

Trabajo original

Sulodexida para la enfermedad venosa crónica en etapas clínicas C3 y C4. Estudio abierto observacional

Dra. María Isabel Guevara-Saldívar,* Dr. Aliber Francisco Garza-Ruiz,†
Dr. Alejandro González-Ochoa,‡ Dra. Lizbeth del Carmen Linarte-Márquez,§
Dr. José de Jesús García-Pérez,|| Dr. Aníbal Cardoso-Villaseñor,¶
Dr. Luis Fernando Flota-Cervera,** Dr. Alberto C. Frati-Munari††

Grupo de angiólogos colaboradores:

Dr. Miguel Arturo Aguilar Montoya,
Dra. Elsa Cano Villamil, Dr. Luis Carlos Canto Jonguitud,
Dr. Francisco Jorge Conde Paredes, Dr. Tomás Dox Guevara, Dr. Nabor Espinosa,
Dra. Vanessa Estrada Castañeda, Dr. Sergio Omar Flores Cantú,
Dr. Marco Antonio Gaxiola Almaraz, Dr. Luis Guerrero Ruiz, Dr. Eddy Hernández Parra,
Dra. Amalia Lezama López, Dr. José Francisco López Cárdenas, Dra. Cinthia Martínez,
Dr. Salvador Miranda Sosa, Dr. Iván Murillo, Dr. Manuel Francisco Navarro Coralla,
Dr. Leonel Niebla Villalba, Dr. Juan Salvador Ortega López, Dra. Eleazar Partida Vega,
Dr. José Pineda Mañón, Dr. Óscar Rodríguez Jiménez, Dr. Luis Humberto Rojas Osuna,
Dr. Marco César Sapiens López, Dr. Bertín Vallejo Mesa.

RESUMEN

Antecedentes. Se ha valorado poco el tratamiento farmacológico de la enfermedad venosa crónica (EVC) en etapas clínicas CEAP C3 y C4.

Objetivo. Valorar si el tratamiento con sulodexida es eficaz en la EVC etapas clínicas CEAP C3 y C4.

Material y métodos. Se invitó a médicos angiólogos a llenar un formato de recolección de datos clínicos de los pacientes tratados con sulodexida con EVC etapas CEAP C3 y C4. El seguimiento fue a los meses 1, 3 y 6. La intensidad de los síntomas se evaluó en escala tipo Likert de 1 a 5, los signos se calificaron como peor, igual o mejor.

Resultados. Se incluyeron 359 pacientes en etapa C3 (n = 119) y C4 (n = 240). Hubo datos clínicos para su análisis de 297, 287 y 138 pacientes a los meses 1, 3 y 6, respectivamente. Hubo mejoría gradual de la intensidad de los síntomas: pesantez, dolor/ardor, calambres, hinchazón, oscurecimiento de la piel (cada uno $p < 0.001$). Se observó mejoría rápida del edema y de la inflamación ($p < 0.001$), mejoría lenta y en menor grado de hiperpigmentación, eczema y lipodermatoesclerosis ($p < 0.01$). En la última visita 99% de los pacientes se sentía mejor o mucho mejor y según los médicos el resultado era bueno o muy bueno en 97% de los casos.

* Angióloga. Hospital General de Zona Núm. 32, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

† Angiólogo, Centro Médico Obispado, Monterrey, Nuevo León, México.

‡ Angiólogo, San Luis Río Colorado, Sonora, México.

§ Angióloga, Hospital Cami, Ciudad de México.

|| Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

¶ Angiólogo, Morelia, Michoacán, México.

** CEDIME Instituto Vascular, Mérida, Yucatán, México.

†† Medicina Interna, Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

Conclusión. El tratamiento con sulodexida, aunado a las medidas de higiene venosa y medias elásticas, es eficaz para mejorar los síntomas y signos de los pacientes con EVc en etapas C3 y C4.

Palabras clave. Sulodexida, lipodermatoesclerosis, enfermedad venosa crónica, CEAP C3 y C4, glicosaminoglicanos.

ABSTRACT

Background. Pharmacologic treatment of chronic venous disease (CVD) in clinical CEAP stage C3 and C4 has not been properly evaluated.

Objective. To evaluate efficacy of sulodexide in CVD clinical stage C3 and C4 (CEAP).

Material and methods. Angiologists were asked to fill out a data collection form of C3-C4 CVD patients treated with sulodexide. Follow-up was at 1, 3 and 6 months. Severity of symptoms was graded from 1 to 5 (Likert scale), objective data were rated as worse, same or better.

Results. 359 patients were included (119 C3; 240 C4). Useful clinical data were available in 297, 287 and 138 patients at 1, 3 and 6 months respectively. Severity of symptoms gradually improved: heaviness, pain/burning, cramps, swelling, skin darkening (each $p < 0.001$). Edema and inflammation promptly improved ($p < 0.001$) while skin hyperpigmentation, eczema and lipodermatosclerosis improved slowly and in lesser degree ($p < 0.01$). In the last visit 99% of patients felt better or much better, physicians considered a good or very good result of treatment in 97% of cases.

Conclusion. Sulodexide, together with venous hygiene measures and elastic stockings, is effective to improve subjective and objective clinical data in patients with CVD CEAP class C3 and C4.

Key words. Sulodexide, glycosaminoglycans, chronic venous disease, CEAP C3 C4, lipodermatosclerosis.

INTRODUCCIÓN

En la enfermedad venosa crónica (EVc) las alteraciones cutáneas inician con la transmisión de la alta presión venosa a la microcirculación que resulta en la estimulación del proceso inflamatorio con migración de leucocitos al intersticio, inflamación y fibrosis en la piel. Por lo tanto, los agentes farmacológicos que puedan atenuar varios elementos de la cascada inflamatoria e inhibir el proceso inflamatorio deberían ser útiles en la resolución y tal vez en la prevención de los trastornos de la piel que ocurren en la EVc.¹

La sulodexida es un glicosaminoglicano altamente purificado con propiedades terapéuticas pleiotrópicas que se ha utilizado en enfermedades vasculares venosas, arteriales y microvasculares, además en la prevención de enfermedad tromboembólica venosa y del síndrome posttrombótico.²⁻⁵ En la EVc se ha demostrado la utilidad de sulodexida en:

- Mejoría de los síntomas de EVc.
- Disminución del edema asociado a EVc.
- Curación de las úlceras venosas.
- Mejoría clínica global de la EVc, pero los cambios cutáneos (clasificación CEAP C3-C4) se han valorado solamente en plazo breve y no se ha observado mejoría significativa.⁶⁻⁹

El objetivo de este estudio es valorar si se observa mejoría clínica subjetiva y objetiva de la EVc en los pacientes con clases clínicas (CEAP) C3 y C4 que reciban sulodexida oral durante seis meses como parte de su tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el 2015 se invitaron 200 angiólogos que prescribían sulodexida, según se identificó previamente. En la invitación se enfatizó la libertad de prescripción, pero en la encuesta se incluiría solamente a los pacientes en los que el médico había decidido prescribir sulodexida como parte del tratamiento. El médico debía compilar un formato *ad hoc* con los datos clínicos de los pacientes con clases clínicas C3 y C4 según la clasificación CEAP, que además del tratamiento habitual de medidas de compresión y medidas de higiene venosa, recibieran sulodexida. Esta hoja de recolección de datos contenía los datos de edad, sexo, peso y estatura; antecedentes familiares de EVc, antecedentes personales de factores de riesgo de EVc y de enfermedades concomitantes, los síntomas y signos. Los síntomas (pesantez, ardor o dolor, calambres, hinchazón, oscurecimiento de la piel) fueron graduados por el paciente en una escala tipo Likert (0 = no hay, 5 = muy intenso), los signos [edema, inflamación (eritema, aumento de temperatura local), hiperpigmentación, eczema, lipodermatoesclerosis] fueron

anotados por el médico y graduados en las visitas subsecuentes como: peor, sin cambios o mejor, respecto a la visita inicial. El formato debía ser llenado al principio, aproximadamente al mes (± 1 semana), aproximadamente a los tres meses y aproximadamente a los seis meses (± 2 semanas).

La captura de los datos y su análisis descriptivo y estadístico se realizó por una agencia externa (Ciencia, Innovación y Mercadotecnia), la prueba de estadística no paramétrica fue con χ^2 (M-L y Pearson), se consideró significativa $p < 0.05$ de dos colas.

Esta recolección sistematizada de datos clínicos, tipo encuesta, se consideró sin conflictos éticos, ya que no se modificó el tratamiento decidido por el médico y no se incluyeron datos personales de identificación de los pacientes. Se evaluó previamente por un comité de ética externo y se consideró de bajo riesgo, por lo que no fue necesaria la aprobación previa de la autoridad sanitaria. La encuesta fue planeada, organizada y llevada a cabo por Alfa Wassermann, S.A. de C.V.

RESULTADOS

Se recolectaron formatos de 359 pacientes con EVc etapa clínica C3 y C4 (clasificación CEAP), enviados por 33 especialistas en angiología y cirugía vascular. Se habían clasificado clínicamente con edema (C3) a 119 pacientes (32.9%), con hiperpigmentación, eczema o ambos (C4a) a 170 (47.1%) y con lipodermatoesclerosis (C4b) a 72 (19.9%).

Datos demográficos y antecedentes

Los pacientes tenían 56 ± 15.8 años de edad (rango 16-91), 268 (74.4%) eran del sexo femenino. El factor predisponente de EVc más frecuente fue el antecedente familiar de várices, pero en las mujeres los embarazos múltiples fueron comunes, ya que 82% de ellas tenían más de dos hijos (0-14, mediana tres embarazos), permanecer de pie o sentado por tiempo prolongado, o ambos, también fue muy frecuente (*Cuadro I*).

Previamente los pacientes habían recibido tratamiento antihipertensivo e hipoglucemiante según el caso, pocos habían recibido hipolipemiantes. Sólo en dos casos había antecedentes de tratamiento hormonal.

Para la EVc no habían recibido tratamiento 88 pacientes (24.5%), los demás recibieron uno o más de los siguientes: tratamiento farmacológico en 186 casos, escleroterapia 65, tratamiento quirúrgico 44; anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios 19: rivaroxaban, enoxaparina, clopidogrel, ácido acetilsalicílico, en ese orden. El tratamiento farma-

CUADRO I

Factor de riesgo/enfermedad concomitante.

Várices familiares	83%
Maternas	61%
Paternas	9%
Ambos padres	13%
Multiparidad (> 2 embarazos)	82%
Posición prolongada de pie (> 2 h/día)	69%
Sentado > 5 h/día	54%
Trombosis venosa profunda previa	19%
Tromboflebitis previa	19%
Tromboflebitis actual/várico-trombosis	5%
Hipertensión arterial	36%
Hipercolesterolemia	24%
Diabetes mellitus	21%
Hipertrigliceridemia	21%
Tabaquismo	21%
Traumatismo en piernas	9%
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	1%

cológico con medicamentos venoactivos, de un mes a 25 años de duración, fue con diosmina-hesperidina, diosmina, pentoxifilina, troxerutina, hidrosmina, hesperidina, dobesilato de calcio-diosmina-hesperidina, castaña de Indias y cremas con venotónicos, en ese orden.

Tratamiento indicado

En 99% de los casos se indicaron medidas de higiene venosa, incluyendo el uso de medias elásticas, pero sólo en 70% se confirmó el uso de las medias de compresión en las visitas subsecuentes. Todos recibieron sulodexida. El tratamiento con sulodexida fue exclusivamente por vía oral en 92.5% de los pacientes: 500 LRU/día en 295 casos (82.5%), 1,000 LRU/día en 30 casos y 750 LRU/día en nueve casos. Los demás recibieron inicialmente sulodexida intramuscular (600 LRU/día) por un tiempo variable, seguido por vía oral. La mayoría de los pacientes (79%) no recibieron en forma concomitante otros tratamientos farmacológicos. Una quinta parte recibió venotónicos (8.6%), antiinflamatorios no esteroideos, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios y antibióticos, en ese orden.

Evolución

Los datos clínicos subjetivos pudieron valorarse en 331 casos al inicio, 297 al mes, 287 a los tres meses y 138 a los seis meses de seguimiento. La intensidad de los síntomas se clasificó de 0 a 5 (no hay a muy intenso). Hubo una disminución

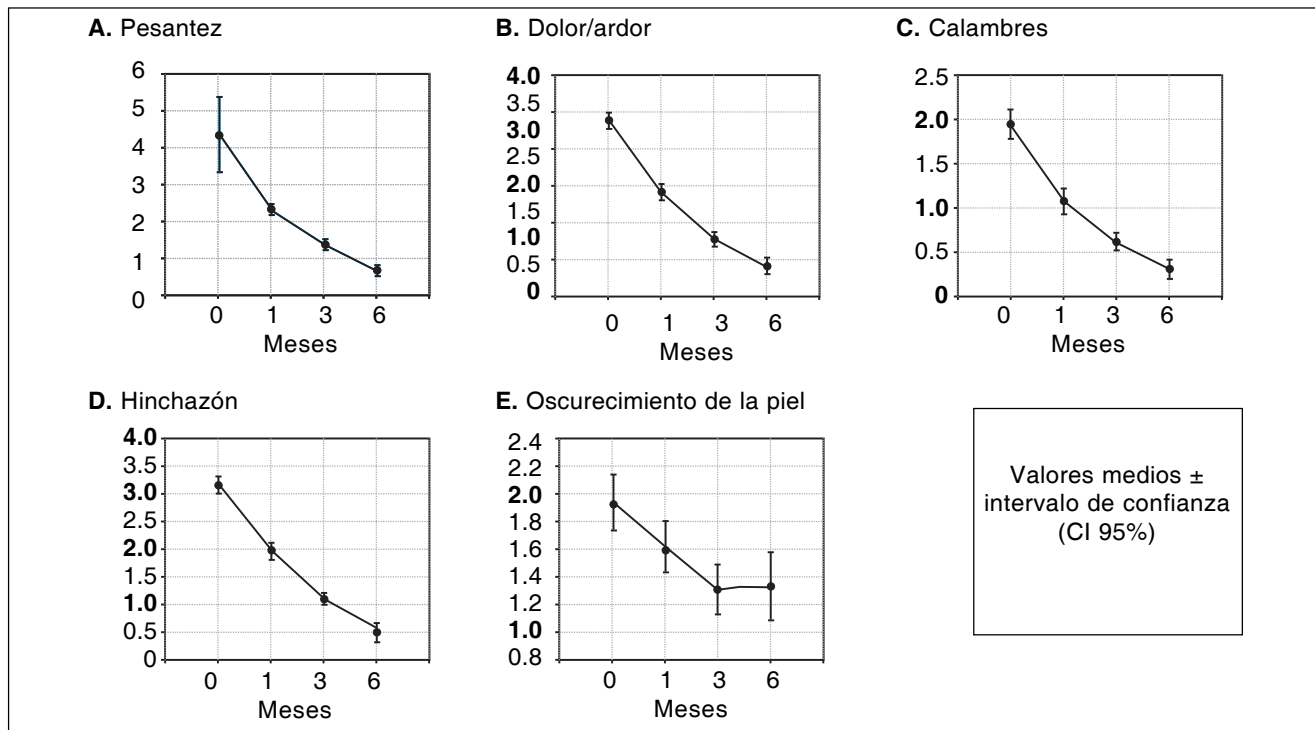


Figura 1. Evolución de los síntomas de enfermedad venosa crónica en pacientes con clasificación CEAP C3 y C4, a partir de la visita inicial, en los meses 1, 3 y 6 de seguimiento. Las diferencia en los meses siguientes respecto a la visita inicial fueron significativas ($p < 0.001$).

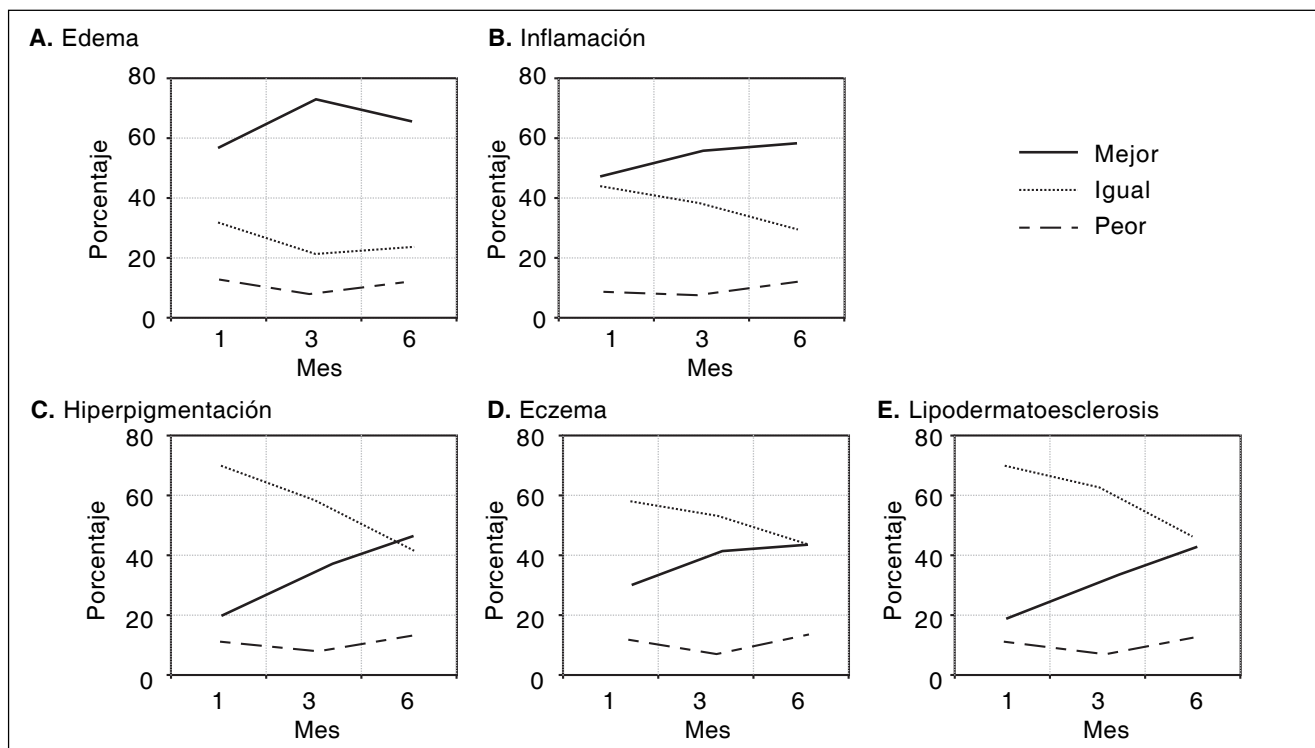


Figura 2. Evolución de los signos en los pacientes con CEAP-C3 y C4, valorados por el médico como mejor, igual o peor. La proporción de pacientes (%) con mejoría se incrementó conforme transcurría el tiempo de tratamiento, mientras que el porcentaje de pacientes que permanecía igual disminuyó progresivamente. La proporción de pacientes con mala evolución de estos signos permaneció en forma similar durante el tiempo de observación ($p < 0.01$ entre grupos).

progresiva de la intensidad de todos los síntomas explorados: pesantez de las piernas, hormigueos/prurito, dolor/ardor, calambres, hinchazón y oscurecimiento de la piel; todos estadísticamente significativos ($p < 0.001$) (Figura 1). La mediana de cada uno de estos síntomas se redujo progresivamente. La sumatoria de las medianas de los seis síntomas fue 17 (cada uno 2 a 4) en la visita inicial, 11 al primer mes, cuatro al tercer mes y uno al sexto mes ($p < 0.001$).

En la evaluación del médico se observó mejoría de los signos en una proporción de pacientes creciente conforme pasaba el tiempo de observación. Los signos que mejoraron rápidamente y en mayor proporción fueron el edema y los datos clínicos de

inflamación (enrojecimiento, calor local), mientras que las alteraciones cutáneas más estructurales como la hiperpigmentación, el eczema y la lipodermatoesclerosis mejoraron lentamente y en menor proporción (Figura 2). También se anotaron casos con signos catalogados como peor: en el primer mes 8.5-11.0%, en el tercer mes 6.8-8.1 % y en el sexto mes 11.8-13.3% de los distintos signos. El resto de los casos se informaron como sin cambios. La diferencia entre aquellos con *peor* y con *mejor* favoreció a los últimos: restando a los que empeoraron de los que mejoraron se mantuvo la tendencia significativa a la mejoría ($p < 0.01$ en cada signo) (Cuadro II).

En general, los pacientes se sentían mejor desde el primer mes de tratamiento en más de 80% de los

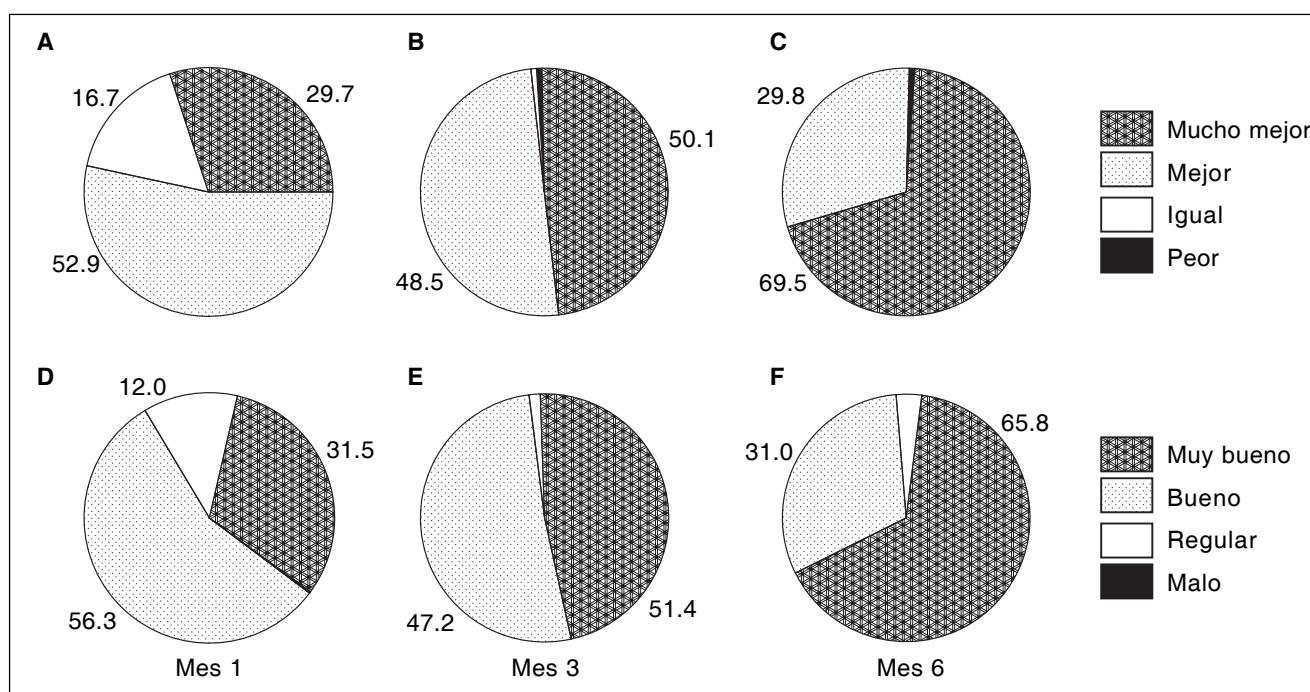


Figura 3. Opinión del paciente de su estado clínico global (A-C) y opinión del médico del resultado del tratamiento (D-F), en las visitas de seguimiento. Los casos en los que el paciente se sentía mejor o mucho mejor se incrementaron de 82.6% al mes de tratamiento, a 98.6% a los tres meses y a 99.3% a los seis meses. La opinión del médico fue que el resultado era bueno o muy bueno en 87.8% en el primer mes, en 98.6% al tercer mes y en 96.8% al sexto mes.

CUADRO II

Mejoría de los signos.

Signo	Mes 1	Mes 3	Mes 6
Edema	57.1 (45.2)	72.6 (65.6)	65.6 (53.8)
Hiperpigmentación	19.3 (8.5)	34.5 (26.4)	45.6 (32.3)
Inflamación	47.3 (38.8)	54.9 (47.8)	58.4 (46.6)
Eczema	30.1 (18.6)	40.3 (33.5)	44.0 (31.3)
Lipodermatoesclerosis	19.1 (8.4)	30.9 (23.6)	42.5 (30.0)

Proporción en porcentaje de pacientes con mejoría de los signos según la evaluación del médico. Entre paréntesis la proporción neta de mejoría restando a los anotados como peor.

casos, al tercer mes 98% y al sexto mes 99% de los pacientes manifestó sentirse mejor o mucho mejor. La opinión del médico fue que el efecto global del tratamiento era bueno o muy bueno en 87% de los casos al primer mes, y en 98% de los casos a los meses siguientes (*Figura 3*).

Efectos adversos

Sólo se registraron dos casos de gastritis, uno al tercer mes y otro al sexto. Respondieron al tratamiento con antiácidos y no requirieron la suspensión del tratamiento.

DISCUSIÓN

La EVc es secundaria a hipertensión venosa prolongada o repetida, por lo tanto, es más frecuente conforme avanza la edad, con la multiparidad, la obesidad, la posición prolongada de pie o sentado en el curso de los años, o por la obstrucción venosa producida por una trombosis venosa profunda causante de un síndrome posttrombótico. La incompetencia valvular en la unión safeno-femoral o safenopoplíteas, la insuficiencia de las válvulas venosas o el daño de las venas perforantes, condicionan reflujo venoso y mayor hipertensión venosa. La hipertensión venosa altera las fuerzas de cizallamiento o rozamiento del flujo sanguíneo (*shear stress*) dañando el glicocáliz endotelial, esto facilita la adhesión de los leucocitos y la aparición de cambios estructurales y funcionales del endotelio venoso, permite la diapédesis y el infiltrado leucocitario, principalmente de macrófagos, en las paredes de las venas y de sus válvulas. Los macrófagos activados liberan citosinas y quimiocinas que amplifican la inflamación y enzimas proteolíticas, entre ellas, metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP). Éstas dañan el tejido venoso y facilitan la dilatación y distorsión de las venas y de las válvulas venosas. Las consecuencias son las várices y la incompetencia valvular.¹⁰⁻¹⁶

A nivel de la microcirculación las consecuencias de la hipertensión venosa incluyen dilatación, elongación y tortuosidad de los capilares, incremento de la permeabilidad que permite la filtración de proteínas, incluyendo la fibrina que lleva a la formación de un manguito pericapilar y perivenular, así como el paso de eritrocitos y leucocitos (inflamación) y depósito de tejido fibroso. Como consecuencia el flujo sanguíneo capilar se altera y puede generarse hipoxia tisular. Las manifestaciones de estos cambios incluyen edema que puede o no ser doloroso, hiperpigmentación de la piel por depósito de hemosiderina, inflamación de la piel con enrojecimiento, incre-

mento de la temperatura local y eczema, induración y fibrosis del tejido subcutáneo (lipodermatoesclerosis) y posteriormente ulceración de la piel.^{1,10,17}

La sulodexida es un glicosaminoglicano¹⁸ con múltiples acciones que interfieren en la patogénesis y la fisiopatología de la EVc, como sigue: restaura el glicocáliz endotelial,¹⁹ disminuye el fenotipo inflamatorio de las células endoteliales inducido por glucotoxicidad, envejecimiento y el suero de pacientes con EVc avanzada (etapa C5)²⁰⁻²³ y las protege de la apoptosis inducida por privación de oxígeno y glucosa,²⁴ disminuye diversos mediadores de inflamación (interleucinas, quimiocinas, depósito de complemento), disminuye stress oxidativo, ya que reduce la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) e incrementa la superóxido dismutasa (SOD) y disminuye la liberación leucocitaria de metaloproteinasas.²⁵⁻²⁷ Tiene propiedades antitrombóticas y profibrinolíticas y también hemorreológicas, ya que disminuye las concentraciones circulantes de fibrinógeno, la viscosidad sanguínea y los triglicéridos séricos.²⁸⁻³⁰ Como resultado de estas acciones, mejora las condiciones de las paredes venosas disminuyendo su distensibilidad (sometidas a un torniquete a 40 o 60 mmHg), reduce la presión venosa en posición ortostática y la filtración capilar.³¹⁻³³

En la práctica clínica la sulodexida se ha utilizado exitosamente en el tratamiento de la EVc, ya que mejora los síntomas y acelera la curación de las úlceras.^{2-9,34,35} Algunas observaciones clínicas sugieren que el edema y las alteraciones cutáneas que ocurren en la EVc también pueden mejorar con el tratamiento que incluye sulodexida,⁹ pero no se había valorado específicamente este aspecto previamente. Las acciones farmacodinámicas de la sulodexida, mencionadas arriba, sugirieron que debía ser efectiva en pacientes con etapas clínicas CEAP C3 y C4.

Los resultados de este estudio apoyan que el tratamiento con sulodexida, aunado a medidas de compresión y de higiene venosa, es capaz producir una mejoría sintomática significativa que se acompaña objetivamente de mejoría rápida del edema y de los signos de inflamación (rubor, calor) y más lentamente de la hiperpigmentación, del eczema y de la lipodermatoesclerosis. El edema y la vasodilatación, que se manifiesta como inflamación, responden a cambios hemodinámicos, mientras que el depósito de pigmento y las alteraciones estructurales de la piel y tejido celular subcutáneo que incluyen extravasación de eritrocitos, infiltración leucocitaria (inflamación) tisular, depósito de fibrina pericapilar y perivenular, incremento de proteínas y fibrosis en el tejido subcutáneo, son alteraciones de desarrollo y también de resolución mucho más lentas.^{1,36-38}

Recientemente se documentó la reducción de la extensión de la zona indurada de la lipodermatoesclerosis con la combinación de sulodexida, venotónicos y terapia compresiva.³⁹ Es probable que con un tratamiento más prolongado se resuelva una mayor proporción de las alteraciones cutáneas de la EVc.

En una revisión con modelo de Cochrane se observó que los venotónicos mejoran el edema y hay indicios que pueden mejorar algunos trastornos tróficos de la piel.⁴⁰ También se ha informado mejoría sintomática con estos productos.⁴¹

La terapia compresiva es la base del tratamiento de la EVc por sus efectos flebodinámicos favorables. En la microcirculación el efecto benéfico se observa con presiones < 30 mmHg, mientras que con presiones mayores no lo hay. A pesar de esto, se recomienda por consenso el uso de medias elásticas con presión de 22 a 29 mmHg en la etapa C3 y de 30-40 mmHg en las etapas C4 y mayores.⁴²

CONCLUSIONES

El tratamiento con sulodexida, aunado al uso de medias elásticas y medidas de higiene venosa, es útil para mejorar los síntomas y signos de los pacientes con EVc en etapas clínicas CEAP C3 y C4.

Limitaciones del estudio

Al no ser un estudio controlado no se puede separar el efecto de la sulodexida del de las medidas de higiene venosa y, por lo tanto, no se puede cuantificar la participación de cada uno de éstos en el resultado del tratamiento. Por otro lado, al menos 30% de los pacientes no siguió las medidas de higiene venosa, incluyendo el uso de medias de compresión; por lo que es posible que si un mayor número las hubiera seguido, la mejoría sería aún mayor.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Alberto C. Frati Munari es Director Médico de Alfa Wassermann, S.A. de C.V., participó en la organización de la encuesta y en la redacción del manuscrito, pero no en la captura de los datos, ni en su análisis descriptivo y estadístico, que fue realizado por una agencia externa. Los demás autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Nicolaidis AD. Chronic venous disease and leukocyte-endothelium interaction: from symptoms to ulceration. *Angiology* 2005; 56(Suppl. 1): S11-S19.
2. Andreozzi GM. Sulodexide treatment of chronic venous disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12: 73-81.

3. Andreozzi GM. Sulodexide, an old new drug with recent renewed interest. *Curr Vasc Pharmacol* 2013; 11: 352-3.
4. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, Palareti G, Mataska J, Holý M, et al. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *Circulation* 2015; 132: 1891-7.
5. Luzzi R, Belcaro G, Dugall M, Hu S, Arpaia G, Ledda A, et al. The efficacy of sulodexide in the prevention of post-thrombotic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014. Published on line.
6. Allegra C. Ruolo attuale dei glicosaminoglicani e prospettive in terapia. *Minerva Angiol* 1993; 18(Suppl. 3 al No. 1): 45-9.
7. Cospite M, Milio G, Ferrara F, Cospite V. Hemodynamic effects of sulodexide in post-thrombophlebitic syndromes. *Acta Ther* 1992; 18: 149-61.
8. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli A, Aloisi D, Palazzini E, Zamboni V. Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost* 2002; 87: 947-52.
9. Flota-Cervera LF, Paz-Janeiro JL, Guevara-Saldivar MI, Muñoz-Martínez TC, Nuricumbo-Vázquez A, et al. Sulodexida para la enfermedad venosa crónica. Experiencia clínica en México. *Rev Mex Angiol* 2014; 42: 28-37.
10. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2005; 111: 2398-409.
11. Frati-Munari AC. Medical significance of endothelial glycocalyx. *Arch Cardiol Mex* 2013; 83: 303-12.
12. Frati-Munari AC. Medical significance of endothelial glycocalyx. Part 2: Its role in vascular diseases and diabetic complications. *Arch Cardiol Mex* 2014; 84: 110-6.
13. Raffetto JD, Quiao X, Koledova VV, Khalil RA. Prolonged increases in vein wall tension increase metalloproteinases and decrease constriction in rat vena cava. Potential implications in varicose veins. *J Vasc Surg* 2008; 48: 447-56.
14. Raffetto JD, Mannello F. Pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol* 2014; 33: 212-21.
15. Tisato V, Zauli G, Voltan R, Giancesini S, di Iasio MG, Volpi I, et al. Endothelial cells obtained from patients affected by chronic venous disease exhibit a pro-inflammatory phenotype. *PLoS One* 2012; 7: e239543.
16. Munari ACF, Cervera LFF. Inflammation, metalloproteinases, chronic venous disease and sulodexide. *J Cardiovasc Dis Diagn* 2015; 3: 203-9.
17. Andreozzi GM. Insufficienza venosa crónica: dalla macro alla microcircolazione. *Basi razionali della terapia* 2004; (S1): 3-12.
18. Frati Munari AC. Glicosaminoglicanos en enfermedades vasculares. *Rev Mex Angiol* 2012; 40: 89-99.
19. Broekhuis LN, Lemkes BA, Mooij HL, Meuwese MC, Verberne H, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53: 2646-55.
20. Ciszewicz M, Polubinska A, Antoniewicz A, Suminska-Jasinska K, Breborowicz A. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevent glucose cytotoxicity. *Transl Res* 2009; 153: 118-23.
21. Suminska-Jasinska K, Polubinska A, Ciszewicz M, Mickstacki A, Antoniewicz A, et al. Sulodexide reduce senescence-related changes in human endothelial cells. *Med Sci Monit* 2011; 17: CR222-CR226.
22. Urbanek T, Krasinski Z, Suminska-Jasinska K, Baum E, Borej-Nowika G, Begier-Krasinska B, et al. Sulodexide reduces senescence of endothelial cells in conditions involving chronic venous disease. *Int Angiol* 2016; 35: 140-7.
23. Urbanek T, Zbigniew K, Begier-Krasinska B, Baum E, Breborowicz A. Sulodexide suppresses inflammation in

- patients with chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 2015; 34: 589-96.
24. Gabryel B, Jarzabek K, Machnik G, Adamczyk J, Belowski D, Obuchowicz E, Urbanek T. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase are involved in the protective effect of sulodexide on vascular endothelial cells exposed to oxygen-glucose deprivation. *Microvasc Res* 2015. Doi: 10.1016/j.mvr.2015.10.001
 25. 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.
 26. Mannello F, Ligi D, Canale M, Raffetto JD. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; 12: 173-85.
 27. 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.
 28. Haremborg J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide. *Med Res Rev* 1998; 18: 1-20.
 29. Ofosu FA. Pharmacological actions of sulodexide. *Seminars Tromb Hemost* 1998; 24: 127-38.
 30. Lauver DA, Lucchesi BR. Sulodexide: a renewed interest in this glycosaminoglycan. *Cardiovasc Drug Rev* 2006; 24: 214-26.
 31. Cospite M, Milio G, Ferrara F, Cospite V. Hemodynamic effects of sulodexide in post-thrombophlebitic syndromes. *Acta Ther* 1992; 18: 149-61.
 32. Cospite M, Ferrara F, Cospite V, Palazzini E. Sulodexide and the microcirculatory component in microphlebopathies. *Curr Med Res Opin* 1992; 13: 56-60.
 33. Allegra C. Ruolo attuale dei glicosaminoglicani e prospettive in terapia. *Minerva Angiol* 1993; 18: 45-9.
 34. Kucharzewski M, Franek A, Koziol H. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Phlebologie* 2003; 32: 115-20.
 35. Flota Cervera LF, Nuricumbo Vazquez A, Santana Vega D, Guevara Saldivar MI, Carrizales Vazquez MG, Cardoso Villaseñor A, et al. Sulodexida para las úlceras venosas de las piernas: experiencia en México. *Rev Mex Angiol* 2015; 43: 131-7.
 36. Burnand KG, Whimster I, Naidoo A, Browse NL. Pericapillary fibrin in the ulcer-bearing skin of the leg: the cause of lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Br Med J* 1982; 285: 1071-2.
 37. Miteva M, Romanelli P, Kirsner RS. Lipodermatosclerosis. *Dermatol Ther* 2010; 23: 375-88.
 38. Herrick SE, Treharne LJ, De Giorgio-Miller AM. Dermal changes in the lower leg skin of patients with venous hypertension. *Int J Low Extrem Wounds* 2000; 1: 80-6.
 39. Gonzalez Ochoa A. Sulodexide and phlebotonics in the treatment of venous ulcer. *Int Angiol* 2016; In press.
 40. Martínez MJ, Bonfill X, Moreno MR, Vargas E, Capella D. Flebotónicos para la insuficiencia venosa (Revisión Cochrane traducida). *Cochrane Library Plus* 2008; (3). Oxford Update Software Ltd. Disponible en: <http://update-software.com> (Consultado 16/06/2016).
 41. Nicolaides AN, Allegra C, Bergan J, Bradbury A, Cairois M, Carpentier F, et al. Management of chronic venous disorders of lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2008; 27: 1-59.
 42. Marinell Io-Roura J, Alos J, Escudero JR, Ferrer C, Giménez A, Gonon P, et al. Guías de calidad asistencial en la terapéutica de compresión en la patología venosa y linfática. Recomendaciones basadas en evidencia clínica. *Angiología* 2003; 55: 123-80.

Correspondencia:

Dr. Alberto C. Frati-Munari
Hospital Médica Sur
Puente de Piedra, Núm. 150-1-929
Col. Toriello Guerra
C.P. 14050, Ciudad de México
Correo electrónico: afratim@hotmail.com,
AFrati@alfawassermann.com