a glycosaminoglycan used in the treatment of venous chronic disease (CVD) which has been recently introduced as a therapeutic tool in México.

**Objective.** To collect Mexican experience using sulodexide in the treatment of CVD.

**Material and methods.** From September 2012 to May 2013, angiologist and internist of 20 Mexican cities were invited to fulfill a structured form with demographic and clinical data of their patients treated for CVD. Those receiving sulodexide were analyzed, as well as the clinical data in the following visits.

**Results.** 104 specialists participated with 1,013 patients, most of them (76%) were classified as C3 to C6, 35% as C6. They were previously treated with surgery, sclerotherapy, flebotonics or pentoxifylline. Combined with venous hygiene measures and compressive therapy, sulodexide was prescribed mostly (81%) by oral route, 19% by intramuscular alone or combined with oral route. 768 patients (75.8%) were followed one to four visits (median between visits 30 days). A significant improvement of symptoms ( $p < 0.001$ ) were noticed during the follow up, while a tendency of objective improvement occurred ( $p = NS$ ). By the fourth visit leg ulcers either cured or had a great improvement (76-100% of size reduction respect to the initial) in 84.8% of the cases. Opinions of patients and doctors resulted in better or much better in 91.2%, and good or very good results in 92.5% of the cases respectively. Adverse effects were reported in 12 cases (1.56%), they were mild and resolved spontaneously.

**Conclusion.** Sulodexide is effective and safe, with a high grade of satisfaction for both patients and doctors, in the treatment of any stage of CVD and specially in most severe cases with active leg ulcers.

**Key words:** Chronic venous disease, varicose veins, venous leg ulcers, post-trombotic syndrome, sulodexide.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad venosa crónica (EVC) es un padecimiento muy frecuente,<sup>1-3</sup> por ejemplo, al buscar intencionalmente síntomas y signos de EVC en la población adulta de la consulta del médico general en diversos países la prevalencia fue tan alta como 83.6%.<sup>4</sup> La EVC incluye las alteraciones de las venas de los miembros inferiores que resultan de la hipertensión venosa prolongada o repetida, y van desde las telangiectasias y venas reticulares, las venas varicosas, el edema, las alteraciones de la piel como pigmentación y lipodermatoesclerosis, hasta la úlcera venosa. Además de los síntomas (pesantez de las piernas, calambres, ardor y dolor) que pueden aparecer aún sin datos clínicos objetivos,<sup>5</sup> la EVC deteriora la calidad de vida en los grados más avanzados y origina incapacidad y pérdida de días laborales, así como un costo económico considerable.<sup>6,7</sup>

El tratamiento de la EVC consiste en terapia compresiva, medicamentos vasoactivos y procedimientos invasivos o quirúrgicos en ciertos casos;<sup>8</sup> además, se recomiendan modificaciones al estilo de vida que pretenden contrarrestar los factores de riesgo de la enfermedad venosa. Los medicamentos vasoactivos con mayor frecuencia utilizados y más antiguos son los flebotónicos, generalmente derivados herbáceos, cuya principal acción es incrementar el tono venoso. Recientemente se introdujo en México la sulodexida, que es un glicosaminoglicano con múltiples acciones farmacodinámicas, especialmente antiinflamatorias, antitrombóticas, profibrinolíticas y restauradoras del endotelio vascular, con utilidad probada en la enfermedad venosa crónica.<sup>9</sup>

Con objeto de conocer la experiencia nacional con el uso de este medicamento para la enfermedad venosa crónica en las condiciones habituales de la consulta médica, se llevó a cabo un registro de los pacientes con EVC que se trataron con sulodexida, de la consulta de especialistas de diferentes ciudades de la República Mexicana. Se presenta el análisis de estos datos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En septiembre 2012 se invitó a participar a médicos angiólogos e internistas de 20 ciudades de la República Mexicana: Ciudad de México y áreas conurbadas. Toluca, México. Cuernavaca, Morelos. Ensenada, Mexicali y Tijuana, Baja California. Hermosillo, Sonora. Culiacán y Mazatlán, Sinaloa. Ciudad Juárez, Chihuahua. Saltillo y Torreón, Coahuila. Zacatecas, Zacatecas. San Luis Potosí, San Luis Potosí. Morelia, Michoacán. Guadalajara, Jalisco. Monterrey, Nuevo León. Tampico, Tamaulipas. Villahermosa, Tabasco y Mérida, Yucatán.

Se solicitó a los médicos que aceptaran participar que anotaran los datos en los formatos *ad hoc* referentes a sus pacientes con enfermedad venosa crónica que recibieran sulodexida u otros tratamientos farmacológicos. Las opciones diagnósticas y terapéuticas, incluyendo sulodexida, eran decisión libre del médico tratante.

El formato para la recolección de datos incluyó:

- Identificación del paciente para fines del médico (podían ser iniciales, número u otro), edad, sexo, peso, estatura.
- Antecedentes, especialmente enfermedad venosa familiar, multiparidad, obesidad, estancia prolongada de pie, trombosis venosa, tromboflebitis.
- Grado de EVC según la sección clínica de la clasificación CEAP.
- Tratamientos previos.
- Dosis y vía de administración de sulodexida y otros tratamientos.
- Síntomas: pesantez, hormigueo, prurito, dolor, ardor, calambres, venas varicosas, edema, oscurecimiento de la piel y ulceraciones, valorados en intensidad de 1 a 5 por el paciente (1 = muy leve, 5 = muy intenso).
- Signos: telangiectasias, venas reticulares, venas varicosas, pigmentación de la piel, lipodermatoesclerosis, eczema, inflamación con enrojecimiento y/o aumento de temperatura local, edema y úlcera, descritos y valorados en intensidad de 1 a 5 por el médico, en caso de úlcera incluía sus medidas.
- Satisfacción del paciente en comparación con el estado inicial (mucho mejor, mejor, igual, peor).
- Opinión del médico sobre el efecto del tratamiento en comparación con la visita inicial (muy bueno, bueno, regular, malo).
- Efectos adversos.
- Observaciones, exámenes adicionales.

En mayo 2013 terminó la recepción de las hojas de recolección de datos.

Se consideró que no había conflictos éticos por ser solamente una experiencia clínica documentada, sin interferencia alguna con el manejo de los pacientes, con la utilización de medicamentos registrados en México y no haber identificación personal ni modificación en la conducta terapéutica.

La información fue analizada por el grupo Ciencia, Innovación y Mercadotecnia. Se presenta el análisis de los datos con estadística descriptiva, cuando se realizaron cálculos estadísticos con  $\chi^2$  y Q de Cochran, se consideró significativa  $p < 0.05$  de una cola.

## RESULTADOS

Para su análisis se consideraron sólo los formatos que fueron de pacientes que recibieron sulodexida, no se incluyeron aquellos que recibían solamente otros tratamientos. Participaron 104 médicos (91 angiólogos, 13 internistas) y se recolectaron formatos de registro de 1,013 pacientes con enfermedad venosa crónica.

### Características de los pacientes

La distribución por edad (*Figura 1*) mostró que la mayoría de los pacientes (84.5%) tenía más de 41 años de edad, 75% del sexo femenino. Concordante con la edad y sexo dominantes, la ocupación más frecuente fue ama de casa (*Cuadro I*) y otras estaban relacionadas con estar sentadas o de pie por largo tiempo. Además de la edad y sexo, existían otros factores de riesgo en más de la mitad de los casos (*Figura 2*), el antecedente de várices maternas, la estancia prolongada de pie (> 2 h/día) y el sobrepeso u obesidad estaban presentes en más de 60% de los casos, 66% de las mujeres eran multíparas (dos o más embarazos). La quinta parte tuvo el antecedente de una trombosis venosa profunda (TVP), y casi el mismo número (18%) el de una tromboflebitis superficial.

El grado de EVC según la clasificación CEAP muestra que la mayoría tenía enfermedad avanzada, ya que 76.2% se clasificó con C3 o mayor, y una proporción importante (35.4%) tenía úlcera venosa de pierna activa (*Figura 3*). Se observó una tendencia a grados mayores de EVC en los obesos (C3-C6 en 81.6%) en comparación con los no obesos (C3-C6 en 73.4%) ( $\chi^2 = 8.32$ ;  $p = 0.004$ ). Los pacientes con antecedentes de TVP tuvieron grados de EVC más avanzados que aquellos sin este antecedente, ya que sólo 4.7% tenía C0-C2, 65% se clasificaron C5 y C6, y 52.6 % tenía úlcera activa (C6). En cambio, quienes no tenían TVP previa estaban clasificados

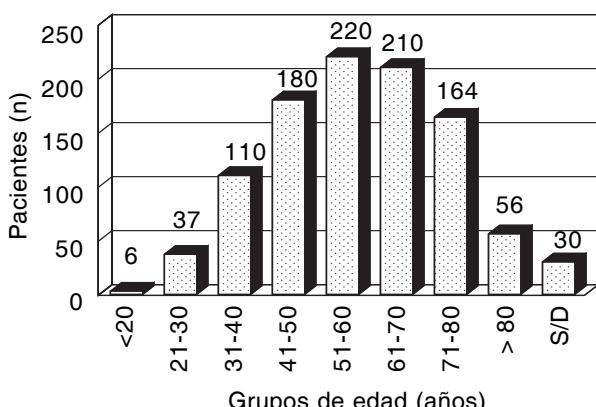


Figura 1. Edad de los pacientes registrados con EVC.

### CUADRO I

Ocupación de los pacientes con enfermedad venosa crónica	
Ocupación	Número
Hogar	426
Empleado	107
Comerciante	89
Profesionalista	68
Jubilado	63
Profesores y relacionados a educación	44
Preparadores de alimentos	23
Obrero	20
Empleada doméstica	11
Enfermera	11
Ejecutivo	10
Policía	8
Estilista	6
Religioso	5
Desempleado	5
Otro	15
Sin datos	102

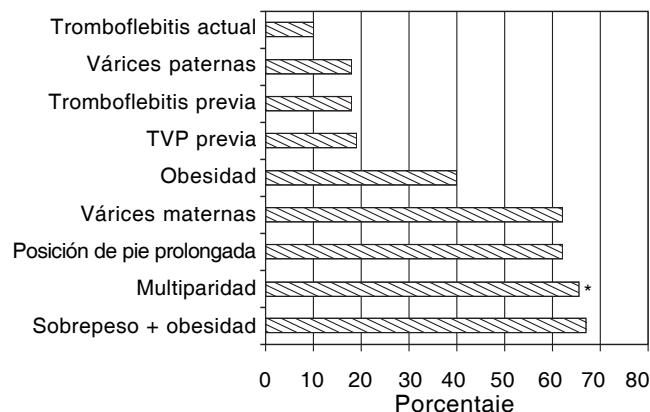


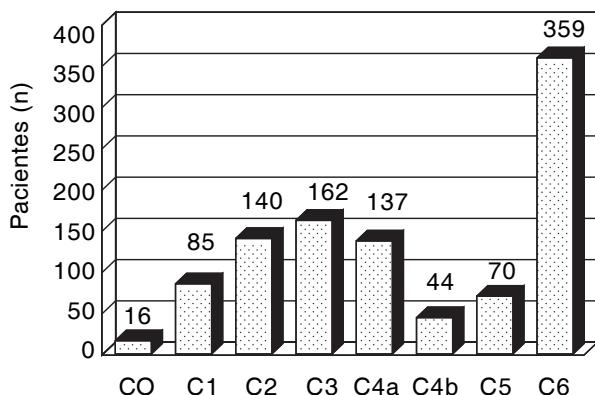
Figura 2. Factores de riesgo de EVC registrados en 1,013 pacientes con enfermedad venosa crónica. \* Porcentaje de las mujeres con dos o más embarazos. TVP: trombosis venosa profunda.

en C0-2 en 27.8% de los casos, C5-C6 37.5% y C6 31.8% ( $\chi^2 = 46.69$ ;  $p < 0.001$ ).

Todos fueron tratados previamente con medicamentos vasoactivos, la mayoría con flavonoides (*Cuadro II*); además, 17% se intervino quirúrgicamente, se practicó escleroterapia (17%) u otro procedimiento (10%), 56% sólo recibió terapia farmacológica.

### Tratamiento

En todos los pacientes se habían indicado medidas de higiene venosa y tratamiento compresivo, así como tratamiento tópico, según cada médico, en



**Figura 3.** Distribución de los casos clasificados con los grados clínicos (C) de enfermedad venosa, según la clasificación CEAP, en los 1,013 pacientes registrados. Es aparente que la mayoría tenían EVC avanzada, especialmente con úlceras venosas activas (C6).

#### CUADRO II

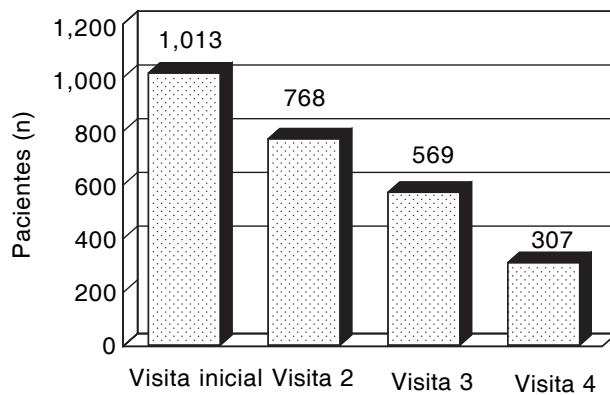
##### Tratamiento farmacológico previo para la EVC

Fármaco	Porcentaje
Diosmina-hesperidina	31
Diosmina	13
Ruscus, bioflavonoides y semilla de uva	13
Pentoxifilina	11
Hidrosmina	7
Castaña de indias	6
Cumarina, troxerutina	6
Ruscus, hesperidina	6
Diosmina-hesperidina, dobesilato de calcio	3
Flunarizina	2
Otros flebotónicos	1
Sulodexida	1

el caso de úlceras. La sulodexida se indicó solamente por vía oral en 81% de los casos y en combinación con la vía parenteral (intramuscular) en 12%, pocos recibieron sólo la vía parenteral (7%). La mayoría de las veces (82.6 %) la dosis administrada por vía oral fue de una cápsula de 250 LRU (25 mg) dos veces al día, en 12.3% fue el doble de esta dosis y en 5% fue una cápsula tres veces al día, unos pocos recibieron una al día. La dosis parenteral fue de una ampolla de 600 LRU (60 mg) cada 24 h por diez o veinte días.

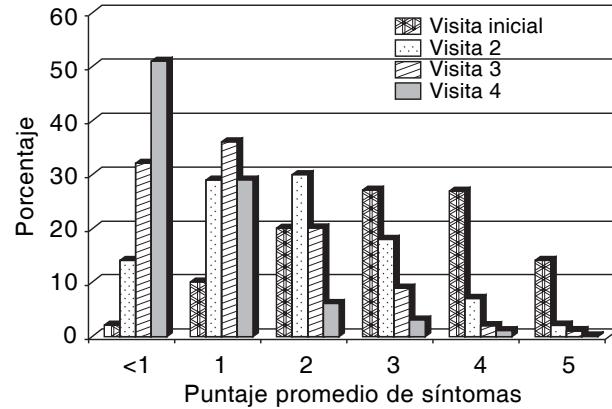
#### Evolución

En 756 casos (75.5%) se registró el seguimiento en una a tres consultas subsecuentes que se dieron en un lapso aproximado cada mes, aunque el

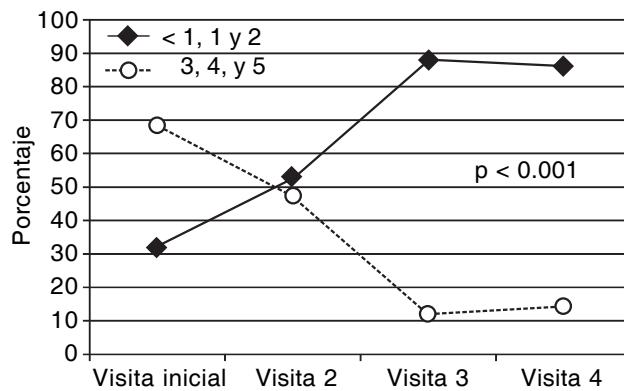


**Figura 4.** Registro de evaluaciones clínicas iniciales y subsecuentes.

A



B



**Figura 5.** A. Los pacientes calificaron sus propios síntomas según la severidad del 0 al 5 (5 el más grave). El puntaje promedio de los síntomas, según la evaluación de cada paciente, mostró que en la visita inicial los síntomas tendían a ser más severos que en las visitas subsecuentes: en los puntajes promedio de 3, 4 y 5 la proporción de pacientes disminuyó en cada visita, en cambio en aquellos con < 1 la proporción se incrementó en cada visita. B. La tendencia a la mejoría fue más evidente al agrupar los pacientes con síntomas leves (< 1, 1 y 2) y aquellos con síntomas más severos (3, 4 y 5), la tendencia fue significativa estadísticamente ( $p < 0.001$ ).

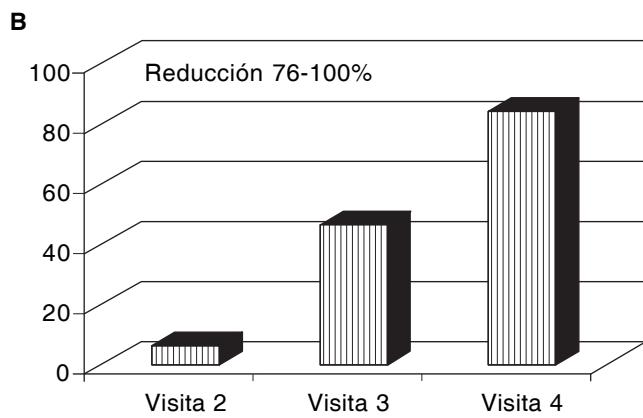
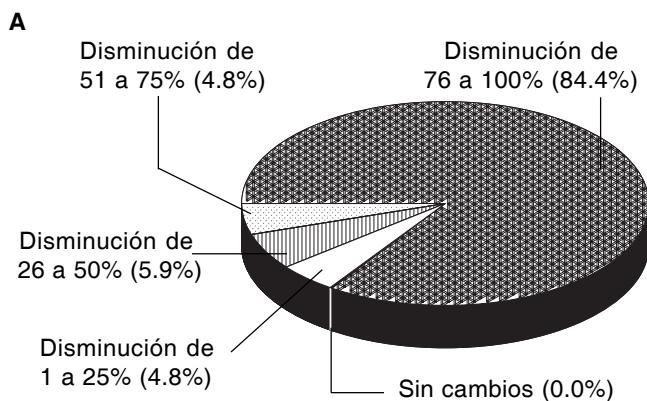
rango fue muy amplio; la mediana entre la consulta inicial y la visita 2 fue de 30 días (1-229), entre la inicial y la visita 3 fue de 61 días (4-267) y entre la inicial y la 4 de 86 días (16-284) (*Figura 4*).

Fue evidente la mejoría sintomática, especialmente rápida del dolor. La puntuación de síntomas valorada con un promedio del puntaje referido por los pacientes, demostró mejoría desde la primera consulta subsecuente y se hizo evidente en las consultas posteriores, ya que había cada vez más pacientes con grados menores de síntomas y cada vez menos con grados mayores: la proporción de pacientes con promedio de síntomas < 1 a 2 se incrementó de 32% inicial, a 73, 88 y 86%, respectivamente en las visitas 2, 3 y 4; lo opuesto se observó con promedios de síntomas 3 a 5 (*Q* de Cochrane = 175.6;  $p < 0.001$ ) (*Figura 5A y 5B*).

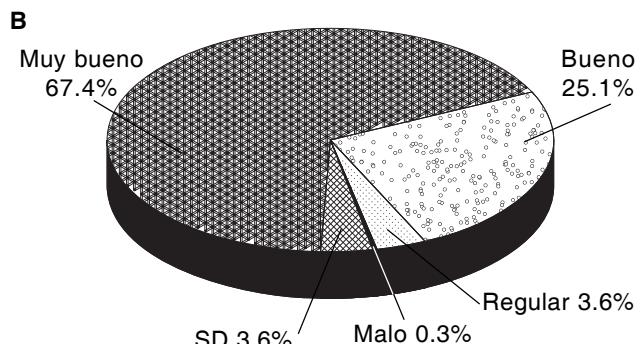
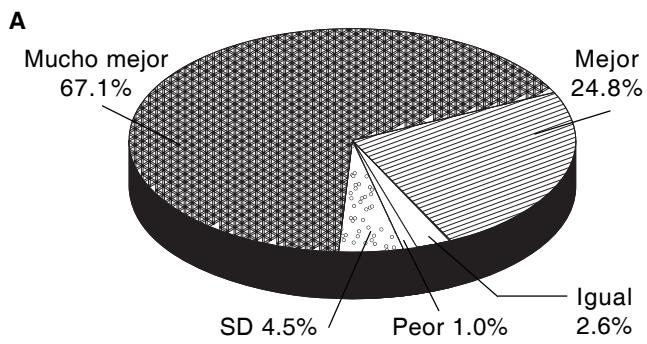
Se observó mejoría en el edema, a veces en los signos de inflamación y sobre todo en las úlceras, pero la pigmentación, la lipodermatoesclerosis y la magnitud de las varices no se modificaron aprecia-

blemente; por lo tanto, el puntaje de datos objetivos sólo mostró una tendencia a la mejoría, que no fue significativa estadísticamente ( $p > 0.05$ ). En cambio, la mejoría de las úlceras venosas de las piernas fue muy evidente. En la segunda visita se observó cierta disminución del tamaño de las úlceras, ya que 13% de los casos mostró una disminución del tamaño mayor de 50%, pero en la visita 4 todos tuvieron algún grado de mejoría, la úlcera se redujo en más de 75% de su extensión en 84.8% de los casos, otro 4.3% mostró una disminución de la extensión entre 51 y 75% (*Figuras 6A y 6B*).

Desde la primera visita subsiguiente (visita 2), 81.8% de los pacientes declaró estar mejor o mucho mejor y la opinión del médico era que el resultado del tratamiento era bueno o muy bueno en 76.5% de los casos. Al final del periodo de observación los pacientes manifestaron estar satisfechos con el resultado del tratamiento en más de 90% de los casos, y en la opinión del médico el resultado terapéutico fue muy bueno o bueno en 92.2% de los casos (*Figura 7*).



**Figura 6.** A. En los 186 pacientes con úlcera de pierna que habían tenido una cuarta visita las úlceras se redujeron en alguna proporción, en la mayoría (84.4%) disminuyó la extensión en una proporción considerable o cicatrizó. B. Desde la primera visita subsiguiente (visita 2), la úlcera de pierna se redujo importantemente en algunos pacientes, la proporción de úlceras curadas o muy mejoradas se incrementó con el número de visitas.



**Figura 7.** Satisfacción del paciente y del médico con el resultado terapéutico. A. 91.9% de los pacientes opinó que estaba mejor o mucho mejor (visita 4). B. El médico opinó que el resultado fue bueno o muy bueno en 92.5% de los casos (visita 4).

CUADRO III	
Efectos adversos registrados	
Efecto adverso	Casos, n (%)
Gastritis	3 (0.39%)
Náuseas	2 (0.26%)
Vómito	2 (0.26%)
Pirosis	1 (0.13%)
Dolor abdominal	1 (0.13%)
Cefalea	1 (0.13%)
Gingivorragia	1 (0.13%)
Sangrado vaginal	1 (0.13%)

Examinando los casos según el grado de EVC no se observaron grandes diferencias con el grupo total. Es decir, excluyendo los casos con úlceras activas o curadas (C5 y C6), el grado de mejoría fue semejante al observado en el grupo total, ya que los pacientes con grados C0-C4 manifestaron estar mejor o mucho mejor en 88% en la primera visita subsiguiente y 97% en la última, mientras que la opinión del médico reveló un resultado bueno o muy bueno en 86% y 96.7% respectivamente en las visitas mencionadas.

Los efectos adversos reportados ocurrieron en 13 casos (1.7%), la mayoría fueron molestias gástricas leves, en los dos casos donde hubo sangrado éste cedió en forma concomitante a la reducción de la dosis (un caso) o al retirar el medicamento (un caso), ambos recibían sulodexida por vía oral. En los demás pacientes no se suspendió el tratamiento y mejoraron espontáneamente (*Cuadro III*).

## DISCUSIÓN

Los datos demográficos concuerdan con las observaciones de otros autores: la EVC es más frecuente en el sexo femenino y su prevalencia se incrementa con la edad.<sup>4,10</sup> Los factores predisponentes de la EVC que se identificaron son similares a los esperados y observados previamente,<sup>10</sup> la importancia del sexo femenino y de los cambios que ocurren durante el embarazo como factores que propician la EVC se revisaron recientemente.<sup>11</sup> Llama la atención que el antecedente de tromboflebitis superficial fue relativamente frecuente. La tromboflebitis superficial sin duda es favorecida por los trastornos circulatorios secundarios a las varices, pero también se han descrito alteraciones sugestivas de trombofilia, que podrían contribuir a la aparición de tromboflebitis superficial.<sup>12</sup> La ocupación más común fue ama de casa y concuerda con la gran proporción de mujeres que tienen EVC; otras profesiones sugieren

que estar sentado o de pie por muchas horas pueden constituir factores de riesgo derivados de la ocupación.

Los individuos con obesidad en general presentaron grados más avanzados de enfermedad venosa crónica, con diferencia significativa en comparación con los no obesos. La influencia negativa de la obesidad en la EVC ha sido reconocida por diversos autores.<sup>13,14</sup> Por ejemplo Vlajinac y col.<sup>15</sup> examinaron la relación entre el índice de masa corporal y la gravedad de la EVC en 1,116 pacientes; encontraron que la proporción de casos con grados C3-C6 era mayor en los obesos que en aquellos con sobrepeso, y en éstos mayor que en los pacientes con índice de masa corporal normal. El efecto del sobrepeso y obesidad es particularmente importante en México, ya que en la población general adulta se ha informado una prevalencia de sobrepeso de 39.7% y de obesidad de 29.9%.<sup>16</sup> La influencia de la trombosis venosa profunda (TVP) en la gravedad de la EVC es aún mayor, como se notó en esta serie. A este respecto, se informó recientemente que los individuos con TVP tenían mayor severidad clínica, tres veces más úlceras (C6), peor estado global de salud y menor calidad de vida que los pacientes con EVC sin este antecedente.<sup>17</sup>

En esta muestra el grado avanzado de EVC (> C3 76.2%, C6 35.4%) es más frecuente que el que se informa en las casuísticas de la consulta de medicina general. En el gran estudio epidemiológico que incluyó 91,545 sujetos, la mayoría de los individuos tenía grado clínico C2 o menor, 24.3% se clasificaron como C3 a C6, mientras que sólo 0.7% tenía úlceras activas.<sup>4</sup> La mayor gravedad de los casos registrados en el estudio actual, en comparación con la de los pacientes del médico general, tiene dos explicaciones: los pacientes tienden a ser derivados al médico especialista precisamente porque tienen una enfermedad más avanzada, además la alta frecuencia de úlceras activas también se debe a que varios médicos utilizaron la sulodexida exclusivamente en pacientes con grado C6. Lo avanzado de la EVC concuerda con la alta frecuencia de individuos que fueron tratados previamente con medidas invasivas o quirúrgicas y que la mayoría recibió flebotónicos u otros medicamentos vasoactivos sin resultado satisfactorio.

Los medicamentos utilizados con mayor frecuencia fueron flebotónicos derivados herbáceos que corresponden a los hábitos prescriptivos para la EVC en nuestra población. Hay un consenso en la utilidad de los diversos flebotónicos en el tratamiento de la EVC, ya que aumentan el tono venoso y modifican las alteraciones hemodinámicas de la circulación venosa, además de que pueden mejorar

los trastornos microcirculatorios secundarios a la hipertensión venosa.<sup>18</sup> Sin embargo, en una evaluación estricta (metodología Cochrane) de ensayos clínicos, aleatorios, doble ciegos, controlados con placebo que incluyeron 4,413 participantes con EVC, se observó que los flebotónicos podían ser útiles para reducir el edema, pero en forma global no se encontraron pruebas suficientes para apoyar la eficacia de los flebotónicos en la insuficiencia venosa crónica, sobre todo debido a la calidad metodológica de los estudios.<sup>19</sup>

Una proporción considerable (11%) fue tratada previamente con pentoxifilina. Aunque ésta no tiene acciones directas en la flebodinámica y se usa más para tratar problemas de insuficiencia arterial, también se ha utilizado en el tratamiento de las úlceras venosas.<sup>20</sup> Los antecedentes de la terapéutica médico-quirúrgica en este grupo de pacientes demuestra que en general estos eran casos crónicos, con respuesta terapéutica no satisfactoria, y difíciles de tratar.

En cualquier enfermedad, el tratamiento idealmente debe dirigirse a corregir la causa y la consecuente patogénesis. Cuando esto no es posible debería actuarse en los mecanismos fisiopatológicos y no sólo en las consecuencias. De esta manera, al menos teóricamente, se esperaría un mejor resultado. Sin embargo, las medidas de higiene venosa no son suficientes para corregir la causa ni sus consecuencias, una vez establecida la EVC.

Hace más de 15 años se demostró que la hipertensión venosa es capaz de activar el endotelio vascular en pacientes con EVC e incluso en sanos, induciendo la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria: ELAM-1 (molécula endotelial de adhesión leucocitaria-1), ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular-1) y VCAM-1 (molécula de adhesión de células vasculares-1).<sup>21</sup> Estas moléculas son glicoproteínas de la superficie celular (en el glicocáliz). La hipertensión venosa actúa muy probablemente a través de la modificación de las fuerzas de tensión (*shear stress*) sobre el glicocáliz y las células endoteliales. Chiu y Chien publicaron recientemente una extensa revisión de las investigaciones *in vitro* e *in vivo* sobre los efectos de los cambios en el flujo sanguíneo con alteraciones de las fuerzas de tensión en las células endoteliales. El flujo alterado induce la expresión de genes pro-oxidantes, pro-inflamatorios, pro-coagulantes y pro-apoptóticos en las células endoteliales. En el endotelio venoso la alteración del flujo incrementa la adhesión leucocitaria, la transmigración de leucocitos, la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina), de proteasas (MMP-2 y MMP-9) y de

mitógenos (VEGF y PDGF), así como la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Estos cambios inflamatorios son capaces de causar daño del tejido venoso, EVC y trombosis venosa.<sup>22</sup> La importancia de la inflamación en la patogénesis del daño de la pared venosa en la EVC, en sus distintas etapas, incluyendo la ulceración de la piel tiene un sólido sustento.<sup>23-25</sup>

La sulodexida actúa combatiendo varios de los procesos fisiopatológicos que conducen a la EVC. Las acciones farmacodinámicas de este producto son múltiples, probablemente los más importantes en relación con la EVC sean:

- La reparación del glicocáliz endotelial, demostrada en experimentos en animales y humanos,<sup>26,27</sup> lo que reduciría la adhesión de leucocitos y plaquetas al endotelio y, por lo tanto, la migración de los leucocitos más allá de las células endoteliales (paso esencial para que exista inflamación), además de mejorar la función endotelial.<sup>28-31</sup>
- Numerosas acciones antiinflamatorias que incluyen la disminución de interleucinas y de factores quimiotácticos que amplifican la inflamación, reduce proteasas, especialmente metaloproteinasas de la matriz (MMP-9) que directamente dañan la estructura de la matriz extracelular, y posee acciones antioxidantes, ya que reduce ROS e incrementa la superóxido-dismutasa (SOD);<sup>32</sup> el estrés oxidativo contribuye a incrementar las MMP-9.<sup>33</sup>
- Además tiene actividad antitrombótica (interactúa con el factor Xa y el cofactor II de la heparina) y profibrinolítica (incrementa aTP y reduce PAI-1) sin modificar sensiblemente el TTP ni el tiempo de sangrado.<sup>34</sup>

En la EVC la experiencia internacional con sulodexida indica que el tratamiento mejora la hemodinámica venosa, ya que incrementa el tono venoso, reduce la distensibilidad de las venas, disminuye la hipertensión venosa y la filtración capilar y mejora los síntomas y signos de la EVC.<sup>35-37</sup> En donde es más objetiva la mejoría, ya que es más fácil de medir, es en el tratamiento de la úlcera venosa crónica. La experiencia clínica en el tratamiento de úlceras venosas activas con sulodexida, es contundente, significativa clínica y estadísticamente.<sup>38-41</sup> La sulodexida se ha incluido en guías clínicas para el tratamiento de la EVC<sup>8</sup> y para el tratamiento de las úlceras venosas de las piernas.<sup>42-45</sup>

En el estudio actual, en las visitas subsecuentes había cada vez un menor número de pacientes, lo que se debió probablemente a varias razones: algunos pacientes se van perdiendo de la consulta y mu-

chos otros acuden a sus consultas en un lapso mayor al que incluyó el periodo de estudio, ya sea por citas prolongadas o por incluirse en las formas de registro poco antes de la recolección de los formatos de registro. Aun así, 75% del grupo tuvo algún seguimiento, permitiendo su análisis.

Aunque el actual es un estudio abierto, observacional, acerca del comportamiento de los pacientes que recibieron sulodexida para la enfermedad venosa crónica, en la consulta médica de un número considerable de especialistas de diversas áreas y ciudades del país, “en condiciones de vida real”, permite observar claramente una mejoría clínica de los síntomas, significativa estadísticamente, una respuesta terapéutica evidente en la reducción del tamaño de la úlceras venosa, así como una tendencia a la mejoría de otros signos. Con excepción de las úlceras, es de esperarse que en tan corto tiempo de observación los signos como las telangiectasias, las várices, la dermatitis ocre y la lipodermatoesclerosis cambien relativamente poco. En general, la evolución clínica de los pacientes que recibieron sulodexida concuerda con los datos internacionales.

Estas observaciones no permiten separar el efecto de la sulodexida del de la terapia compresiva y otras medidas, ya que el tratamiento debe ser en conjunto, pero debe tenerse en mente que la mayoría de los pacientes habían recibido previamente esas medidas terapéuticas, medicamentos vasoactivos e incluso tratamientos invasivos.

La frecuencia y grado de severidad de los efectos adversos observados en este grupo de pacientes, muestran que la sulodexida es muy segura y bien tolerada. En un estudio multicéntrico, doble ciego, comparativo con placebo, la frecuencia de efectos adversos con sulodexida fue similar a la observada en el grupo placebo.<sup>39</sup> En otros estudios también se ha notado un excelente perfil de seguridad,<sup>46,47</sup> así como una carencia de interacción con otros medicamentos, incluso con heparina de bajo peso molecular en el caso de sulodexida oral.<sup>48</sup>

## CONCLUSIÓN

El estudio actual da información sobre los hábitos de prescripción de sulodexida por los médicos especialistas, quienes se inclinan por prescribirla principalmente en EVC grave, sobre todo en úlceras venosas. La utilización de sulodexida en conjunto con el tratamiento usual en la EVC va seguido de mejoría clínica, sobre todo sintomática y en una clara reducción de la extensión de las úlceras activas, así como una alta satisfacción de los pacientes y de los médicos con el resultado del tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Sigler Morales L, Castañeda Gaxiola R, Rish Fein L. Insuficiencia venosa crónica en la RePública Mexicana. *Rev Mex Angiol* 2004; 32: 44-6.
2. Chiesa R, Marone EM, Limoni C, Volonté M, Schaefer E, Petrini O. Chronic venous insufficiency in Italy: the 24-cities cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 422-9.
3. Zahariev T, Anastassov V, Girov K, Goranova E, Grozdinski L, Kniajev V, Stankev M. Prevalence of primary chronic venous disease: the Bulgarian experience. *Int Angiol* 2009; 28: 303-10.
4. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quessada F, The VCP coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol* 2012; 31: 105-15.
5. Andreozzi GM. Prevalence of patients with chronic venous disease-related symptoms but without visible signs (described as C0s in the CEAP classification): the Italian experience. *Phlebology* 2006; 13: 28-35.
6. Andreozzi GM, Cordova RM, Scomparin A, et al. Quality of life in chronic venous insufficiency. An Italian pilot study of the Triveneto Region. *Int Angiol* 2005; 24: 272-7.
7. Bergan JJ, Schmid Schönbein GW, Coleridge Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Ekloff B. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 488-98.
8. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MG, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2011; 53(5 Suppl.): 2S-48S.
9. Andreozzi GM. Sulodexide in the treatment of chronic venous disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12: 73-81.
10. Agus GB, Mattana P, Carelli F. Monitor 2010: italian epidemiological survey on chronic venous diseases. *Acta Phlebol* 2012; 13: 9-17.
11. Lohr JM, Bush RL. Venous disease in women: epidemiology, manifestations, and treatment. *J Vasc Surg* 2013; 57 (4 Suppl.): 37S-45S.
12. Karathanos Ch, Sfyroeras G, Drakon A, Roussas N, Exarchou M, Kyriakou D, Giannoukas AD. Superficial vein thrombosis in patients with varicose veins: role of thrombophilia factors, age and body mass. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43: 355-8.
13. Danielsson G, Eklof B, Grandinetti A, Kistner RL. The influence of obesity on chronic venous disease. *Vasc Endovasc Surg* 2002; 36: 271-6.
14. García-Gimeno M, Rodríguez-Camarero S, Tagarro-Villalba S, Ramalle-Gomara E, Ajona García JA, González Arranz MA, et al. Reflux patterns and risk factors of primary varicose veins' clinical severity. *Phlebology* 2012; 27: 1-9.
15. Vlajinac HD, Marinkovic JM, Maksimovic MZ, Matic PA, Radak DJ. Body mass index and primary chronic venous disease—a cross-sectional study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; 45: 293-8.
16. Barquera Cervera S, Campos-Nonato I, Rojas R, Rivera J. Obesidad en México: epidemiología y política de salud para su control y prevención. *Gac Med Mex* 2010; 146: 397-407.
17. Lozano Sánchez FS, González-Porras JR, Díaz Sánchez S, Marinel Lo Roura J, Sánchez Nevarez J, Carrasco EC, et al. Negative impact of deep venous thrombosis on chronic venous disease. *Thromb Res* 2013; 131: e123-e126.

18. Nicolaides AN, Allegra C, Bergan J, Bradbury A, Cairols M, Carpentier P, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2008; 27: 1-59.
19. Martínez MJ, Bonfil X, Moreno RM, Vargas E, Capella D. Flebotónicos para la insuficiencia venosa (versión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus 2008; N 4. Disponible en: <http://www.update-software.com>
20. Jull AB, Waters J, Arroll B. Pentoxyfylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD001733.
21. Saharay M, Shields DA, Georgiannos SN, Porter JB, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Endothelial activation in patients with chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15: 342-9.
22. Chiu J-J, Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiol Rev* 2011; 91: 327-87.
23. Ono T, Bergan JJ, Schmid-Schönbeim GW, Takase S. Monocyte infiltration into venous valves. *J Vasc Surg* 1998; 27: 158-66.
24. Nicolaides AN. Chronic venous disease and the leukocyte-endothelium interaction: from symptoms to ulceration. *Angiology* 2005; 56(Suppl. 1): S11-S19.
25. Bergan JJ, Schmid-Schönbeim GW, Coleridge-Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 488-98.
26. Broekhuisen LN, Meuwese MC, Mooij HL, Stroes ESG, Vink H, Gouverneur M. Sulfated glycosaminoglycans restore barrier of cultured endothelial cells under hyperglycemic conditions. In Meuwese MC. Targeting the vessel wall in cardiovascular prevention. Amsterdam Univ. Amsterdam; 2008, p. 46-54. Disponible en: <http://dare.uva.nl/document/112476>
27. Broekhuisen LN, Lemkes BA, Mooij HL, Meuwese MC, Verberne H, Holleman F, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53: 2646-55.
28. Mathison Y, Garrido MR, Israel A, et al. Efecto del glicosaminoglicano sulodexida sobre la actividad de la sintasa de óxido nítrico en la corteza renal de ratas con diabetes tipo 1. *Rev Latinoamer Hipert* 2008; 3: 182-9.
29. Kristová V, Lisková S, Sotniková R, et al. Sulodexide improves endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Physiol Res* 2008; 57: 491-4.
30. Vasquez J, Mathison Y, Romero-Vecchione E, et al. Efecto del sulodexide sobre la capacidad de relajación y alteraciones estructurales de la arteria aorta en ratas diabéticas por estreptozotocina. *Invest Clin* 2010; 51: 467-77.
31. Park HY, Kang S, Kim GY, et al. Inhibition of neointimal proliferation of rat carotid artery by sulodexide. *J Korean Med Sci* 1997; 12: 210-4.
32. Mattana P, Mannello F, Ferrari P, Agus GB. Vascular pathologies and inflammation: the anti-inflammatory properties of sulodexide. *J Vasc Endovasc Surg* 2012; 19(Suppl. 2): 1-7.
33. Uemura S, Mastsushita H, Glassford AJ, Asagami T, Lee KH, Harrison DG, Tsao PS. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: role of oxidative stress. *Circ Res* 2001; 88: 1291-8.
34. Harenberg J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics. And therapeutic properties of sulodexide. *Med Res Rev* 1998; 18: 1-20.
35. Cospite M, Miglio G, Ferrara F, Cospite V, Palazzini E. Haemodynamic effects of sulodexide in post-thrombo-phlebitic syndromes. *Acta Ther* 1992; 18: 149-61.
36. Cospite M, Ferrara F, Cospite V, Palazzini E. Sulodexide and the microcirculatory component in microphlebopathies. *Curr Med Res Opin* 1992; 13: 56-60.
37. Allegra C. Ruolo attuale dei glicosaminoglicani e prospettive in terapia. *Minerva Angiol* 1993; 18(Suppl. 3 al N. 1): 45-9.
38. Scondotto G, Aloisi D, Ferrari P, Martini L. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Angiology* 1999; 50: 883-9.
39. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, Aloisi D, Palazzini E, Zamboni V. Randomized, double-blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost* 2002; 87: 947-52.
40. Kucharzewski M, Franec A, HozioleK H. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Phlebologie* 2003; 32: 115-20.
41. Apollonio A, Mosti G, Ricci E. Microcircolo e ulcere venose. *Acta Vulnol* 2008; 6: 125-32.
42. Deutsche Gesellschaft FÜR Phlebologie (DGP). Guidelines for the diagnosis and therapy of venous ulcers (version 8 2008). *Phlebologie* 2008; 37: 308-29.
43. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. 8th ed. *Chest* 2008; 133: 454S-545S.
44. Nelson EA. Clinical evidence. Venous leg ulcers. *BMJ Clinical Evidence* 2011; 212: 1901.
45. Jawien A, Szewczyk MT, Kaszuba A, Gaciong Z, Krasinski Z, Wronski J, et al. Guidelines for the management of chronic venous ulceration. Recommendation of a multidisciplinary expert group. *Leczenie Ran* 2011; 8: 59-80.
46. Saviano M, Maleta O, Liguori L. Double-blind, double dummy, randomized, multi-centre clinical assessment of efficacy, tolerability and dose-effect relationship of sulodexide in chronic venous insufficiency. *Curr Med Res Opin* 1993; 13: 96-108.
47. Cirujeda JL, Granado PC. A study of safety, efficacy, and efficiency of sulodexide compared with acenocumarol in secondary prophylaxis in patients with deep venous thrombosis. *Angiology* 2006; 57: 53-64.
48. La Sierra-Cirujeda, Coronel P, Aza MJ, Gimeno M. Use of sulodexide in patients with peripheral vascular disease. *J Blood Med* 2010; 1: 105-15.

#### Correspondencia:

Dr. Alberto Frati.  
 Frati. Alfa Wassermann S.A. de C.V.,  
 Av. Insurgentes Sur N°2453, 501.  
 Col. Tizapán San Ángel, Del. Álvaro  
 Obregón, México D.F., CP 01090.  
 Tel. 5481707.  
 Correo electrónico:  
 AFrati@alfawassermann.com