



FIGURA 1. Semillas, frutos y hoja de castaño de Indias (*Aesculus hippocastanum*). Foto: B. Vana-clocha.

Sandro E. Bustamante Delgado

Rodrigo Torres Castro

Miguel A. Morales Segura

Programa de Farmacología Molecular
y Clínica, Facultad de Medicina,
Universidad de Chile, Santiago (Chile)

Sociedad Chilena de Fitoterapia,
SOCHIFITO.

Fitofármacos en el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica

Resumen

La insuficiencia venosa crónica (IVC) es uno de los desórdenes vasculares más comunes. Los principales factores de riesgo son el efecto gravitacional sobre la circulación venosa, la edad avanzada, una historia familiar de enfermedades venosas, la obesidad y el embarazo. También inciden las condiciones de trabajo y el estilo de vida que favorezcan el ortostatismo.

Las preparadas más utilizadas para el tratamiento de la IVC derivan de *Aesculus hippocastanum*, *Ruscus aculeatus*, *Pinus pinaster* y *Hamelis virginiana*, entre otras, y contienen compuestos bioactivos tales como saponósidos, proantocianidinas y flavonoides. El uso de fitofármacos en el tratamiento de la IVC se asocia al alivio tanto del dolor como de la pesadez de piernas, cansancio, calambres y parestesia, síntomas que constituyen el síndrome prevaricoso. Aunque existe una amplia evidencia de su eficacia y seguridad a corto plazo, se considera necesaria la realización de más estudios clínicos.

Palabras clave

Insuficiencia venosa crónica, fitofármacos, *Aesculus hippocastanum*, *Ruscus aculeatus*, flavonoides, *Centella asiatica*.

Fármacos vegetais no tratamento da insuficiência venosa crônica

Resumo

A insuficiência venosa crônica (IVC) é uma das vasculopatias mais comuns. Os principais factores de risco são os efeitos gravitacionais sobre a circulação venosa, a idade avançada, a existência de uma história familiar de doença venosa, a obesidade e a gravidez. Também as condições de trabalho e alguns estilos de vida que favoreçam o ortostatismo podem ter um papel no aparecimento da IVC.

As preparações mais frequentemente utilizadas no tratamento da IVC são derivadas de várias plantas medicinais, entre as quais se destacam *Aesculus hippocastanum*, *Ruscus aculeatus*, *Pinus pinaster* e *Hamamelis virginiana*, e contém diversos compostos bioativos, como saponósidos, proantocianidinas e flavonóides. A utilização de fármacos vegetais no tratamento da IVC está associada ao alívio tanto da dor como da sensação de peso nas pernas, cansaço, câimbras e parestesia, sintomas que constituem a síndrome pré-varicosa. Apesar de haver evidência da sua eficácia e segurança em utilizações de curta duração, considera-se necessária a realização de mais estudos clínicos.

Palabras clave

Insuficiéncia venosa crónica, fármacos vegetais, *Aesculus hippocastanum*, *Ruscus aculeatus*, flavonóides, *Centella asiatica*.

Datos epidemiológicos

La insuficiéncia venosa crónica (IVC) es uno de los desórdenes vasculares más comunes. Representa un importante problema de salud, calculándose que afecta al 20-30% de la población adulta y al 50% de los mayores de 50 años. Afecta más a las mujeres que a los hombres, en una proporción 5:1⁽¹⁾. El estudio epidemiológico DETECT-IVC de 2006, que incluyó 16.770 sujetos que acudían por cualquier motivo a una consulta de atención primaria, un 71% refirió algún síntoma o signo dependiente de la IVC, especialmente pesadez de piernas y varículas, y un 62% de los encuestados presentaban algún signo de IVC al examen clínico (en un 2% de los examinados se identificaron úlceras cutáneas). El 88% de los sujetos salía de la consulta con tratamiento⁽²⁾. La prevalencia de edema y alteraciones dérmicas, como hiperpigmentación y eczema debido a la IVC, se estima que fluctúa entre el 3% y el 11% de la población⁽³⁻⁴⁾. La variabilidad de las cifras y la amplitud de los rangos reportados en los diferentes estudios epidemiológicos están relacionados con la disparidad en los

Phytopharmaceuticals in the treatment of chronic venous insufficiency

Abstract

Chronic venous insufficiency (CVI) is one of the most common vascular disorders. The main risk factors are the gravitational effect on the venous circulation, elderly, a family history of venous disease, obesity and pregnancy. Also, the working conditions and lifestyles favouring orthostatism can have a role in CVI.

The preparations most commonly used for the treatment of IVC come from *Aesculus hippocastanum*, *Ruscus aculeatus*, *Pinus pinaster* and *Hamamelis virginiana*, among others, and contain bioactive compounds such as saponins, proanthocyanidins and flavonoids. The use of phytopharmaceuticals in the treatment of IVC is associated with relief of pain and heaviness in the legs, fatigue, cramps and paraesthesia, symptoms that constitute the pre-varicose syndrome. Although there is evidence of its safety and efficacy at short term use, it is considered necessary to carry out further clinical studies.

Key words

Chronic venous insufficiency, herbal medicinal products, *Aesculus hippocastanum*, *Ruscus aculeatus*, flavonoids, *Centella asiatica*.

criterios de diagnóstico, el origen geográfico de las poblaciones estudiadas y la distribución diferencial de factores de riesgo⁽⁴⁾.

Los factores de riesgo se han vinculado al efecto gravitacional sobre la circulación venosa, que favorece la aparición de esta dolencia en las venas superficiales de las piernas. En el caso de las mujeres, un factor importante en la incidencia de IVC es la elevada presión venosa en las extremidades inferiores durante el embarazo⁽⁵⁻⁷⁾. Otros factores frecuentemente asociados al desarrollo de IVC son la edad avanzada, historia familiar de enfermedades venosas y la obesidad⁽⁸⁾.

Clásicamente se ha considerado que las condiciones de trabajo y el estilo de vida caracterizadas por un ortostatismo prolongado, influyen en la génesis de la IVC⁽⁹⁾, no obstante, el Edimburgh Vein Study sembró la controversia al mostrar la falta de una clara correlación entre estos factores de riesgo y la IVC⁽¹⁰⁾. En la TABLA 1 se muestran los factores de riesgo de IVC observados en el estudio DETECT-IVC de 2006.

Hombre	Mujer
Vida sedentaria (33,7%)	Embarazo (67%)
Sobrepeso (29,2%)	Vida sedentaria (50,4%)
Antecedentes familiares (28,5%)	Antecedentes familiares (44,5%)
Profesión de riesgo (18,7%)	Sobrepeso (42%)
El 19% no presenta ningún factor de riesgo	

TABLA 1. Factores de riesgo de ICV en el estudio DETEC-IVC 2006 ⁽²⁾.

Para los sistemas de salud de países como Alemania, Francia y el Reino Unido, representa un costo tanto directo como indirecto estimado en mil millones de dólares ^(11, 12). El Estudio Delphi, elaborado por la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculay y el Capítulo Español de Flebología estimó, a finales de los años 90, en 11 mil millones de pesetas (unos 66 millones de euros) el gasto en agentes flebotónicos ⁽⁹⁾.

Clínica

La IVC se manifiesta por uno o más de los siguientes síntomas (TABLA 2):

- Pesadez de piernas, prurito, calambres musculares, parestesias y edemas.
- Lesiones dérmicas: dermatitis eccematosa, dermatitis ocre, atrofia blanca, lipodema.

La gravedad de los síntomas no siempre está relacionada directamente con el tamaño y extensión de las varices, pudiendo manifestarse en pacientes sanos. Los síntomas mejoran con el decúbito y el frío y empeoran con el calor, el ortostatismo prolongado. En mujeres pueden intensificarse en relación con el embarazo, la menstruación, el uso de anticonceptivos o el tratamiento hormonal sustitutivo ⁽¹⁾.

Cuando la IVC no es tratada, puede evolucionar ocasionando complicaciones cutáneas (eccema varicoso, hipodermatitis, dermatitis ocre, celulitis, úlcera venosa) o vasculares (varicoflebitis, tromboflebitis superficial y varicorrágia) ⁽¹⁾.

Mecanismos fisiopatológicos de la IVC

La etiología de la IVC no está del todo comprendida, pese a que por mucho tiempo se ha postulado que la incompetencia de las válvulas venosas es la causa primera de la formación de las venas varicosas, la más común de las manifestaciones de la IVC ⁽¹³⁾. Sin embargo, hay evidencia de

que es posible observar dilatación de las venas antes de manifestarse la disfunción de las válvulas, lo que sugeriría una disfunción previa de la pared venosa. Se ha postulado que la pared venosa perdería su elasticidad ⁽¹⁴⁾ como consecuencia de una disminución en el contenido tanto de elastina como de laminina y en el desequilibrio entre la cantidad de colágeno-I (rígido) y la de colágeno-III (elástico) ⁽¹⁵⁾.

Sea por la disfunción de la pared venosa, de las válvulas o por ambas, la circulación sanguínea venosa presenta reflujo, disminuye su velocidad y tiende a estancarse. El estasis sanguíneo disminuye el aporte de oxígeno a los tejidos asociados a su lecho vascular, pero además, las células endoteliales vasculares se ven sometidas a una prolongada hipoxia. El daño desencadena una respuesta inflamatoria a nivel de células endoteliales y leucocitos.

Las células endoteliales responden a la hipoxia con una disminución en los niveles de ATP, activación de la fosfolipasa A₂ y el subsecuente aumento en la adherencia de neutrófilos. En pacientes con incompetencia venosa superficial y profunda, se han reportado niveles elevados de moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1, VCAM-1), que permanecen elevados aún después de reposo en posición supina ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Todos estos factores determinan una respuesta inflamatoria, liberación de factores de crecimiento y daño venoso, los cuales perpetúan la insuficiencia venosa contribuyendo a la formación de venas varicosas ⁽¹⁹⁻²¹⁾.

La isquemia de los tejidos es un estímulo que induce la activación de los leucocitos, particularmente los neutrófilos, que por degranulación liberan enzimas (elastasa, lactoferrina) y producen radicales libres, lo que constituye parte del mecanismo normal de defensa contra el material biológico extraño al organismo, solo que en esta situación la respuesta de los neutrófilos agrede al tejido vascular. De este modo, la acumulación de leucocitos en las extremida-

Hombre	Mujer
Pesadez de piernas (29,1%)	Pesadez de piernas (59,8%)
Calambres (22,54%)	Varículas (58,2%)
Varículas (21,6%)	Calambres (40%)
Parestesias (18,2%)	Edema vespertino (37,6%)
Dolor (18,1%)	Dolor (29,7%)

TABLA 2. Manifestaciones clínicas de la IVC en el estudio DETECT-IVC 2006 ⁽²⁾.

des afectadas por IVC, con su subsiguiente activación, son los factores determinantes en el bloqueo de los capilares y la alteración de las células endoteliales ^(18, 22-25).

La hialuronidasa y la elastasa, de los sistemas enzimáticos lisosomales de la degranulación de neutrófilos, serían probablemente las enzimas responsables de la génesis de la IVC ⁽²⁶⁾. Ambas enzimas están involucradas en la degradación del proteoglicano que constituye uno de los principales componentes del endotelio capilar y de la matriz extravascular ⁽²⁷⁾. En efecto, el aumento local de leucocitos activados en las extremidades que presentan IVC, sugiere la liberación de tales enzimas, hecho que ha sido corroborado por el hallazgo de una elevada actividad sérica de hidrolasas del proteoglicano en los pacientes con IVC ⁽²⁸⁾. La degradación enzimática del proteoglicano de las paredes de las venas facilita el paso de electrolitos, proteínas y agua hacia el espacio intersticial, lo que produce el edema. De este modo, la acción enzimática de la hialuronidasa y la elastasa no solo reducen la fuerza de la pared vascular, sino que además inducen su dilatación ^(4, 18). El resultado es una franca disminución en la función valvular de las venas y la sangre tiende a estancarse en ellas.

De no mediar tratamiento se pueden desarrollar complicaciones, incluyendo la tromboflebitis y la ulceración.

Objetivos del tratamiento de la IVC

Existen diversas terapias orientadas al tratamiento de la IVC, tanto físicas y farmacológicas, como quirúrgicas, para los casos de mayor gravedad. Las aproximaciones físicas y farmacológicas comparten cinco objetivos ⁽²⁹⁻³¹⁾:

- a) Alivio del edema existente.
- b) Prevención del edema, al reducir la permeabilidad vascular.
- c) Reducción del estásis sanguíneo, al aumentar el tono venoso.
- d) Inhibición de la actividad de las enzimas lisosomales.
- e) Neutralización de los procesos inflamatorios y escleróticos.

Fitofármacos empleados en la IVC

Los fármacos más empleados en el tratamiento de la IVC son de origen vegetal: saponinas (escina) o sus aglicones (ruscogenina), oligómeros proantocianidínicos (picnogenol), lactonas terpénicas (bilobárido), y flavonoides (rutina, diosmina, hesperidina-metil-chalcona) (FIGURA 2).

También se emplean derivados semisintéticos de la rutina, como la troxerutina (O- β -hidroetil-rutina) y, fármacos de síntesis como el dobesilato de calcio ⁽³⁰⁾.

Los fitofármacos utilizados en el tratamiento de la IVC proveen alivio de los síntomas desagradables (dolor, pesadez, cansancio, calambres, parestesia), al aumentar la resistencia capilar, mejorando el tono venoso o inhibiendo la degradación enzimática de los sistemas lisosomales. En principio, éstos no revierten los cambios en las estructuras orgánicas asociados a años de IVC.

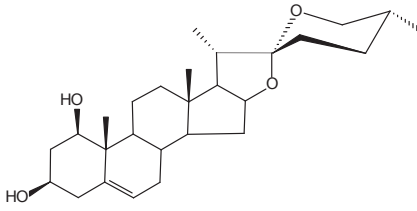
Extracto de la semilla de castaño de Indias

El castaño de Indias, *Aesculus hippocastanum*, es un árbol perteneciente a la familia de las Hipocastanáceas. Es ampliamente cultivado por sus cualidades ornamentales. En terapéutica se emplean la corteza y, principalmente, la semilla, de la que provienen los preparados más utilizados para el tratamiento de la IVC y sobre los que existen numerosos estudios tanto básicos como clínicos ^(32, 33).

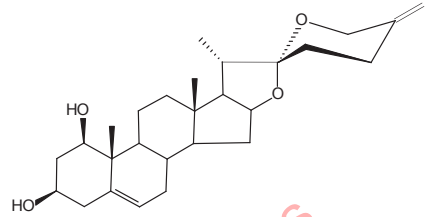
La semilla del castaño de Indias (FIGURA 1) tiene un tegumento seminal de color marrón-rojizo, brillante, que encierra en su interior dos cotiledones carnosos de color amarillento. Estos contienen escina, que es una mezcla compleja de saponósidos triterpénicos, como la β -escina, derivadas de la protoescigenina y el barrintogenol C. La escina es en realidad una mezcla de al menos seis saponósidos, que se diferencian entre ellos por la combinación de sustituyentes tigloilo, angeloilo o acetilo en posiciones 21, 22 o 28 ⁽³⁴⁾. Se considera que la escina es el principal responsable de la actividad de los extractos de semilla de castaño de Indias en la IVC, habiéndose comprobado que los extractos ricos en escina (EAH) son 100 veces más activos que los que carecen de ella ⁽³⁵⁾.

La farmacodinamia del EAH como de la escina es compleja, pues presenta multiplicidad de mecanismos de acción que explican sus efectos antiedematoso, antiinflamatorio y venotónico.

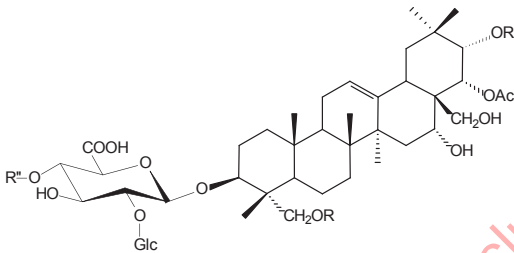
Efecto antiedematoso. Los efectos antiedematoso y antiinflamatorio comparten algunos de los mecanismos de acción, dado que es difícil disociar la formación de edema del proceso de la inflamación. Sin embargo, los modelos experimentales de inflamación inducida por carragenina, braiquinina o dextrano, sugieren que el EAH podría evitar el edema actuando sobre la fase exudativa de la inflamación ⁽³⁶⁾. Se ha descrito que el EAH posee actividad antagonista del los receptores 5-HT1 y 5-HT2, receptores que median la formación de edema al aumentar la permeabilidad capilar



Ruscogenina



Neoruscogenina



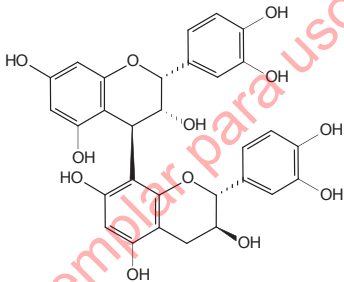
Estructura de los heterósidos de la escina

R= -H El aglicón corresponde a la protoescigenina

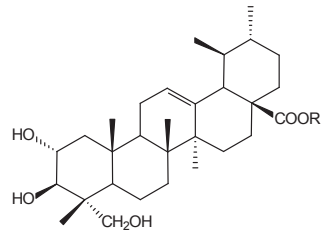
R= -OH El aglicón corresponde al barrintogenol C

R'= Tigloil- o angelicoil- o 2-metilbutiril o isobutiril

R''= Glucosa, galactosa o xilosa



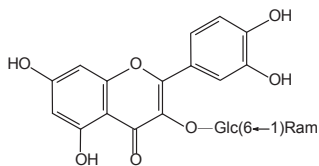
Procianidina B1



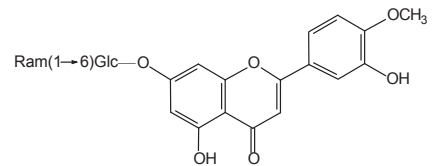
R

-H Ácido asiático

-Glc(6←1)Glc(4←1)Ram Asiaticósido



Rutósido (= Rutina)



Diosmina

FIGURA 2. Ejemplos de moléculas implicadas en la actividad de diversos preparados fitoterápicos en el tratamiento de la IVC. Glc: Glucosa, Ram: Ramnosa.

(37). Posee además un efecto "sellante" de la microvasculatura, ya que al sensibilizar canales de calcio, disminuye significativamente la permeabilidad de las vénulas al agua y electrolitos⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

Efecto antiinflamatorio. Recientemente se ha demostrado que los extractos etanólicos de la semilla de otras dos especies de *Aesculus* (*A. chinensis* y *A. turbinata*), que también contienen escina, poseen actividad antiinflamatoria por su capacidad de inhibir más selectivamente la isoforma 2 de la ciclo-oxigenasa (COX-2) que la isoforma 1 (COX-1). Su efecto sería por tanto homólogo al de los antiinflamatorios no esteroideos por su acción anti-COX-2, ya que no muestra efecto inhibitorio sobre las enzimas 15-lipo-oxigenasa, ni sobre la fosfolipasa A_2 ^(34, 41).

La acción antiinflamatoria también se expresa por una inhibición de la activación de neutrófilos, fenómeno que es inducido por la hipoxia de las células endoteliales en los segmentos de los vasos que presentan éstasis. Ratas pretratadas con β -escina durante los siete días previos a la inducción de isquemia-reperfusión de la arteria cerebral media, mostraron poseer una significativa reducción en la actividad de la enzima mieloperoxidasa (relacionada directamente con la migración de neutrófilos) y por exhibir una regulación a la baja (down-regulation) de la expresión de las proteínas ICAM-1 y E-selectina (moléculas de adhesión leucocitaria), resultados no observados en los grupos tratados con vehículo⁽⁴²⁾. El efecto es aún más completo, ya que el EAH puede inhibir muy selectivamente ($IC_{50} = 149,9 \mu M$, la hialuronidasa, enzima que es liberada por los neutrófilos al ser activados en las zonas de inflamación y responsable del aumento de la permeabilidad de la microvasculatura.

Efecto venotónico. Diversos estudios han demostrado que tanto el EAH como β -escina, a concentraciones entre $10^{-7} M$ y $10^{-3} M$, inducen efecto vasopresor en venas normales o con IVC. En venas de perro, el efecto vasopresor puede aumentar hasta un 50% respecto de la contracción inducida por noradrenalina y se prolonga hasta 5 horas⁽⁴³⁾. Si bien en vena safena humana el aumento en la contracción es de 10% a 20%, se considera clínicamente útil; estos valores se alcanzan con formulaciones de EAH que contienen 50 mg de escina, alcanzando concentraciones plasmáticas en el rango de $10^{-7} M$ ^(36, 44).

El efecto vasopresor de EAH parece ser consecuencia de un aumento de la prostaglandina $F_{2\alpha'}$ ($PGF_{2\alpha'}$); la incubación de vena safena humana con EAH induce liberación de $PGF_{2\alpha'}$ por medio de la activación de α -cetoreductasa, enzi-

ma responsable del paso de PGE_2 a $PGF_{2\alpha'}$; en presencia de indometacina, el efecto vasoconstrictor desaparece⁽⁴⁵⁾.

Recientemente, Fujimura *et al.*⁽⁴⁶⁾ demostraron que fibroblastos incubados con una concentración de 0,001% de EAH pueden desarrollar una fuerza de contracción equivalente al 30% de la fuerza de contracción inducida por trombina (2 U/ml). La generación de fuerza de contracción ocurre por la polimerización de la actina y la formación de fibras de estrés como consecuencia de la activación de la proteínaquinasa Rho, descartándose que EAH pueda ejercer acción sobre la kinasa de la miosina de cadena ligera u otras kinasas.

Farmacocinética. Los estudios farmacocinéticos permiten, entre otros aspectos, conocer, interpretar y manejar adecuadamente los parámetros que determinan el destino de los fármacos, como además diseñar un régimen de dosificación razonable. Sin embargo la naturaleza pleiotrópica de los compuestos presentes en los extractos vegetales a menudo dificulta la tarea. En el caso de *A. hippocastanum* la tarea se simplifica al estudiar la saponina β -escina.

Distintas formulaciones que contienen el equivalente a 50 mg de β -escina han exhibido una absorción oral muy buena, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas de 16 a 18 ng/mL en ayunas ($10^{-5} M$) y de 10 a 11 ng/mL posprandial ($10^{-6} M$), ambas con un $T_{MÁX}$ de 2 horas. La concentración plasmática de estado de equilibrio, tras siete días de administración, se establece en valores un poco menores que el $C_{MÁX}$, pero con oscilaciones menores alrededor del valor de 8 ng/mL. Otras formulaciones que son de liberación sostenida han demostrado tener mayor biodisponibilidad de β -escina (98%-120%). La vida media de eliminación se ha establecido entre 6 y 8 horas. Para una revisión más detallada, véase los trabajos de Kunz *et al.*⁽⁴⁷⁾ y Bässler *et al.*⁽⁴⁸⁾.

Toxicidad

Se ha especulado respecto de la toxicidad de EAH por el efecto hemolítico reportado⁽⁴⁹⁾. Estudios en ratón y conejo han mostrado que la administración crónica de β -escina muestra efectos hemolíticos a dosis oral 59 veces superiores a la dosis diaria recomendada en humanos y entre 10 y 28 veces la dosis intravenosa usada en humanos^(38, 39), lo que representa un amplio margen de seguridad.

Estudios clínicos en insuficiencia venosa crónica

Ottlinger y Greeske⁽⁴⁹⁾ compararon la eficacia de EAH (100 mg/d, vía oral) frente a un tratamiento estándar de

compresión, en un diseño multicéntrico, doble ciego (EAH/placebo) o abierto (grupo con compresión), durante 12 semanas, en un total de 240 pacientes. Se determinó el cambio de volumen de la pierna al inicio y a las 4, 8 y 12 semanas, subdividiendo los grupos de acuerdo a la severidad de la IVC (grado I, II y IIIa (TABLA 3). Los resultados (FIGURA 3) mostraron que EAH es superior al placebo y similar a la compresión solamente en pacientes con IVC de grado I y de menor eficacia en los grados más severos.

Recientemente se ha publicado un estudio que reúne los resultados de cinco ensayos clínicos usando EAH estandarizado (escina 50 mg/d) en pacientes con IVC en grados suaves a moderados (50). Consistentemente, en el grupo *verum* se observó una disminución en el edema de pierna y una disminución en la puntuación subjetiva del paciente respecto de parámetros asociados a la IVC (dolor, pesadez, picazón) respecto del grupo placebo. No se observaron reacciones adversas en ninguno de los grupos, siendo bien tolerado el tratamiento con EAH.

De manera similar, los metanálisis de 19 ensayos clínicos (N=1.553 pacientes) (51) y tres estudios observacionales (N=10.725 pacientes) (52), en los cuales se comparó la eficacia de EAH frente a placebo, mostraron una significativa disminución en la inflamación y edema de pierna, disminución en la circunferencia del tobillo y pantorrilla, así como una mejoría en la apreciación subjetiva de la sintomatología asociada a IVC (dolor, sensación de cansancio, calambres nocturnos y picazón).

Cuando la IVC está en grado avanzado y da lugar a ulceraciones, EAH no reduce el número de ulceraciones ni modifica sus parámetros objetivos (área, profundidad, volumen, exudado y dolor), aún en tratamientos de 12 semanas de duración. Sin embargo, disminuye el número de escaras y permite una disminución en la frecuencia de curas necesarias (53).

Un ensayo clínico con diseño aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, mostró que la administración oral de 80 mg/d de escina durante ocho semanas (N=38) disminuyó significativamente la hinchazón y el sangrado de las hemorroides observadas por colonoscopia, no así en el grupo placebo (N=34). La sintomatología subjetiva apreciada por el paciente también mostró una mejoría significativamente superior del grupo *vero* respecto del placebo (55).

Estudios clínicos en edema postoperatorio

En la literatura existe amplia información respecto de la eficacia de EAH en la prevención y tratamiento del ede-

ma post-operatorio (36). La administración oral (40 mg/día) de EAH, ha demostrado ser eficaz en la disminución del edema post-operatorio en una variedad de procedimientos quirúrgicos (en venas varicosas, traumatología, cirugía plástica facial, gastrectomía, fimosis y mastectomía, entre otras).

Reacciones adversas

Las formulaciones de EAH son bien toleradas y se han reportado reacciones adversas poco frecuentes y de carácter suave, siendo más frecuentes las molestias gastrointestinales inespecíficas y más raramente las cefaleas, mareos y prurito (51, 56).

Grado	Síntomas
I	Edema de tobillo sin cambios tróficos
II	Edema, áreas de hiperpigmentación o despigmentación, induraciones
IIIa	Úlcera cicatrizada
IIIb	Úlcera abierta

TABLA 3. Clasificación de la IVC según Widmer, empleada en algunos estudios clínicos citados en el artículo (54). Nota de la editorial: Actualmente se tiende a emplear la clasificación CEAP (Clínica, Etiología, Anatomía, Fisiopatología) del International Consensus Committee on Venous Diseases, que permite homogeneizar valoraciones y unificar criterios.

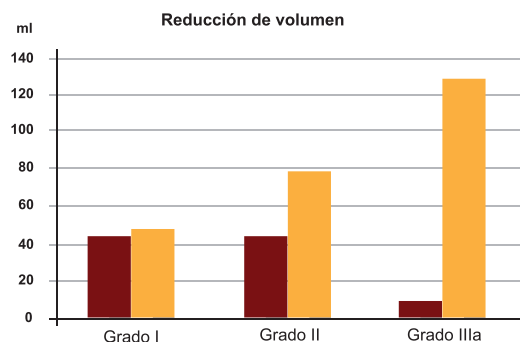


FIGURA 3. Reducción en el volumen de la pierna en relación con el grado de insuficiencia venosa y la terapia: EAH (barras oscuras) o compresión (barras claras). En el grado I, EAH y la compresión redujeron el edema de forma similar. En estadios más avanzados (grados II y IIIa), la eficacia de EAH fue muy inferior a la de la compresión.

Extracto de rizoma de rusco

El rusco, brusco o escoba de carnicero (*Ruscus aculeatus* L.) es una especie arbustiva perenne de la familia de las Ruscáceas con variados usos tradicionales, incluyendo el tratamiento de la insuficiencia venosa y afecciones urinarias, y el uso como laxante y diurético ⁽⁵⁷⁾.

Las moléculas activas del extracto de rizoma de rusco (ERA) son saponósidos esteroidicos. Se trata de heterósidos de ruscogenina, neoruscogenina (entre los que se encuentran los aculeósidos A y B) y los correspondientes derivados furostánicos ⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾, algunos de ellos con actividad citostática.

El mecanismo de acción de ERA es, como en el caso de EAH, multifactorial, con componentes antiedematoso, antiinflamatorio y venotónico.

Efecto antiedematoso

Es ampliamente aceptado que el edema se produce por la acción de mediadores proinflamatorios como bradicinina, leucotrieno B₄ e histamina. En experimentos realizados en hámsters, se evaluó la acción de ERA en el aumento de la permeabilidad inducida por histamina en pequeños vasos, lo que produce un aumento en la extravasación de líquidos y pequeñas moléculas, formando un edema que es objetivamente cuantificable ⁽⁵⁸⁾. La administración tópica de ERA demostró ser capaz de inhibir de modo dosis dependiente el aumento en la permeabilidad tanto de capilares como de vénulas. La evidencia sugiere que la inhibición de la permeabilidad vascular estaría mediada por una acción agonista α_1 -adrenérgica y a través del aumento de la permeabilidad a iones calcio, ya que el efecto antiedematoso de ERA es completamente suprimido en presencia de prazosina o diltiazem; la acción de las moléculas bioactivas de ERA sobre receptores adrenérgicos es bastante específica, pues la administración de ERA en presencia de rauwolscina (antagonista α_2) no inhibe el efecto de ERA sobre el aumento de permeabilidad vascular inducida por histamina.

Si bien el extracto de rusco inhibe la permeabilidad de arteriolas y vénulas, solo induce una disminución del diámetro del lumen de vénulas, no en arteriolas, lo que sugeriría una acción constrictora principalmente sobre la musculatura lisa venosa ⁽⁶²⁾. En este sentido, ERA induce contracciones dosis dependientes similares a las inducidas por norepinefrina, siendo mayor en las venas varicosas tributarias que en la vena safena de pacientes con varices ⁽⁶³⁾.

Como se dijo anteriormente, el éstasis venoso en la IVC modifica la disponibilidad de ATP intracelular y activa la enzima fosfolipasa A₂, induciendo en último término la li-



FIGURA 4. Rusco (*Ruscus aculeatus*). Foto: B. Vanaclocha.

beración de la elastasa y hialuronidasa, con aumento en la permeabilidad vascular ⁽¹⁸⁾. La adición de ERA en venas varicosas, tributarias de la vena safena humana, induce aumento en los niveles de AMPc, pero no de GMPc y no afecta significativamente la relación entre los niveles de prostaciclina/tromboxano A₂ ⁽²⁰⁾. Más aún, ERA es capaz de inhibir la activación inducida por hipoxia de las células endoteliales ⁽¹⁹⁾, impidiendo la cascada de eventos ya descritos.

Efecto antiinflamatorio

Los mecanismos involucrados en el efecto antiinflamatorio de ERA no son muy diferentes de aquellos discutidos para su efecto antiedematoso, ya que comparten vías comunes. De hecho, al impedir la activación de las células endoteliales por la hipoxia, se logra también la inhibición de vías que además de conducir al edema, promueven la liberación de factores proinflamatorios. Así, su capacidad de inhibir la activación de la enzima fosfolipasa A₂ impide la formación de ácido araquidónico, compuesto precursor de los prostanoïdes con actividad proinflamatoria al ser oxidado por la ciclo-oxigenasa (COX). Se ha descrito, además, que ERA tiene capacidad de inhibir la actividad de COX-1 y COX-2, de modo análogo al de los antiinflamatorios no esteroïdeos ^(20, 64). Finalmente, por su capacidad de inhibir la hiperpermeabilidad vascular inducida por histamina, ERA actúa bloqueando la fase celular de la inflamación, mediante un antagonismo sobre receptores de histamina o de serotonina ⁽¹⁹⁾.

Efecto venotónico

El efecto de ERA es más notable en la microvasculatura que en grandes vasos e induce contracción de las vénulas,

sin afectar apreciablemente el tono de las arteriolas⁽⁶²⁾. El efecto venotónico muestra dependencia de la temperatura, aparentemente, mediante la regulación vascular sensible a la temperatura del sistema nervioso simpático: las vénulas se dilatan a baja temperatura (25°C), se contraen a temperatura fisiológica (36,5°C) y aumentan aún más su grado de contracción a altas temperaturas (40°C)^(65, 66).

Los efectos vasculares periféricos de ERA parecen estar mediados selectivamente por su actividad moduladora de los canales de calcio y su acción preferente sobre el receptor α_1 -adrenérgico. Aunque exhibe actividad sobre el receptor α_2 -adrenérgico, ésta es evidente en el rango de 10^{-3} M, mientras que sobre el receptor α_1 -adrenérgico su efecto es evidente a concentraciones de 10^{-6} M^(58, 62, 63).

Contribuye significativamente a la actividad venotónica el hecho que las ruscogeninas han demostrado poseer una fuerte actividad antielastasa y no se le ha detectado actividad sobre la hialuronidasa⁽²⁷⁾. Recordemos que la escina tiene una actividad inhibitoria contraria a la de ruscogenina. La actividad inhibitoria sobre la elastasa que posee la ruscogenina, diferencia a ERA de EAH y puede influir de modo importante en su eficacia en el tratamiento de la IVC, dado que este sistema enzimático está involucrado en el recambio de los principales componentes de la sustancia amorfa perivascular y en la fisiopatología de la IVC⁽⁶⁾.

Estudios clínicos

Son escasos los estudios clínicos en los cuales se ha determinado la eficacia de ERA o de alguno de sus constituyentes activos. La mayor parte de los estudios han sido realizados con ERA en asociación a otros extractos o compuestos, lo que complica la interpretación de los resultados y la evaluación de la eficacia y seguridad del extracto en la IVC.

Cappelli *et al.*⁽⁶⁷⁾ evaluaron la eficacia de ERA, en asociación con hesperidina y ácido ascórbico, en pacientes con flebopatía de las extremidades inferiores, en un estudio clínico con diseño cruzado, a doble ciego y controlado con placebo. Se utilizó una cápsula que contenía 16,5 mg de ERA, 75 mg de hesperidina y 50 mg de ácido ascórbico, en un total de 30 mujeres y 10 hombres, por un período de dos meses, con una administración total de 99 mg/día de ERA. La eficacia del tratamiento se determinó por pletismografía y fue significativamente mejor que con placebo. El tratamiento fue bien tolerado y no se observaron reacciones adversas.

Un estudio clínico más reciente⁽⁶⁸⁾ reclutó 148 pacientes con IVC en grados I y II. El diseño fue de tipo multicén-

trico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. Se administraron dos cápsulas por día durante 12 semanas de un preparado de extracto de rizoma de rusco (Fagorutin Ruscus Kapseln®) estandarizado a 4,5 mg de ruscogeninas totales por cápsula. Se evaluaron parámetros de cambio de volumen de la pierna y de la circunferencia de la pantorrilla y tobillo, los cuales mostraron una disminución significativa a la semana ocho y doce respecto de placebo. Los cambios subjetivos de pesadez, cansancio y picazón mostraron una mejoría significativa después de 12 semanas de tratamiento. El tratamiento fue bien tolerado y solo un paciente de los 148 enrolados en el estudio presentó una reacción adversa menor consignada como "probable" al tratamiento.

Consoli⁽⁶⁹⁾ realizó un estudio clínico con el objetivo de evaluar la eficacia y la tolerabilidad de una asociación de ERA y extracto de meliloto, administrada por vía tópica en pacientes con insuficiencia venosa o linfática no complicadas. La formulación administrada consistió en una asociación de ERA (16,5 mg) y extracto de sumidad de meliloto (*Melilotus officinalis*), leguminosa con acción antiedematosa y anti-trombótica, en una presentación de crema, administrada 2-3 veces/día, durante un mes. La apreciación subjetiva de los pacientes para los parámetros de pesadez, picazón, edema, dolor y calambres, mostró una significativa mejoría respecto de los valores basales, catalogándose la eficacia como buena o muy buena por el 80% a 90% tanto por los pacientes como por los médicos.

Varios metanálisis se han realizado, con gran variabilidad en los resultados por incorporar diferentes formulaciones que contienen ERA. Sin embargo, recientemente se realizó un metanálisis que incluyó 20 estudios clínicos aleatorizados, a doble ciego controlados con placebo, en los que se había utilizado un único preparado (Cyclo 3®) constituido por una asociación de ERA (150 mg), hesperidina-metilchalcona (150 mg) y ácido ascórbico (100 mg), administrado por vía oral, lo que permitió un análisis más racional respecto de la eficacia, seguridad y tolerabilidad⁽⁷⁰⁾. Éste incluyó 10.246 pacientes con IVC en los que se evaluaron los parámetros de capacidad venosa, circunferencia de pantorrilla y tobillo, edema, dolor, pesadez y calambres. El tratamiento con esta formulación que contiene ERA mostró ser significativamente más eficaz que placebo en todos los parámetros evaluados. Sin embargo, no despeja la interrogante de cuánto contribuyen ERA y la hesperidina-metilchalcona a la eficacia en el tratamiento de la IVC.

Reacciones adversas

De acuerdo a la American Herbal Products Association ⁽⁷¹⁾, se considera que ERA es un medicamento fitoterápico de clase 1 (sin riesgo si se usa apropiadamente). La dosis recomendada es de una cápsula al día con una estandarización de 2% a 3% de ruscogenina.

Al igual que con el extracto de semilla de castaño de Indias, las saponinas presentes en ERA producen, con baja incidencia, cierta intolerancia gástrica y náuseas.

Flavonoides y proantocianidinas

Los flavonoides son un gran grupo de polifenoles ampliamente distribuidos en el reino vegetal. Se han descrito muchos efectos biológicos de los flavonoides, entre ellos cabe destacar sus acciones antiinflamatoria, antialérgica, antimutágena, antineoplásica, hepatoprotectora y, venotónica. De todos los flavonoides de los que se ha reportado actividad vascular, los más citados son diosmina, diosmetina, hesperidina, neohesperidina, rutina y narirutina.

Las proantocianidinas son polifenoles derivados de flavan-3-oles. Incluyen monómeros (catequinas, leucoantocianidinas), pero más frecuentemente por oligómeros resultantes de la unión de varios de estos monómeros. Algunos compuestos de este grupo son potentes inhibidores de la elastasa leucocitaria, como es el caso del galato de 3-epigallocatequina, con un IC₅₀ de 0,4 μM. Entre los preparados con proantocianidinas empleados en la IVC destacan el picnogenol y los extractos de hoja de vid roja y de semilla de uva.

Diosmina

La diosmina es un heterósido flavónico (7-O-rutinosil-diosmetina) que se extrae de la corteza de frutos cítricos. Recientemente, en estudios preclínicos, se ha evaluado la actividad de un extracto de flavonoides purificado que contiene diosmina (90%) y otros flavonoides (10%), que en adelante llamaremos preparado de diosmina (Daflon[®]), sobre la función valvular venosa en safena de ratas Wistar, a las cuales se les indujo experimentalmente disfunción venosa mediante la creación de una fístula arteriovenosa ⁽⁷²⁾. En este modelo, el preparado de diosmina, después de 21 días de tratamiento, disminuyó el progreso de la disfunción de las válvulas venosas, retardando el desarrollo de reflujo venoso; además, demostró poseer capacidad de inhibir la infiltración de macrófagos y leucocitos en el territorio valvular venoso, con una marcada disminución en las enzimas

proteolíticas del tipo mataloproteinasas de matriz MMP-2 y MMP-9. Estos resultados sugieren un mecanismo de acción novedoso, propio de flavonoides, en problemas de IVC y distinto a los descritos para los extractos de semilla de castaño de Indias y de rizoma de rusco.

Sin embargo, los resultados de ensayos clínicos son contradictorios. Laurent *et al.* ⁽⁷³⁾ en un ensayo doble ciego con control placebo, trataron a 200 pacientes con IVC moderada a severa durante dos meses usando el preparado de diosmina, reportando una significativa mejoría en la sintomatología comparado al grupo placebo. En un ensayo clínico más reciente ⁽⁷⁴⁾, con diseño doble ciego controlado por placebo, en el que fueron tratados 101 pacientes con IVC, relativamente moderada, los resultados mostraron poca diferencia entre los grupos *verum* y placebo. Se ha sugerido que el preparado de diosmina podría ser más eficaz en IVC severa, quizás como una consecuencia de su mecanismo de acción propuesto.

Coincidente con lo anterior, un metanálisis de varios estudios clínicos realizados con preparados de diosmina ⁽⁷⁵⁾ evidenció una disminución significativa en el tiempo de cicatrización de úlceras causadas por IVC. En efecto, tras seis meses de tratamiento las úlceras sanaron un 32% más en el grupo tratado que en el grupo al cual se le aplicó compresión y tratamiento *ad hoc* para la úlcera. Los resultados ya fueron manifiestos a partir de la segunda semana de tratamiento con un menor tiempo de sanación (16 semanas contra 21). Otra observación interesante que resulta de este metanálisis es que la mejoría de úlceras fue más eficaz en el subgrupo con tamaño de 5 a 10 cm², sin mayor eficacia para úlceras con más de 10 cm².

Una de las complicaciones que surgen con las hemorroides es el sangrado. En un ensayo clínico se midió la eficacia de la mezcla del preparado de diosmina en 100 pacientes con hemorroides internas de primer y segundo grado y, con sangrado moderado a severo ⁽⁷⁶⁾. El estudio demostró que la hemorragia aguda cesó al tercer día en el 80% de los pacientes del grupo *vero*, frente al 30% del grupo placebo.

Se realizó un estudio comparativo con 51 pacientes con hemorroides, durante cuatro semanas, a los que se les administró un preparado de diosmina (seis comprimidos/día de 500 mg) o dobesilato de calcio (tres comprimidos/día de 500 mg) para el tratamiento de la sintomatología hemorroidal. En ambos grupos se observó una buena tolerabilidad y una eficacia similar en el alivio de los síntomas (dolor, hemorragia, edema, inflamación, prurito y presión anal) ⁽⁷⁷⁾.

Picnogenol

El picnogenol es un extracto estandarizado de corteza de pino marítimo (*Pinus pinaster*), consistente en polifenoles, predominantemente proantocianidinas y ácidos fenólicos. En varios estudios clínicos se ha demostrado la eficacia y seguridad de picnogenol en el tratamiento de las varices y en estudios controlados se ha observado que reduce los síntomas de IVC tales como calambres, dolor, sensación de piernas pesadas y edema⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾. Un estudio comparativo mostró que el picnogenol posee mayor eficacia en la reducción de los síntomas de IVC que otros productos basados en extractos de castaño de Indias⁽⁸¹⁾. La combinación de picnogenol y troxerutina aumentó la actividad de la preparación en el tratamiento de los síntomas de IVC⁽⁸²⁾. Se ha demostrado también que el picnogenol protege además de la formación de edema y de trombosis en vuelos de larga duración⁽⁸³⁻⁸⁴⁾.

Se ha sugerido que la eficacia de picnogenol sobre la IVC sería consecuencia de su efecto antioxidante, impidiendo la expresión de moléculas de adhesión y, por este medio, evitando el desarrollo de un proceso inflamatorio por la activación de leucocitos^(81, 85-87).

En un estudio reciente⁽⁸⁸⁾ se seleccionaron 29 pacientes con hipertensión venosa severa (IVC, edema de tobillos), con una duración promedio de la enfermedad de 5,7 años desde los primeros signos/síntomas y con un historial de ulceraciones venosas. 21 de ellos fueron tratados con picnogenol por vía oral, (cápsulas de 50 mg, 3 veces al día durante un total de 8 semanas) y 18 pacientes fueron dejados sin tratamiento, como grupo control. La edad promedio de los pacientes fue de 53 años; rango: 42-60 años; proporción masculino a femenino fue de 11 a 10. No hubo abandono del estudio por parte de los pacientes. A las 4 y 8 semanas de iniciado el tratamiento, en todos los pacientes tratados con picnogenol la evaluación microcirculatoria y clínica indicó una disminución progresiva en el flujo de la piel en la zona perimaleolar, indicando una mejoría en el nivel de la microangiopatía; una reducción significativa en la filtración capilar, una significativa mejoría en el puntaje sintomático y una reducción del edema.

Otro estudio clínico se propuso comparar la eficacia clínica del picnogenol con la de un preparado de diosmina (constituido por un 90% de diosmina y un 10% de otros favonoides) en pacientes con insuficiencia venosa crónica severa. Los pacientes repartidos en los diferentes grupos al azar, recibieron un tratamiento durante 8 semanas con 150 mg



FIGURA 5. Corteza de pino. Foto: B. Vanaclocha.

(n=24) o 300 mg (n=20) de picnogenol o bien 1.000 mg del preparado de diosmina (n=42). Se usaron cápsulas con 50 mg de picnogenol y la dosis diaria se repartió en tres tomas a lo largo del día. El grupo comparativo recibió tabletas de 500 mg del preparado de diosmina, dos veces al día. Los grupos fueron homogéneos en cuanto a edad y sexo. Todos los pacientes completaron el estudio. Los resultados microcirculatorios en el grupo tratado con picnogenol indicaron una disminución progresiva del flujo dérmico en reposo en la zona perimaleolar, una significativa disminución en la filtración capilar, una mejoría en el puntaje de síntomas venosos, una reducción del edema, un aumento significativo de la pO_2 y disminución en pCO_2 . Estos cambios fueron notados a partir de la cuarta semana en la mayoría de los pacientes tratados con picnogenol, en cambio en el grupo tratado con el preparado de diosmina, solamente 6 pacientes mostraron una mejoría clínica en dicho periodo. A las 8 semanas los efectos positivos de picnogenol fueron mayores en comparación con el grupo tratado con el preparado de diosmina. Este estudio confirmó la eficacia clínica de picnogenol en pacientes con IVC y microangiopatía venosa y su superioridad sobre la del preparado de diosmina.

Dada la diferencia en los mecanismos de acción de los agentes venotónicos, los diferentes diseños en los ensa-

los clínicos, la falta de uniformidad en los criterios evaluados, el grado de evolución de la IVC y la relativa falta de estudios comparativos entre éstos diferentes agentes terapéuticos, no resulta fácil poder determinar cuál resulta más eficaz. Recientemente ⁽⁸¹⁾, se publicó un estudio comparativo entre EAH (100 mg/día escina) y picnogenol (240 mg/día, la fracción rica en procianidinas de *P. maritima*). Se evaluó la sintomatología de IVC como circunferencia de la pantorrilla, dolor, sensación de pesadez, calambres e hinchazón de las piernas. En este estudio abierto, comparativo controlado con 40 pacientes durante cuatro semanas, se concluyó que el picnogenol es más eficaz que EAH para todos los parámetros evaluados, con el valor adicional que sólo el primero redujo el colesterol total y el HDL-colesterol (20% y 13%, respectivamente). El resultado fue muy favorable para el picnogenol y ambos tratamientos fueron muy bien tolerados por los pacientes. Sin embargo, un factor importante, no discutido por el autor, es la facilidad de dosificación terapéutica para el paciente, lo que redundó en una mayor adhesión al tratamiento; la dosis de EAH administrada fue dos comprimidos/día de 300 mg estandarizados a 50 mg de escina, en tanto que para picnogenol® la dosis requirió tres comprimidos de 40 mg tres veces al día, es decir, dos comprimidos diarios de EAH frente a seis de picnogenol.

Extractos de hoja de vid roja

La vid roja es una variedad de vid (*Vitis vinifera*) que se caracteriza por tener racimos negros con la pulpa roja, y sus hojas adquieren un característico color rojo (por la presencia de antocianósidos). Estas contienen también otros polifenoles, responsables de las propiedades farmacológicas del extracto, entre los que se encuentran, proantocianidinas y flavonoides (isoquercitrina, 3-O-glucuronil-quercetina y otros heterósido de flavonoles). El extracto más conocido y estudiado (AS 195) posee una cantidad total de 4% de heterósidos de flavonoles, expresada como 3-O-glucuronil quercetina ⁽⁸⁹⁾.

Entre las acciones farmacológicas del extracto de la hoja de vid roja, está su capacidad de reducir la permeabilidad de la pared vascular y el paso de líquido al tejido intersticial que rodea los vasos, reforzando la adhesión de las células endoteliales, inhibiendo la formación del edema o reduciendo el edema existente. Además, inhibe la actividad de la enzima hialuronidasa, principal responsable de la destrucción enzimática de la pared basal, y posee una acción estabilizadora sobre el colágeno, aumentando así la cohesión y la solidez de la matriz de la pared basal. Por

otra parte, las proantocianidinas le confieren al extracto propiedades antioxidantes que le permiten proteger las células basales del daño inducido por especies derivadas del oxígeno y radicales libres. Los flavonoides reducen la permeabilidad de la pared vascular y el paso de líquido al tejido intersticial que rodea los vasos, como consecuencia de la exposición a los mediadores químicos de la inflamación. De este modo refuerzan la adhesión de las células endoteliales. Este último efecto previene la formación de edema en las extremidades inferiores y lo reduce, en el caso de que ya se hubiera desarrollado ⁽⁸⁹⁾.

Por todo lo que antecede, el extracto de la hoja de vid roja representa una ayuda valiosa para contrarrestar la hinchazón y atenuar la sensación de pesadez de piernas asociada a la IVC ⁽⁸⁹⁾.

En un ensayo clínico controlado a doble ciego con placebo, aleatorizado, multicéntrico con grupos paralelos, se trató a 257 pacientes, de ambos sexos, afectados por IVC de grado I o de grado II (leve o moderado) según Widmer (TABLA 3) ⁽⁸⁴⁾. Al grupo *verum* se le administraron 360 mg/día o 720 mg/día de AS 195, una vez al día durante 12 semanas. Durante el tratamiento se observó, con ambas dosis, una mejoría significativa en todos los parámetros (edemas en las piernas, circunferencia de la pantorrilla, síntomas subjetivos de IVC, valoración general de la eficacia por parte del paciente y del observador). La reducción del edema fue similar a la descrita en otros estudios en los que se utilizaron medidas compresivas o medicamentos antiinflamatorios. La mejoría tras la administración de 720 mg/día fue ligeramente superior a la observada con 360 mg/día de AS 195. La seguridad y la eficacia de AS 195 fueron excelentes con ambas dosis evaluadas. A las 2 semanas de la suspensión del tratamiento, en el grupo tratado con AS 195 el volumen de la pierna tendía a recuperar los valores basales, mientras que en el grupo de pacientes tratado con placebo, el volumen de las piernas había aumentado. Los efectos indeseados se manifestaron con mayor frecuencia en el grupo tratado con placebo que en los 2 grupos a los que se administró el tratamiento activo ⁽⁹⁰⁾.

La eficacia del extracto de hojas de vid roja AS 195 en la reducción de los principales síntomas asociados a la IVC (cansancio y pesadez de las piernas, sensación de inquietud, calambres, dolores en las piernas) se ha corroborado posteriormente en un estudio multicéntrico, abierto ⁽⁹¹⁾.

Una revisión reciente de los medicamentos flebotónicos en general ha sido planteada a partir de un estudio tipo

metaanálisis ⁽⁹²⁾ en el que se incluyeron 59 estudios aleatorizados y controlados con placebo, con flebotónicos de uso oral. De éstos, solo 44 ensayos que incluían 4.413 participantes contenían datos confiables para el análisis de eficacia. Una de las conclusiones más importantes que se desprendieron de este trabajo retrospectivo es que los agentes venotónicos no tendrían eficacia clínica relevante sobre la IVC, aunque se reconoce que existe evidencia de su eficacia clínica para disminuir el edema. La severidad de esta apreciación, que se aplica incluso a fármacos de síntesis, como el dobesilato de calcio, se basa, según sus autores, en la aparente carencia de rigurosidad detectada en los estudios clínicos y, particularmente, en la falta de confiabilidad derivada de la inexistencia de una declaración explícita de conflictos de interés de los autores. De la larga lista de agentes flebotónicos analizados en el artículo de referencia, Martínez *et al.* concluyen que la fracción rica en proantocianidinas de *P. pinaster* es la más cuestionada por sus resultados contradictorios, planteando la necesidad de realizar estudios clínicos más rigurosos.

Otros extractos

Hamamelis

El hamamelis (*Hamamelis virginiana*) es una planta de la cual se emplean la hoja y la corteza, ambas ricas en taninos, particularmente de tipo catéquico (proantocianidinas), que constituyen los principios activos. Tradicionalmente se ha utilizado como venotónico ⁽⁹³⁾. Es capaz de inhibir la actividad de α -glucosidasa y elastasa leucocitaria y, de prevenir el edema inducido por el aceite de croton (*Croton tiglium*) en ratón ⁽⁹⁴⁾. Los estudios clínicos son escasos.

Centella asiática

La *Centella asiatica* tiene por compuestos bioactivos los derivados triterpénicos como los ácidos asiático y madecásico, y el asiaticósido. En los diferentes estudios básicos y clínicos se han realizado con la fracción triterpénica total de *Centella asiatica* (FTT) con un 30% de ácido asiático, un 30% de ácido madecásico y un 40% de asiaticósido ⁽⁹⁵⁾. Se ha propuesto que FTT posee un efecto venotónico en venas varicosas humanas a través de la inhibición de la degradación de mucopolisacáridos, principales componentes de la matriz celular amorfa responsables del mantenimiento de la integridad vascular, por un mecanismo no del todo explicado, que incluye la reducción en los niveles séricos de enzimas lisosomales β -glucuronidasa, β -N-acetilglucosaminidasa y arilsulfatasa ⁽⁹⁶⁾.



FIGURA 7. *Centella asiatica*. Foto: S. Cañigueral.

En un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, se estudió la eficacia de FTT en el tratamiento de la IVC. Se enrolaron 94 pacientes que recibieron 120 mg/día de FTT, 60 mg/día de FTT o placebo durante dos meses. Se evaluaron tanto datos pletismográficos como la apreciación subjetiva del paciente. Los resultados mostraron una significativa mejoría de todos los parámetros evaluados respecto del grupo placebo, pero no se observó diferencia entre los grupos tratados con distinta dosis de FTT ⁽⁹⁷⁾.

Belcaro *et al.* ^(98, 99), estudiaron la eficacia de FTT en el control del edema de pacientes con IVC, en ensayos doble ciego con control placebo. Los pacientes recibieron 180 mg/día de FTT, 90 mg/día de FTT o placebo durante cuatro semanas. Se evaluó por pletismografía la tasa de filtración vascular al inicio y al final del ensayo, mostrando que FTT redujo de modo dosis-dependiente el filtrado vascular y, por consiguiente, el edema, a diferencia del grupo placebo que no mostró mejoría en los parámetros pletismográficos.

Hoja de ginkgo

En un estudio simple-cego, cruzado, aleatorizado y controlado con placebo, realizado con 10 sujetos sanos tratados con una dosis única de extracto estandarizado de hoja de ginkgo (*Ginkgo biloba*, EGb), se observó al cabo de 1 hora un incremento de 57% en la microcirculación a través de capilares de los pliegues de las uñas. Tras dos horas de tratamiento, también se observó una disminución de 15,6% ($p < 0,001$) en la agregación de los eritrocitos ⁽¹⁰⁰⁾.

En relación a un posible efecto del extracto de hoja de ginkgo en la IVC, se ha observado que este extracto es efectivo para reducir el número de células endoteliales circulantes, que es una medida del daño experimentado por el endotelio vascular en personas que padecen de IVC. Pacientes tratados con EGb han mostrado una reducción hasta en un 14,5% en el número de células endoteliales circulantes después de 4 semanas de tratamiento, mientras que en el grupo placebo esta disminución fue solamente del 8,4% en promedio ⁽¹⁰¹⁾.

También se demostró ⁽¹⁰²⁾ que el EGb mejora la respuesta endotelial vasodilatadora causada por el estímulo de acetilcolina y que es desencadenada a través de la vía del óxido nítrico.

Llama la atención los escasos estudios realizados sobre la eficacia de los preparados de hoja de ginkgo en el tratamiento de la IVC, que contrasta ampliamente con la gran diversidad de estudios orientados a validar su eficacia y seguridad en la enfermedad arterial periférica, claudicación intermitente, enfermedades degenerativas, deterioro de las funciones cognitivas, depresión resistente a antidepresivos y disfunciones sexuales provocadas por fármacos ⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾.

Conclusiones

La insuficiencia venosa crónica es una enfermedad vascular que afecta la hemodinamia de los vasos venosos, siendo de mayor prevalencia en mujeres que en hombres. De largo desarrollo, la IVC se inicia como una disfunción valvular, llegando a producir grandes dilataciones venosas superficiales (varices) o profundas, que pueden llegar a ulcerarse en el estadio más avanzado de la enfermedad. Los fitofármacos pueden jugar un rol muy importante en la prevención y tratamiento de la IVC en sus primeros estadios de desarrollo.

El fitofármaco más estudiado en sus aspectos moleculares, con vasto registro experimental en modelos animales y con mayor cantidad de ensayos clínicos bien diseñados, es el extracto de semilla de castaño de Indias, estandarizado en su contenido de escina. No menos importante son la eficacia y seguridad de los extractos de rizoma de rusco, estandarizados en su contenido de saponósidos esteroides o bien de ruscogeninas totales. Otros fitofármacos provenientes de otras especies vegetales, como *Hamamelis virginiana*, *Centella asiatica*, *Pinus maritima*, con principios activos en su mayoría de tipo polifenólico (flavonoides,

proantocianidinas), poseen menor información que sustenten su uso clínico en la insuficiencia venosa crónica.

Finalmente, cabe señalar que si bien la utilización de fitofármacos en el tratamiento y prevención de la IVC aún genera bastante discusión, principalmente por la carencia de un número significativo de estudios clínicos con alto nivel de protocolización, lo que si cuenta con un consenso mayoritario es la consideración de su eficacia y seguridad en la prevención y tratamiento del edema de extremidades inferiores.

Dirección de contacto

Sandro E. Bustamante Delgado
Rodrigo Torres Castro
Miguel A. Morales Segura
Facultad de Medicina, Universidad de Chile,
Programa de Farmacología Molecular y Clínica
Avda. Independencia 1027. Santiago - Chile
sbustama@med.uchile.cl

Referencias bibliográficas

1. Carrasco E (Ed.). Manejo de las vasculopatías periféricas en atención primaria. Barcelona: Edika Med; 2006.
2. Alvarez fernández LJ, Lozano F, Marinel-lo Roura J, Masegosa Medina A. Encuesta epidemiológica sobre la insuficiencia venosa crónica en España: estudio DETECT-IVC 2006. *Angiología* 2008; 60 (1): 27-36.
3. Da Silva A, Widmer LK, Martin H, Mall T, Glaus L, Schneider M. Varicose veins and chronic venous insufficiency: prevalence and risk factors in 4376 subjects in the Basle Study II. *Vasa* 1974; 3:118-125.
4. Nicolaidis AN. Investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement. *Circulation* 2000;102:e126-e163.
5. Schoen FJ. Blood vessels. En: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL (Eds.) *Robbins pathologic basis of disease*, 5ª Ed. Philadelphia: Saunders Co; 1994.
6. Mashour NH, Lin GI, Frishman WH. Herbal medicine for the treatment of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2225-2234.
7. Jawien A. The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency. *Angiology* 2003; 54: S19-S31.
8. Pistorius MA. Chronic venous insufficiency: The genetic influence. *Angiology* 2003; 54: S5-S12.
9. Diego B. Insuficiencia venosa. La epidemia que avanza al ritmo vertiginoso de la obesidad. *Rev Esp Econ Salud* 2004; 3: 313-315.
10. Lee AJ, Evans CJ, Allan PL, Ruckley CV, Fowkes FGR. Lifestyle factors and the risk of varicose veins: Edinburgh Vein Study. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 171-179.

11. Laing W. Chronic venous diseases of the leg. London, UK: Office of Health Economics; 1992.
12. Lafuma A, Fagnani F, Peltier-Pujol F, Rauss A. La maladie veineuse en France: un problème de santé publique méconnu. *J Mal Vasc* 1994; 19:185-189.
13. Rose SS, Ahmed A. Some thoughts on the aetiology of varicose veins. *J Cardiovasc Surg* 1986; 27: 534-543.
14. Vanhoutte PM, Corcaud S, de Montrion C. Venous disease: from pathophysiology to quality of life. *Angiology* 1997; 48: 559-567.
15. Sansilvestri-Morel P, Rupin A, Badier-Commander C, Kern P, Fabiani JN, Verbeuren TJ, et al. Imbalance in the synthesis of collagen type-I and collagen type-III in smooth muscle cells derived from human varicose veins. *J Vasc Res* 2001; 38: 560-568.
16. Saharay M, Shields DA, Georgiannos SN, Porter JB, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Endothelial activation in patients with chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15: 342-349.
17. Ciuffetti G, Lombardini R, Pasqualini L, Vaudo G, Lupattelli G. Circulating leucocyte adhesion molecules in chronic venous insufficiency. *Vasa* 1999; 28: 156-159.
18. Coleridge-Smith PD. From skin disorders to venous leg ulcers: Pathophysiology and efficacy of daflon in ulcer healing. *Angiology* 2003; 54: S45-S50.
19. Bouaziz N, Michiels C, Janssens D, Berna N, Eliaers F, Panconi E, et al. Effect of Ruscus extract and hesperidin methylchalcone on hypoxia-induced activation of endothelial cells. *Int Angiol* 1999; 18: 306-312.
20. Nemcova S, Glocviczki P, Rud KS, Miller VM. Cyclic nucleotides and production of prostanoids in human varicose veins. *J Vasc Surg* 1999; 30: 876-883.
21. Frick RW. Three treatments for chronic venous insufficiency: escin, hydroxyethylrutroside, and Daflon. *Angiology* 2000; 51: 197-205.
22. Moyses C, Cederholm-Williams SA, Michel CC. Haemoconcentration and accumulation of white cells in the feet during venous stasis. *Int J Microcirc Clin Exp* 1987; 5: 311-320.
23. Thomas PR, Nash GB, Dormandy JA. White cell accumulation in dependent legs of patients with venous hypertension: a possible mechanism for trophic changes in the skin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 1693-1695.
24. Sarin S, Andaz A, Shields DA, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Neutrophil activation in venous disease. *J Vasc Surg* 1993; 17: 44-48.
25. Signorelli S, Arpaia G, Cimminiello C, Pennisi G, Borsetto M, Mazzullo M, et al. Levels of the inhibitor of PMN-elastase in venous blood reflowing from chronically affected veins: the role of venous stasis. *Int Angiol* 1998; 17: 49-52.
26. Haas H. *Arzneipflanzenkunde*. Mannheim, Alemania: Wissenschaftsverlag; 1991.
27. Facino RM, Carini M, Stefani R, Aldini G, Saibene L. Anti-elastase and anti-hyaluronidase activities of saponins and saponins from *Hedera helix*, *Aesculus hippocastanum*, and *Ruscus aculeatus*: factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency. *Arch Pharm (Weinheim)* 1995; 328: 720-724.
28. Kreysel HW, Nissen HP, Enghofer E. Erhöhte serumaktivität lysomaler enzyme bei varikosis. *Therapiewoche* 1983; 33:1098-1104.
29. Allaert FA, Causse C. Pharmacology-epidemiology of the treatment of chronic venous insufficiency in general medicine. *Int Angiol* 2002; 21: 12-17.
30. Boisseau MR. Pharmacological targets of drugs employed in chronic venous and lymphatic insufficiency. *Int Angiol* 2002; 21: 33-39.
31. Berliner E, Ozbilgin B, Zarin DA. A systematic review of pneumatic compression for treatment of chronic venous insufficiency and venous ulcers. *J Vasc Surg* 2003; 37: 539-544.
32. Pittler MH, Ernst E. Horse-chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. a criteria-based systematic review. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1356-1360.
33. Morales MA, Bustamante SE. Extracto de *Aesculus hippocastanum*. En: *Vademecum de Medicamentos de Venta Directa (sin receta) OTC y Fitofármacos*. Sección III. Fitofármacos. Páginas III.2-6. Santiago, Chile: Ediciones y Comunicaciones Ltda; 2000.
34. Wei F, Ma LY, Jin WT, Ma SC, Han GZ, Khan IA, Lin RC. Anti-inflammatory triterpenoid saponins from the seeds of *Aesculus chinensis*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2004; 52(10): 1246-8.
35. Lorenz D, Marek ML. Das therapeutische wirksame Prinzip der Rosskastanie (*Aesculus hippocastanum*). *Arzneimittelforschung* 1960; 10:263-272.
36. Sirtori C. Aescin: Pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacological Res* 2001; 44: 183-193.
37. Matsuda H, Yoshikawa L. Possible involvement of 5-HT1 and 5-HT2 receptors in acceleration of gastrointestinal transit by aescin Ib in mice. *Life Sci* 2000; 66: 2233-2238.
38. Panigati D. Farmacologia dell'escina, saponina dell'*Aesculus hippocastanum* L. Parte II. Farmacodinamica dell'escina. *Capitolo II*. *Boll Chim Fram* 1992; 131: 284-293.
39. Panigati D. Farmacologia dell'escina, saponina dell'*Aesculus hippocastanum* L. *Capitolo III*. Farmacocinetica e Tossicologia. *Boll Chim Farm* 1992; 131: 320-321.
40. Arnould T, Janssens D, Michiels C, Remacle J. Effect of aescine on hypoxia-induced activation of human endothelial cells. *Eur J Pharmacol* 1996; 315: 227-233.
41. Sato I, Kofujita H, Suzuki T, Kobayashi H, Tsuda S. Anti-inflammatory effect of japanese horse chestnut (*Aesculus turbinata*) seeds. *J Vet Med Sci* 2006; 68(5): 487-489.
42. Hu XM, Zhang Y, Zeng FD. Effects of sodium beta-aescin on expression of adhesion molecules and migration of neutrophils after middle cerebral artery occlusion in rats. *Acta Pharmacol Sin* 2004; 25: 869-875.

43. Guillaume M, Padioleau V. Venotonic effect, vascular protection, antiinflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 25-35.
44. Annoni F, Mauri A, Marincola F, Resele LF. Venotonic activity of escin on the human saphenous vein. *Arzneimittelforschung* 1979; 29: 672-677.
45. Longiave D, Omini C, Nicosia S, Berti F. The mode of action of aescin on isolated veins: relationship with PGF α . *Pharmacol Res Comm* 1978; 10:145-149.
46. Fujimura T, Moriwaki S, Hotta M, Kitahara T, Takema Y. Horse Chestnut Extract Induces Contraction Force Generation in Fibroblasts through Activation of Rho/Rho Kinase. *Biol Pharm Bull* 2006; 29(6):1075-81.
47. Kunz K, Lorkowski G, Petersen G, Samcova E, Schaffler K, Wauschkuhn Ch. Bioavailability of escin after administration of two oral formulations containing Aesculus extract. *Arzneimittelforschung* 1998; 48: 822-825.
48. Bässler D, Okpanyi S, Schrödter A, Loew D, Schürer M, Schulz HU. Bioavailability of beta-aescin from horse chestnut seed extract: comparative clinical studies of two Galenic formulations. *Adv Ther* 2003; 20: 295-304.
49. Ottillinger B, Greeske K. Rational therapy of chronic venous insufficiency – chances and limits of the therapeutic use of horsechestnut seeds extract. *BMC Cardiovasc Disorders* 2001; 1: 5. DOI 1471-2261/1/5.
50. Sutter A, Bommer S, Rechner J. Treatment of patients with venous insufficiency with fresh plant horse chestnut seed extract: a review of 5 clinical studies. *Adv Ther* 2006; 23: 179-190.
51. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; January 25; (1): CD003230.
52. Siebert U, Brach M, Sroczyński G, Berla K. Efficacy, routine effectiveness, and safety of horsechestnut seed extract in the treatment of chronic venous insufficiency. A meta-analysis of randomized controlled trials and large observational studies. *Int Angiol* 2002; 21: 305-315.
53. Leach MJ, Pincombe J, Foster G. Clinical efficacy of horsechestnut seed extract in the treatment of venous ulceration. *J Wound Care* 2006; 15:159-67.
54. Widmer LK, Stähelin HB. *Peripheral Venous Disorders*. Bern, Switzerland: Hans Huber; 1978.
55. Pirard J, Gillet P, Guffens M. Etude en double aveugle du Reparil en Proctologie. *Rev Med Liege* 1976; 31: 343-345.
56. Dickson S, Gallagher J, McIntyre L, Suter A, Tan J. An open study to assess the safety and efficacy of Aesculus hippocastanum tablets (Aesculaforce 50 mg) in the treatment of chronic venous insufficiency. *J Herb Pharmacother* 2004; 4:19-32.
57. El Sohly MA, Doorenbos NJ, Quimby MW, Knapp JE, Slatkin DJ, Schiff Jr PL. Euparone, a new benzofuran from *Ruscus aculeatus*. *J Pharm Sci* 1974; 63:1623-1629.
58. Bouskela E, Cyrino FZGA, Mercelon GA. Possible mechanism for the inhibitory effect of *Ruscus* extract on increased microvascular permeability induced by histamine in hamster cheek pouch. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24: 281-285.
59. Horikawa T, Mimaki Y, Kameyama A, Sashida Y, Nikaido T, Ohmoto T. Aculeoside A, a novel steroidal saponin containing a deoxyaldoketose from *Ruscus aculeatus*. *Chem Lett* 1994; 12: 2303-2306.
60. Mimaki Y, Kuroda M, Kameyama A, Yokosuka A, Sashida Y. New steroidal constituents of the underground parts of *Ruscus aculeatus* and their cytostatic activity on HL-60 cells. *Chem Pharm Bull* 1998; 46: 298-303.
61. Mimaki Y, Kuroda M, Yokosuka A, Sashida Y. A spirostanol saponin from the underground parts of *Ruscus aculeatus*. *Phytochemistry* 1999; 51: 689-692.
62. Bouskela E, Cyrino FZGA, Mercelon GA. Possible mechanism for the venular constriction elicited by *Ruscus* extract on hamster cheek pouch. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24:165-170.
63. Miller VM, Rud KS, Gloviczki P. Pharmacological assessment of adrenergic receptors in human varicose veins. *Int Angiol* 2000; 19:176-83.
64. Seaver B, Smith JR. Inhibition of COX isoforms by nutraceuticals. *J Herb Pharmacother* 2004; 4:11-18.
65. Rubanyi G, Marcelon G, Vanhoutte PM. Effect of temperature on the responsiveness of cutaneous veins to the extract of *Ruscus aculeatus*. *Gen Pharmacol* 1984; 15: 431-434.
66. Bouskela E, Cyrino FZGA, Mercelon GA. *Ruscus* extract on the internal diameter of arterioles and venules of the hamster cheek pouch. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22:221-224.
67. Cappelli R, Nicora M, Di Perri T. Use of extract of *Ruscus aculeatus* in venous disease in the lower limbs. *Drugs Exp Clin Res* 1988; 14:277-283.
68. Vanscheidt W, Jost V, Wolna P, Lucker PW, Muller A, Theurer C, et al. Efficacy and safety of a butcher's broom preparation (*Ruscus aculeatus* L. extract) compared to placebo in patients suffering from chronic venous insufficiency. *Arzneimittelforschung* 2002; 52:243-250.
69. Consoli A. Chronic venous insufficiency: an open trial of FLEBS Crema. *Minerva Cardioangiol* 2003; 51:411-416.
70. Boyle P, Diehm C, Robertson C. Meta-analysis of clinical trials of Cyclo 3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 2003; 22:250-262.
71. American Herbal Products Association. Botanical safety categories. <http://www.ahpa.org>. 1997.
72. Pascarella L, Lulic D, Penn AH, Alsaigh T, Lee J, Shin H, et al. Mechanisms in experimental venous valve failure and their modification by Daflon 500 mg. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; doi:10.1016/j.ejvs.2007.08.011.
73. Laurent R, Gilly R, Frileux C. Clinical evaluation of a venotropic drug in man. Example of Daflon 500 mg. *Int Angiol* 1988; 7:39-43.

74. Danielsson G, Jungbeck C, Peterson K, Norgren L. A randomized controlled trial of micronised purified flavonoid fraction vs placebo in patients with chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 73-76.
75. Coleridge-Smith PD, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30:198-208.
76. Misra MC, Parshad R. Randomized clinical trial of micronized flavonoids in the early control of bleeding from acute internal haemorrhoids. *Br J Surg* 2000; 87: 868-872.
77. Sarabia M, León S, Vivas J, Lizarabai M, Rangel R, Fernández J, et al. Calcium dobesilate versus purified flavonoid fraction of diosmin in the treatment of hemorrhoidal crises: a randomized, controlled study with an initial double-blind, double-dummy period. *Curr Ther Res* 2001; 62: 524-529.
78. Schmidke I, Schoop W. Le Pycnogénol: Thérapeutique médicamenteuse de l'œdème statique. *J Suisse Med Glob* 1995;3:114.
79. Petrassi C, Mastromarino A, Spartera C. Pycnogenol in chronic venous insufficiency. *Phytomedicine* 2000;7:383.
80. Arcangeli P. Pycnogenol in chronic venous insufficiency. *Fitoter* 2000;71:236.
81. Koch R. Comparative study of Venostasin and Pycnogenol in chronic venous insufficiency. *Phytother Res* 2002; 16: S1-S5.
82. Riccioni C, Sarcinella R, Izzo A, Palermo G, Liguori L. Efficacy of Troxerutine in association with Pycnogenol in the treatment of venous insufficiency. *Eur Bull Drug Res* 2004;12 (1):7.
83. Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P, Pellegrini L, Ippolito E, Scoccianti M, et al. Prevention of edema in long flights with Pycnogenol. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005;11 (3):289.
84. Belcaro G, Cesarone MR, Rohdewald P, et al. Prevention of venous thrombosis in long-haul flights with Pycnogenol. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004; 10 (4): 373.
85. Moini H, Guo Q, Packer L. Enzyme inhibition and protein-binding action of the procyanidin-rich french maritime pine bark extract, pycnogenol: effect on xanthine oxidase. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 5630-5639.
86. Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40:158.
87. Sartor L, Pezzato L, Garbisa S. (-)Epigallocatechin-3-gallate inhibits leukocyte elastase: potential of the phyto-factor in hindering inflammation, emphysema, and invasion. *J Leukoc Biol* 2002; 71: 73-79.
88. Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P, Pellegrini L, Ledda A, Vinciguerra G, et al. Rapid Relief of Signs/Symptoms in Chronic Venous Microangiopathy With Pycnogenol: A Prospective, Controlled Study. *Angiology* 57(5): 569-576, 2006.
89. Ortiz P. Tratamiento de la insuficiencia venosa crónica: el papel del extracto de hojas de vid roja. *Offarm* 2004; 23 (6): 94-101.
90. Kiesewetter H, Koscielnj J, Kalus U, Vix JM, Peil H, Petrini O, et al. Efficacy of orally administered extract of red vine leaf AS 195 (folia vitis viniferae) in chronic venous insufficiency (stages I-II). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arzneimittelforschung* 2000; 50 (2): 109-17.
91. Monsieur R, Van Snick G. Efficacy of the red vine leaf extract AS 195 in Chronic Venous Insufficiency. *Praxis (Bern)* 1994). 2006 Jan 25;95(6):187-90.
92. Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, Vargas E, Capellà D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jul 20;(3):CD003229.
93. Lander E. Aesculus and Hamamelis in therapy of venous circulatory disorders. *Med Klin (Munich)* 1953; 48:48-49.
94. MacKay D. Hemorrhoids and varicose veins: a review of treatment options. *Altern Med Rev* 2001; 6 (2):126-140.
95. Brinkhaus B, Lindner M, Schuppan D, Hahn EG. Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant *Centella asiatica*. *Phytomedicine* 2000; 7: 427-448.
96. Arpaia MR, Ferrone R, Amitrano M, Nappo C, Leonardo G, del Guercio R. Effects of *Centella asiatica* extract on mucopolysaccharide metabolism in subjects with varicose veins. *Int J Clin Pharmacol Res* 1990; 4: 229-233.
97. Pointel JP, Boccalon H, Cloarec M, Ledevhat C, Joubert M. Titrated extract of *Centella asiatica* (TECA) in the treatment of venous insufficiency of the lower limbs. *Angiology* 1987; 38: 46-50.
98. Belcaro GV, Grimaldi R, Guidi G. Improvement of capillary permeability in patients with venous hypertension after treatment with TTFCA. *Angiology* 1990a; 41:533-540.
99. Belcaro GV, Rulo A, Grimaldi R. Capillary filtration and ankle edema in patients with venous hypertension treated with TTFCA. *Angiology* 1990b; 41:12-18.
100. Jung F, Mrowietz C, Kiesewetter H, Wenzel E. Effect of Ginkgo biloba on fluidity of blood and peripheral microcirculation in volunteers. *Arzneimittelforschung* 1990 May;40(5):589-93.
101. Janssens D, Michiels C, Guillaume G, Cuisinier B, Louagie Y, Rémacle J. Increase in circulating endothelial cells in patients with primary chronic venous insufficiency: protective effect of Ginkor Fort in a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 7-11.
102. Kubota Y, Naoko Tanaka, Satomi Kagota, Kazuki Nakamura, Masaru Kunitomo, Keizo Umegaki, Kazumasa Shinozuka. Effects of Ginkgo biloba extract on blood pressure and vascular endothelial response by acetylcholine in spontaneously hypertensive rats. *J Pharm Pharmacol* 2006 Feb ;58 (2):243-249.
103. Morales MA, Bustamante S, Gallardo R. Aplicaciones clínicas del extracto de la hoja de Ginkgo biloba. *Revista de Fitoterapia* 2000; 1 (2): 95-105.
104. Ramassamy C, Longpré F, Christen Y. Ginkgo biloba extract (EGb 761) in Alzheimer's disease: is there any evidence?. *Curr Alzheimer Res* 2007 Jul;4(3):253-62.
105. Walesiak A, Braszko JJ. Preventive action of Ginkgo biloba in stress- and corticosterone-induced impairment of spatial memory in rats. *Phytomedicine* 2007 May 3 [Epub ahead of print].