

# Tetradecilsulfato sódico

**VEINFIBRO® (STD)**

## ESCLEROTERAPIA DE VENAS VARICOSAS

*Tradicionalmente, el sistema venoso de las extremidades inferiores es dividido en superficial (venas safena mayor o interna, safena menor o externa y sus tributarias) y profundo (venas que acompañan a las arterias principales y las venas perforantes). Las venas de las extremidades inferiores poseen válvulas bicúspides que facilitan el retorno sanguíneo en contra de la gravedad, pero este sistema se encuentra alterado, especialmente en la edad madura, en cerca de la mitad de la población, dando lugar a manifestaciones de mayor o menor relevancia clínica.*

Las **telangiectasias** son dilataciones de venas intradérmicas y subdérmicas; representan la manifestación más frecuente de insuficiencia venosa crónica y afectan más a las mujeres que a los varones. Por su parte, las **varices** son venas subcutáneas dilatadas y elongadas que están presentes en un 10-30% de la población general y aumentan a medida que aumenta la edad. La enfermedad venosa crónica de las extremidades o **insuficiencia venosa crónica inferior** es la enfermedad vascular más frecuente y se define por la presencia crónica de dilatación venosa y/o alteración funcional de las venas.

Las **venas varicosas** pueden clasificarse en **primarias**, que afectan a venas superficiales y son dos veces más frecuentes en mujeres que en varones y en un 50% de los casos hay antecedentes familiares. Las **secundarias** se deben a una insuficiencia u oclusión de las venas perforantes o de las venas profundas.

Los pacientes varicosos con síntomas más graves son generalmente los de más edad y presentan otras enfermedades concomitantes. La presentación clínica es variada; suele provocar edema y dolor en la extremidad afecta en más del 50% de los casos. El dolor empeora al mantenerse de pie o sentado de forma prolongada y mejora

elevando la extremidad. En las mujeres, los síntomas pueden empeorar durante la menstruación o el embarazo, por el aumento del volumen intravascular y/o de los niveles plasmáticos de estrógenos. En un 25-75% de los pacientes se detecta un aumento del volumen de la extremidad. Suelen aparecer dilataciones venosas anómalas, eritema,

dermatitis e hiperpigmentación cutáneos en las zonas más distales. En los casos más graves, aparecen úlceras y episodios de celulitis recidivante. El primer síntoma puede ser un sangrado espontáneo o por una úlcera. Se asocian fatiga generalizada, calambres musculares y alteraciones de la sensibilidad cutánea, que pueden dificultar el diagnóstico diferencial con otras causas de neuropatía periférica. Cuando los síntomas son intensos aparece una incapacidad progresiva para caminar, con disminución de la calidad de vida (González Toda, 2012).

El **tratamiento** es fundamentalmente sintomático y está encaminado a prevenir la evolución de las varices, sus complicaciones y sus secuelas, ya que una vez instauradas, no existe actualmente ningún tratamiento medicamentoso que pueda revertir el proceso y la eliminación de la variz sólo puede realizarse destruyendo el vaso varicoso mediante diversos procedimientos (cirugía, láser, escleroterapia, etc.). Todos los factores que favorezcan el estancamiento o *estasis* de la sangre venosa de las piernas empeoran las varices; por ello, se debe facilitar el retorno venoso y potenciar la bomba muscular, tales como:

- Elevación de las extremidades inferiores al menos al nivel del corazón durante 30 minutos unas 3-4 veces al día. Es útil en casos con síntomas leves o moderados, pero en muchos casos no es posible compatibilizarlo con la actividad laboral del paciente.
- Ejercicio físico: es importante que el paciente evite el sedentarismo y periodos prolongados de estar de pie o sentado.



Los ejercicios de flexión de las rodillas o caminar han demostrado mejorar los parámetros hemodinámicos, pero la adherencia a estas medidas tiende a ser muy baja.

- Compresión continua mediante el uso de *medias elásticas* de compresión decreciente desde el pie hasta el muslo. Asimismo, los *vendajes elásticos*, que permiten aplicar la presión adecuada a la extremidad, también son de utilidad, pero menos prácticos. En cualquier caso, es un pilar fundamental del tratamiento de la insuficiencia venosa crónica, tanto para el control sintomático como para evitar la aparición de úlceras o lograr la curación de las mismas.

El **tratamiento farmacológico** va encaminado a aumentar el retorno venoso (*venotónicos*), incrementando el tono, la competencia valvular y la bomba muscular; asimismo, se pretende disminuir la inflamación de la pared venosa, reduciendo así la formación de edema. Como se ha indicado, los medicamentos actuales no resuelven el problema, pero pueden contribuir al alivio sintomático. Otros fármacos habitualmente utilizados son:

- **Diuréticos:** no han demostrado eficacia en el control sintomático; sin embargo, pueden ser útiles en pacientes con otras patologías asociadas que provocan aparición o empeoramiento de los edemas (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, etc.).
- **Ácido acetilsalicílico:** parece acelerar la curación de las úlceras venosas, pero no tiene efecto alguno sobre la evolución de los pacientes con insuficiencia venosa no complicada.
- **Antibióticos sistémicos:** sólo están indicados en pacientes con celulitis aguda o úlceras cutáneas infectadas. Nunca

se deben utilizar de forma profiláctica.

Los **venotónicos** (dobesilato, bioflavonoides, escina, etc.) facilitan, en mayor o menor medida, un control sintomático. Sin embargo, los fundamentos científicos (ensayos clínicos controlados y aleatorizados) son muy escasos y metodológicamente cuestionables en muchos casos; además, en general no muestran mejores resultados que las medidas físicas. En cualquier caso, la **pentoxifilina** asociada a la terapia compresiva parece acelerar la curación de las úlceras venosas, así como la **sulodexida**. El **iloprost**, un análogo sintético de la prostaciclina, se utiliza en el tratamiento de las úlceras venosas.

La **ablación (eliminación) de las venas varicosas superficiales** logra disminuir eficazmente el edema de la extremidad y las complicaciones cutáneas secundarias a la hipertensión venosa. Su indicación depende de la intensidad de los síntomas, de la respuesta al tratamiento farmacológico y compresivo, de la extensión de la enfermedad, de las expectativas del paciente y de la posibilidad de dar un beneficio duradero tanto estético y sintomático como pronóstico. En los pacientes que sufren complicaciones importantes con tromboflebitis superficial recidivante o úlceras cutáneas persistentes o recurrentes, está directamente indicado el tratamiento quirúrgico. Las técnicas de ablación venosa son diversas y pueden ser químicas (escleroterapia), térmicas (láser) y mecánicas (cirugía).

La **ablación química o escleroterapia** se utiliza en los pacientes que presentan telangiectasias, arañas venosas y pequeñas venas varicosas. Consiste en la inyección de un agente irritante (polidocanol, tetradecilsulfato sódico etc.) que causa un daño endotelial en la vena afectada y, en última ins-

tancia, su destrucción y reabsorción por el organismo. Tras ello, se aplica un vendaje compresivo durante un cierto tiempo para facilitar la evolución. Básicamente, se utilizan *soluciones* y *espumas*, fundamentalmente en función del tamaño de las venas varicosas, empleándose las soluciones en los de menor tamaño y la espuma en varicosidades de mayor tamaño, venas safenas incompetentes y venas perforantes.

La espuma inyectable se compone de una fase líquida y de otra de gas, siendo ambas necesarias para ejercer su efecto terapéutico. La utilización de espuma tiene como ventaja frente a la solución que reemplaza la sangre en la vena, lo cual mejora la eficacia del agente esclerosante mediante la reducción del volumen de esclerosante requerido para el tratamiento y el aumento de la superficie efectiva del esclerosante en contacto con la pared de la vena.

Los productos utilizados son agentes tensioactivos en los que el polo hidrófobo de la molécula se une a los lípidos de la membrana celular del endotelio venoso, lo que resulta en la ruptura de la barrera osmótica, destrucción del endotelio venoso y, a consecuencia de ello, un vasoespismo. Tras la exposición al agente esclerosante, la superficie interior de la vena se convierte en trombogénica, lo que conduce a la formación de trombos y la oclusión venosa. La vena ocluida acaba siendo sustituida finalmente por tejido conectivo fibroso. El agente esclerosante es desactivado tras el contacto con la sangre, lo que limita su acción esclerosante solo al endotelio próximo del sitio de la inyección. La escleroterapia se usa exclusivamente por vía intravenosa e idealmente con guía ecográfica; raramente se utiliza más de 5 ml por inyección y de 15-20 ml por sesión de tratamiento. Dichas sesiones deben estar separadas por un mínimo de 5 días.

La variable más habitualmente utilizada en la actualidad para determinar la eficacia de la escleroterapia consiste en cuantificar la mejoría en los síntomas del paciente, mediante el cambio producido desde antes de la intervención a 6-10 semanas después de la última sesión de escleroterapia. Para ello se determina la puntuación promedio de la puntuación VVSymQ (*Varicose Veins Symptoms Questionnaire*), un cuestionario que mide los principales síntomas en los pacientes con venas varicosas (pesadez de piernas, dolor, hinchazón, palpitación y picor). La puntuación VVSymQ va de 0 a 25, donde 0 representa ningún síntoma y el 25 representa los 5 síntomas que experimentan todo el tiempo. En general, para pacientes con puntuaciones basales de 7 a 10 puntos, conseguir una reducción de más de dos puntos por encima de lo conseguido con placebo se considera clínicamente relevante (Todd, 2014).

Una ventaja principal propuesta de la escleroterapia con espuma sobre la escleroterapia convencional (solución) es que las venas más grandes parecen ser tratadas de forma más exitosa con la técnica de espuma en comparación con la escleroterapia líquida. La tasa de éxito varía entre un 85% y un 95% y los tipos de complicaciones y la tasa de complicaciones son similares a los de la escleroterapia líquida.

La escleroterapia está contraindicada en caso de alergia al agente esclerosante o de enfermedad tromboembólica aguda y su uso debe ser precautorio en pacientes con historial de trombosis venosa. No debe inyectarse intaarterialmente, ya que ésta o la extravasación del contenido pueden provocar una necrosis tisular grave.

La **ablación térmica** se puede lograr aplicando energía en forma de radiación lumínica sobre la piel para tratar telangiectasias o arañas venosas.

También se puede aplicar introduciendo catéteres para aplicar luz **láser** o **radiofrecuencia** dentro de la vena incompetente (safena mayor o safena menor). Existen sondas pequeñas para tratar venas varicosas menores, como las perforantes.

Finalmente, la **ablación mecánica** consiste en la destrucción física de la vena, extrayéndola parcial o totalmente mediante **cirugía**. Las técnicas usadas son la ligadura venosa, la flebectomía *stab*, la flebectomía *powered* y la ligadura abierta o endoscópica de las perforantes. Las contraindicaciones para el tratamiento mediante ablación venosa son: gestación, trombosis venosa aguda profunda o superficial, presencia de enfermedades arteriales moderadas o graves, enfermedad sistémica avanzada y alteraciones articulares que limiten la movilidad.

El tratamiento quirúrgico de las várices de la vena safena interna (VSI) ha constado tradicionalmente de la ligadura safenofemoral y la extirpación de la VSI hasta la rodilla (LA/E). Las várices troncales y no safenas visibles en la pantorrilla así como las ramas varicosas de la VSI en el muslo son tratadas con flebectomías con gancho (avulsiones punzantes), escleroterapia o flebectomía transiluminada propulsada. Estos procedimientos a menudo se han realizado bajo anestesia general; sin embargo, la anestesia se utiliza cada vez menos o se adoptan técnicas de bloqueo local. Se informa que la tasa de recurrencia a cinco años después de la ligadura de la unión safenofemoral y la extirpación de la VSI (LA/E) es de entre un 20% y un 28% y cuando no se realiza la extirpación de la VSI (ligadura safenofemoral solamente) se duplica la tasa de recurrencia. Para la cirugía primaria de la VSI la tasa de complicación general es de entre un 17% y un 20% mientras que la de las venas varicosas recurrentes es de 40%. Estas

complicaciones incluyen hematoma de la herida, infecciones de la herida, pérdidas linfáticas, lesiones comunes de la vena y la arteria femoral y complicaciones neurológicas. A los pacientes se los alienta a movilizarse inmediatamente después de la cirugía y generalmente se les recomienda regresar al trabajo después de 10 a 14 días (Nerbitt, 2011).

En general, se acepta que los métodos químicos (escleroterapia) y térmicos (radiofrecuencia, láser) tiene una similar eficacia que los mecánicos (cirugía) para el tratamiento de las venas varicosas más superficiales, pero la cirugía es electiva en los cuadros de varices más profundas y de mayor calibre. Por lo tanto, el método a aplicar depende de la gravedad de los síntomas, del tamaño de los vasos a tratar y de las complicaciones previsibles propias de cada método.

## ACCIÓN Y MECANISMO

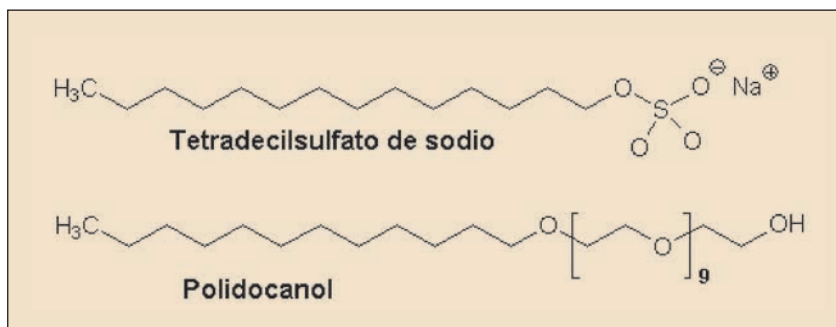
*Veinfibro*® es un medicamento consistente en una solución de **tetradecilsulfato sódico**, para administración intravenosa en el tratamiento en adultos de venas varicosas primarias no complicadas, venas varicosas residuales o recurrentes tras cirugía, venas reticulares, vénulas y arañas vasculares de las extremidades inferiores que muestren dilatación. La concentración de la solución de partida depende del uso específico del medicamento: arañas vasculares (0,2%), venas reticulares (0,5%), varices pequeñas o medianas (1%) y varices grandes (3%). Las concentraciones al 1% y 3% se pueden convertir en espuma previamente a su uso utilizando la técnica Tessari, mediante el que se combinan dos jeringas estériles; en la primera se recoge 1 ml de líquido esclerosante, mientras que en la segunda se toman 3-4 ml de aire (a través de un filtro esterilizante).

Tras ello, se conectan ambas jeringas utilizando una válvula estéril de tres vías y se fuerza el paso del contenido entre ambas jeringas de forma repetida (alrededor de 20 veces), para homogeneizar la espuma resultante. Tras ello, se inyecta inmediatamente (no más de un minuto tras la constitución de la espuma) en la vena objeto de tratamiento esclerosante.

El tetradecilsulfato sódico causa un daño endotelial en la vena donde se aplica, como consecuencia de que la zona hidrofóbica de su molécula (la larga cadena hidrocarbonada) se une a los lípidos de la membrana celular del endotelio venoso, lo que resulta en la ruptura de la barrera osmótica, destrucción del endotelio venoso y, a consecuencia de ello, un vasoespismo. Tras la exposición al agente esclerosante, la superficie interior de la vena se convierte en trombogénica, lo que conduce a la formación de trombos y la oclusión venosa. La vena ocluida acaba siendo sustituida finalmente por tejido conectivo fibroso. Tras su administración, más del 75% del tetradecilsulfato sódico desaparece rápidamente de la zona donde se ha aplicado, difundiendo hacia los vasos comunicantes y, en particular, en las venas profundas donde se diluye en la sangre y de donde es eliminado sin metabolizar a través del riñón.

## ASPECTOS MOLECULARES

El tetradecilsulfato sódico es un agente tensioactivo (surfactante), que presenta en su molécula una zona hidrofóbica y otra hidrofílica. La zona hidrofóbica está formada por la larga cadena hidrocarbonada de 14 átomos de carbono, en tanto que la hidrofílica está constituida por hemisulfato sódico. Actúa reduciendo la tensión superficial en



la zona de contacto entre dos fases separadas, en este caso los componentes lipídicos de la membrana celular endotelial y el fluido acuoso del exterior celular, provocando la desnaturalización de la bicapa lipídica de la membrana y, con ello, la destrucción de la célula endotelial. El tetradecilsulfato está funcional y estructuralmente relacionado con otros agentes tensioactivos utilizados como esclerosantes de varices y en particular con el polidocanol (*lauromacrogol 400; laureth 9*).

## EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad del tetradecilsulfato sódico han sido adecuadamente contrastadas en la indicación autorizada. El *Grupo Cochrane de Enfermedades Vasculares Periféricas (Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group, PVD)* realizó una amplia revisión (*Schwartz, 2011*), incluyendo 10 ensayos controlados aleatorios o cuasialeatorios sobre el tratamiento de las telangiectasias que compararon la escleroterapia con un placebo salino normal, ningún tratamiento o un régimen alternativo de escleroterapia, sobre un total de 484 pacientes. En general, el tetradecilsulfato sódico (STS), el polidocanol (POL) y heparina (solución salina al 20% mezclada con heparina 100 unidades/ml) eliminan las venas de forma más eficaz que una inyección de solución salina normal, pero no hubo pruebas de

que un agente esclerosante fuera mejor que otro, que los pacientes estuvieran más satisfechos con un agente que con otro ni a qué dosis un agente fue mejor. Hubo algunas pruebas de que el POL fue menos doloroso que el heparina y el STS, y que el STS fue más doloroso que el heparina. A dosis mayores, algunos de los agentes parecieron causar más dolor y efectos secundarios como decoloración parda leve, erupción o rubor próximo a la vena inyectada, o prurito; sin embargo, no hay suficientes pruebas para determinar la concentración óptima a utilizar. En opinión de los autores de la revisión, los ensayos se diseñaron de formas muy diferentes y utilizaron agentes diversos, lo que significó que no fue posible combinar los estudios para poder establecer conclusiones firmes; asimismo, la cantidad de pruebas disponibles fue limitada y la calidad metodológica general de las investigaciones fue deficiente.

Desde el punto de vista de la seguridad, los eventos adversos más frecuentemente relacionados con la administración del medicamento son dolor o escozor durante la inyección y tromboflebitis superficial (1-10%), siendo menos frecuentes la capilarización (crecimiento de arañas vasculares en la zona tratada), la coloración de la piel y las reacciones inflamatorias cutáneas locales, como dermatitis, urticaria, induración, eritema (<1%).



## ASPECTOS INNOVADORES

*Veinfibro*<sup>®</sup> es un medicamento consistente en una solución de **tetradecilsulfato sódico**, para administración intravenosa en el tratamiento en adultos de venas varicosas primarias no complicadas, venas varicosas residuales o recurrentes tras cirugía, venas reticulares, vénulas y arañas vasculares de las extremidades inferiores que muestren dilatación. Las concentraciones al 1% y 3% se pueden convertir en espuma previamente a su uso utilizando la técnica Tessari. El tetradecilsulfato sódico causa un daño

endotelial en la vena donde se aplica y, a consecuencia de ello, un vasoespasmo; tras la exposición al agente esclerosante, la superficie interior de la vena se convierte en trombogénica, lo que conduce a la formación de trombos y la oclusión venosa. La vena ocluida acaba siendo sustituida finalmente por tejido conectivo fibroso.

Su eficacia y su seguridad han sido comprobadas, aunque no hay pruebas de que el tetradecilsulfato sódico sea mejor ni más seguro como agente esclerosante que el polidocanol (*etoxisclerol*<sup>®</sup>), disponible en España como medicamento desde hace

más de 30 años, ni que los pacientes estén más satisfechos. Ambos fármacos están incorporados en las *European Guidelines for Sclerotherapy in Chronic Venous Disorders* (Rabe, 2014).

La incorporación del tetradecilsulfato sódico viene a completar el arsenal de tensioactivos utilizados en escleroterapia, una técnica con tasas de eficacia en oclusión venas varicosas similar a los métodos térmicos (láser y radiofrecuencia), pero menores que la cirugía (Rathburn, 2012), especialmente en los cuadros de varices más profundas y de mayor calibre.

## VALORACIÓN

### TETRADECILSULFATO SÓDICO

#### ► VEINFIBRO<sup>®</sup> (STD)

**Grupo Terapéutico (ATC):** C05BB. APARATO CARDIOVASCULAR. Vasoprotectores. Terapia antivaricosa: agentes esclerosantes locales.

**Indicaciones autorizadas:** Tratamiento en adultos de venas varicosas primarias no complicadas, venas varicosas residuales o recurrentes tras cirugía, venas reticulares, vénulas y arañas vasculares de las extremidades inferiores que muestren dilatación.

**VALORACIÓN GLOBAL:** SIN INNOVACIÓN. No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.



## FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento <sup>®</sup>	Laboratorio	Año
Lauromacrogol 400 (polidocanol)	Etoxisclerol	Ferrer	1982

## BIBLIOGRAFIA

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Bot PLUS WEB*. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- González Toda MV. Terapéutica de las patologías vasculares periféricas. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos cardiovasculares, renales y hematológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 385-400.
- Nesbitt C, Eifell R, Coyne P, Badri H, Bhattacharya V, Stansby G. Ablación endovenosa (radiofrecuencia y láser) y escleroterapia con espuma versus cirugía convencional para las várices de la vena safena interna. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (10):CD005624. DOI: 10.1002/14651858.CD005624
- Rabe E, Pannier F(2); for the Guideline Group. Indications, contraindications and performance: European Guidelines for Sclerotherapy in Chronic Venous Disorders. *Phlebology*. 2014; 29(1 suppl): 26-33.
- Rathbun S, Norris A, Stoner J. Efficacy and safety of endovenous foam sclerotherapy: meta-analysis for treatment of venous disorders. *Phlebology*. 2012; 27(3): 105-17. doi: 10.1258/phleb.2011.011111.
- Schwartz L, Maxwell H. Sclerotherapy for lower limb telangiectasias. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7; (12):CD008826. doi: 10.1002/14651858.CD008826.pub2.
- Todd KL 3rd, Wright D; the VANISH-2 Investigator Group. The VANISH-2 study: a randomized, blinded, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of polidocanol endovenous microfoam 0.5% and 1.0% compared with placebo for the treatment of saphenofemoral junction incompetence. *Phlebology*. 2014 Apr 14. [Epub ahead of print]