

VII JORNADA D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN CIRURGIA VASCULAR: CAMES INFLADES

20
febrer
2015

FÀRMACS FLEBOTÒNICS

ÀLEX GARRIDO

Angiologia i Cirurgia Vascular

Hospital Plató

FARMACOS FLEBOTONICOS

- Grupo heterogéneo de fármacos procedentes de plantas o sintéticos
- Utilizados para tratar la IVC
- Indicaciones:
 - Alivio síntomas: pesadez, dolor, parestesias...
 - Disminución del edema
 - Acelerar la cicatrización en la úlcera venosa

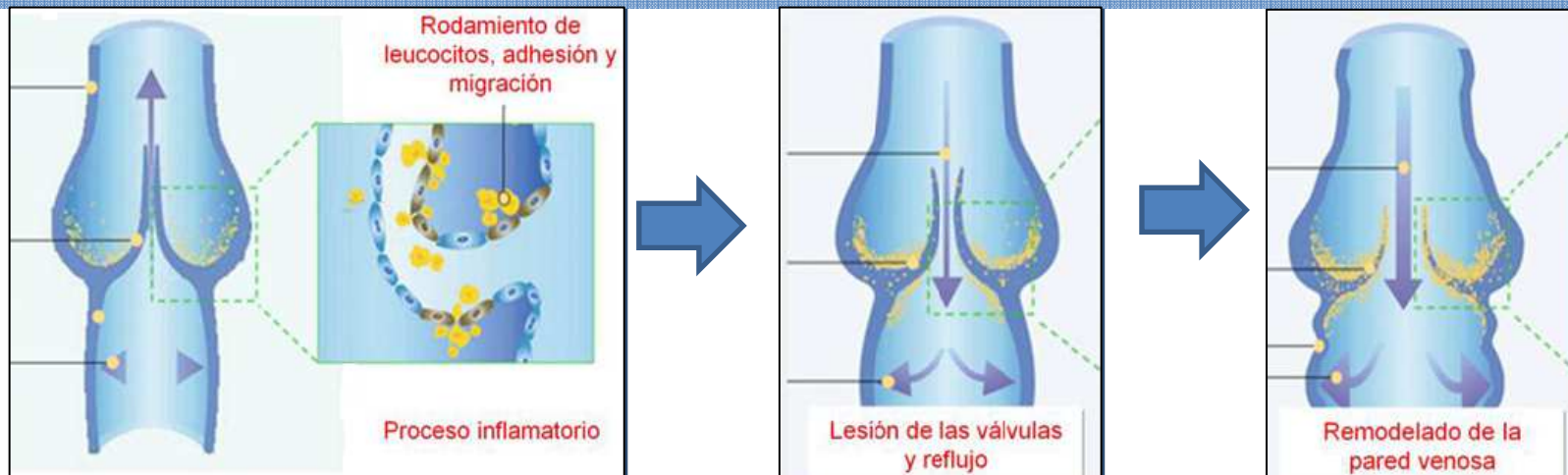
FARMACOS FLEBOTONICOS

- Se conocen como Fs venoactivos
 - Macrocirculación: mejorar el tono venoso
 - Microcirculación: disminuir la permeabilidad capilar aumentada

FISIOPATOLOGIA EDEMA IVC

HTV: Aumento presión hidrost, adhesión leucocitos al endotelio e inicio de un proceso inflamatorio: alteración de la permeabilidad capilar produciendo salida de macromoléculas, globulos rojos al intersticio de la dermis----- edema intersticial.

Tto F: orientado a inhibir esta inflamación



CLASIFICACIÓN VENOTONICOS

- Alfa-Benzopironas:
 - Cumarina
 - Esculetina
- Gamma-Benzopironas (Flavonoides):
 - Diosmia _____ **DAFLON**
 - Rutina y derivados _____ **VENORUTON**
 - Hesperidina
 - Hidrosmina _____ **VENOSMIL**
- Sapósidos (saponinas):
 - Extracto de ruscus _____ **FABROVEN**
 - Castaño de indias o escina _____ **FLEBOSTASIN**
- Otros extractos de plantas:
 - Ginkgo Biloba
 - Centella Asiática
- Sintéticos:
 - Dobesilato de calcio (hidroquinona) _____ **DOXIUM**
 - Aminaftona

CLASIFICACIÓN VENOTONICOS

- Alfa-Benzopironas:
 - Cumarina
 - Esculetina
- Gamma-Benzopironas (Flavonoides):
 - **Diosmia** _____ **DAFLON**
 - **Rutina y derivados** _____ **VENORUTON**
 - Hesperidina
 - Hidrosmina _____ **VENOSMIL**
- Sapósidos (saponinas):
 - Extracto de ruscus _____ **FABROVEN**
 - Castaño de indias o escina _____ **FLEBOSTASIN**
- Otros extractos de plantas:
 - Ginkgo Biloba
 - Centella Asiática
- Sintéticos:
 - Dobesilato de calcio (hidroquinona) _____ **DOXIUM**
 - Aminaftona

ALFA BENZOPIRONAS

- **Cumarina:**
indicada en el tto linfedema
Actúa como proteólisis facilitando la absorción de las macroproteínas
- **Esculetina-dicumarol: ACOs**

Efectos^{2º}: hepatitis, descoagulación.

Alfa-Benzopironas: <ul style="list-style-type: none">- Cumarina- Esculetina
Gamma-Benzopironas: <ul style="list-style-type: none">- Diosmia- Rutina y derivados- Hesperidina- Hidrosmina
Sapósidos (saponinas): <ul style="list-style-type: none">- Extracto de ruscus- Castaño de indias
Otros extractos de plantas: <ul style="list-style-type: none">- Ginkgo Biloba- Centella Asiática
Sintéticos: <ul style="list-style-type: none">- Dobesilato de calcio- Aminaftona

GAMMA BENZOPIRONAS (FLAVONOIDES)

- Compuestos fenólicos 15 carbonos que se distribuyen en el reino vegetal en >2000 especies (frutas, verduras, semillas, te verde, te negro, cerveza, vino...)
- Propiedades:
 - Antioxidantes
 - Efecto cardioprotector: efecto protección oxidación lipoproteínas (prev placa aterosclerosis)

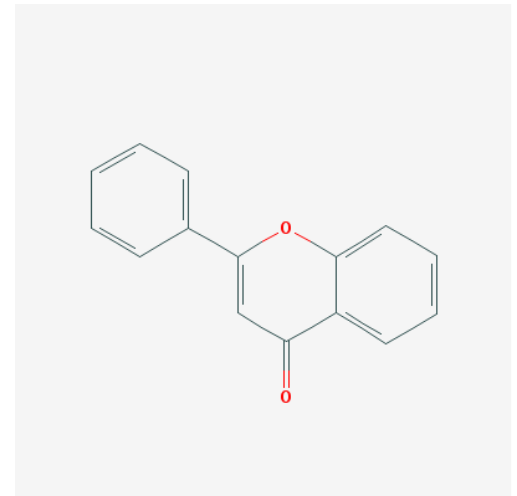
Alfa-Benzopironas:
- Cumarina
- Esculetina

Gamma-Benzopironas:
- Diosmina
- Rutina y derivados
- Hesperidina
- Hidrosmia

Sapósidos (saponinas):
- Extracto de ruscus
- Castaño de indias

Otros extractos de plantas:
- Ginkgo Biloba
- Centella Asiática

Sintéticos:
- Dobesilato de calcio
- Aminaftona

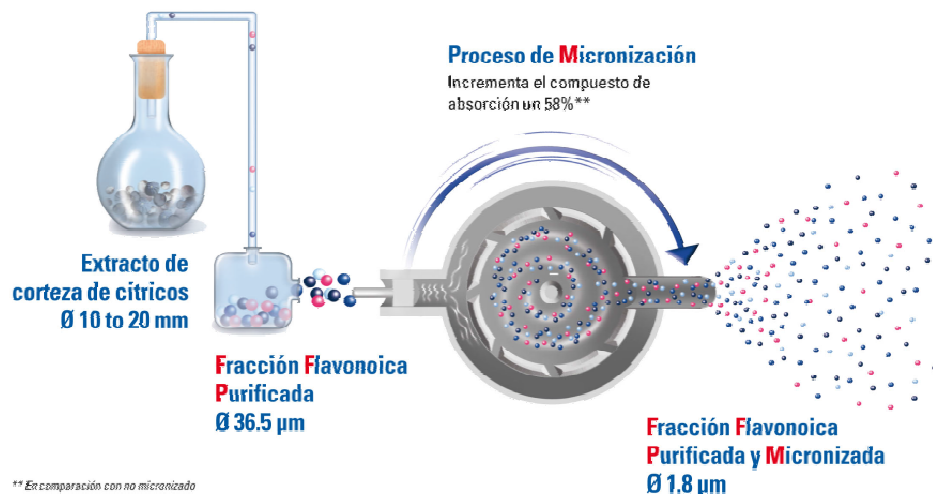


FLAVONOIDEOS:

1- DIOSMINA

- Obtenida cítricos
- **Derivado Diosmina:**
Fracción Flavonoide Purificada Micronizada:
preparación semisintética de diosmina conocida como FFPM (Daflon)--- absorción
- + Hesperidina: sinergia. inhibición del tromboxano A2.

Alfa-Benzopironas:
- Cumarina
- Esculetina
Gamma-Benzopironas:
- Diosmia
- Rutina y derivados
- Hesperidina
- Hidrosmina
Sapósidos (saponinas):
- Extracto de ruscus
- Castaño de indias
Otros extractos de plantas:
- Ginkgo Biloba
- Centella Asiática
Sintéticos:
- Dobesilato de calcio
- Aminaftona



** En comparación con no micronizado

FLAVONOIDEOS:

1- DIOSMINA

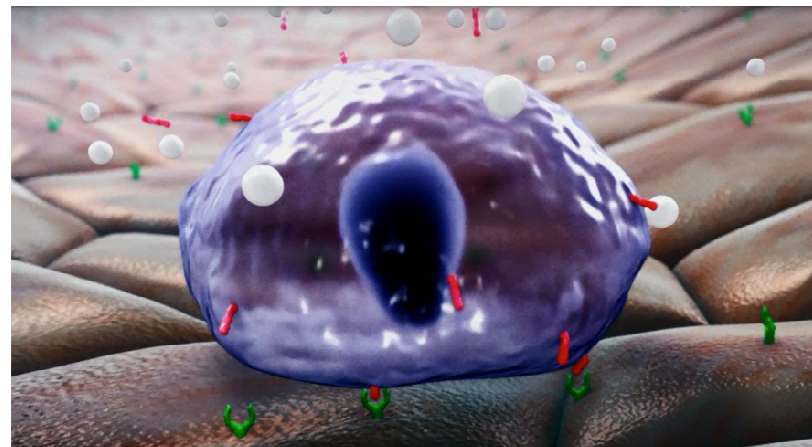
Mecanismo de acción:

1. Aumenta tono venoso: inhibe la degradación de la NA mediada por la catecol-O-metiltransferasa

2. Disminución permeabilidad capilar: Reduce la activación y adhesión leucocitaria mejorando la resistencia capilar.

Disminuye la interacción leucocito/endotelio en la macro y microcirculación

- Alfa-Benzopironas:
 - Cumarina
 - Esculetina
- Gamma-Benzopironas:
 - Diosmia
 - Rutina y derivados
 - Hesperidina
 - Hidrosmia
- Sapósidos (saponinas):
 - Extracto de ruscus
 - Castaño de indias
- Otros extractos de plantas:
 - Ginkgo Biloba
 - Centella Asiática
- Sintéticos:
 - Dobesilato de calcio
 - Aminaftona



FLAVONOIDEOS:

1- DIOSMINA

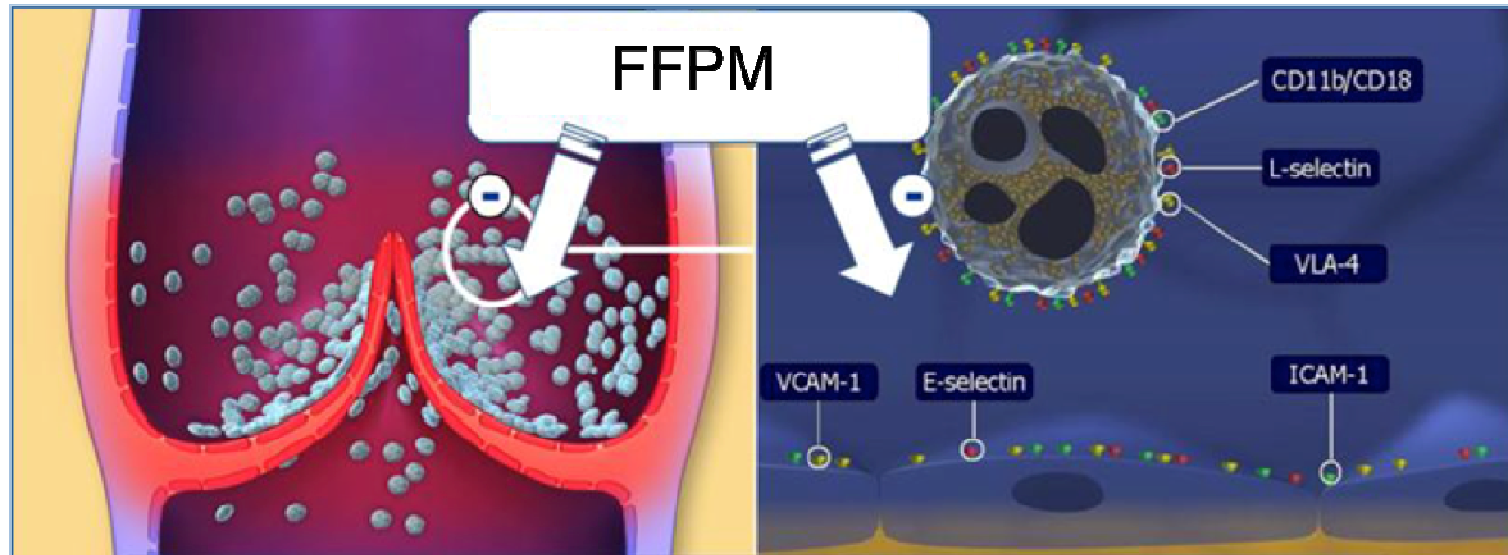
Mecanismo de acción:

3. Acción en válvulas y pared venosa:

Reduce la expresión de las moléculas de adhesión (ANTIINFLAMATORIO)

Disminuyendo paso de macromoléculas al intersticio

- Alfa-Benzopironas:
 - Cumarina
 - Esculetina
- Gamma-Benzopironas:
 - Diosmia
 - Rutina y derivados
 - Hesperidina
 - Hidrosmina
- Sapósidos (saponinas):
 - Extracto de ruscus
 - Castaño de indias
- Otros extractos de plantas:
 - Ginkgo Biloba
 - Centella Asiática
- Sintéticos:
 - Dobesilato de calcio
 - Aminaftona



FLAVONOIDEOS:

1- DIOSMINA

Efectos antiinflamatorios:

- Dolor, Calambres, Pesadez, Hinchazon
- Edema

Alfa-Benzopironas:
- Cumarina
- Esculetina
Gamma-Benzopironas:
- Diosmia
- Rutina y derivados
- Hesperidina
- Hidrosmia
Sapósidos (saponinas):
- Extracto de ruscus
- Castaño de indias
Otros extractos de plantas:
- Ginkgo Biloba
- Centella Asiática
Sintéticos:
- Dobesilato de calcio
- Aminaftona



FLAVONOIDEOS:

1- DIOSMINA

Mecanismo de acción:

4. Favorece drenaje linfático: linfedema

5. Actividad hemorreológica: disminución de la viscosidad eritrocitaria y plaquetaria (disminución agregación)

Alfa-Benzopironas:

- Cumarina
- Esculetina

Gamma-Benzopironas:

- Diosmia
- Rutina y derivados
- Hesperidina
- Hidrosmina

Sapósidos (saponinas):

- Extracto de ruscus
- Castaño de indias

Otros extractos de plantas:

- Ginkgo Biloba
- Centella Asiática

Sintéticos:

- Dobesilato de calcio
- Aminaftona

FLAVONOIDEOS:

2- RUTINA

- Las **OXERUTINAS** son una mezcla de derivados de la rutina, compuesta principalmente por mono, di, tri y tetra-hidroxietil-rutósidos.

Alfa-Benzopironas:
- Cumarina
- Esculetina

Gamma-Benzopironas:
- Diosmia
- Rutina y derivados
- Hesperidina
- Hidrosmia

Sapósidos (saponinas):
- Extracto de ruscus
- Castaño de indias

Otros extractos de plantas:
- Ginkgo Biloba
- Centella Asiática

Sintéticos:
- Dobesilato de calcio
- Aminaftona

La más import : TROXERUTINA



- Se ha encontrado este compuesto en los pecíolos de las especies de los géneros *Rheum* y *Asparagus*, y también en algunas frutas, en especial cítricos

FLAVONOIDEOS:

2- RUTINA

- **Aumento tono venoso:**
por bloqueo de la inactivación de la NA
- Disminución índice de agregación plaquetar (viscosidad, antitrombogénico)
- Actividad antiinflamatoria
- **Disminución permeabilidad capilar:** reducción de la velocidad de filtración capilar
- Aumento de la presión transcutánea de oxígeno por dismición radicales libres.

Alfa-Benzopironas: <ul style="list-style-type: none">- Cumarina- Esculetina
Gamma-Benzopironas: <ul style="list-style-type: none">- Diosmia- Rutina y derivados- Hesperidina- Hidrosmia
Sapósidos (saponinas): <ul style="list-style-type: none">- Extracto de ruscus- Castaño de indias
Otros extractos de plantas: <ul style="list-style-type: none">- Ginkgo Biloba- Centella Asiática
Sintéticos: <ul style="list-style-type: none">- Dobesilato de calcio- Aminaftona

Actúan clínicamente sobre la infiltración edematosa, el dolor, los trastornos tróficos.

FLAVONOIDEOS:

3- HIDROSMINA (venosmil)

- Derivado hidrosoluble de la Diosmina
- Efecto antioxidante en endotelio:
reducción de leucocitos.
- Disminución Prostaglandina E2 y tromboxano B2 (endotoxinas)
- Efecto tono venoso (algunos estudios pletismografía)

Alfa-Benzopironas:
- Cumarina
- Esculetina
Gamma-Benzopironas:
- Diosmia
- Rutina y derivados
- Hesperidina
- Hidrosmina
Sapósidos (saponinas):
- Extracto de ruscus
- Castaño de indias
Otros extractos de plantas:
- Ginkgo Biloba
- Centella Asiática
Sintéticos:
- Dobesilato de calcio
- Aminaftona

SAPONINAS

- Extracto de Ruscus (Fabroben):
 - Arbusto Rusco
 - Efecto vasoconstrictor y antiinflamatorio (pomada)
 - Diurético y antipirético.

Alfa-Benzopironas:
- Cumarina
- Esculetina
Gamma-Benzopironas:
- Diosmia
- Rutina y derivados
- Hesperidina
- Hidrosmina
Sapósidos (saponinas):
- **Extracto de ruscus**
- **Castaño de indias**
Otros extractos de plantas:
- Ginkgo Biloba
- Centella Asiática
Sintéticos:
- Dobesilato de calcio
- Aminaftona



SAPONINAS

- Castaño de Indias (Flebostasin):
 - Arbol Asia
 - Disminuye tiempo sedimentación: viscosidad
 - Aumento resistencia capilar: edema
 - Antiinflamatorio: uso tópico
 - Vasoconstrictor: tópico hemorroides

Alfa-Benzopironas: <ul style="list-style-type: none">- Cumarina- Esculetina
Gamma-Benzopironas: <ul style="list-style-type: none">- Diosmia- Rutina y derivados- Hesperidina- Hidrosmina
Sapósidos (saponinas): <ul style="list-style-type: none">- Extracto de ruscus- Castaño de indias
Otros extractos de plantas: <ul style="list-style-type: none">- Ginkgo Biloba- Centella Asiática
Sintéticos: <ul style="list-style-type: none">- Dobesilato de calcio- Aminaftona



OTROS EXTRACTOS DE PLANTAS

- **Ginkgo Biloba:**

- Árbol chino
- Efectos: Antiagregante, viscosidad sang, antioxidante, disminución edema

- **Centella Asiática:**

- Planta herbácea Asia. Ensaladas.
- Efectos: cicatrizante, antiulceroso, antioxidante
- Vitamina X de la juventud.

Alfa-Benzopironas: <ul style="list-style-type: none">- Cumarina- Esculetina
Gamma-Benzopironas: <ul style="list-style-type: none">- Diosmia- Rutina y derivados- Hesperidina- Hidrosmina
Sapósidos (saponinas): <ul style="list-style-type: none">- Extracto de ruscus- Castaño de indias
Otros extractos de plantas: <ul style="list-style-type: none">- Ginkgo Biloba- Centella Asiática
Sintéticos: <ul style="list-style-type: none">- Dobesilato de calcio- Aminaftona

SINTÉTICOS

DOBESILATO CÁLCICO (DOXIUM):

- Disminuye la permeabilidad capilar
- Disminución de la viscosidad de la sangre
- Favorece el drenaje linfático
- Efecto antiedematoso

AMINAFTONA (CAPILEREMA):

- Actividad vasoprotectora
- Reducción de la permeabilidad capilar
- Desaparición de los signos de fragilidad capilar
- Mejoría de la microcirculación.

Alfa-Benzopironas:

- Cumarina
- Esculetina

Gamma-Benzopironas:

- Diosmia
- Rutina y derivados
- Hesperidina
- Hidrosmina

Sapósidos (saponinas):

- Extracto de ruscus
- Castaño de indias

Otros extractos de plantas:

- Ginkgo Biloba
- Centella Asiática

Sintéticos:

- **Dobesilato de calcio**
- **Aminaftona**

MODO ACCIÓN

TABLE II.—Evidence-based modes of action of the main venoactive drugs.

Category	Drug	Effect on:					
		Venous tone	Venous wall and valve	Capillary leakage	Lymphatic drainage	Haemorheological disorders	Free radical scavengers
Flavonoids (gamma-benzopyrones)	Micronised purified flavonoid fraction	+	+	+	+	+	+
	Nonmicronised or synthetic diosmins*						
	Rutin and rutosides, O-(β-hydroxyethyl)-rutosides (troxerutin, HR)	+		+	+	+	+
	Anthocyanins (Vitis vinifera)						+
Alpha-benzopyrones	Proanthocyanidins (Vitis vinifera)			+			+
	Coumarin			+	+		
Saponins	Horse chestnut seed extract; escin	+		+			+
Other plant extracts	Ruscus extract	+		+			
	Ginkgo extracts*						
Synthetic products	Calcium dobesilate	+		+	+	+	+
	Benzarone*						
	Naftazon*						

*No data available

EFFECTOS FLEBOTÓNICOS

Venotónicos	Mejoría
Todos	Dolor Parestesias edema
MPFF, Diosmina, hesperidina	Edema, calambres, trastornos tróficos
Rutósidos	Edema y dolor
Dobesilato cálcico	Calambres, síndrome de piernas inquietas
Extracto de semilla de castaño de indias (escina)	edema y dolor

EFECTOS SECUNDARIOS



- Son escasos (5%) y no suelen ser graves:

GASTROINTESTINALES

Flatulencia, diarrea, dolor abdominal, molestias de estómago o dispepsia, picor.

- Dobesilato cálcico: AGRANULOCITOSIS
- Cumarina a altas dosis: HEPATOTOXICIDAD
- Fabricantes no recomiendan usarlo en embarazadas y lactancia

EFICACIA FLEBOTÓNICOS

Multitud de estudios: mecanismo acción, farmacocinética.....

LO MÁS IMPORTANTE:

EFECTIVOS SINTOMAS Y SIGNOS????



EFICACIA FLEBOTÓNICOS

- Los flebotónicos más estudiados y los que más evidencia: **FFPM y los Rutósido** (estudios randomizados pequeños que demuestran una mejoría en los síntomas en la enfermedad venosa)
- Estudio observacional grande RELIEF del Daflón >5000 pacientes en 23 países. Demuestra su **eficacia mejoría síntomas (dolor, pesadez, calambres), reducción del edema venoso y mejora en calidad de vida**
- **Ningún flebotónico** ha sido evaluado en un ensayo clínico randomizado grande que pueda aportar evidencia de alta calidad.

EFICACIA FLEBOTÓNICOS

Exclusión de la financiación del SNS:

- Se han basado en la **revisión Cochrane 2005:**
no hay suficiente evidencia sobre la eficacia
- Se han excluido del SNS por estar indicados en el tratamiento de síntomas menores o de gravedad menor
- No es aceptable que se financien ttos que llevan en uso un largo tiempo y que no son efectivos

***BOE 24 Abril 2012, RD-ley 16/2012**

EFICACIA FLEBOTÓNICOS

Exclusión de la financiación del SNS:

Se han basado en la **revisión Cochrane 2005**

“Flebotónicos para la insuficiencia venosa”

Martinez MJ et al.

La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4

Selección publicaciones: ECA, calidad metodológica, sesgo bajo/moderado.

44 ECA hasta 2005 de flebotónico vs placebo

23 rutósidos, 10 Diosmina, 6 dobesilato Ca, 2

centella asiática, corteza pino francés, extracto

de semilla de uva.

RESULTADOS REV COCHRANE

EVALUACIÓN SIGNOS Y SINTOMAS:

1. **Edema:** significativos (S) para la variable dicotómica
2. **Úlceras:** heterogeneidad (H)
3. **Trastornos tróficos:** efecto beneficioso flebotónicos
4. **Dolor:** H
5. **Calambres:** H
6. **Piernas inquietas:** S
7. **Prurito:** S
8. **Pesadez:** H
9. **Hinchazón:** H
10. **Parestesias:** H
11. **Calidad de vida:** H

RESULTADOS REV COCHRANE

EVALUACIÓN SEGÚN GRUPO F:

1. Dobesilato: Edema, calambres y piernas inquietas.
2. Diosmina: Edema, calambres, pesadez y trastornos tróficos
3. Rutósidos: Edema, prurito.

EFFECTOS 2º: LOS MÁS FREC GI: Flatulencia, diarrea, dolor abdominal, molestias de estómago o dispepsia.

DURACIÓN: no se ha podido realizar una estimación de seguridad a medio-largo plazo.

COCHRANE: IMPLICACIONES A LA PRÁCTICA

- **No hay pruebas suficientes para apoyar la eficacia de los flebotónicos en general para la IVC**
- Algunos flebotónicos muestran alguna eficacia para ciertos síntomas y signos pero dado el **número limitado de estudios** y la **discordancia entre los resultados** no es posible interpretar la relevancia clínica de estos hallazgos
- Hay muchos estudios pero la muestras son **pequeñas y heterogeneas**, son **antiguos** (década de los 80-90), metodología de **mala calidad**.



COCHRANE: IMPLICACIONES A LA PRÁCTICA

- Resultados **difíciles de medir:**

- No estandarización:** definición de la enfermedad venosa crónica, síntomas y signos y estadios.

- Hay una gran **heterogeneidad entre los estudios** y es difícil evaluar la eficacia de estos fármacos. Se han evaluado conjuntamente una cantidad enorme de **distintos principios activos.**

COCHRANE: IMPLICACIONES A LA PRÁCTICA

- Hay que tener muy en cuenta estas **limitaciones** antes de sacar conclusiones de la evidencia disponible y hacer **recomendaciones**.
- Esto ha limitado la aceptación y la disponibilidad de estos fármacos en muchos países.
- Son necesarios **nuevos estudios randomizados controlados**

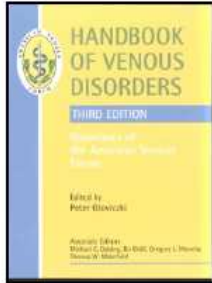
FLEBOTÓNICOS

RECOMENDACIONES



Recomendaciones según evidencia

Indicación	Fármaco	Grado de recomendación	Grado de evidencia
Alivio de síntomas Mejoría del edema	MPFF RUTÓSIDOS	1 recomendamos 1 recomendamos	B B
Cicatrización de ulcera venosa grande de larga evolución como complemento a terapia compresiva	MPFF	1 recomendamos	B



Recomendaciones de guías de práctica clínica

	Grado de recomendación:	Grado de evidencia
Flebotónicos mejorar los síntomas y edema venoso	2 Sugerimos	B
Diosmina y hesperidina en trastornos tróficos, calambres y edema Rutósidos en edema venoso	2 Sugerimos	B
MPFF o pentoxifilina en combinación con compresión en la úlcera venosa	1 Recomendamos	B

ESTUDIOS

TABLE VI.—*Summary of the present guideline recommendations for the use of venoactive drugs, according to the GRADE system.*

Indication	Veno-active drug	Recommendation for use	Quality of evidence	Code
Relief of symptoms associated with CVD in patients in CEAP classes C0s to C6s and those with venous edema (CEAP class C ₃)	Micronized purified flavonoid fraction	Strong	Moderate	1B
	Nonmicronized diosmins or synthetic diosmins	Weak	Poor	2C
	Rutosides (O-betahydroxyethyl)	Weak	Moderate	2B
	Red-vine-leaf extracts (<i>Vitis vinifera</i>)	Weak	Moderate	2B
	Calcium dobesilate	Weak	Moderate	2B
	Horse chestnut seed extract	Weak	Moderate	2B
	Ruscus extracts	Weak	Moderate	2B
	Gingko biloba	Weak	Poor	2C
	Other VADs	Weak	Poor	2C
Healing of primary venous ulcer (CEAP class C ₆), as an adjunct to compressive and local therapy	Micronized purified flavonoid fraction	Strong	Moderate	1B

CEAP: clinical, etiological, anatomical, and pathophysiological classification; CVDs: chronic venous disorders; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; VADs: venoactive drugs.

DISCUSIÓN

- Tratamiento IVC:

TERAPIA COMPRESIVA

CAMBIOS DIETA Y HÁBITOS DE VIDA

CIRUGÍA

Flebotónicos: **EVIDENCIA MODERADA (B)**



- Multitud estudios flebotónicos que demuestran la eficacia de los mismos, pero baja calidad.
- Cualquier conclusión sobre los resultados debe considerarse con precaución.

DISCUSIÓN

Cuando????

- Pacientes con IVC (C0-C6) y CLINICA:

Recomendación fuerte/moderada FFPM y Rutósidos a pesar de que la calidad de la evidencia es moderada, y durante tiempos limitados (<3m).

- Coadyuvante Úlceras flebostáticas
FFPM RECOMENDACIÓN FUERTE

SULODEXIDA

Fármaco utilizado en IVC pero no catalogado como flebotónico .

Antitrombótico / fibrinolítico ----- financiado por SNS

Es un Glicosaminoglicano constituyente del glicocalix endotelial, altamente purificado

Compuesto por 80% Fast-Moving Heparin y 20% Dermatán Sulfato

SULODEXIDA

Mecanismo acción:

1.Actividad Antitrombótica:

- Acción coagulación: impide la formación y crecimiento del trombo venoso
- Acción Pro-Fibrinólisis: aumento activador tisular del plasminógeno
- Antiagregante Plaquetario: disminución trombina, elastasa

2.Actividad Hemorreológica: reduce fibrinógeno, triglicéridos y VLDL

SULODEXIDA

Mecanismo acción:

3. Protector del Endotelio Vascular

- Modula la actividad de las Citoquinas y Metaloproteasas
- Disminución inflamación endotelial
- Restaura la integridad y funcionalidad del endotelio

SULODEXIDA: EFICACIA

Ensayos clínicos:

- Mejoría clínica síntomas y signos de la EVC: dolor, pesadez, prurito, calambres, edema, cambios en la piel
- Mejora síntomas y signos en pacientes con Sdr Post-trombótico
- Cicatrización úlceras flebostáticas

Varios estudios han demostrado su **eficacia** en el tto de la EVC, pero la mayoría de ellos **no fueron controlados y el número de pacientes fue escaso.**

Muchas gracias



