

# Actualizaciones en la Enfermedad Venosa Crónica

# Eficacia de la Fracción Flavonoide Purificada Micronizada en el Tratamiento de la Enfermedad Venosa Crónica

## Introducción

La congestión venosa, atribuible a defectos adquiridos o congénitos de la pared venosa, como defectos o insuficiencia funcional de las válvulas venosas, estrechamiento de la luz y oclusión, entre otros, es la principal característica de la insuficiencia venosa crónica o enfermedad venosa crónica (EVC) avanzada. Las venas varicosas, el síndrome postrombótico, la insuficiencia venosa primaria y los síndromes compresivos son las principales manifestaciones clínicas de la EVC.<sup>1</sup>

La prevalencia estimada de EVC es alta y mayor en las mujeres que en los hombres<sup>1</sup>. Entre las manifestaciones clínicas se encuentran dolor, pesadez, hinchazón, cansancio muscular, prurito, calambres y sensación de quemazón, entre otros, así como telangiectasias, venas varicosas o edema, y modificaciones cutáneas como pigmentación, lipodermatosis, eccema y ulceración<sup>2</sup>. Las técnicas de compresión, el tratamiento conservador y la cirugía representan los abordajes terapéuticos posibles.<sup>1</sup>

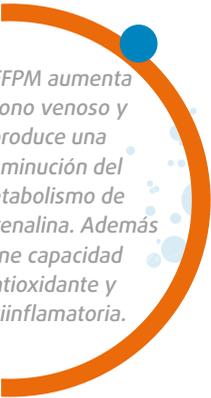
## Tratamiento conservador de la enfermedad venosa crónica. Ventajas y eficacia de la fracción flavonoide purificada micronizada (FFPM)<sup>2</sup>

Los fármacos venoactivos (FV) comprenden un grupo heterogéneo de sustancias (la mayoría de origen vegetal y el resto, sintéticos). Algunos se comercializan en forma combinada, por ejemplo, *Ruscus aculeatus*, hesperidina y ácido ascórbico, mientras que la fracción flavonoide purificada micronizada (FFPM) comprende una mezcla micronizada de diosmina (90%) y flavonoides (10%) expresada como hesperidina, diosmetina, linarina e isorhoifolina, mientras que los extractos de *Ginkgo biloba* se encuentran combinados con heptaminol y troxerutina. Se incluyen otros dos fármacos que no son venoactivos, como la pentoxifilina y la sulodexida, debido a sus efectos beneficiosos para la curación de úlceras venosas de las piernas.

Los FV pueden actuar tanto a nivel de la macrocirculación como de la microcirculación, con modificaciones en la pared y las válvulas de las venas que son las responsables del desarrollo de hipertensión venosa (HV). Asimismo, más recientemente las investigaciones se han enfocado sobre la acción de los FV sobre la inflamación crónica, que puede afectar venas pequeñas y grandes, así como válvulas. Muchos tipos de FV han demostrado aumentar el tono venoso, incluidos la FFPM, la rutina y los rutósidos, la escina, el extracto de *Ruscus* y el dobesilato de calcio. La mayoría actúan mediante la modulación de la señalización noradrenérgica, la reducción del metabolismo de noradrenalina en el caso de la FFPM y los hidroxietilrutósidos, o mediante agonismo de los receptores venosos  $\alpha_1$  adrenérgicos, en el caso de los extractos de *Ruscus*.

La FFPM tiene potentes propiedades antioxidantes, incluidos la prevención de procesos prooxidantes con la eliminación de radicales libres y el refuerzo de la capacidad celular antioxidante. En numerosos experimentos se ha demostrado en qué medida los procesos inflamatorios pueden tener un papel central en varios de los efectos deletéreos de la HV, y también mostraron que algunos FV, como la FFPM, tiene el potencial de prevenir la aparición y la progresión de la EVC y sus diferentes manifestaciones.

Los FV tienen acciones sobre la permeabilidad capilar. El aumento de la permeabilidad y el edema resultante, derivan no solo del incremento de la presión a nivel microvascular, sino también de mecanismos inflamatorios. Por ello, dadas sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, la mayoría de los FV han demostrado reducir la permeabilidad capilar, incluida la FFPM. Con respecto a la acción de los FV sobre el drenaje linfático, un estudio reciente sugirió que la acumulación anormal de moléculas lipídicas, la elevación de la presión tisular y la inflamación crónica en venas varicosas pueden combinarse para producir disfunción linfática y reducción del número de vasos linfáticos. La FFPM ha demostrado mejorar el drenaje linfático. Por otro lado, en la EVC los cambios



La FFPM aumenta el tono venoso y produce una disminución del metabolismo de noradrenalina. Además tiene capacidad antioxidante y antiinflamatoria.

hemorreológicos son frecuentes, e incluyen el incremento de la viscosidad sanguínea y la agregación eritrocitaria. Varios FV actúan a este nivel como la FFPM.

Con respecto a las revisiones Cochrane, se demostraron beneficios significativos para todos los FV para todos los síntomas y signos, excepto el prurito y la ulceración venosa. Los análisis de subgrupos para la FFPM demostraron beneficios significativos del tratamiento para el edema y para una variedad de síntomas. La incidencia de efectos adversos de esta sustancia no fue diferente en comparación con el placebo.

En la Declaración de Consenso Internacional de 2005, se clasificó a los fármacos de acuerdo con el nivel de evidencia: Grado A (estudios clínicos aleatorizados con muestras grandes, metanálisis con resultados homogéneos), Grado B (estudios aleatorizados pequeños), Grado C (estudios mal diseñados o no aleatorizados). Sobre esta base, la FFPM fue clasificada como Grado A.

En las guías de 2018 también se evaluaron la eficacia y seguridad de los FV. Varios estudios sugirieron que la FFPM es eficaz para el dolor, los calambres, la pesadez, la sensación de hinchazón y los cambios tróficos, y para las úlceras venosas en las piernas. La conclusión respecto de la seguridad general para todos los FV fue, en general, buena, con la excepción de la hepatotoxicidad de la cumarina y la benzaronina. La FFPM puede prescribirse como tratamiento de primera línea para los síntomas relacionados con la EVC y el edema en pacientes en cualquier estadio de la enfermedad. En estadios más avanzados, puede emplearse en combinación con cirugía, escleroterapia, ablación térmica o terapia de compresión, y pueden acentuar los efectos de la compresión.<sup>2,3</sup>

En conclusión, la FFPM puede utilizarse para aliviar los síntomas relacionados con la EVC y el edema en pacientes en cualquier estadio de la enfermedad. En estadios tempranos, tiene un papel central dado que la compresión puede ser la única alternativa terapéutica para estos pacientes. Además, dada la baja adhesión a la terapia de compresión en países de climas cálidos, los FV pueden ser la única alternativa disponible. En estadios más avanzados, la FFPM pueden utilizarse en combinación con tratamientos intervencionistas, como escleroterapia y cirugía.

## La importancia de la micronización. Diferencias en la eficacia entre el producto original y los genéricos de marca<sup>1</sup>

Los bioflavonoides se asocian con múltiples acciones farmacológicas y representan uno de los métodos conservadores de terapia para la EVC; por ejemplo, la fracción flavonoide de diosmina y hesperidina ejerce fuertes efectos flebotónicos y antiinflamatorios, entre otras acciones. Sin embargo, la diosmina es poco soluble en agua, motivo por el cual esta fracción se absorbe poco en el tracto gastrointestinal. En consecuencia, y con la finalidad de aumentar la biodisponibilidad y la eficiencia de la diosmina, este factor es ampliamente micronizado mediante flujo de aire a velocidad supersónica, con lo cual se generan colisiones repetitivas entre las partículas; el resultado final es la formación de partículas de menos de 2 µm en promedio.<sup>1</sup>

La eficacia de la fracción flavonoide purificada micronizada (FFPM), con 90% de diosmina y 10% de hesperidina, se demostró en estudios clínicos y preclínicos. Por ejemplo, en un ensayo, la administración de 500 mg de la FFPM dos veces por día durante dos meses mejoró los síntomas clínicos y redujo los índices de reflujo venoso, en comparación con la administración de 300 mg de diosmina no modificada, administrada tres veces por día. Por ende, la micronización es fundamental para lograr la absorción de los principios activos. El objetivo del estudio de Zupanets y col. fue comparar el grado de micronización de la fracción bioflavonoide (90% de diosmina y 10% de hesperidina) del producto original Detralex/Daflon® (FFPM) con el de otros fármacos de diversas industrias farmacéuticas de Ucrania.<sup>1</sup>

El tamaño de los gránulos de la FFPM en los fármacos en estudio fue de 1 a 50 µm, mientras que en el producto Detralex/Daflon®, la mayoría de los gránulos tuvo entre 1 y 5 µm (93% del total de los gránulos), en tanto que en los preparados D y N el tamaño de los gránulos estuvo mayormente entre 5 y 10 µm (43% y 69%, respectivamente). El análisis de la matriz de Detralex/Daflon® mostró que esta estuvo formada por la FFPM, con un tamaño predominante inferior a los 5 µm; en cambio, el diámetro de la mayoría de los gránulos del sustrato de los micropreparados fue de 2 µm. El porcentaje de gránulos de 1 a 5 µm en el preparado de referencia y en los productos D y N fue del 92.8%, 12.9% y 10%, respectivamente. En el mismo orden, el porcentaje de gránulos de 5 a

La FFPM se clasifica con nivel de evidencia 1A para el tratamiento del dolor, la pesadez, la sensación de inflamación, el malestar funcional y para la mejoría de la calidad de vida y de la curación de las úlceras venosas en los miembros inferiores.

La micronización incrementa el índice de disolución de la diosmina y mejora su metabolismo, con lo cual mejora la actividad farmacológica.

## Acción pleiotrópica de la FFPM

Inhibe la adhesión de los leucocitos sobre el endotelio de la pared y en las válvulas venosas.

1

Protege la pared venosa y las válvulas

2

Aumenta el tono venoso

Modula la señal noradrenérgica mediante la disminución del metabolismo de NA.

Disminución de la permeabilidad capilar) por el edema y antiinflamatorio especial

3

Co...  
pern...  
(...

## Puntos esenciales

- La acción pleiotrópica de la FFPM, aumenta el tono venoso y el drenaje linfático, disminuye los radicales libres, reduce la inflamación, evita la activación y adhesión de leucocitos al endotelio, y disminuye la fuga capilar.<sup>2</sup>
- La FFPM tiene el número más alto de nivel de evidencia A/B en cuanto a mejoría de síntomas, de signos y de calidad de vida.<sup>2</sup>
- La FFPM tiene el nivel más alto de evidencia para la curación de las úlceras venosas como terapia adyuvante (Grado A).<sup>2</sup>
- La FFPM tiene la recomendación más fuerte para el alivio de síntomas y signos en todas las etapas (C0-C6) y mejoría de la calidad de vida.<sup>2</sup>
- Los resultados de la investigación realizada por Zupanets y col., indican que la extrapolación de datos sobre eficacia y seguridad obtenida durante el estudio preclínico y clínico de la molécula original Detralex/Daflon® (FFPM) sobre medicamentos D y N es inadmisibles.<sup>1</sup>
- La escleroterapia asociada a la FFPM produce una mayor reducción de todos los síntomas venosos así como una importante mejoría en la calidad de vida en comparación con la escleroterapia sola.<sup>3</sup>
- La FFPM en combinación con rivaroxaban por vía oral puede aumentar la velocidad de recanalización y disminuir la incidencia del síndrome posttrombótico en pacientes con EVC proximal.<sup>3</sup>

n de la hiperper-  
d (reduce la fuga  
la acción antioxi-  
tiinflamatoria (en  
a reducción del  
VEGF).



Controla la permeabilidad capilar (edema)



**4**  
Previene el reflujo venoso y la aparición de úlceras

Mediante la disminución de la inflamación y de los radicales libres evita el remodelado de la piel que favorece la aparición de las úlceras.



**5**  
Mejora el drenaje linfático

Aumenta el drenaje linfático y aumenta la frecuencia y la intensidad de las contracciones linfáticas.



**6**  
Alteraciones hemorreológicas

Disminuye la viscosidad sanguínea y la agregación eritrocitaria. Mejora la oxigenación de los tejidos.



**7**  
Disminución de los radicales libres

Disminuye la producción de mediadores de la inflamación. Tiene efectos antioxidantes.

### Nivel de recomendación de los diferentes fármacos venoactivos según las Guías Internacionales para el Tratamiento de la EVC (2018).

Adaptada de Nicolaides et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. Int Angiol37(3):181-254, 2018.

Signos Síntomas	FFPM*	Ruscus	Rutósidos Oxerutina	Dobesilato de calcio
Dolor	Fuerte 1A	Fuerte	Moderada	Recomendación débil por la posibilidad de producir agranulocitosis
Pesadez	Fuerte 1A	Fuerte	Moderada	
Sensación de hinchazón	Fuerte 1A	Fuerte	--	
Malestar funcional	Fuerte 1A	--	--	
Cambios en la piel	Fuerte 1A	--	--	
Calidad de vida	Fuerte 1A	--	--	
Eritema del miembro inferior	1B	--	--	
Circunferencia del tobillo	1B	Fuerte	Débil	
Calambres	1B	Débil	Moderada	
Parestesia	Moderada a débil	Fuerte	--	
Quemazón	Moderada a débil	--	--	
Fatiga de miembro inferior	--	Fuerte	--	
Prurito	--	Débil	--	

\* Recomendación grado A de la FFPM como tratamiento adyuvante para las úlceras venosas activas:<sup>2,3</sup>

10 µm fue del 7.2%, 42.5% y 68.5%, en tanto que el porcentaje de partículas de más de 50 µm fue del 0%, 1.2% y 3.3%, en igual orden.

Los resultados del estudio ponen de manifiesto importantes diferencias en el tamaño de las partículas de la matriz de los preparados D y N de la industria farmacéutica ucraniana, respecto del Detralex/Daflon® de Laboratorios Servier, Francia. Los hallazgos revelan diferencias en la calidad del proceso de micronización entre los distintos productos, un fenómeno de máxima relevancia farmacológica, ya que el área de superficie de los gránulos o la fracción de la matriz, luego de la disolución, son determinantes importantes de la solubilidad y la absorción digestiva del producto y, en definitiva, de la concentración plasmática máxima.

En conclusión, el mayor grado de micronización de la FFPM correspondió al preparado Detralex/Daflon®, en el cual la mayoría de las partículas fue de 2 µm, un factor decisivo en términos de su eficacia para el tratamiento de la enfermedad venosa y hemorroidal. Los preparados D y N no pueden considerarse equivalentes en eficacia al producto original Detralex/Daflon®.

## La fracción flavonoide purificada micronizada (FFPM) reduce los efectos secundarios de la escleroterapia<sup>3</sup>

La presencia de telangiectasias y venas reticulares puede tener un efecto importante sobre la calidad de vida, desde el punto de vista cosmético y por el impacto que los síntomas pueden ocasionar sobre la capacidad de realizar las tareas cotidianas.

La escleroterapia por compresión es la principal técnica para la remoción de las venas intradérmicas, sin embargo se asocia a efectos indeseables como equimosis y aparición de hiperpigmentación y neovascularización. En diversos estudios, el empleo de una fracción flavonoide purificada micronizada (FFPM) demostró reducir la incidencia de complicaciones asociadas con la terapia esclerosante.<sup>3</sup>

El estudio observacional y multicéntrico de Bogachev y col. evaluó la eficacia y factibilidad de la terapéutica con la FFPM, compuesta por 90% de diosmina (450 mg) y 10% de otros flavonoides (50 mg), en la práctica médica habitual en 905 pacientes (de un total de n = 1150) con una media de edad de 40.7 años ± 10.7 años, que tenían programado un procedimiento fleboesclerosante por presentar dilatación de las venas intradérmicas (grado C1s según la clasificación *Clinical-Etiological-Anatomical-Pathophysiological* [CEAP]). Con telangiectasias (57.9%) y venas reticulares (42.1%). Se inició tratamiento 2 semanas previas a la escleroterapia, con 1000 mg diarios de la FFPM según las características de cada participante. El tratamiento continuó durante 6 semanas.

A través de la escala visual analógica (EVA) y el *Chronic Venous Insufficiency quality of life Questionnaire* (CIVIQ-14) se valoraron la gravedad de los síntomas, la calidad de vida y los resultados terapéuticos. Los análisis estadísticos incluyeron la prueba de la *t* de Student para la comparación de parámetros previos a la escleroterapia y posteriores a esta, y para la comparación de los pacientes tratados o no con la FFPM; se estableció como significativo un valor de  $p = 0.05$ .

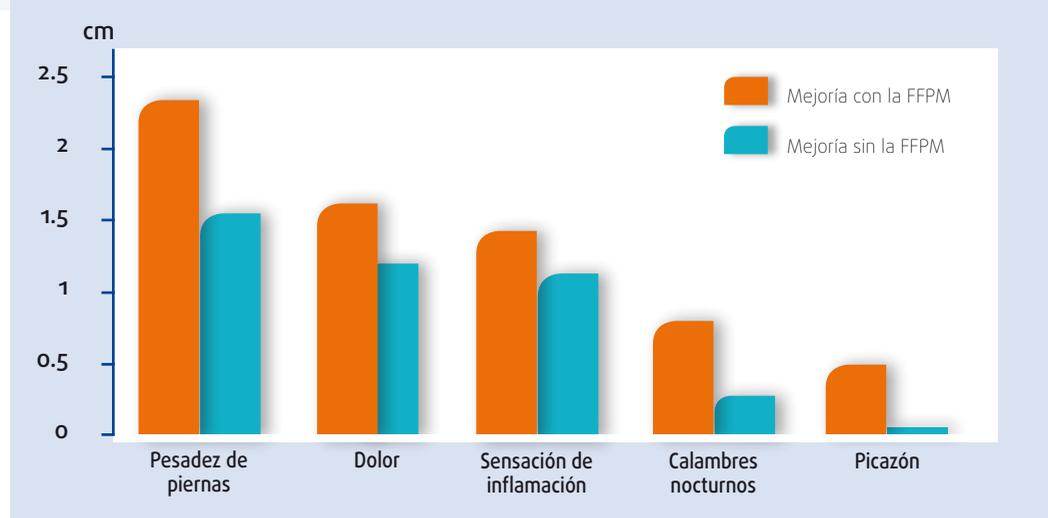
En la visita de seguimiento se observó que, si bien la escleroterapia se vinculó con una reducción significativa en la intensidad de los síntomas según la media de los puntajes de la EVA para pesadez, calambres nocturnos, dolor, picazón y sensación de inflamación, la mejoría resultó más notable entre quienes recibieron la terapéutica combinada. Según la escala EVA, el dolor disminuyó de  $1.90 \pm 2.30$  a  $0.30 \pm 0.62$  en pacientes que recibieron la FFPM, frente a  $1.72 \pm 1.93$  a  $0.52 \pm 0.99$  con el tratamiento esclerosante solo, mientras que la media del puntaje de pesadez en las piernas descendió de  $2.80 \pm 2.43$  a  $0.47 \pm 1.07$  frente a  $2.38 \pm 2.23$  a  $0.76 \pm 0.85$  con la escleroterapia como único tratamiento. Se hallaron también mejorías en los calambres nocturnos y en la sensación de inflamación ( $p < 0.001$  para ambos).

La reducción en la gravedad de las molestias se correlacionó firmemente con los indicadores de calidad de vida evaluados mediante el CIVIQ-14 y fue superior con el empleo de la FFPM, al comprobarse una mejoría más pronunciada en el puntaje de este cuestionario relacionado con el dolor, el cual se redujo desde una media inicial de 18.8 a 4.2 luego del procedimiento entre los participantes que recibieron tratamiento combinado, a diferencia de un descenso de 18.2 a 7.4 en quienes fueron tratados únicamente con escleroterapia. El puntaje total de este cuestionario descendió más de cuatro veces con el empleo de la FFPM, desde  $13.4 \pm 12.5$  al inicio hasta  $3.0 \pm 4.6$

El mayor grado de micronización de la FFPM correspondió al preparado Detralex/ Daflon®, en el cual la mayoría de las partículas fue de 2 µm, un factor decisivo en términos de su eficacia para el tratamiento de la enfermedad venosa y hemorroidal.

La mejoría en la pesadez, calambres nocturnos, dolor, picazón y sensación de inflamación, resultó más notable entre quienes recibieron la terapéutica combinada que la escleroterapia sola.

Cambios en la Escala EVA antes y después de la escleroterapia



EVA, escala visual analógica; FFPM, fracción flavonoide purificada micronizada.

al final del tratamiento, en comparación con  $12.2 \pm 12.0$  a  $5.3 \pm 6.8$  con la escleroterapia sola en los mismos intervalos evaluados, diferencia que resultó estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

Asimismo, una menor proporción de pacientes presentó hiperpigmentación inducida por la escleroterapia cuando recibieron la FFPM (33.9%) frente al tratamiento esclerosante solo (41.2%,  $t_{tp} = 0.034$ ), sin informarse efectos adversos relacionados con su uso.

La combinación de escleroterapia con la FFPM aportó mayor reducción en todas las molestias relacionadas con la enfermedad venosa, junto con una mejoría superior sobre la calidad de vida, en comparación con la escleroterapia como único tratamiento. El inicio del tratamiento con la FFPM 2 semanas antes del procedimiento esclerosante, y continuado por 6 semanas, fue bien aceptado por los pacientes, se asoció con mejorías más importantes en los síntomas venosos y en indicadores de la calidad de vida, junto con menor incidencia de efectos secundarios típicos del tratamiento basado solamente en la escleroterapia, por lo que estos fármacos pueden considerarse como un agregado de rutina al tratamiento en pacientes que van a efectuarse un procedimiento fleboesclerosante.

El empleo adyuvante de tratamiento flebotrópico durante la terapia fleboesclerosante apunta a los efectos adversos vinculados con la inflamación venosa específica, al inhibir las interacciones entre los leucocitos y la pared endotelial.

### Referencias bibliográficas

1. Zupanets I, Shebeko S, Zimin S. Comparative study of the original technology of micronization of the purified flavonoid fraction of "detralex®" and the technology of micronization of drugs D and N of the Ukrainian manufacturers. Asian J Pharm Clin Res, Vol 11, Issue 10, 2018.
2. Nicolaidis A, Kakkos S, Baekgaard N y cols. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. Int Angiol. 2018 Jun;37(3):181-254.
3. Bogachev VY, Boldin BV, Turkin PY. Administration of Micronized Purified Flavonoid Fraction During Sclerotherapy of Reticular Veins and Telangiectasias: Results of the National, Multicenter, Observational Program VEIN ACT PROLONGED-C1. Adv Ther. 2018 Jul;35(7):1001-1008.