

Trabajo original

Sulodexida para las úlceras venosas de las piernas: experiencia en México

Dr. Luis Fernando Flota-Cervera,* Dr. Alejandro Nuricumbo-Vázquez,†
Dra. Dafne Santana-Vega,‡ Dra. María Isabel Guevara-Saldívar,§
Dr. Miguel Gerardo Carrizales-Vázquez,‡ Dr. Aníbal Cardoso-Villaseñor,||
Dra. Patricia Arizmendi-Nolasco,¶ Dr. David González-Villordo,§
Dra. Elsa Shai Cano-Villamil,§ Dr. José Luis Paz-Janeiro,§ Dr. Alberto C. Frati-Munari**

Grupo colaborativo de úlceras venosas:

Arturo Aguilar-Montoya, Patricia Arizmendi Nolasco, Luis Fernando Baquéiro-Dzib,
Sergio Benítez-Palacios, Samuel Jonathan Blázquez-Santana, Humberto Bonilla-De León,
Elsa Shai Cano-Villamil, Aníbal Cardoso-Villaseñor, José Joaquín Carrillo-Gallardo,
Miguel Gerardo Carrizales Vázquez, Blanca Castillo-Escandón, José Cervantes-Chávez,
Eduardo Chávez-Aguilar, Javier Chávez-López, Efraín Chew-Salas, Francisco Jorge Conde-Paredes,
Ricardo Díaz-Armenta, Javier Espinosa-Navarro, Vanesa Estrada-Castañeda, Manuel Feregrino-Goyos,
Sergio Omar Flores-Cantú, Martín Flores-Escartín, Luis Fernando Flota-Cervera,
Alejandro Gámez-Garza, José de Jesús García-Pérez, Marco Antonio Gaxiola-Almaraz,
José Alberto Gaxiola-Medina, Alejandro José González-Ochoa, David González-Villordo,
Arturo Othón Guerrero-Rosario, María Isabel Guevara-Saldívar, Samuel Gutiérrez-Vogel,
Silvia Guzmán-Rico, José Francisco Ibáñez Rodríguez, Gerardo Jacinto-Castillo,
José Roberto Jiménez-Correa, Gilberto Jiménez-Lugo, Germán López-Soria,
Jesús Osvaldo Lozano-González, Ricardo Lucio-Gil, Flavio Manrique-Maldonado, Raúl Martínez-Segura,
Axayacatl Mendoza-Cortés, Tamara Clementina Muñoz-Martínez, Alejandro Nuricumbo-Vázquez,
Héctor Ochoa-Mancilla, 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, Óscar Andrés Rodríguez-Jiménez, Cynthia Rojas-Gómez,
Claudia Olivos-Suárez, Carlos Rubén Ramos-López, Luis Raul Reyes-Estrada, Jesús Rodríguez-Aranda,
Jesús Ruiz-Macossay, Manuel Sánchez-Enciso, Luis Sánchez-Escalante, Andrés Sánchez-Hernández,
Dafne Santana-Vega, Rafael Segura-Armendáriz, Carlos Alberto Serrano-Gavuzzo,
Marco Antonio Soto-Larrondo, Luis Tapia-Ochoa, Luis López-Bustos, Ernesto Tiscareño-Pandura,
Tupac Amaru Valle-Borboa, Bertín Vallejo-Mesa, Pablo de la Cruz Velasco-Álvarez

RESUMEN

Antecedentes. La sulodexida es un glicosaminoglicano utilizado en enfermedad venosa crónica que se introdujo en México en 2012. Recientemente se terminó en México una encuesta de casos clínicos que mostró la utilidad de la sulodexida en la enfermedad venosa crónica de diversos grados de gravedad.

Objetivo. Valorar la velocidad de curación de las úlceras venosas de las piernas en los pacientes tratados con sulodexida en México.

Angiólogos de * Mérida, Yucatán; † Mexicali, Baja California; ‡ Torreón, Coahuila; § México, D.F.; || Morelia, Michoacán; ¶ Toluca, México.

** Director médico. Alfa Wassermann, S.A. de C.V.

Material y métodos. A partir del estudio previo se realizó un subanálisis de los casos con úlceras venosas de las piernas activas (C-6) que contaran con seguimiento clínico e información del tiempo de curación de la úlcera.

Resultados. Se analizaron 183 casos, en 63% se administró sulodexida solamente por vía oral, en los demás también por vía intramuscular. Todas las úlceras curaron, la mediana del tiempo de cierre completo de la úlcera fue de 60 días. A los 60 días habían curado 50.8%, a los 90 días 66.7%, y a los 180 días 97.9%.

Conclusión. La sulodexida es eficaz para obtener el cierre de la úlcera venosa crónica, en conjunción con las medidas locales y de compresión.

Palabras clave: Enfermedad venosa crónica, várices, úlceras varicosas, síndrome posttrombótico, sulodexida, glicosaminoglicano.

ABSTRACT

Background. *Sulodexide is a glycosaminoglycan useful in chronic venous disease. It was introduced for clinical use in Mexico in 2012. Recently a clinical survey which was conducted in Mexico showed the usefulness of sulodexide in any stage of chronic venous disease.*

Objective. *To evaluate the time of healing of venous leg ulcers in Mexico.*

Material and methods. *A sub-analysis of the previous study included the cases with active venous leg ulcers (C-6) with follow-up and information of the time of healing of the ulcer.*

Results. *183 cases were analysed, 63% received sulodexide only by oral route, the rest also received intramuscular ampoules. All the ulcers healed. Median time of complete ulcer healing was 60 days. At 60 days 50.8 % of the ulcers healed, at 90 days 66.7% and at 180 days 97.9 %.*

Conclusion. *Sulodexide is effective to achieve the complete healing of venous leg ulcers, combined with local measures and compressive therapy.*

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

INTRODUCCIÓN

La sulodexida es un glicosaminoglicano que puede administrarse por vía parenteral y por vía oral, con actividad pleiotrópica, ya que tiene acciones antitrombóticas, profibrinolíticas, hipolipemiantes, reductoras de la fibrinogenemia y la viscosidad sanguínea, restauradoras del endotelio vascular, incluyendo su glicocáliz, y antiinflamatorias.¹⁻¹¹ Estas propiedades le permiten ser útil en diversos trastornos vasculares. Específicamente en la enfermedad venosa crónica incrementa la resistencia de la pared venosa, ya que reduce su distensibilidad, incrementa el tono venoso, disminuye la presión venosa especialmente en posición ortostática y también mejora la oxigenación tisular y reduce la filtración capilar.¹²⁻¹⁴

Lo anterior ha hecho que desde hace aproximadamente dos décadas se empezara a utilizar en la enfermedad venosa crónica. Las primeras publicaciones del uso de sulodexida en esta enfermedad aparecieron en 1990 y desde entonces en forma consistente se han informado resultados clínicos

favorables en estudios observacionales y en estudios comparativos con placebo y con flebotónicos.¹⁵⁻²¹

En México se informó recientemente un estudio observacional que también mostró la utilidad de la sulodexida en la enfermedad venosa crónica de diversos grados de gravedad (diversas etapas clínicas de la clasificación CEAP).²²

En las úlceras venosas crónicas de las piernas también se ha demostrado que el uso de sulodexida, en adición a las medidas de compresión, acelera la curación de las úlceras en comparación con placebo y compresión.²³⁻²⁷ Su utilidad en este campo ha sido generalmente reconocida y se ha incluido a la sulodexida, junto con las medidas de compresión, en diversas guías clínicas para el tratamiento de las úlceras venosas crónicas de las piernas.²⁸⁻³¹

En México la sulodexida se encuentra disponible apenas desde el 2012. La experiencia mexicana mostró que la sulodexida es útil también para el tratamiento de las úlceras venosas. Sin embargo, en el análisis de esos datos la mejoría de las úlceras venosas activas no se analizó como casos curados de forma que pudiera compararse con los datos publicados

por otros autores, ya fuera de casos tratados con sulodexida o con otros medicamentos. Nuestro propósito es revisar la experiencia mexicana respecto a la velocidad de curación de las úlceras venosas.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el 2013 se condujo una encuesta para obtener una experiencia clínica sistematizada del uso de sulodexida en el tratamiento de la enfermedad venosa crónica. La encuesta fue compilada por 104 médicos, en su mayoría angiólogos, e incluyó las hojas de recolección de datos correspondientes a 1,013 pacientes con enfermedad venosa crónica tratados con sulodexida, la mayoría por vía oral (81%), además de medidas de higiene venosa y de compresión. En esa revisión había inicialmente 359 pacientes con úlceras activas de las piernas (CEAP: C6), aunque no hubo seguimiento clínico en todos los casos.²²

Con los datos recolectados en esa encuesta se realizó un subanálisis seleccionando solamente los casos en los que hubiera seguimiento, se especificara el tamaño inicial de la úlcera, medido como su diámetro mayor y se registrara el tiempo de curación, determinado como el cierre completo de la úlcera activa. La selección de los casos y de los datos obtenidos, así como los cálculos estadísticos (prueba *t* de Student y prueba *Z* según el caso) se llevaron a cabo por el grupo Ciencia, Innovación y Mercadotecnia.

RESULTADOS

Los criterios de selección se cumplieron en 183 casos. La edad de los pacientes fue de 30 a 85 años,

con una clara tendencia a una mayor frecuencia conforme aumenta la edad (*Figura 1*). Fueron mujeres 70.4%, tres cuartas partes de ellas se ocupaban en el hogar. El mayor factor de riesgo fue la obesidad [índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m²] que tenían 46% de los casos y otro 20% tenía sobrepeso (IMC $> 25 < 30$ kg/m²), 40% de las mujeres eran multíparas, había antecedente de trombosis venosa profunda en 27% de los casos.

El tratamiento previo había incluido sólo fármacos vasoactivos en 73%; además del tratamiento farmacológico, 15% habían sido intervenidos quirúrgicamente y a 12% se les había practicado escleroterapia.

En todos los casos se incluyó tratamiento tópico a criterio del médico y medidas de compresión. El tratamiento con sulodexida durante el tiempo necesario hasta el cierre de la úlcera fue con cápsulas (una o dos de 250 LRU) cada 12 h en dos tercios de los casos, mientras que un tercio recibió solamente una cápsula cada 24 h. Además en 37% se administró por vía intramuscular una ampolleta con 60 mg (600 LRU) de sulodexida cada 24 h, aunque no se especificó la duración del tratamiento parenteral.

Las dimensiones de la úlcera (diámetro mayor) variaron desde 2 cm hasta más de 20 cm, como algunos casos de úlceras que abarcaban la circunferencia completa de la pierna por arriba del tobillo, pero predominaban las úlceras pequeñas, la mediana fue de 5 cm de diámetro mayor (*Figura 2*).

En todos los casos las úlceras curaron, la mediana del tiempo de curación fue 60 días, 75% habían curado en 100 días o menos. A los 60 días habían curado 50.8%, a los 90 días 66.7%, y a los 180 días 97.9% (*Figura 3*).

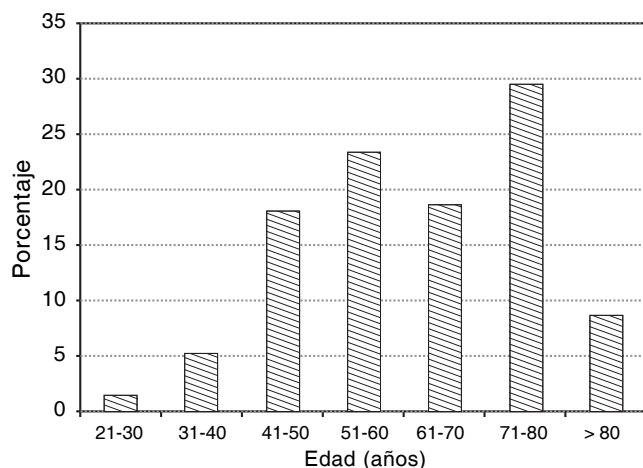


Figura 1. Edad de los pacientes. Menos de 7% de los pacientes tuvieron menos de 40 años, se aprecia una tendencia de mayor número de casos a mayor edad.

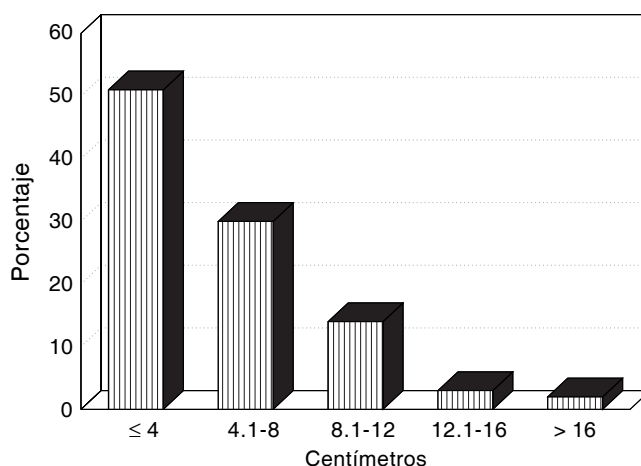


Figura 2. Dimensiones de la úlceras al inicio del tratamiento con sulodexida. Se anota el porcentaje de casos y las medidas del diámetro mayor.

Aunque se supondría que las úlceras de menor tamaño curarían más pronto, el tamaño de la úlcera influyó poco en el tiempo de curación, ya que no hubo diferencia significativa entre las úlceras < 5 cm de diámetro mayor y las de ≥ 5 cm (77 ± 41 días en ambos casos) y se pudo observar la curación rápida también en úlceras de gran tamaño (*Figura 4*). No se observó una diferencia significativa ($p > 0.05$) en el tiempo de curación de la úlcera entre los pacientes con obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) y aquellos con $\text{IMC} < 30$. Tampoco la hubo entre los casos con o sin TVP previa (prueba *t*, $p = 0.11$), pero 81% de los pacientes con antecedente de TVP tenía úlceras < 5 cm de diámetro, mientras que 85% de las úlceras ≥ 5 cm era de pacientes sin antecedente de TVP.

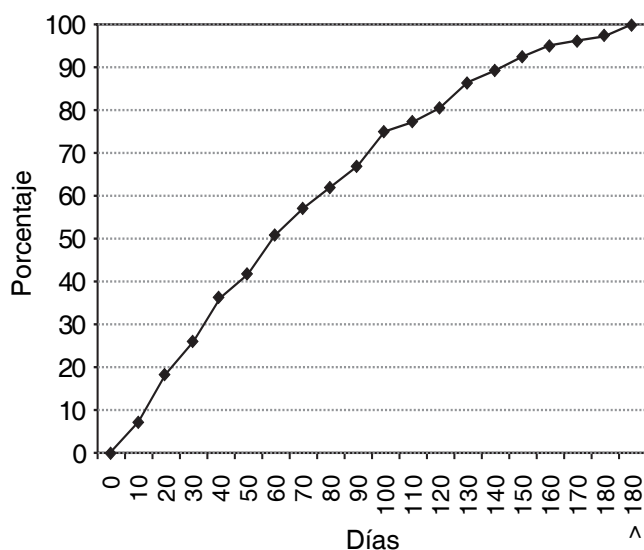


Figura 3. Se ilustra la proporción (%) de pacientes con úlceras curadas en función del tiempo de observación.

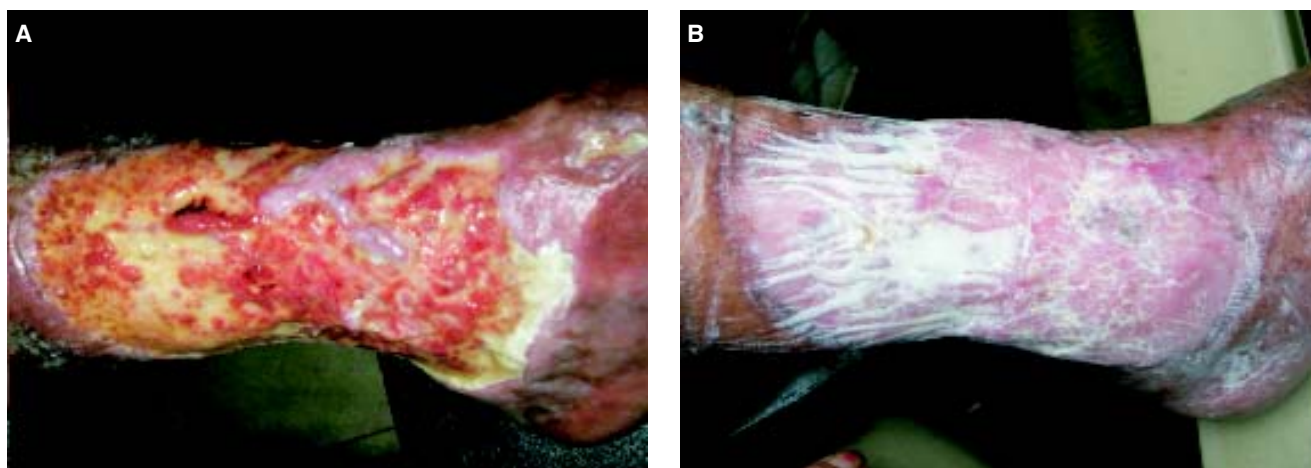


Figura 4. **A.** Úlcera venosa de grandes dimensiones en una mujer de 78 años de edad, múltipara, hipertensa y con sobrepeso. **B.** Mismo caso a los 38 días de tratamiento con sulodexida por vía oral, compresión y medidas locales. Fotos: cortesía del Dr. Efraín Chew-Salas.

Los efectos adversos observados fueron gastritis (en cuatro casos), cefalea (uno), náuseas (uno), gingivorragia (uno), hemorragia vaginal (uno); en esta última paciente la hemorragia remitió al suspender el tratamiento, en los demás el síntoma adverso remitió sin necesidad de retirar el medicamento.

DISCUSIÓN

A pesar de ser un estudio observacional, estos casos muestran que junto con la compresión y el tratamiento tópico, la sulodexida es una medida terapéutica eficaz para las úlceras venosas crónicas de las piernas. En investigaciones prospectivas y controladas llevadas a cabo en pacientes con úlceras venosas, la sulodexida obtuvo la curación en una proporción significativamente mayor que el placebo, de manera uniforme.²³⁻²⁶ En esos estudios la diferente proporción de úlceras curadas (36-100%) en 20-90 días refleja distintas medidas locales y de compresión, y tal vez diferentes pacientes, lo que hace difícil la comparación con la serie actual. En los mencionados estudios, todos los pacientes recibieron sulodexida intramuscular (600 LRU o 60 mg/día) durante 20 a 30 días, mientras que en los casos actuales dos tercios recibieron el glicosaminoglicano solamente por vía oral y varios de ellos a una dosis menor que la recomendada. Al usar como tratamiento solamente sulodexida por vía parenteral²⁶ parecería observarse una respuesta más rápida que en la serie actual (prueba *Z*, $p < 0.01$), lo que podría sugerir mayor eficacia de sulodexida parenteral como tratamiento inicial, en comparación con exclusivamente la forma oral.

En cambio, estos resultados no parecen inferiores a los informados en las observaciones con muestras

de gran tamaño de Apollonio y col.,^{27,32} en éstos no se especifica la proporción de pacientes que recibieron la forma parenteral de sulodexida en alguna fase del tratamiento.

Para el tratamiento de las úlceras venosas, además de las medidas locales y de compresión, también está aprobada en Guías Clínicas la pentoxifilina, la que en un metaanálisis se ha considerado mejor que el placebo.³³ En los estudios de corta duración (< 90 días de observación)³⁴⁻³⁶ la proporción de úlceras curadas es similar a la observada en la serie actual. En cambio en aquellos con un plazo de 24 semanas o mayor,³⁷⁻⁴² la proporción de úlceras curadas (39-75%) es siempre menor que el observado en nuestros casos (> 95%) (prueba Z, $p < 0.001$). Sin embargo, debe reconocerse que las probables diferencias de los sujetos estudiados y otras medidas de apoyo terapéutico hacen difícil que pueda establecerse una comparación. Además, en nuestra serie estas medidas terapéuticas pudieron variar con cada médico participante. Sin que exista un estudio de comparación *vis a vis* entre ambos medicamentos y con todos los inconvenientes de las comparaciones con diferencias demográficas y terapéuticas, a largo plazo parecería que la sulodexida es más eficaz. Debe notarse además que la probabilidad de efectos adversos con pentoxifilina es alta (RR 1.56 respecto a controles), 72% de ellos de tipo gastrointestinal,³³ en cambio los efectos adversos con sulodexida en los pacientes actuales, aparecieron solamente en ocho casos, y si se considera todo el grupo en 13 casos de 768 pacientes que recibieron sulodexida y tuvieron seguimiento (1.7%).²² En los estudios controlados, la frecuencia de efectos adversos es similar a la observada con placebo.²⁴

Los medicamentos vasoactivos que se han utilizado por más tiempo en México son los flebotónicos, son derivados herbolarios, cuya acción principal es a través del estímulo noradrenérgico en los músculos lisos de las venas, especialmente los flavonoides micronizados de diosmina, los hidroxietilrutósidos y los extractos de *Ruscus*.⁴³ En una revisión con el método Cochrane se concluye que con la administración de venotónicos hay mejoría del edema, pero para los demás signos y síntomas no hay evidencias suficientes que demuestren en forma clara que sean más útiles que el placebo en el tratamiento de la enfermedad venosa crónica.⁴⁴ Sin embargo, hay varios estudios que apoyan su uso en las úlceras venosas. Coleridge-Smith y cols. realizaron un metaanálisis del tratamiento con flavonoides purificados micronizados (de diosmina-hesperidina) en las úlceras venosas de las piernas. En los estudios controlados que cumplieron los criterios de inclusión se observó que a los dos meses de trata-

miento la úlcera curó en 92 de 373 pacientes que recibieron diosmina (24.6%) y en 59 de 350 que no la recibieron (16.8%). En la semana 24 habían cerrado 60% de las úlceras tratadas con el flavonoide y 46% del grupo control. La conclusión fue que los flavonoides micronizados fueron mejores que el placebo.⁴⁵ El efecto favorable de los flavonoides en la curación de las úlceras se observó solamente en las úlceras de tamaño entre 5 y 10 cm², mientras que no hubo un efecto significativo del flavonoide micronizado de diosmina sobre el tratamiento estándar en úlceras mayores de 10 cm² o menores de 5 cm².⁴⁶ Aunque no hay investigaciones que analicen simultáneamente la sulodexida y los venotónicos en el tratamiento de las úlceras venosas, y la validez de las comparaciones indirectas es cuestionable, los resultados mencionados con los flavonoides micronizados de diosmina lucen desfavorablemente en comparación con los observados en esta serie con sulodexida. En los estudios con flavonoides micronizados la mediana de curación fue a las 16.1 semanas, con placebo de 21.3 semanas; en nuestra serie con sulodexida fue de 8.8 semanas.

El efecto benéfico de sulodexida en las úlceras venosas se explica por las acciones favorables en las paredes venosas y en la flebodinámica y probablemente también en el tejido ulcerado en el que podrían ser importantes las múltiples acciones antiinflamatorias de la sulodexida, especialmente en la inhibición de metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP). A este respecto se ha demostrado incremento en la actividad de las MMP en la lipodermatoesclerosis, en la piel inflamada crónicamente y en el fluido de heridas crónicas. Las acciones proteolíticas de estas enzimas seguramente están implicadas en la génesis de las úlceras.⁴⁷ Está bien demostrado que sulodexida reduce la liberación de MMP por las células inflamatorias.¹⁰

CONCLUSIÓN

En este subanálisis de la experiencia clínica con sulodexida para la enfermedad venosa crónica,²² que analiza la experiencia de sulodexida en las úlceras venosas, se observa que la evolución de los pacientes es al menos tan favorable como en otros estudios observacionales con el mismo fármaco.

REFERENCIAS

1. Haremborg J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide. *Med Res Rev* 1998; 18: 1-20.
2. Mauro M, Ferraro G, Palmieri GC. Profibrinolytic and antithrombotic effects of sulodexide oral administration: a double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Curr Ther Res* 1992; 51: 342-50.

3. Babal P, Kristova V, Kriska M. Decreased endothelial loss after sulodexide administration assessed by in vitro vessel perfusion. *Res Commun Pharmacol Toxicol* 1996; 1: 119-26.
4. Park HY, Kang S, KimGY, et al. Inhibition of neointimal proliferation of rat carotid artery by sulodexide. *J Korean Med Sci* 1997; 12(3): 210-4.
5. Kristova V, Liskova S, Sotnikova R, et al. Sulodexide improves endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Physiol Res* 2008; 57: 491-4.
6. Broekhuizen 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.
7. Frati-Munari AC. Glicosaminoglicanos en las enfermedades vasculares. *Rev Mex Angiol* 2012; 40: 89-99.
8. 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 to No. 3): 1-7.
9. Mannello F, Ligi D, Canale M, Raffetto J. Pleiotropic properties of glycosaminoglycan Sulodexide in chronic venous disease: in vitro modulation of chemokines and colony stimulating factors. *Int Angiol* 2013; 32(Suppl. 1 to No. 5): 31.
10. Mannello F, Medda V, Ligi D, Raffetto JD. Glycosaminoglycan Sulodexide inhibition of MMP-9 gelatinase secretion and activity: possible pharmacological role against collagen degradation in vascular chronic diseases. *Curr Vasc Pharmacol* 2013; 11: 354-65.
11. Frati-Munari AC. Medical significance of endothelial glycocalyx. *Arch Cardiol Mex* 2013; 83: 303-12.
12. Cospite M, Milio G, Ferrara F, Cospite V. Hemodynamic effects of sulodexide in post-thrombophlebitic syndromes. *Acta Ther* 1992; 18: 149-61.
13. Allegra C. Rolo attuale dei glicosaminoglicani e prospettive in terapia. *Minerva Angiol* 1993; 18(Suppl. 3): 45-9.
14. Petruzzellis V, Troccoli T, Florio T, Vadala P. Attività terapeutica del sulodexide per via orale nell'insufficienza venosa cronica. *Giorn It Angiol* 1991; 11: 139-43.
15. Pecis C, Sgroi G, Giovilli M, et al. Ruolo della terapia medica con sulodexide nel paziente varicoso operato. *Flebologia* 1990; 1: 51-3.
16. Del Guercio R, Siciliano G, Niglio A, Del Guercio M. Valutazioni sull'impiego del sulodexide in un gruppo di pazienti con IVC. *Minerva Angiol* 1991; 16: 141-2.
17. Luttichau U, Palazzini E. Pharmacological treatment of post-phlebitic syndromes with sulodexide. *Med Praxis* 1992; 13: 1-8.
18. Pecis C, Giovilli M, Mezzanotte C, et al. Complementarity of medical therapy in the surgical treatment of varicose disease. *Flebologia* 1991; 3: 4-6.
19. Rovere V, Armerio A, Mauro M, et al. Efficacia d'azione e tollerabilità di una nuova formulazione oral di sulodexide nel trattamento della sindrome postflebitica. Studio controllato vs. eparina s.c. *Nuova Stampa Med Ital* 1992; 12: 25-35.
20. Cospite M, Ferrara F, Cospite V, Palazzini E. Sulodexide and microcirculatory component in microphlebopathies. *Curr Med Res Opin* 1992; 13: 56-60.
21. Saviano M, Maleti O, Liguori L. Double-blind, double-dummy, randomized, multi-centre assessment of efficacy, tolerability and dose-effect relationship of sulodexide in chronic venous insufficiency. *Curr Res Med Opin* 1993; 13: 96-108.
22. Flota-Cervera LF, Paz-Janeiro JL, Guevara-Saldivar MI, et al. Sulodexida para la enfermedad venosa crónica. Experiencia clínica en México. *Rev Mex Angiol* 2014; 42: 28-37.
23. Scondotto G, Aloisi D, Ferrari P, Martini L. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Angiology* 1999; 50: 883-9.
24. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, et al. Randomized, double-blind multicenter, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost* 2002; 87: 947-52.
25. Kucharzewski M, Franec A, Hoziolek H. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Phlebologie* 2003; 32: 115-20.
26. Zou Y, Feng X, Jing Z. Efficacy and safety of sulodexide in the treatment of venous ulcers of leg. *Pharm Care & Res* 2007; 7: 22-4.
27. Apollonio A, Mosti G, Ricci E. Microcircolo e ulcere venose. *Acta Vulnol* 2008; 6: 125-32.
28. Deutsche Gesellschaft Für Phlebologie (DGP). Guidelines for the diagnosis and therapy of venous ulcers (version 8 2008). *Phlebologie* 2008; 37: 308-32.
29. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed). *Chest* 2008; 133: 454S-545S.
30. Nelson EA. Clinical evidence. Venous leg ulcers. *BMJ Clinical evidence* 2011; 12: 1901.
31. Jawien A, Szewczyk MT, Kaszuba A, Gaciong Z, Krasinski Z, Wronski J, et al. Guidelines for management of chronic venous ulceration. Recommendation of a multidisciplinary expert group. *Leczenie Ran* 2011; 8: 59-80.
32. Apollonio A, Antignani PL, Di Salvo M, et al. A large Italian observational multicentre study on vascular ulcers of lower limbs (Studio Ulcere Vascolari). *Int Wound J* 2014; doi:10.1111/iwj.12216.
33. Jull AB, Arroll B, Parag V, Walters J. Pentoxifylline for treating venous ulcers. The Cochrane Library 2007; (3) <http://www.thecochranelibrary.com> (Consultado 12 de abril 2014).
34. Schürmann W, Eberhardt R. The efficacy of pentoxifylline added to topical and compression therapy in patients with varicose and postthrombotic leg ulcers [Wirksamkeit von Pentoxifyllin als Zusatz zu Kompressions- und Lokaltherapie bei Patienten mit Ulcus cruris/varicosum/postthromboticum]. *Therapiewoche* 1986; 36: 2343-5.
35. Barbarino C. Pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers. *Current Medical Research and Opinion* 1992; 12: 547-51.
36. Pizarro I, Aburto EUI, Parra JA, Bianchi V, Ibanez F, Salas S, et al. Venous leg ulcers: in search of the best treatment [Úlceras venosas de las piernas: en busca del mejor tratamiento]. *Revista Chilena de Cirugía* 1996; 48: 453-60.
37. Colgan MP, Dormandy JA, Jones PW, Schraibman IG, Shanik DG, Young RAL. Oxpentifylline treatment of venous ulcers of the leg. *BMJ* 1990; 300: 972-5.
38. Falanga V. High doses of pentoxifylline accelerate the healing of venous ulcers. *J Investigative Dermatol* 1999; 112: 564.
39. Dale JJ, Ruckley CV, Harper DR, Gibson B, Nelson EA, Prescott RJ. Randomised, double blind placebo controlled trial of pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers. *BMJ* 1999; 319: 875-8.
40. Nikolovska S, Pavlova L, Petrova N, Gocev G, Ivanovski M. Pentoxifylline-efficient in the treatment of venous ulcers in the absence of compression. *Acta Dermatovenereologica Croatia* 2002; 10: 9-13.
41. Arenas R, Atoche C. Postthrombotic leg ulcers: safety and efficacy of treatment with pentoxifylline (Double-blind study in 30 patients). *Dermatología Revista Mexicana* 1988; 32: 34-8.

42. Belcaro G, Cesarone MR, Nicolaides AN, de Sanctis MT, Incandela L, Geroulakos G. Treatment of venous ulcers with pentoxifylline: a 6-month randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Angiology* 2002; 53 (Suppl. 1): S45-S47.
43. Nicolaides AN, Allegra C, Bergan J, Bradbury M., Cairols M, Carpentier ac, et al. Consensus statement. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2008; 27: 1-59.
44. Martinez MJ, Bonfil X, Moreno RM, Vargas E, Capellà D. Flebotónicos para la insuficiencia venosa (Revisión Cochrane traducida) Biblioteca Cochrane Plus 2008, (2) Chichester UK, John Wiley & Sons Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (última modificación 2005).
45. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 38: 198-208.
46. Coleridge-Smith P. Daflon 500 mg and venous leg ulcer: new results from a meta-analysis. *Angiology* 2005; 56(Suppl. 1): S33-S39.
47. Mannello F, Raffetto JD. Matrix metalloproteinase activity and glycosaminoglycans in chronic venous disease: the linkage among cell biology, pathology and translational research. *Am J Transl Res* 2011; 3: 149-58.

Correspondencia:

Dr. Alberto Frati-Munari
 Av. Insurgentes Sur, Núm. 2453
 Col. Tizapán San Ángel
 C.P. 01090, México, D.F.
 Tel.: (55) 5481-4707
 Correo electrónico:
 AFrati@alfawassermann.com