



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de sulodexida (Aterina®, Dovidá®) en insuficiencia venosa crónica, úlcera venosa crónica y claudicación intermitente

IPT, 9/2019. VI

Fecha de publicación: 21 de marzo de 2019<sup>†</sup>

Corrección de errores de fecha 1 de abril de 2019 (ver al final)

La sulodexida es un principio activo presente en dos medicamentos autorizados (Aterina®, Dovidá®) según su ficha técnica [1-3] en las siguientes indicaciones: tratamiento de la insuficiencia venosa crónica, tratamiento de la úlcera venosa crónica y tratamiento sintomático de la claudicación intermitente en la enfermedad arterial periférica oclusiva (estadio II).

Este principio activo se encuentra comercializado actualmente en España, Italia, Europa del Este, algunos países de Sudamérica y Asia.

El objetivo de este IPT es el de posicionar sulodexida dentro del manejo terapéutico de los trastornos vasculares periféricos anteriormente mencionados.

## INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA Y ÚLCERA VENOSA CRÓNICA

En términos generales, la enfermedad venosa crónica (EVC) es una de las enfermedades más prevalentes, ya que afecta a un 25% de la población adulta occidental [4].

La patogénesis de la EVC es compleja y multifactorial. El factor determinante de la aparición de la EVC primaria es la incompetencia de las válvulas venosas por una alteración de las mismas y/o por un defecto estructural de la pared venosa. La incompetencia valvular genera un reflujo venoso que provoca hipertensión venosa (HTV), condicionante ésta de la dilatación de las venas del sistema venoso superficial o varices [4]. La EVC secundaria puede surgir como complicación de trombosis venosa (síndrome post-trombótico), como consecuencia de un trauma o por otras causas [5].

La presentación clínica de la EVC es variada y cambiante. Puede incluir desde signos y síntomas menores, como hinchazón, dolor, pesadez, calambres, etc., hasta signos más graves, entre ellos la aparición de úlceras venosas [4]. Para describir la EVC se sigue habitualmente la clasificación CEAP desarrollada por el *American Venous Forum* [6], que se basa en cuatro aspectos:

- C: manifestaciones clínicas que varían desde C0 sin signos palpables, C1-C4 con diversos signos, C5 úlcera cicatrizada, hasta C6 úlcera activa. Se añade una “s” si se presentan síntomas.
- E: factores etiológicos. Congénita, primaria o secundaria.
- A: distribución anatómica. Venas superficiales, profundas y/o perforantes.
- P: hallazgos fisiopatológicos como reflujo, obstrucción, ambas, sin causa identificable.

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 29 de mayo de 2018.

Las recomendaciones de “no hacer” de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculat sugieren no hacer tratamiento en la IVC sin un estudio ecodoppler previo, con el fin de planificar el tratamiento óptimo de los pacientes [7]. El manejo de la IVC comprende diferentes tipos de intervención que varían desde la prevención hasta la cirugía. Las medidas de prevención consisten en evitar factores de riesgo como la bipedestación prolongada, el estreñimiento crónico, las prendas ajustadas, etc.; y en promover el ejercicio y una dieta saludable. Las alternativas a valorar según el estadio evolutivo de la enfermedad son el tratamiento farmacológico, la escleroterapia y la intervención quirúrgica [4]. Hay que resaltar que la terapia compresiva (medias de compresión) es la medida principal para el tratamiento de la IVC, sin embargo, el cumplimiento a menudo es deficiente [8].

Para el tratamiento farmacológico se utilizan diferentes medicamentos autorizados en IVC con moderado nivel de evidencia y que contienen principios activos flebotónicos (protectores bioflavonoides y otros) o sulodexida. En los casos que existe úlcera venosa, los flebotónicos no mejoran su cicatrización [5] y se recurre habitualmente a tratamiento con antitrombóticos tales como heparinas (indicación fuera de ficha técnica), sulodexida [9] y/o el vasodilatador pentoxifilina [10], añadidos a la terapia tópica y compresiva habitual.

## ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA (EAP) - CLAUDICACIÓN INTERMITENTE

Se estima que la prevalencia de la EAP se encuentra entre el 3 y el 12% de la población a nivel mundial [11].

La EAP es un conjunto de síndromes agudos o crónicos derivados de una obstrucción arterial que causa un flujo sanguíneo inadecuado hacia las extremidades, siendo las más afectadas las inferiores. En la mayoría de los casos, la causa subyacente es la enfermedad aterosclerótica [12].

La clasificación de Leriche-Fontaine establece los estadios de la EAP según su presentación clínica. El estadio II se corresponde con claudicación intermitente de los miembros inferiores, que es la forma más frecuente de manifestación. La claudicación intermitente se puede definir como un dolor similar a un calambre en los músculos de las piernas que se produce al caminar y se alivia al detener la marcha [13].

En la patogenia de la EAP interfieren diferentes factores como tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipemia. Por ello, el tratamiento médico se centra en recomendaciones de modificación de hábitos del estilo de vida (dejar de fumar y realizar ejercicio físico), y en la utilización de fármacos que modifican el riesgo cardiovascular (antidiabéticos, antihipertensivos, estatinas). Existen igualmente medicamentos cuyo objetivo específico es el de mejorar los síntomas de la claudicación intermitente y aumentar la distancia hasta la aparición de dolor [14-17]. Los principios activos autorizados en España para esta indicación son: cilostazol [18], naftidrofurilo [19], pentoxifilina [20] y sulodexida [1-3].

## SULODEXIDA (ATERINA®, DOVIDA®)

### Propiedades Farmacológicas [1-3,21]

Sulodexida es un antitrombótico heparinoide clasificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) dentro del código ATC B01AB11 [21]. En la actualidad, la presentación de Aterina® cápsulas está incluida en el subgrupo C10AX (código C10AX91).

En España están comercializadas dos medicamentos con indicación de uso por vía oral: Aterina® comercializado en cápsulas de 15 mg y Dovidá® en cápsulas de 30 mg. Además, está autorizada una presentación de uso parenteral de Aterina® en ampollas de 60 mg, no disponible actualmente. Contiene una fracción de glicosaminoglicano heparán sulfato (80%) con afinidad por la antitrombina III y una fracción de dermatán sulfato (20%) con afinidad por el cofactor II de la heparina. Esta doble unión produce una inhibición sinérgica de trombina, mucho más pronunciada tras la administración parenteral.

La fracción heparán sulfato también presenta actividad anti-Xa, demostrada en la administración por vía parenteral pero no tras su administración oral. Sulodexida tiene un efecto liberador del activador del plasminógeno tisular, y reduce del fibrinógeno plasmático. Igualmente, estas actividades son más pronunciadas por la vía parenteral que por la oral.

La posología de sulodexida según su indicación es la siguiente:

- tratamiento de la IVC: 30 mg 2 veces al día durante 3 meses.
- tratamiento de la úlcera venosa crónica: 60 mg/día IM o IV 15-20 días, seguido de 30 mg 2 veces al día por vía oral (máximo 45 mg 2 veces al día) durante 2-3 meses.
- tratamiento sintomático de la claudicación intermitente en EAP estadio II: 60 mg/día IM o IV 15-20 días, seguido de 30 mg 2 veces al día por vía oral (máximo 45 mg 2 veces al día) durante 6 meses.

La dosis diaria definida (DDD) de sulodexida propuesta por la OMS [22], tanto para la vía oral como para la parenteral, es de 500 unidades lipasémicas (ULS), equivalente a 50 mg.

### Propiedades Farmacocinéticas [1-3, 22].

Por vía oral, sulodexida se absorbe en 1-2 horas y se comporta como un compuesto único a pesar de su naturaleza dual. La biodisponibilidad comparada de la vía oral vs IV está entre el 20-60%, con un valor medio del 40%. Hay que destacar que con las dosis de 50-100 mg, las concentraciones que se alcanzan por vía oral están en el rango de 0.7-1.5 mg/L y el tiempo hasta la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) es de 4 horas aproximadamente. Tras la administración IV de estas mismas dosis, la C<sub>max</sub> se alcanza rápidamente, llegando a valores de 8-20 mg/L. Estos niveles descienden bruscamente en las 1-4 h siguientes a concentraciones de 0.5-1 mg/L, hasta que se hacen indetectables tras las 18 horas post-administración [22]. A partir de las 4 h y por lo menos hasta las 18 h, las concentraciones plasmáticas orales son similares a las de la vía IV.

Prácticamente, en el estado estacionario, independientemente de la vía de administración, 50 mg of sulodexida proporciona una concentración plasmática de 1 mg/L mientras que, con 100 mg, el nivel plasmático aumenta a 1.5 mg/L.

Sulodexida presenta un volumen de distribución muy elevado al presentar mayor afinidad por el endotelio que por las proteínas plasmáticas.

### Eficacia

#### a) Estudios en IVC

No se han encontrado estudios publicados con la posología autorizada en nuestro país para esta indicación, ni de ensayos clínicos controlados con placebo. Sí se dispone de un ensayo clínico publicado en 1993 en esta patología que compara dos dosis de una forma farmacéutica nueva de sulodexida (comprimidos gastroresistentes de 50 mg ó 100 mg) frente a cápsulas de 25 mg [23]. Se trata de un estudio de comparación de dosis, no controlado con placebo, doble

ciego, multicéntrico, aleatorizado, de dos meses de duración. Se reclutaron 476 pacientes diagnosticados de IVC confirmada por examen clínico y ultrasonografía doppler. La mitad de casos correspondía a IVC secundaria a varicoflebitis y la otra mitad a trombosis venosa. Dos tercios de la población reclutada eran mujeres con una media de edad de 55 años. En el estudio no está claramente definida la población del estudio, ya que se definen los criterios de exclusión, pero no los de inclusión. Las posologías propuestas fueron de 100 mg/día en lugar de la dosis diaria estándar utilizada hasta entonces de 50 mg/día. Los pacientes se asignaron de forma aleatorizada a uno de los siguientes grupos de tratamiento con sulodexida por vía oral durante 60 días: 25 mg dos veces al día (posología estándar), 50 mg dos veces al día ó 100 mg una vez al día (pautas nuevas). El ensayo no define ninguna variable principal.

En cuanto a los resultados, no se observaron variaciones en las pruebas Doppler. Sin embargo, se vio una disminución estadísticamente significativa de la presión venosa, desde los 120 mmHg basales hasta los 100 mmHg a los 2 meses de tratamiento. Este efecto fue evidente en los tres grupos, aunque la tendencia hacia la normalización fue dosis-dependiente ( $p < 0.001$ ). Se siguieron 16 signos o síntomas (8 subjetivos y 8 objetivos) frente a situación basal en cuanto a mejoría en número e intensidad (mediante una escala de 0 a 3 según gravedad). Los investigadores comunicaron un alivio que consideraron clínicamente importante, aunque no definen que diferencia se puede considerar como clínicamente relevante, y estadísticamente significativo de todos los signos y síntomas monitorizados ( $p < 0.025$ ) excepto en edema difuso, hipodermis, úlcera por estasis sanguínea y linfangitis. La dosis de 100 mg diarios produjo disminuciones estadísticamente significativas en las puntuaciones de intensidad, tanto de calambres nocturnos como de edemas en miembros inferiores. Los autores concluyen que estos resultados justifican el uso de sulodexida en IVC y la nueva posología de 100 mg al día con la formulación entérica tiene mayor eficacia que la posología de 25 mg cada 12 horas en cápsulas. Los otros estudios disponibles en esta indicación no son ensayos clínicos, son estudios observacionales, y tienen importantes limitaciones metodológicas como, por ejemplo, la ausencia de grupo control.

Elleuch et al. [24] llevaron a cabo un estudio no comparativo, abierto y prospectivo con el objetivo de evaluar la eficacia de sulodexida en adultos con IVC y su efecto en la calidad de vida. La pauta de sulodexida utilizada fue 25 mg dos veces al día, y la duración, 3 meses. Se incluyeron 450 pacientes, de los que 436 completaron el estudio. Al finalizar el mismo, se observa mejoría en los síntomas subjetivos (pesadez, dolor, calambres, parestesias) de manera estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$  para todas las comparaciones versus valores basales), al igual que los signos objetivos (eritema, temperatura cutánea, induración). Se observa también mejoría en las puntuaciones de calidad de vida medida por el cuestionario de calidad de vida en IVC (CIVIQ) tras 3 meses de tratamiento ( $p < 0.0001$  versus valores basales).

En otro pequeño (N=25) estudio observacional en IVC estadio C3s-C4s de la clasificación CEAP [25], sulodexida a una dosis diaria de 50 mg durante 90 días, mejoró de manera estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) los síntomas de calambres, edemas, dolor y aumentó la puntuación en el índice global de calidad de vida (GIQoL) en un 27,7% en comparación con el nivel inicial ( $p = 0,0001$ ). El índice *venous clinical severity score* (VCSS) disminuyó de  $6,00 \pm 1,83$  a  $4,86 \pm 2,05$  puntos ( $p = 0,0002$ ).

#### b) Estudios en úlcera venosa

El estudio de mayor calidad metodológica en úlcera venosa crónica es el estudio SUAVIS "venous arm", de Coccheri y cols. publicado en 2002 [26]. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico,

aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, en el que se evaluó como variable principal la cicatrización completa de úlceras venosas de al menos 2 cm de diámetro tras 2 meses de tratamiento en un total de 230 pacientes. La pauta de sulodexida utilizada fue de 60 mg/día administrada por vía intramuscular (IM) durante los 20 primeros días, seguidos de 100 mg al día por vía oral repartidos en dos tomas de 50 mg durante otros 70 días. Todos los pacientes recibieron tratamiento local de la úlcera y vendaje compresivo. En la población por intención de tratar, la curación completa de la úlcera a los 2 meses se alcanzó en el 35% de los pacientes con sulodexida y el 21% de los pacientes en el grupo placebo (diferencia del 14%, IC95%: 3% al 26%), resultando en un NNT igual a 7. A los tres meses, la diferencia entre los tratamientos fue del 20% (IC95%: 7% a 32%) (53% vs. 33%; NNT=5). En la variable secundaria del tiempo de reducción del área de la úlcera también se observaron diferencias significativas ( $p = 0,004$ ).

El estudio de Scondotto et al. [27], previo al anterior y de diseño abierto, evaluó la eficacia del fármaco en 94 pacientes. Éstos se dividieron aleatoriamente en dos grupos: el grupo control al que se le aplicaron medidas locales de limpieza de la úlcera y terapia compresiva; y el grupo sulodexida, al que además de las medidas anteriores, se le trató con el fármaco con una pauta de 60 mg/día IM durante 30 días, seguido de 50 mg/día por vía oral durante otros 30 días más. El resultado principal fue, que después de los dos meses de tratamiento, las úlceras venosas habían cicatrizado en 15 (36%) pacientes del grupo control y en 30 (58%) del grupo sulodexida ( $p = 0,03$ ). El tiempo medio para la curación fue de 110 días en el grupo control y de 72 días en el grupo de sulodexida.

Existen otras evidencias de menor consistencia metodológica que apuntan igualmente a mejoras en la cicatrización de las úlceras venosas. Sin embargo, en una reciente revisión Cochrane [9] fueron expresamente excluidas, bien por incluir úlceras de etiología venosa y arterial [28] o bien por considerarse como “cuasi” ensayo clínico aleatorizado [29].

### c) Estudios en enfermedad arterial periférica

En el estudio doble-ciego, controlado con placebo, SUAVIS “arterial arm” [30], sulodexida mejoró el porcentaje de pacientes que doblaron el tiempo hasta claudicación por dolor, la distancia media máxima hasta presentar dolor y la distancia máxima caminada. El diseño del estudio, duración del tratamiento y criterios de inclusión fueron consistentes con las recomendaciones de la guía europea de investigación en claudicación intermitente [31], en vigor desde 2002. Se incluyeron en el ensayo 286 pacientes diagnosticados con EAP estadio II de Leriche-Fountain. Los sujetos, según el grupo asignado de forma aleatoria, recibieron 60 mg/día de sulodexida o placebo por vía IM durante 20 días, para continuar con 50 mg 2 veces al día de sulodexida o placebo por vía oral durante los siguientes 6 meses. La variable principal fue duplicar la distancia basal recorrida sin dolor al final del tratamiento y las secundarias estaban también relacionadas con incrementos significativos en las diferentes distancias recorridas. A los 6 meses de tratamiento, el porcentaje de pacientes que doblaron la distancia caminada libre de dolor fue del 24% con sulodexida y 9% con placebo ( $P = 0,001$ ). El incremento medio en dicha distancia en comparación con el valor basal fue de  $83,2 \pm 8,6$  m en el grupo de sulodexida y de  $36,7 \pm 6,2$  m con placebo ( $p = 0,001$ ). La distancia máxima caminada fue  $142,3 \pm 15,8$  m (+76% vs. basal) en el grupo de sulodexida y  $54,5 \pm 8,4$  m (+27,9% vs basal) en el grupo placebo.

En la literatura también se pueden encontrar otros estudios más antiguos, exploratorios y de menor calidad metodológica con sulodexida en claudicación intermitente, tanto en comparación con placebo [32] como con pentoxifilina [33]. En estos estudios sulodexida fue, respectivamente, superior a placebo en el aumento

del índice tobillo-brazo (índice de Winsor), y a pentoxifilina en la distancia absoluta caminada hasta claudicación.

### Seguridad

Existe una amplia experiencia de utilización con sulodexida en ensayos clínicos en diversas indicaciones (>5.000 pacientes tratados con sulodexida) [22], y experiencia post-comercialización.

En el estudio de Saviano y cols. en IVC [23], el 10% de los pacientes reportaron acontecimientos adversos gastrointestinales, en su mayoría náuseas, pirosis y dolor epigástrico, de intensidad leve moderada y relación de causalidad probable, sin que hubiera diferencias entre los diferentes grupos de dosis de sulodexida y sin que necesitasen la suspensión del tratamiento. En el estudio SUAVIS “venous arm”, en úlcera venosa crónica [26], no se encontraron diferencias significativas en el número de eventos adversos reportados entre sulodexida (23 eventos, 19,1%) y placebo (17 eventos, 15,4%). En la rama “arterial arm” de este mismo estudio, hubo menos acontecimientos adversos graves en el grupo de sulodexida (5 eventos, 1 fatal; 3,5%) que en grupo placebo (14 eventos, 4 fatales; 9,8%) ( $p = 0,04$ ), la mayoría cardiovasculares, y menos abandonos del tratamiento (6,3% con sulodexida vs. 11,9% con placebo), la mayoría debidos a falta de eficacia.

La experiencia post-comercialización de sulodexida durante más de 35 años no ha revelado nuevos asuntos de seguridad con el producto [Datos de Informes Periódicos de Seguridad], más allá de los descritos en la ficha técnica [1-3]. En el conjunto de datos de ensayos clínicos y experiencia post-comercialización, las reacciones más frecuentes son las relacionadas con la vía de administración, consistentes en efectos adversos gastrointestinales (dolor epigástrico, diarrea, náuseas, etc.) para la vía oral [1, 2] y alteraciones en el lugar de inyección (ej.: dolor, hematoma) para la vía parenteral [3].

Sulodexida no modifica significativamente los parámetros de coagulación. No obstante, puede aumentar el efecto anticoagulante de la heparina o de los anticoagulantes orales. En caso de tratamientos concomitantes, se recomienda administrar con precaución y realizar un control periódico de los parámetros de coagulación [1-3].

### DISCUSIÓN

La evidencia que soporta la eficacia de sulodexida en IVC es cuestionable ya que no cumple los estándares de calidad exigidos en la actualidad. El estudio principal en esta indicación es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, no controlado con placebo, que compara dos formas farmacéuticas distintas, ninguna comercializada en España y con posología diferente a la indicada en ficha técnica [23]. El estudio no está controlado con placebo, no describe las características de la IVC en los individuos reclutados ni define una variable principal. Entre los resultados descritos, se refleja una disminución significativa en el número e intensidad de síntomas subjetivos y objetivos más favorable con la dosis diaria de 100mg. Al carecer de grupo placebo, es difícil de estimar si los síntomas subjetivos realmente mejoran con la administración del medicamento. A estas limitaciones se les suma que la escala utilizada para valorar el alivio de los síntomas no se define más allá de que es un instrumento de medida semi-cuantitativo con 4 grados según la severidad, por lo que puede existir a su vez subjetividad en la observación del resultado. Cabe resaltar que las pautas nuevas propuestas y el grupo control utilizan formas farmacéuticas no comercializadas en España y pautas diferentes a las recomendadas en las fichas técnicas.

Existen otros pequeños estudios observacionales de sulodexida en pacientes con IVC [24, 25] que también muestran resultados que sugieren eficacia, aunque presentan numerosas limitaciones metodológicas importantes inherentes a su diseño (ausencia de

aleatorización y de grupo control). Es importante apuntar que, aunque la terapia compresiva es la piedra angular del tratamiento de la IVC, en ninguno de los casos anteriores se describe su protocolización o adherencia al mismo. Dentro del manejo médico de la IVC, sulodexida tiene una recomendación débil de uso, con evidencia moderada (2B, evidencia moderada), similar al de los flavonoides, en asociación a compresión en pacientes con dolor e inflamación debido a IVC [4, 6]. La guía de la Sociedad Europea de Cirugía Vasculosa de manejo de la enfermedad venosa crónica considera escasa la evidencia de los flavonoides y la sulodexina en el tratamiento de la EVC y sólo considera el uso de sulodexida en la EVC con ulceración (recomendación IIa), mientras que considera a los flavonoides una opción terapéutica tanto en EVC tanto con ulceración como sin ulceración. No existen estudios comparativos de sulodexida frente a otras alternativas terapéuticas en alivio de síntomas en IVC. Los agentes flebotónicos son medicamentos muy utilizados con este fin. Dentro de este grupo, los bioflavonoides han mostrado resultados dispares en diferentes variables y estadios de la enfermedad. En una reciente revisión Cochrane [5] se concluye que los flebotónicos presentan una eficacia limitada en aliviar el edema y en algunos signos y síntomas relacionados con la IVC, asociándose a un mayor riesgo de eventos adversos que placebo. Esta conclusión es consistente con la reevaluación de los flebotónicos que realizó la AEMPS en 2002, en la cual se restringió su uso para alivio sintomático de la IVC a corto plazo [34]. Tras esta reevaluación, la indicación del dobesilato de calcio en el tratamiento de la IVC fue eliminada de su ficha técnica por falta de evidencia, restringiéndose su uso al tratamiento de la retinopatía diabética [35].

En lo referente a la eficacia de la sulodexida en pacientes con úlcera venosa crónica, la rama “venous arm” del estudio SUAVIS [27], demostró que el fármaco es superior a placebo en la cicatrización total de la úlcera, siendo la diferencia evidente ya en el segundo mes de tratamiento. La pauta que se ensayó fue de 60 mg/día IM durante 20 días, seguidos de 100 mg/día (repartidos en dos tomas) durante 70 días. Existen más estudios adicionales que, pese a ser de menor calidad metodológica [27-29], apuntan a una mejora en la cicatrización de las úlceras venosas junto a tratamiento local. La revisión Cochrane “Sulodexide for treating venous leg ulcers” [9], posterior a estos estudios, concluye que las pruebas son sólo de baja calidad y que es probable que la conclusión se modifique por nuevos estudios de investigación. Igualmente reconoce la necesidad de ensayos controlados aleatorizados con poder estadístico suficiente que examinen los efectos de la sulodexida sobre la cicatrización y recurrencia de la úlcera, la calidad de vida y los costes. Otros agentes farmacológicos que se han estudiado como adyuvantes para la cicatrización de la úlcera venosa crónica [36] son la pentoxifilina, el ácido acetilsalicílico, los flavonoides y el zinc. Estos tres últimos principios activos también han sido revisados por el Grupo de la Úlcera de la Cochrane [37-39], siendo las conclusiones semejantes a las de sulodexida (falta de evidencia fiable, baja calidad de los estudios, riesgo de sesgos). La eficacia de pentoxifilina queda respaldada por dos revisiones sistemáticas incluso sin asociar a terapia compresiva [10, 36]. Sin embargo, no existen comparaciones directas entre sulodexida y pentoxifilina por lo cual tampoco se puede concluir sobre su eficacia relativa en los pacientes con úlcera venosa.

Por otra parte, dentro del manejo de la claudicación intermitente, sulodexida demostró superioridad frente a placebo en el estudio SUAVIS “arterious arm” [30]. Las variables que mostraron relevancia fueron tiempo hasta claudicación por dolor, distancia media máxima hasta presentar dolor y distancia máxima caminada. Además de sulodexida se recomiendan otros fármacos indicados en esta patología por mejorar la capacidad de caminar [14, 16]. Estos son: cilostazol, naftidrofurilo y pentoxifilina [16-20]. Sulodexida se evaluó frente a

esta última en un estudio en el que resultó ser superior [33], no obstante, ya que se trata de un ensayo abierto hay que tener en cuenta los posibles sesgos debidos a la falta de enmascaramiento. La eficacia de sulodexida no ha sido contrastada frente a otros comparadores activos, sin embargo, estos fármacos sí han sido comparados indirectamente entre ellos, resultando cilostazol ligeramente menos efectivo que naftidrofurilo, pero más que pentoxifilina [14, 40].

Con respecto a la seguridad, si bien no existen ensayos clínicos diseñados específicamente para demostrarla, la amplia experiencia post-comercialización con sulodexida no ha revelado nuevas reacciones adversas más allá de las descritas en su ficha técnica [1-3]. Los efectos adversos más frecuentes son los relacionados con la vía de administración, tolerándose bien de manera general. En caso de tratamientos concomitantes con heparinas o anticoagulantes orales, se recomienda administrar con precaución y realizar un control periódico de los parámetros de coagulación.

## CONCLUSIÓN

Resulta complicado establecer el posicionamiento terapéutico de sulodexida en la terapéutica actual de la EVC y la claudicación intermitente, dadas las limitaciones metodológicas inherentes a estudios realizados hace varias décadas, junto a los cambios en el manejo y asistencia sanitaria de los pacientes a lo largo de los años, así como por la ausencia y/o insuficiencia de datos de eficacia comparada frente a otras alternativas terapéuticas (ej.: flavonoides en alivio sintomático a corto plazo o pentoxifilina en la cicatrización de la úlcera venosa crónica, o cilostazol, pentoxifilina o naftidrofurilo en claudicación intermitente). Ninguno de estos tratamientos es curativo, y su demostración de eficacia se limita principalmente a una modesta mejora en el alivio de los síntomas.

Sulodexida podría considerarse una alternativa más de tratamiento en aquellos pacientes en los que esté indicado el alivio sintomático a corto plazo de los síntomas asociados a insuficiencia venosa crónica (EVC leve-moderada sintomática), en el tratamiento de la úlcera venosa crónica (como terapia adyuvante a la habitual), así como en el alivio sintomático en pacientes con claudicación intermitente. La evidencia disponible no permite concluir que existan o no diferencias en comparación con las alternativas farmacológicas disponibles, todas ellas de eficacia modesta.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado Aterina®, Dovidá® (sulodexida) únicamente en la siguiente indicación: tratamiento de la insuficiencia venosa crónica exclusivamente para pacientes en estadios C3\* (\*sólo con edema moderado o grave de la escala VCSS) a C6 de la clasificación clínica CEAP. La duración máxima del tratamiento son 3 meses.*



## REFERENCIAS

1. Ficha técnica de Aterina® 15 mg cápsulas blandas. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/55545/FichaTecnica\\_55545.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/55545/FichaTecnica_55545.html)
2. Ficha técnica de Dovidá® 30 mg cápsulas blandas. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78901/FichaTecnica\\_78901.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78901/FichaTecnica_78901.html)
3. Ficha técnica de Aterina® 60 mg/2 ml solución inyectable. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82783/FT\\_82783.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82783/FT_82783.html)
4. Carrasco-Carrasco E, Díaz-Sánchez S. Recomendaciones para el manejo de la Enfermedad Venosa Crónica en Atención Primaria. Editorial IDMédica. ISBN: 978-84-944148-1-7. 2015. Disponible en: [https://www.semergen.es/resources/files/noticias/venosaCrocina\\_1.pdf](https://www.semergen.es/resources/files/noticias/venosaCrocina_1.pdf)
5. Martínez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona-Tuma SM, Stein AT, Moreno RM, Vargas E, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD003229.
6. Głowiczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof B, Gillespie DL, Głowiczki M, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2011;53:2S-48S.
7. Araujo Pazos et al. Recomendaciones de “No Hacer” en Angiología y Cirugía Vascular. Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular. ISBN: 978-84-943191-1-2. Disponible en: <http://www.seacv.es/p/recomendaciones-de-no-hacer-en-angiologia-y-cirugia-vascular>
8. Armstrong DG. Compression therapy for the treatment of chronic venous insufficiency. [Monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate. Última actualización 29 enero 2018. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
9. Wu B, Lu J, Yang M, Xu T. Sulodexide for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;6:CD010694
10. Jull AB, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD001733
11. Harris L., Dryjski M. Epidemiology, risk factors, and natural history of peripheral artery disease. [Monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate. Última actualización 7 noviembre 2017. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
12. Serrano Hernando FJ, Martín Conejero A. Peripheral artery disease: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:969-82
13. Salhiyyah K, Forster R, Senanayake E, Abdel-Hadi M, Booth A, Michaels JA. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 29;9:CD005262.
14. Davies MG. Management of claudication. [Monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate; Última actualización 23 febrero 2018. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
15. Suárez C, Lozano FS, coordinadores, Bellmunt S, Camafort M, Díaz S, Mancera J, Carrasco E, Lobos JM. Documento de consenso multidisciplinar en torno a la enfermedad arterial periférica. 1.ª ed. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2012
16. Andreozzi GM, Kalodiki E, L Gašpar L, Martini R, Minar E, Angelides N, et al. Consensus Document on Intermittent Claudication from the Central European Vascular Forum (C.E.V.F.)-3rd revision (2013) with the sharing of the Mediterranean League of Angiology and Vascular Surgery, and the North Africa and Middle East Chapter of International Union of Angiology. *Int Angiol.* 2014 Aug;33(4):329-47.
17. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug Therapy for Improving Walking Distance in Intermittent Claudication: A Systematic Review and Meta-analysis of Robust Randomised Controlled Studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2009) 38, 463-474.
18. Ficha técnica de Pletal® 100 mg comprimidos. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69562/FT\\_69562.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69562/FT_69562.html)
19. Praxilene® 100 mg cápsulas. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Aplicación Interactiva de Consumo Farmacéutico entre MSC y Organismos de Farmacia - Alcántara.
20. Ficha técnica de Hemovas® 600 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63374/FT\\_63374.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63374/FT_63374.pdf)
21. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2018. Disponible en: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=B01AB11](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B01AB11)
22. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2013;8:49-65.
23. Saviano M, Maleti O, Liguori L. Double-blind, double-dummy, randomized, multi-centre clinical assessment of the efficacy, tolerability and dose-effect relationship of sulodexide in chronic venous insufficiency. *Curr Med Res Opin.* 1993;13:96-108.
24. Elleuch N, Zidi H, Bellamine Z, Hamdane A, Guerchi M, Jellazi N, et al. Sulodexide in Patients with Chronic Venous Disease of the Lower Limbs: Clinical Efficacy and Impact on Quality of Life. *Adv Ther.* 2016;33:1536-49.
25. Bogachev VI, Golovanova OV, Malysheva IN. Efficacy of sulodexide in treatment of chronic venous insufficiency. Results of the ACCORD trial. [Artículo en Ruso]. *Angiol Sosud Khir.* 2017;23:83-88.
26. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, Aloisi D, Palazzini E, Zamboni V. for the venous arm of the SUAVIS (Sulodexide Arterial Venous Italian Study). Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost.* 2002;87:947-52.
27. Scondotto G, Aloisi D, Ferrari P, Martini L. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Angiology.* 1999;50:883-9
28. Serra R, Gallelli L, Conti A, De Caridi G, Massara M, Spinelli F, et al. The effects of sulodexide on both clinical and molecular parameters in patients with mixed arterial and venous ulcers of lower limbs. *Drug Des Devel Ther.* 2014 May 13;8:519-27.
29. Kucharzewski M, Franek A, Koziolok H. Treatment of venous leg ulcers with Sulodexide. *Phlebologie.* 2003;32:115-20.



30. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, Palazzini E, Zamboni V; Arterial Arm of the Suavis (Sulodexide Arterial Venous Italian Study) group. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2002;23:1057-65.
31. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of peripheral arterial occlusive disease. CPMP/EWP/714/98 rev 1. London, 25 April 2002. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003341.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003341.pdf)
32. Catania G, Salanitra T. Pharmacological treatment of intermittent claudication: double blind controlled study of Sulodexide vs placebo. *Riv Eur Sci Med Farmacol*. 1992;14:149-57.
33. Shustov SB. Controlled clinical trial on the efficacy and safety of oral sulodexide in patients with peripheral occlusive arterial disease. *Curr Med Res Opin*. 1997;13:573-82.
34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Re-evaluación de la relación beneficio-riesgo de los agentes flebotónicos para administración por vía oral. Nota informativa 2002/09. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2002/NI\\_2002-09\\_flebotonicos.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2002/NI_2002-09_flebotonicos.htm)
35. Ficha técnica de Doxium Fuerte® 500 mg cápsulas duras. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/54553/FT\\_54553.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/54553/FT_54553.html)
36. Varatharajan L, Thapar A, Lane T, Munster AB, Davies AH. Pharmacological adjuncts for chronic venous ulcer healing: a systematic review. *Phlebology*. 2016 Jun;31(5):356-65.
37. de Oliveira Carvalho PE, Magolbo NG, De Aquino RF, Weller CD. Oral aspirin for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art. No.: CD009432.
38. Scallan C, Bell-Syer SEM, Aziz Z. Flavonoids for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD006477.
39. Wilkinson EAJ. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9. Art. No.: CD001273.
40. Stevens JW, Simpson E, Harman S, Squires H, Meng Y, Thomas S, et al. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg*. 2012 Dec;99(12):1630-8.

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Medicamentos de Sacyl

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

Los Laboratorios Titulares, la Sociedad Española de Cardiología, Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular, Sociedad Española de Farmacología Clínica, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, Asociación Cuida Tus Venas y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.

### Corrección de errores:

Con fecha 1 de abril de 2019 se ha corregido el siguiente error:

En la pág. 4, se ha eliminado el párrafo del final donde decía:

*No ha sido financiado para las indicaciones de tratamiento de la úlcera venosa crónica, ni para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente en la enfermedad arterial periférica oclusiva (estado II).*