



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

APLICACIÓN DE LA FITOTERAPIA EN SÍNTOMAS MENORES DE LA PATOLOGÍA VASCULAR DESDE LA FARMACIA COMUNITARIA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2018

Autor: Pedro Tévar de Veras
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor/es: Antonia Dolores Asencio Martínez

Índice

Resumen

1. Introducción.....	1
1.1 Definición.....	1
1.2 Prevalencia.....	1
1.3 Etiología.....	2
1.4 Factores de riesgo	2
1.5 Manifestaciones clínicas.....	4
1.6 Signos venosos.....	5
2. Antecedentes.....	7
2.1 Especies vegetales utilizadas en patología vascular	7
2.1.1 <i>Aesculus hippocastanum</i>.....	7
2.1.2 <i>Teucrium gnaphalodes</i>.....	8
2.1.3 <i>Citrus limon</i>.....	10
2.1.4 <i>Ruscus aculeatus</i>.....	11
2.1.5 <i>Vitis vinifera</i>.....	12
2.1.6 <i>Centella asiatica</i>.....	13
2.1.7 <i>Ginkgo biloba</i>.....	14
2.1.8 <i>Melilotus officinalis</i>.....	16
2.1.9 <i>Hamamelis virginiana</i>.....	17
3. Objetivos.....	17
4. Materiales y métodos.....	18
5. Resultados y discusión.....	18
5.1 Medicamentos utilizados en patología vascular.....	18
5.1.1 Plantivenol.....	19

5.1.2 Daflon.....	21
5.1.3 Fabroben.....	22
5.1.4 Antistax.....	24
5.1.5 Grail.....	26
5.1.6 Tavonin.....	27
5.1.7 Arkocapsulas meliloto.....	28
5.1.8 Arkocapsulas hamamelis.....	30
5.2 Dispensación y consumo de fármacos usados en patología vascular.....	31
5.3 Papel del farmacéutico en la farmacia comunitaria.....	33
6. Conclusiones.....	36
7. Bibliografía	37



Abstract

Chronic venous insufficiency (CVI) is a prevalent chronic disease that affects millions of people worldwide, mainly in advanced ages, although age is not considered an essential requirement. This causes a great social, health and economic impact in our society.

Phytotherapeutic drugs are one of the different treatments that currently exist to alleviate minor symptoms of this disease. Numerous studies have shown that oral administration of preparations of *Aesculus hippocastanum*, *Ruscus aculeatus*, *Vitis vinifera* and *Centella asiatica*, among others, is effective when administered during the first symptoms of the pathology.

These drugs are dispensed without prescription, therefore the pharmacist is exposed to numerous consultations in the pharmacy and can present the instruments with which to approach the pathology, or at least, its first phases. The establishment of hygienic-dietetic measures and pharmaceutical indication grant the pharmacist an important role in the control of the disease.

Resumen

La insuficiencia venosa (IVC) es una patología crónica muy prevalente que afecta a millones de personas en todo mundo, principalmente en rangos de edad avanzados, aunque no se considera un requisito indispensable para padecerla. Esto provoca un gran impacto social, sanitario y económico en nuestra sociedad.

Los fármacos fitoterápicos son una de las líneas de tratamiento existentes para paliar los síntomas menores de esta enfermedad. Numerosos estudios han demostrado que la administración vía oral de preparados de *Aesculus hippocastanum*, *Ruscus aculeatus*, *Vitis vinifera* y *Centella asiatica*, entre otros, es efectiva en los primeros síntomas de la patología.

Estos fármacos se dispensan sin receta médica, por lo que el farmacéutico está expuesto a numerosas consultas en la farmacia comunitaria y presenta las herramientas para abordar la patología, o al menos, en sus primeras fases. El establecimiento de medidas higiénico-dietéticas y la indicación farmacéutica otorgan al farmacéutico un papel importante en el control de la enfermedad.

1. Introducción

1.1 Definición

La insuficiencia venosa crónica (IVC) es una afección en la cual las venas no son capaces de transportar la sangre unidireccionalmente hacia el corazón con un flujo adaptado a las necesidades de drenaje tisular, la regulación de la temperatura y la reserva hemodinámica, independientemente de la posición y la actividad¹.

Se debe a un anormal funcionamiento de la válvula venosa, es decir, una incompetencia valvular que desemboca en una falta de cierre y, en consecuencia, en un flujo sanguíneo retrógrado en el cual la sangre regresa en sentido contrario al fisiológico, conocido como reflujo venoso. Esto da lugar a una acumulación excesiva de sangre en el segmento venoso anterior al del fallo valvular produciendo una hipertensión venosa que actúa presionando las paredes venosas dilatándolas llegando a la producción de varices.

1.2 Prevalencia

Según una encuesta² epidemiológica realizada en atención primaria coordinada por la Junta Directiva de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculat (SEACV) en la cual se incluyeron 21.556 pacientes que acudieron espontáneamente a consulta, un 80,3% de los pacientes mostraba algún factor de riesgo para la IVC. El 68,6% refería alguna manifestación clínica compatible con la IVC y de éstos (58,5% del total) un 81,2% presentó algún signo de IVC. Otros estudios como el estudio epidemiológico RELIEF³ el cual incluyó a 19.800 pacientes, dio unos resultados de prevalencia de enfermedad cardiovascular del 48,5%.

La distinción entre sexos es notable, afectando mayoritariamente a mujeres (58,5%; IC del 95%, 57,6 a 59,4) frente a hombres (32,1%; IC del 95%, 31,0 a 33,1) como destaca el estudio citado anteriormente.

Si categorizamos los datos por rangos de edad y género, en el caso de los hombres la presencia de varices en el rango de 30-40 años es aproximadamente del 3%. Esta cifra se eleva hasta el 40% en varones mayores de 70 años. Los resultados en mujeres son algo superiores, principalmente en la

franja entre 30-40 años donde la prevalencia es del 20% hasta llegar al 50% a los 70 años. En el caso de las mujeres, el embarazo y el puerperio son periodos importantes para el desarrollo de la IVC ya que hasta un 30% de las venas varicosas se manifiestan durante el mismo.

1.3 Etiología

La etiología está causada, principalmente, por la incompetencia valvular. Ésta puede ser producida principalmente por tres causas^{5,6,7,8}:

1. Primaria, idiopática o esencial: Debida a una lesión parietal o valvular del sistema venoso por una causa desconocida.
2. Secundaria: Producida por una lesión valvular a consecuencia de la obstrucción del flujo sanguíneo venoso por inflamación y fibrosis secundarias a la recanalización de un trombo en sistema venoso profundo tras la aparición de una trombosis venosa previa. Otras de las causas secundarias pueden ser traumatismos, enfermedades inflamatorias, enfermedades del tejido conectivo, causas mecánicas (compresiones tumorales, adenopatías, quiste de Baker), térmicas o químicas que afecten a las válvulas y provoquen su disfunción.
3. Anomalías congénitas: Por desarrollo anormal o ausencia de la válvula.

1.4 Factores de riesgo

Los factores de riesgo de la IVC los podemos dividir en congénitos (genéticos) y adquiridos. Éstos predisponen o favorecen la aparición y/o agravamiento de la patología.

- Congénitos: Angiodisplasias (Klippel-Trenaunay), fístulas arterio-venosas, agenesias valvulares, enfermedades del tejido conectivo y enfermedades neuromusculares entre otros.
- Adquiridos: Los factores de riesgo adquiridos, a su vez, podemos dividirlos en no modificables y modificables.
 - o No modificables:
 - Herencia: En cuanto a la transmisión de la IVC, existen discrepancias respecto al modo. Algunas guías hablan de una transmisión variable, que en ocasiones cursa con carácter recesivo y otras dominante⁶, frente a guías que

hablan de un carácter hereditario autosómico dominante con penetración incompleta⁷. La herencia es importante a la hora de determinar la susceptibilidad para la incompetencia valvular primaria, pero en la actualidad se desconocen con exactitud los factores genéticos responsables de la misma. Según el estudio Cornu-Thérnard, si ambos progenitores presentan IVC, el riesgo de los hijos a padecerla se encuentra alrededor del 90%, de un 47% si únicamente un progenitor la padece y un 20% si ninguno de ellos presenta evidencias de IVC.

- Edad: Se considera el principal factor de riesgo. Aunque la IVC no es exclusiva de ninguna franja de edad, la prevalencia de IVC y principalmente las úlceras incrementan con la edad (60% en mayores de 65 años). Se debe principalmente a cambios estructurales en las paredes venosas que facilitan su dilatación al atrofiarse la lámina elástica de la vena y degenerar la capa muscular lisa.
 - Sexo: Considerado el segundo factor de riesgo en términos de importancia. La mayoría de estudios han demostrado que la IVC es más frecuente en mujeres que en hombres, aunque en estudios poblacionales no existen diferencias de sexo. Aunque las varices son más frecuentes en mujeres, los estados más avanzados de la enfermedad se ven con más frecuencia en hombres.
 - Raza: Dentro de la raza blanca, la prevalencia de IVC es mayor en países nórdicos y centroeuropeos que en países mediterráneos. Es menos común en raza negra y asiática. Las diferencias entre grupos étnicos es posible que sean debidas a la alimentación y la actividad física.
- Modificables:
- Obesidad: Aumenta la dificultad del retorno venoso debido a la compresión de los pedículos vasculares en el sector

iliocavo. Este hecho se ve favorecido por la acumulación de tejido adiposo en la región retroperitoneal y el aumento de la presión intraabdominal.

- Sedentarismo: Debido a una infrautilización de la bomba vascular.
- Tabaquismo: Un estudio⁹ de casos y controles realizado a un total de 3612 pacientes en Francia (casos/controles 50:50) demostró la asociación entre el tabaquismo y la IVC.
- Bipedestación prolongada: Debido a una distensión venosa que da lugar a una apertura de válvulas y con ello a un incremento de la presión.
- Exposición al calor: Los excesos de calor en las piernas pueden producir una vasodilatación cutánea incrementando los síntomas de hinchazón.
- Embarazo: Debido a cambios hormonales desarrollados durante el embarazo que provocan una disminución del tono venoso, un incremento de la volemia y un aumento de la presión intraabdominal que altera el retorno venoso.
- Hábito intestinal: El estreñimiento crónico favorece la aparición de varices por un aumento de la presión intraabdominal.
- Tratamiento farmacológico: Los anticonceptivos orales y tratamiento hormonal sustitutivo pueden favorecer la aparición de venas varicosas.
- Compresiones locales o selectivas: Prendas de vestir ajustadas y uso de cinturones apretados.

1.5 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las siguientes:

- Síntomas venosos: Entre los cuales se encuentran hormigueo, dolorimiento, ardor, dolor, calambres musculares, hinchazón, sensación de latidos o pesadez, picor, piernas inquietas, cansancio en las extremidades y/o fatiga.

- Dolor: Normalmente presentado como dolor difuso con afección a ambas extremidades. Se exagera con tratamientos hormonales, cambios meteorológicos y sedentarismo entre otros. Existen otros tipos de dolor como el de tipo inmediato, con aparición tras pasar de un estado de reposo a bipedestación, con una sensación de llenado que recorre el miembro inferior. También es frecuente el dolor en decúbito, con sensación de piernas cansadas o inquietas y el adormecimiento de miembros inferiores en reposo prolongado.
- Neuralgias venosas: Síntomas relacionados con sensaciones de presión, opresión, quemazón, pinchazos, picadura, desgarró, palpitaciones o escalofríos.
- Pesadez: Afecta principalmente a las piernas. Tras clinostatismo o bipedestación prolongada. Remite con reposo, elevación del miembro y la realización de ejercicios de relajación de la musculatura del mismo.
- Calambres: De aparición nocturna o ligados al esfuerzo y calor.

1.6 Signos venosos

Los signos venosos de mayor aparición en la IVC son los siguientes⁸ (Tabla 1):

- Varices: Definidas como dilataciones venosas que se caracterizan por su incapacidad para establecer un retorno eficaz de la sangre al corazón. Dependiendo de su calibre, las podemos clasificar en (Figura 1):



Figura 1: Tipos de varices

- o Teleangiectasias: Dilataciones cilíndricas de venas intradérmicas menores a 1 mm de calibre. Comúnmente conocidas como arañas vasculares. Son asintomáticas y están producidas por el reflujo de una vénula o pequeña variz reticular que no es visible por encontrarse en posición perpendicular.
- o Venas reticulares: Venas dilatadas subcutáneas de color azulado con un calibre comprendido entre 1-3 mm de diámetro (algunas

guías hablan entre 2-4 mm). No presentan repercusión hemodinámica y suelen ser asintomáticas. Pueden desarrollarse tanto en el muslo, como en la pierna, aunque principalmente, se localizan en el hueco poplíteo.

- Venas tronculares: Dilataciones de calibre igual o superior a 3 mm de diámetro de los troncos venosos superficiales principales (vena safena interna y externa) y de sus ramas principales.
- Edema: Acumulaciones de volumen de líquido en la piel y el tejido subcutáneo, presentando un hundimiento característico con la presión digitálica. Principalmente se producen en la zona del tobillo, pudiendo extenderse por toda la pierna y el pie.
- Pigmentación: Producida por un oscurecimiento de color marrón de la piel como resultado de sangre extravasada. Suele producirse en la región del tobillo, pero, al igual que el edema, puede extenderse por la pierna y el pie.
- Dermatitis eccematosa: Se localiza en los tercios inferior y medio de la pierna, sobre los trayectos venosos o en la periferia de una úlcera comprometiendo toda la extremidad.
- Atrofia blanca: Áreas localizadas (normalmente circulares o estrelladas), blanquecinas y atróficas de piel con presencia de teleangiectasias y pequeñas Petequias rodeadas en ocasiones de un halo de hiperpigmentación en el segmento inferior de piernas y pies. Está producida por la degeneración, fragmentación y reabsorción de fibras colágenas y elásticas.
- Corona flebectásica: Presenta forma de abanico, caracterizada por la presencia de numerosas venas pequeñas intradérmicas en la cara medial o lateral del tobillo y pie.
- Lipodermatoesclerosis: Definida como una inflamación crónica localizada con fibrosis de la piel y tejidos subcutáneos de la pierna asociada, en ocasiones, a cicatrices o contractura del tendón de Aquiles. Se trata de un signo de IVC grave, suele ir precedida por edema difuso inflamatorio de la piel.
- Úlcera venosa: Defecto de espesor de la piel, localizado normalmente en la región del tobillo. No cura de forma espontánea.

Clínica	→	Clase 0. No signos visibles	Asintomático Sintomático
		Clase 1. Telangiectasias o varices reticulares	
		Clase 2. Varices	
		Clase 3. Edema	
		Clase 4. Signos dérmicos	
		Clase 5. Úlcera cicatrizada	
		Clase 6. Úlcera activa	
Etiología	→	Congénita, primaria, secundaria	
Anatomía	→	Superficial y/o profunda (D) y/o perforantes	
Patofisiología	→	Reflujo y/o obstrucción	

Tabla 1. Clasificación CEAP de la enfermedad venosa crónica

2. Antecedentes

Hoy en día existen multitud de tratamientos para tratar la patología vascular menor, desde terapia compresiva y cirugía a tratamiento farmacológico. Este trabajo se centra en realizar una descripción detallada y completa de las alternativas fitoterápicas más importantes en esta patología.

2.1 Especies vegetales utilizadas en patología vascular:

2.1.1 *Aesculus hippocastanum*^{10,11,12}

Reino *Plantae*, División *Magnoliophyta*, Clase *Magnoliopsida*, Orden *Sapindales*, Familia *Hippocastanaceae*, Género *Aesculus*.

Árbol de hoja caduca, originario de Asia menor, Grecia, Albania y Bulgaria. En la actualidad, se encuentra ampliamente repartido por todo el mundo debido a su uso ornamental (Figura 2). En su área natural, crece por encima de los 1000 m. Puede alcanzar entre 20 y 30 m de altura y 4-5 m de perímetro.



Figura 2: *Aesculus hippocastanum*

Las ramas son péndulas y presenta yemas gruesas, ovoideas, viscosas y escamosas de color rojizo. Posee hojas opuestas, palmeado-compuestas, largamente pecioladas y con 5-7 folíolos desiguales, de color verde oscuro en el

haz y más pálidas en el envés, con pelos rojizos en las axilas de los nervios y en los peciolos, pedúnculos y pedicelos.

Sus flores son zigomorfas y se encuentran dispuestas en inflorescencias de tipo racimo, erectos y ovoideos. El cáliz consta de 5 lóbulos y la corola de 4-5 pétalos desiguales. El androceo tiene 7 estambres y el gineceo un ovario súpero con 3 lóculos. Los frutos son cápsulas espinosas, dehiscentes, las cuales poseen en su interior de 1-3 semillas en las que destaca una mancha blanquecina.

En cuanto a su composición química, los cotiledones presentan un contenido elevado en lípidos, almidón, flavonoides, esteroides, aceite esencial y bases púricas.

Como principios activos, aproximadamente el 10% de saponósidos triterpénicos derivados del olean-12(13)-en, principalmente la escina, una mezcla de heterósidos de protoescigenina y de baringtogenol-C. Ambas geninas se encuentran policroxiladas en los carbonos 3, 16, 21, 22 y 28. Además, la protoescigenina presenta otro hidroxilo en el carbono 24. Los hidroxilos presentes en las posiciones 21 y 22 se encuentran esterificados por ácidos alifáticos de bajo peso molecular.

La escina, componente principal del extracto de las semillas de *Aesculus hippocastanum*, posee un efecto antiexudativo e impermeabiliza los capilares en modelos experimentales. Se ha observado que el extracto de semillas del castaño de indias reduce la actividad de los enzimas lisosomales, la cual se encuentra aumentada en las enfermedades venosas. Al reducir la permeabilidad vascular, impide que las moléculas, agua y electrolitos penetren en el espacio intersticial. Además, posee propiedades antiedematosas, astringentes, antidiarreicas, venotónicas y antiinflamatorias.

2.1.2 *Teucrium gnaphalodes*¹³

Reino *Plantae*, División *Magnoliophyta*, Clase *Magnoliopsida*, Orden *Lamiales*, Familia *Lamiaceae*, Género *Teucrium*.

También conocida como zamarrilla lanuda o algodonsa, se trata de una especie de planta herbácea endémica de la península Ibérica (Figura 3).

Planta perenne, tiene entre 5-25 cm de altura, en ocasiones presenta rizomas o estolones. Sus tallos se caracterizan por ser gruesos y con pelos ramificados muy largos. Suele presentar un dimorfismo estacional, los tallos invernales-primaverales son ascendentes, habitualmente prostrados y con estolones, blancos o amarillentos. Los tallos primaverales-estivales se caracterizan



Figura 3: *Teucrium gnaphalodes*

por ser erectos, ramificados y entrelazados. Sus hojas presentan unas dimensiones de 4-14 x 1-4 mm, triangular-oblongas, oblongo-lanceoladas u oblongo-lineares, cuneadas o subcordiformes, dentadas, crenadas o lobuladas desde su tercio inferior o desde la mitad, presentando lóbulos oblongos.

La inflorescencia está formada por 2-10 flores, esféricas o especiformes, subsésiles o con pedúnculos de 1-1,5 cm, finos, erecto-patentes, normalmente rojizas, pubescentes, foliosos, con 2 o 3 verticilos de hojas. Las brácteas son oblongas, cuneadas, crenadas o lobuladas desde el tercio superior y más largas que la inflorescencia. El cáliz es tubular, giboso e irregular. La corola mide aproximadamente entre 8-8,5 mm y es unilabiada. Puede ser rosada, púrpura o de color crema.

Como se ha mencionado anteriormente, se trata de una especie endémica de nuestro país, caracterizándose por crecer en substrato calizo, margoso o yesoso y crecer a una altitud de entre 200 y 1500 m.

De *Teucrium gnaphalodes* se extrae la diosmina, el principio activo mayoritario de uno de los fármacos más prescritos para la insuficiencia venosa crónica, el Daflon®. La fórmula química de la diosmina es 3,5,7-trihidroxi-4-moetoxiflavona-7-rutinósido. Además de en la planta citada anteriormente, es muy abundante en diversas especies de cítricos.

La diosmina se caracteriza por ser un agente venotónico y vasoprotector. Produce un aumento de la resistencia de los vasos sanguíneos y a su vez, disminución de la permeabilidad. Debido a estos efectos reduce el tiempo de vaciado venoso los síntomas de edema periférico.

2.1.3 *Citrus limon*^{14,15}

Reino *Plantae*, División *Magnoliophyta*, Clase *Magnoliopsida*, Orden *Sapindales*, Familia *Rutaceae*, Género *Citrus*



Figura 4: *Citrus limon*

Conocido también como limón común o limonero. Originario del sudeste asiático, fue introducido por los árabes en la región mediterránea

durante la época medieval (Figura 4). Crece en climas templados, tropicales y subtropicales, por lo que su distribución geográfica en la actualidad está ampliamente repartida.

Es un árbol de hoja perenne de crecimiento rápido. Su altura oscila entre 3 y 7 m. El diámetro de su tronco presenta un perímetro de entre 30 y 50 cm y se caracteriza por una corteza verde-amarillenta y numerosas ramificaciones finas, las cuales en la juventud son angulosas y pasan a presentar una forma redondeada y lisa en la edad adulta. Puede presentar raíces superficiales pero la mayoría son profundas.

Sus hojas son perennes, coriáceas, alternadas y unifoliadas. En la juventud presentan un color rojizo, tras su paso a la madurez éste vira hacia el verde oscuro en el haz y verde claro en el envés. El tamaño medio de la hoja de limonero oscila entre 6 y 11 cm de longitud por 3-6 cm de anchura. Los márgenes son ligeramente aserrados, dentados o sinuosos, con pecíolos cortos articulados y alas diminutas.

Sus flores son solitarias o agrupadas en pequeños racimos, monoicas, hermafroditas, con 5 sépalos cóncavos, cáliz verde y 5 pétalos blancos en su parte superior y púrpuras en la inferior.

Su fruto es el limón, un hesperidio oblongo o aovado cuya longitud oscila entre 7-12 cm. Su epicarpio es grueso, pudiendo alcanzar 1 cm de espesor. El color inicial del limón es verde que al madurar pasa a un color amarillo claro.

El principio activo que se extrae para el tratamiento de la IVC del *Citrus limon* es la hesperidina. Es un glicósido de flavonona con un enlace glicosídico

en el carbono 7. Actúa sobre la túnica muscular de la pared venosa aumentando el tono venoso, mejorando el flujo circulatorio, disminuyendo la permeabilidad vascular y aumentando la resistencia capilar. Evita la liberación de prostaglandinas y radicales libres, disminuyendo los síntomas de inflamación. La hesperidina en combinación con diosmina, forma el principio activo del fármaco mencionado con anterioridad, el Daflon®.

2.1.4 *Ruscus aculeatus*¹⁶

Reino *Plantae*, División *Magnoliophyta*, Clase *Lilopsida*, Orden *Asparagales*, Familia *Asparagaceae*, Género *Ruscus*

Subarbusto perenne rizomatoso, generalmente dioico. Sus dimensiones oscilan entre 20-100 cm (figura 5). Los tallos crecen en grupos, están muy ramificados en la parte superior, erectos, rígidos, fuertemente lignificados y desnudos en la base.



Figura 5: *Ruscus aculeatus*

Presenta filoclados, tallo aplanado y de aspecto foliáceo que puede llevar flores, equivalente en general a cladodio, aunque especificado para ramas de crecimiento limitado.

Sus flores se caracterizan por ser pequeñas, verdosas o violáceas, situadas en el centro con seis tépalos en dos verticilos, hermafroditas, agrupadas en inflorescencias. La inflorescencia es racemiforme, adaxial, inserta hacia o un poco por debajo de la mitad del cladodio. Presenta estambres con el tubo estaminal de más o menos 2 mm, más corto que los tépalos, urceolado y violeta oscuro. Su fruto es una baya roja de 1-1,5 cm de diámetro con dos semillas (6-8 mm diámetro).

Los principales principios activos de *Ruscus* son dos saponinas esteroideas¹⁷: la ruscogenina y la neoruscogenina. Su concentración es mayor en las raíces.

El mecanismo de acción del *Ruscus* actúa reduciendo la permeabilidad vascular, reduciendo así el paso de macromoléculas a través de brechas entre

las células endoteliales de las venas postcapilares. También presenta actividad antielastasa.

El efecto venotónico del *Ruscus* se debe a un mecanismo adrenérgico a dos niveles:

- Un efecto directo como agonista de los receptores alfa adrenérgicos postsinápticos de la célula lisa de la pared vascular.

- Un efecto indirecto por la liberación de noradrenalina a partir de los lugares de almacenamiento neuronal presinápticos.

La acción venotónica ha sido demostrada tanto *in vivo* como *in vitro*:

- *In vitro*: El extracto de *Ruscus* provoca en un periodo de 5-8 minutos en vena aislada una importante contracción, progresiva y duradera.

- *In vivo*: La administración de *Ruscus* en animales produce un aumento de la presión de perfusión venosa.

2.1.5 *Vitis vinifera*¹⁸

Reino *Plantae*, División *Magnoliophyta*, Clase *Magnoliopsida*, Orden *Vitales*, Familia *Vitaceae*, Género *Vitis*



Figura 6: *Vitis vinifera*

Tanto el orden *Vitales* como la familia *Vitaceae* posee gran importancia económica. Esta familia está integrada

por 12 géneros y alrededor de 700 especies (figura 6) La mayoría de sus representantes son arbustos trepadores con zarcillos rameales opositifolios.

Las flores son actinomorfas, hermafroditas y poco aparentes. Están dispuestas en inflorescencias cimosas y opositifolias. El perianto está compuesto por un cáliz con 4-5 sépalos soldados y una corola con 4-5 pétalos libres o soldados distalmente para formar una caperuza caediza. El androceo presenta 4-5 estambres libres. El gineceo es súpero y está compuesto por 2 carpelos soldados en un ovario total o parcialmente bilocular, con 2 primordios seminales por lóculo. Su fruto es una baya de gran tamaño (la uva) con semillas provistas de embrión pequeño y recto y abundante endosperma.

Los antocianósidos y los taninos situados en las hojas de *Vitis vinifera* son las sustancias que presentan propiedades beneficiosas en cuanto a la microcirculación y al efecto protector y tónico venoso. Las proantocianidinas actúan a nivel de la capa íntima de los vasos sanguíneos, fijándose a los glucosaminoglicanos. De esta forma, crean puentes entre las cadenas polipeptídicas estabilizando las fibras de colágeno y reduciendo la permeabilidad capilar.

Esto conduce a una mejora en los síntomas de la patología vascular en miembros inferiores como los trastornos de la microcirculación y la fragilidad capilar.

2.1.6 *Centella asiatica*¹⁹

Reino *Plantae*, División *Magnoliophyta*, Clase *Magnoliopsida*, Orden *Apiales*, Familia *Apiaceae*, Género *Centella*

Originaria del sudeste asiático y de Australia. Es una planta perenne, herbácea y polimorfa. Puede alcanzar los 20 cm de altura. Presenta estolones largos y tallos postrados (figura 7).



Figura 7: *Centella asiatica*

Sus hojas son enteras o con redondas protuberancias en los bordes, glabras y de forma arriñonada. Las inflorescencias presentan de 3-6 flores rojizas o blanquecinas. Su fruto es un diaquenio liso.

Centella asiatica presenta como compuestos bioactivos los derivados triterpénicos como los ácidos asiático, madecásico y asiaticósido. Diferentes estudios realizados sobre *Centella asiatica* han concluido que presenta un 30% de ácido asiático, 30% de ácido madecásico y un 40% de asiaticósido.

Su mecanismo de acción presenta un efecto venotónico en las varices mediante la inhibición de mucopolisacáridos, los principales componentes de la matriz celular amorfa responsables del mantenimiento de la integridad vascular. Este mecanismo no está del todo dilucidado, incluye la reducción sérica de

enzimas lisosomales beta-glucuronidasa, beta-N-acetilglucosaminidasa y arisulfatasa.

También presenta otras saponinas como centellósido y brahmósido, flavonoides, ácidos grasos (linoleico, linolénico, etc.), abundantes taninos, aceites esenciales y fitosteroles entre otros.

El efecto vasoprotector se debe a la fracción triterpénica. Ésta disminuye la permeabilidad vascular, disminuyendo el edema y mejorando el drenaje linfático. Posiblemente, dichos efectos se deben a una estimulación de la síntesis de colágeno, remodelando el tejido vascular y perivascular y mejorando el tono venoso.

2.1.7 *Ginkgo biloba*^{16,20}

Reino *Plantae*, División *Ginkgophyta*, Clase *Ginkgoopsida*, Orden *Ginkgoales*, Familia *Ginkgoaceae*, Género *Ginkgo*.

Árbol muy ramificado con ausencia de follaje en invierno, representante de la familia de las *Ginkgoaceae*, como único superviviente. Presenta macroblastos y braquiblastos. Exclusivo de Japón y el sud-este de China, puede alcanzar hasta 30 metros (figura 8).



Figura 8: *Ginkgo biloba*

Sus hojas se caracterizan por ser flabeladas y presentar nerviación dicótoma.

Es un árbol dioico. Las flores masculinas presentan un gran número de estambres dorsiventrales con dos sacos polínicos. Las flores femeninas de *Ginkgo biloba* presentan únicamente dos primordios seminales. Los gametofitos masculinos y femeninos presentan un número relativamente grande de células y su fecundación se produce por espermatozoides.

La fecundación es tardía, en ocasiones se desarrolla cuando el primordio seminal ya se ha desprendido del árbol. Éste proceso suele producirse alrededor del mes de otoño. Las semillas alcanzan la madurez alrededor de un año

después de la polinización, presentando una exotesta carnosa, rica en ácido butírico y de olor característico.

De *Ginkgo biloba* se usan las hojas, cuyos extractos son ricos en las sustancias que se presentan a continuación. Sus principios activos pueden dividirse en dos grupos de compuestos: los flavonoides y los terpenos. Entre los flavonoides podemos encontrar flavonoles y sus derivados, como heterósidos de quercetol, kenferol y isorramnnetol, protoantocianidoles y biflavonas como amentoflavona, bilobetol, ginkgetol, etc. Entre los terpenos, destacan ginkgolidos A, B, C, J y M (diterpenos hexacíclicos) y bilobálico (sesquiterpeno). Además, presenta otros compuestos como azúcares sencillos, ácidos orgánicos, polisacáridos, ciclitoles y esteroides entre otros.

En el año 1964, la empresa alemana Swabe patentó un extracto estandarizado (EGb761) a partir de las hojas de *Ginkgo*.

La composición de dicho extracto es de:

- 24% glucósidos flavónicos
- 7% protoantocianididas
- 6% lactonas terpénicas (ginkgolido y bilobálico)

Presenta diferentes actividades sobre el organismo, éstas son actividad antioxidante y neuroprotectora, efectos sobre la neurotransmisión, actividad antagonista del factor de agregación plaquetaria, actividad anticancerosa y actividad vascular entre otras.

En relación al tema de estudio, nos centraremos en la actividad de *Ginkgo biloba* sobre el sistema vascular. Ha demostrado su eficacia frente a alteraciones del aparato circulatorio como la insuficiencia cerebrovascular, demencia, alteraciones vasculares periféricas y trastornos circulatorios debidos al envejecimiento.

Los efectos sobre la circulación se deben a un mecanismo de acción vasodilatador dependiente del endotelio vascular. Diferentes estudios en conejos han comprobado que el extracto de *Ginkgo* produce una relajación endotelial dependiente en aorta y vasos cerebrales, posible por la liberación de óxido nítrico. Otro de sus componentes, como el bilobálico, relaja la musculatura lisa

vascular mediante un mecanismo independiente del endotelio y relacionado con la entrada de calcio al interior celular.

2.1.8 *Melilotus officinalis*²¹

Reino *Plantae*, División *Magnoliophyta*, Clase *Magnoliopsida*, Orden *Fabales*, Familia *Fabaceae*, Género *Melilotus*

Planta bienal o anual, de la familia de las leguminosas, presenta unos 30-100 cm de altura. Sus hojas se caracterizan por ser trilobuladas con folíolos alargados, irregularmente dentados y con 8-14 pares de nervios laterales-

Sus flores son amarillas y se disponen en inflorescencias de tipo racimo de 4-10 cm de largo, siendo la quilla más corta que las alas. El cáliz de la flor está formado por un tubo que se abre al exterior por 5 dientes. Su androceo es diadelfo, se encuentra formado por 9 estambres soldados formando un tubo junto con otro libre.



Figura 9: *Melilotus officinalis*

Su fruto es una legumbre (3-5 mm) estipitada, con costillas transversales y venas entre ellas formando un retículo. Es mucronada, glabra, parda al abrir y en su interior hay 1-2 semillas ovoideas y lisas (figura 9).

En cuanto a su composición, está principalmente compuesta por:

- Cumarinas (0,4-0,9%): Principalmente glucósidos cumarínicos (melilotósido), aunque también presenta cumarinas libres (ácido cumarínico, 3,4-dihidrocumarina, melilotol, melilotina)
- Hidroxicumarinas: Umbeliferona, escopoletina, herniarina, fraxidina.
- Flavonoides: Glucósidos de kenferol y quercetina.
- Saponinas triterpénicas: Azukisaponinas II y V carboxiladas con geninas soyasapogenoles B y E y melilotigenina.

El meliloto destaca por su actividad antiespasmódica, venotónica, andiedematosa y diurética. Produce un efecto tónico venoso y vasoprotector aumentando la resistencia vascular y disminuyendo la permeabilidad capilar.

No es útil únicamente en las alteraciones circulatorias venosas clásicas, también es beneficioso en procesos que afectan a la microcirculación de la retina y coroides mediante un efecto vaso-protector.

2.1.9 *Hamamelis virginiana*^{18,22}

Reino *Plantae*, División *Magnoliophyta*, Clase *Magnoliopsida*, Orden *Saxifragales*, Familia *Hamamelidaceae*, Género *Hamamelis*

Nativa de las regiones orientales de Norteamérica, sus hojas son ricas en taninos, por lo que poseen efectos astringentes. Arbusto dioico con ramificación simpódica y caducifolio. Su altura media es de 4,5 m (figura 10).



Figura 10: *Hamamelis virginiana*

Sus hojas son dentadas o lobuladas, coriáceas y de color verde-marrón. Presentan una forma oval, oblicua en la base y aguda o redondeada en la punta, con el borde dentado ondulado o lobulado.

Sus flores son pentámeras, hermafroditas y actinomorfas. Se disponen en inflorescencias. Presenta un perianto compuesto por 4 sépalos y 4 pétalos libres. Su androceo está compuesto por 3-10 estambres. El gineceo es súpero. Su fruto es una cápsula que contiene pequeñas semillas con endosperma y embrión recto.

De *Hamamelis virginiana* se utilizan las hojas y la corteza, debido a su contenido en taninos catéquicos como las proantocianidinas. Presenta un mecanismo de acción vasoconstrictor, antiinflamatorio, hemostático y astringente.

3. Objetivos

La patología vascular es una enfermedad muy prevalente que afecta a millones de personas en nuestro país, especialmente los síntomas menores en miembros inferiores en el rango de edad adulta. Actualmente, la mayoría de los tratamientos indicados para esta patología se encuentran excluidos del sistema de subvención de la Seguridad Social.

Este hecho otorga al farmacéutico en la farmacia comunitaria un papel esencial en el abordaje de la enfermedad, siendo su formación clave para la indicación farmacéutica y su implicación determinante para el tratamiento y la mejoría del paciente, respetando siempre los límites de la profesión y derivando al personal sanitario correspondiente en caso oportuno.

El objetivo del presente TFG, es realizar una revisión bibliográfica de los tratamientos fitoterápicos más destacados actualmente en patología vascular y su procedencia, realizando una búsqueda activa de éstos a través de estudios que muestren evidencias de su eficacia terapéutica. Además, se pretende abordar esta revisión desde el punto de vista de la farmacia comunitaria, llegando a desarrollar los objetivos, resultados y conclusiones de la actuación del farmacéutico.

4. Materiales y métodos

Para la elaboración de este TFG se han utilizado diferentes fuentes de información:

- Revistas científicas: Se ha realizado una búsqueda de artículos en la biblioteca Cochrane, en Medline a través de su motor de búsqueda Pubmed y en las plataformas Elsevier y ScienceDirect, entre otras.
- Libros de texto: Para la realización de este trabajo se han seleccionado varios libros de la biblioteca del campus de Sant Joan d'Alacant de la Universidad Miguel Hernández y otros a los que se tuvo acceso mediante ediciones online.
- Páginas web de instituciones nacionales e internacionales como la de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA).
- Bases de datos online como BotPlus o Vademecum.

5. Resultados y discusión

Se han estudiado las características más importantes de los fármacos compuestos por las plantas previamente descritas, englobando su composición, posología, administración y reacciones adversas, entre otros, y los estudios encontrados en los cuales se demuestra su eficacia para el tratamiento de la IVC. Éstos aparecen citados conservando el orden de las plantas de las cuales

proceden. Por otra parte, se ha realizado una búsqueda en materia económica de cifras de dispensación y consumo por parte de los pacientes de estos fármacos. Finalmente, se desarrolla el papel del farmacéutico.

5.1 Medicamentos utilizados en patología vascular

5.1.1 Plantivenol®²³

El principio activo de este fármaco consta de 263,2 mg de extracto seco, obtenido con etanol al 58% v/v de semillas de Castaño de Indias (relación planta seca/extracto: 4,5-5,5:1) estandarizado a 50 mg de glicósidos triterpénicos calculados como escina desprovista de agua.

Las indicaciones terapéuticas que presenta son el tratamiento sintomático de alteraciones funcionales leves en las venas de las extremidades inferiores como dolores y sensación de pesadez, hormigueo, calambres nocturnos y prurito en piernas con varices, es decir, los síntomas menores de la insuficiencia venosa crónica.

Su administración es oral, 1 comprimido recubierto dos veces al día (el equivalente a 100 mg de escina). Se encuentra contraindicado en pacientes con un historial previo de hipersensibilidad a las semillas de *Aesculus hippocastanum* o a cualquier otro de sus componentes. No se debe administrar en menores de 12 años.

En cuanto a las advertencias y precauciones especiales de uso, no se recomienda aumentar la dosis diaria indicada. No se deben superar las 4-8 semanas consecutivas de uso, salvo consentimiento explícito del médico. En caso de no remitir los síntomas o incluso empeorar a pesar de mantener una adherencia adecuada al tratamiento, se procederá a reevaluar la situación clínica. Es recomendable el uso de medidas de compresión como tratamiento coadyuvante ante la insuficiencia venosa crónica.

El fármaco no presenta interacciones con otros medicamentos. En casos de embarazo y lactancia, a pesar de haber realizado estudios con mujeres embarazadas y no haber obtenido efectos adversos, se recomienda la no administración durante el embarazo y lactancia, salvo mejor criterio médico.

Los efectos adversos más frecuentes, aunque raramente pueden presentarse, son molestias gastrointestinales (náuseas, dispepsia, diarrea, flatulencias), prurito y erupciones eritematosas.

Este fármaco presenta análogos como Provenen®²⁴ y Flebostasin Retard®²⁵ cuyas indicaciones, precauciones y advertencias son semejantes a Plantivenol®.

Según un estudio²⁶ en el cual se realizó una búsqueda sobre la eficacia del castaño de indias, se encontraron cinco ensayos clínicos aleatorizados (en tres de ellos no se especifica la técnica de aleatorización). El número de pacientes fue limitado, entre valores de 40 a 262 pacientes.

En los dos ensayos con un número superior de pacientes (Dihem y Lange et al)²⁶, el número de pacientes tratado con castaño de indias no superaba los 100, ya que se trataba de ensayos aleatorizados a 3 ramas de tratamiento (castaño de indias, tratamiento compresivo y placebo). De todos ellos, ninguno evaluó los resultados más allá de los tres meses de duración.

Los resultados obtenidos destacaron que el uso de castaño de indias produce un efecto beneficioso en la eficacia de la sintomatología de la IVC a corto plazo (reducción de edemas y del volumen tobillo-pantorrilla). El efecto sobre variables más relevantes, como las úlceras venosas no fue observado. También se desconoce la eficacia a largo plazo, es decir, en un periodo superior a tres meses.

Otros estudios²⁷ en los cuales se comparó la eficacia del *Aesculus hippocastanum* y la terapia compresiva contra placebo observó que la compresión y el castaño de indias son equivalentes en la reducción del edema en los pacientes en grado I de la enfermedad. En los realizados en pacientes en grado II y Ila, la compresión fue superior al placebo mientras que el castaño de indias no lo fue. Aun así, la eficacia del castaño de indias fue superior en el grado Ila que en el grado II.

Por último, una revisión Cochrane²⁸ que utilizó varios artículos sobre *Aesculus hippocastanum* obtuvo los siguientes resultados:

- En general, hubo una mejora en signos y síntomas relacionados con la IVC frente a placebo.

- En 7 estudios se evaluó el dolor en la pierna contra placebo. Seis de ellos informaron de una reducción significativa del dolor en los grupos tratados con castaño de indias.
- El volumen de la pierna se evaluó en 7 ensayos controlados con placebo. En seis de ellos el resultado fue superior en el grupo control vs grupo placebo.
- Un ensayo indicó que *Aesculus hippocastanum* puede ser tan eficaz como el tratamiento compresivo.
- Las reacciones adversas fueron leves e infrecuentes.

De las especialidades farmacéuticas que se mantiene autorizadas para el alivio de los síntomas menores en la insuficiencia venosa crónica, existen varias cuyo principio activo es el extracto seco del castaño de indias.

5.1.2 Daflon®²⁹

El principio activo del Daflon 500 mg (Figura 11) es una fracción flavónica purificada bajo forma micronizada. Contiene un 90% de diosmina (450 mg) y un 10% de flavonoides expresados en hesperidina (50 mg).



Figura 11: Daflon 500mg

Está indicado exclusivamente para el tratamiento de los síntomas de la insuficiencia venosa leve en adultos.

Se administra en forma de comprimidos recubiertos con película. En adultos la administración es de dos comprimidos al día (a mediodía y por la noche, con las comidas) por vía oral.

Contraindicado en casos de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes, se debe advertir a los pacientes que no utilicen el medicamento de una forma prolongada sin la supervisión médica.

Se desconocen datos sobre interacciones con otros fármacos. En caso de embarazo, los datos clínicos obtenidos sobre un número limitado de embarazos tratados con Daflon 500 mg no han detectado efectos nocivos sobre el desarrollo fetal o postnatal. Independientemente, se debe extremar la precaución en la

prescripción a mujeres embarazadas. Al desconocerse si el fármaco puede pasar a la leche materna, se desaconseja su uso durante la lactancia.

En cuanto a sus reacciones adversas, se caracterizan por ser de carácter leve en la mayoría de los casos. A nivel gastrointestinal puede producir diarrea, dispepsia, náuseas y vómitos de manera frecuente ($>1/100$ a $<1/10$) y colitis de manera poco frecuente ($>1/1000$ a $>1/100$). En el sistema nervioso puede producir mareos, dolor de cabeza y malestar con una frecuencia rara ($>1/10.000$ a $<1/1.000$). Por último, en la piel y tejido subcutáneo puede producir prurito, erupciones cutáneas y urticaria con carácter raro.

Según los datos de una revisión sobre las evidencias de efectividad de los flebotónicos en la IVC²⁶, se encontró un estudio que comparaba la diosmina y hesperidina contra placebo en condiciones de doble ciego. En él se incluyeron 107 pacientes con úlceras venosas durante un periodo de 2 meses. Los resultados fueron una curación de la úlcera del 31% en el grupo control frente a una curación del 12,8% del grupo placebo. La mejora se produjo en úlceras menores a 10cm.

Por otra parte, los resultados de una revisión Cochrane³⁰ a 10 ensayos aleatorizados controlados con placebo de una mezcla de diosmina + hesperidina arrojaron unos resultados favorables ante las variables de edema y trastornos tróficos. También mostraron resultados positivos frente a placebo en síntomas menores como calambres, inflamación, dolor, piernas inquietas y pesadez.

5.1.3 Fabroven®³¹

Este fármaco (Figura 12) está indicado para el alivio a corto plazo del edema y los síntomas menores relacionados con la insuficiencia venosa crónica. Está compuesto por extracto seco de *Ruscus* valorado en heterósidos esterólicos (150 mg), hesperidina metil chalcona (150 mg) y ácido ascórbico (100 mg).

Su forma farmacéutica es en cápsulas duras de color amarillo y naranja. La dosis



Figura 12: Fabroven

recomendada diaria es de 2 a 3 pastillas por vía oral.

Está contraindicado en personas que presenten hipersensibilidad a los principios activos o alguno de sus excipientes. Como principal advertencia, la aparición de diarrea supone la interrupción inmediata del tratamiento.

En caso de embarazo, existen algunos datos del uso de Fabroven en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han supuesto un riesgo para el feto o la madre. No obstante, como medida de precaución, se desaconseja el uso de Fabroven durante el embarazo. En caso de lactancia, al desconocerse si los metabolitos de Fabroven acceden a la leche materna, está desaconsejado su uso durante este periodo.

En cuanto a las reacciones adversas, las más frecuentes son diarrea y dolor abdominal. Además, el fármaco presenta una gran variedad de reacciones adversas:

- Trastornos psiquiátricos: Insomnio (poco frecuente) y nerviosismo (rara)
- Trastornos del oído y del laberinto: Vértigo (rara)
- Trastornos vasculares: Enfriamiento periférico, dolor en las venas (rara)
- Trastornos gastrointestinales: Diarrea (reversible con la suspensión del tratamiento) en ocasiones grave, dolor abdominal (frecuentes). Dispepsia y náuseas (poco frecuentes). Trastornos gastrointestinales y estomatitis aftosa (raras).
- Trastornos hepatobiliares: Aumento de la alanina aminotransferasa (rara)
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Eritema y prurito (poco frecuentes).
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Espasmos musculares y dolor en las extremidades (poco frecuentes).

Los estudios encontrados,^{17,32,33} los cuales comparan la mezcla de ácido ascórbico + hesperidina metichalcona + *Ruscus aculeatus*, son aleatorizados y controlados con placebo salvo el de Jesús Montes et al¹⁷. El número de pacientes en ellos es limitado salvo en el estudio de Jesús Montes et al¹⁷ (170 pacientes).

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto una eficacia en la mejoría de la sintomatología y en ciertas variables como el edema. En todos, salvo en el

estudio de Jesús Montes et al¹⁷ se valoró durante periodos de tiempo inferiores a 2-3 meses.

Este último estudio arroja unos datos muy favorecedores respecto al uso del Fabroven para el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica. En él, se incluyó a 170 pacientes (113 del sexo femenino y 57 de sexo masculino) en un rango de edad comprendido entre 30 y 80 años. A todos los pacientes se les administró una dosis de Fabroven de 2 cápsulas diarias (una cada 12 horas). La evaluación de respuesta se realizó a los tres y seis meses de tratamiento.

Las conclusiones obtenidas al término del tratamiento fueron:

- Disminución del 80% de pacientes asintomáticos
- 77% de pacientes sin edemas
- En relación con la presencia de calambres, un 87% de pacientes asintomáticos.

Como limitaciones, el no presentar ciego debe considerarse como una de ellas al poder predisponer a los pacientes a una mejora subjetiva de los síntomas.

5.1.4 Antistax®³⁴

Cada cápsula contiene 180 mg de extracto seco de *Vitis vinifera* L. (4-6:1).

Este fármaco (Figura 13) está indicado para el alivio a corto plazo de los síntomas relacionados con la IVC como dolores, pesadez, tirantez, hormigueo y prurito en piernas varicosas o hinchadas.

Se administra vía oral en forma de cápsulas de gelatina duras. Su dosis recomendada es de 2 cápsulas (360 mg) al día por la mañana. Dicha dosis puede aumentar hasta los 750 mg al día. El tratamiento recomendado debe durar entre 6-12 semanas, mostrando los primeros efectos beneficiosos a partir de la segunda semana.

Contraindicado en pacientes que presenten hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes presentes. En caso de inflamación, endurecimiento subcutáneo, sensaciones de presión, calor y



Figura 13: Antistax

dolor puede ser causado por una tromboflebitis. En caso afirmativo, debe consultarse a un médico. En casos de insuficiencia cardíaca o renal, consultar al médico antes del comienzo del tratamiento.

En caso de embarazo, su uso está totalmente desaconsejado ya que no existen estudios clínicos que garanticen la seguridad en mujeres embarazadas. Este hecho se repite en el periodo de lactancia.

En cuanto a las posibles reacciones adversas, se caracterizan por ser poco frecuentes y afectan a diferentes órganos y sistemas:

- Trastornos gastrointestinales: Náuseas, molestias gástricas y otros síntomas relacionados con el aparato digestivo.
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Erupción cutánea generalizada y urticaria.
- Trastornos del sistema inmunológico: Principalmente, reacciones de hipersensibilidad.

Existen varios casos notificados de sobredosis, en los cuales se han producido efectos adversos conocidos para el fármaco o signos y/o síntomas de la indicación debido a causas alternativas.

En un ensayo clínico³⁵ controlado, doble ciego con placebo, aleatorizado, multicéntrico y realizado la declaración de Helsinki y los principios de buena práctica clínica (GPC), se trató a 257 pacientes de ambos sexos con IVC de grado I o II.

Durante 12 semanas, se administró el extracto seco de vid roja (AS 195). Los resultados frente a placebo fueron positivos en los síntomas menores de la insuficiencia venosa crónica (edemas, índice tobillo - pantorrilla, cansancio, pesadez, sensación de inquietud, calambres y dolores en las piernas). Los efectos adversos en el grupo control fueron más frecuentes que en el grupo placebo.

5.1.5 Grail®³⁶

Cada cápsula contiene 30 mg de extracto valorado de *Centella asiatica*. Este extracto está formado por la fracción triterpénica de *Centella asiatica*: 40% asiaticósico y 60% ácido asiático + ácido madecásico.

Sus indicaciones terapéuticas están centradas en el alivio a corto plazo (2-3 meses) de los síntomas relacionados con la IVC leve (dolor, pesadez, hormigueo, calambres nocturnos y prurito en piernas varicosas)

Se administra en cápsulas duras vía oral. La dosis recomendada es de 2-3 cápsulas con las comidas.

Contraindicado en pacientes con historial previo de hipersensibilidad al extracto de *Centella asiatica* o a cualquier otro componente de esta especialidad. No presenta interacciones conocidas con otros fármacos hasta la fecha.

En los casos de embarazo y lactancia, como medida de prevención y ya que no existen estudios en los cuales se demuestre ninguna evidencia de su seguridad, no se recomienda el uso de Grail®.

En cuanto a sus reacciones adversas, se caracteriza por la práctica ausencia de estas. En raras ocasiones se han descrito trastornos digestivos como náuseas. En administración tópica se han notificado casos de dermatitis.

Se han encontrado dos estudios aleatorizados, multicéntricos, doble ciego en los que se compara el extracto de *Centella asiatica* con placebo, en ambos se observa una clara mejoría de la sintomatología leve de la IVC.

En el primer estudio³⁷ consultado, se trató a 94 pacientes durante dos meses. Éstos fueron divididos en 3 grupos, dos grupos control los cuales recibieron dosis de 60 mg/día y 120 mg/día del extracto de *Centella asiatica* respectivamente y uno que recibió cápsulas con placebo. Las variables a estudiar fueron principalmente la pesadez de piernas y la reducción de edema. Los resultados concluyeron una mejora en la sintomatología en los grupos control, independientemente de la dosis administrada. Aunque las diferencias entre ambos grupos no fueron mayores al 5%, si se encontró una relación dosis-efecto en algunas variables.

En el segundo estudio³⁸, se trató a 62 pacientes durante cuatro semanas. 52 de estos pacientes presentaban signos y/o síntomas de IVC y 10 de ellos eran pacientes sanos. Los pacientes fueron divididos en 4 grupos:

- Grupo A: Control, dosis 60 mg / 3 veces al día (180mg/día)
- Grupo B: Control, dosis 30 mg / 3 veces al día (120 mg/día)
- Grupo C: Placebo, 3 veces al día

- Grupo D: Pacientes sanos, dosis 60 mg / 3 veces al día (180mg/día)

Las variables a estudiar fueron: la tasa de filtración capilar, la medida de la circunferencia del tobillo y la reducción de edema.

Los resultados arrojaron una mejoría en los grupos control frente a placebo en todas las variables a estudio. En este caso, todas las mejoras fueron sustancialmente mayores en el grupo que recibió una dosis de 180 mg/día que en el grupo con 120 mg/día. Las diferencias entre el grupo de pacientes sanos y los pacientes enfermos que recibieron placebo no fueron significativas.

5.1.6 Tavonin® 120 mg³⁹

El fármaco (Figura 14) contiene extracto de *Ginkgo biloba* EGb671 y se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película.

Está indicado para el tratamiento sintomático de alteraciones en la microcirculación cerebral como vértigos y tinnitus y para los síntomas asociados a insuficiencia circulatoria en miembros inferiores como calambres y sensación de frío en las piernas.



Figura 14: Tavonin

Debe administrarse un comprimido al día vía oral (120 mg de extracto de *Ginkgo biloba*). Dicha dosis puede duplicarse en caso necesario. Es recomendable hacer uso del tratamiento durante al menos 12 semanas.

Está contraindicado en pacientes que presenten fenómenos de hipersensibilidad al extracto de *Ginkgo biloba* o a alguno de sus excipientes. En caso de embarazo y lactancia, al no existir estudios que muestran la seguridad de su uso, no se encuentra recomendado en ambos casos.

En cuanto a sus reacciones adversas, principalmente son molestias gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal y náuseas. Otras de las posibles reacciones adversas son reacciones dermatológicas, cefalea, mareos y vértigo o agravación del vértigo existente. En personas con hipersensibilidad puede producir shock alérgico o reacciones alérgicas sobre la piel como enrojecimiento, picor e hinchazón. Existen informes sobre sangrado de órganos

individuales, aunque por el momento no se ha establecido una relación causal con el Tavonin®.

A nivel clínico, del meta-análisis realizado por Pittler y Ernst⁸ en el año 2000, se obtuvieron varias conclusiones acerca de la eficacia del *Ginkgo biloba* sobre la IVC. En el se incluyeron 8 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados frente a placebo sobre 384 pacientes.

Una dosis diaria de 120-160 mg de *Ginkgo* resulta eficaz en la prevención de la sintomatología de IVC. En cuanto a la seguridad, no se registraron efectos adversos relevantes durante los 8 estudios, por lo que se puede considerar un fármaco seguro. Debido a los efectos no demasiado potentes, existe controversia sobre su eficacia clínica.

En 1999, Schwizer y Hauttmann⁸ realizaron un estudio para comprobar la dosis más eficaz en pacientes de IVC en grado II. Los ensayos fueron con dosis de 120mg/día y 240 mg/día durante 24 semanas. Ambas mejoraron el perímetro de marcha sin dolor pero los resultados de la dosis superior fueron más eficaces.

5.1.7 Arkocapsulas® Meliloto 250 mg⁴⁰

Este medicamento tradicional (Figura 15) está compuesto por 250 mg de partes aéreas criomolidas de *Melilotus officinalis*.

Está indicado para el tratamiento de los síntomas leves de la circulación venosa como malestar y pesadez de las piernas basándose exclusivamente en su uso tradicional.

Se administra vía oral en forma de cápsulas duras. Su posología es de 3 cápsulas diarias. Si tras dos semanas de tratamiento persisten los síntomas, es recomendable consultar al médico para la valoración de la continuidad de tratamiento.

Contraindicado en pacientes que presenten hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes. Además, el uso concomitante con terapia anticoagulante se encuentra contraindicado.

No recomendado su uso en menores de 18 años debido a la ausencia de estudios que garanticen su seguridad y efectividad en este colectivo. Si los



Figura 15:
Arkocapsulas Meliloto

síntomas empeoran o aparecen otros como inflamación de la piel, tromboflebitis, varicosis, induración subcutánea, úlceras, inflamación de una o varias piernas o insuficiencia cardíaca o renal, debe consultarse al médico.

En casos de embarazo y lactancia, al no haber estudios que garanticen la seguridad durante estos periodos, no se recomienda su administración. Las reacciones adversas pueden ser de tipo gastrointestinal o alérgicas. Su frecuencia es desconocida.

Se han encontrado tres estudios en los que se usó el extracto de *Melilotus officinalis*:

En el primer estudio⁸ (Stefanini et al, 1996), se trató a 55 pacientes con IVC. A 20 de ellos se le administró 200mg de extracto seco de meliloto, 15 de ellos fueron tratados con ozonoterapia y los 20 restantes con terapia combinada. La duración del estudio fue de 15 días. No se explican técnicas de aleatorización ni la presencia de ciego. Los resultados obtuvieron una reducción significativa en los síntomas menores como edema, sensación de pesadez de las piernas y calambres nocturnos. Los resultados fueron muy superiores a la ozonoterapia.

Por otra parte, en el segundo estudio⁸ consultado (Aloisi y Scanditto, 1999) se trató a 4536 pacientes con IVC 4-8 gramos de extracto de meliloto estandarizado al 20% de cumarina. La duración del estudio fue de 3-8 meses durante los años 1995 a 1998. Se evaluaron síntomas subjetivos como sensación de piernas cansadas, calambres nocturnos, edema y prurito en una puntuación de síntomas de 3 niveles. No se dieron detalles sobre el alcance de los efectos observados, pero en el 70% de los casos se observaron buenos resultados. Se observaron efectos adversos de carácter gastrointestinal en 55 pacientes y reacciones alérgicas en 12 de ellos.

El tercer estudio encontrado³⁹ sobre la efectividad del *Melilotus officinalis*, se trata de un ensayo clínico abierto donde se trató a 20 pacientes con linfedema en las extremidades inferiores, en estadio I-II. Los pacientes fueron tratados con 200 mg de extracto de meliloto en combinación con terapia compresiva durante 7 meses. Se valoraron las variables de síntomas subjetivos como dolor y tensión y síntomas objetivos como la circunferencia del tobillo al comienzo del estudio, a los 90 días y a los 180 días. De los resultados obtenido

se observan mejoras en todas las variables estudiadas, sin embargo, al estar asociando con terapia compresiva, no se pueden extraer conclusiones válidas sobre su eficacia en los síntomas de la insuficiencia venosa crónica.

5.1.8 Arkocapsulas® Hamamelis 290 mg⁴²

Está compuesto por 290 mg de hojas criomolidas de *Hamamelis virginiana*.

Este medicamento tradicional (Figura 16) a base de plantas está indicado para el alivio de los síntomas menores de la patología vascular como malestar y pesadez en las piernas. También se encuentra indicado para el tratamiento sintomático de las hemorroides, basado en su uso tradicional. Se administra en forma de cápsulas duras vía oral. La dosis recomendada es 2 cápsulas cada 12 horas. Esta puede aumentar a 3 cápsulas por toma.



Figura 16: Arkocapsulas Hamamelis

Contraindicado en pacientes que presenten hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes. En caso de inflamación de la piel, induración subcutánea, heridas, varicosis, tromboflebitis, inflamación de las piernas o insuficiencia cardíaca o renal, se procederá a consultar al médico sobre la continuación del tratamiento. Su uso no se encuentra recomendado en menores de 18 años debido a la ausencia de ensayos clínicos que avalen su seguridad y eficacia. En caso de mujeres embarazadas y lactantes, al no existir estudios sobre su seguridad, no se encuentra recomendado. Este fármaco no presenta interacciones conocidas con otros fármacos. En cuanto a las reacciones adversas, hasta la fecha, no se han descrito a las dosis diarias recomendadas.

Existen muy pocos estudios en los que se compare la eficacia de *Hamamelis virginiana* para el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica. Ha sido posible tener acceso a uno de ellos. Este estudio realizado⁸ en 1987 fue aleatorizado y controlado con placebo. En él, se estudiaron los efectos vasoconstrictivos de un preparado de propilenglicol acuoso (agua/ propilenglicol 50:50) con extracto de *Hamamelis* obtenido de sus hojas. Se trató a 30

pacientes. Los resultados destacaron la reducción de la temperatura de la piel respecto a placebo. No se explican las técnicas de aleatorización ni se manifiesta la presencia de ciego en el estudio.

5.2 Dispensación y consumo de fármacos en la patología vascular

En España existen al menos 3 millones de personas que presentan signos y/o síntomas de insuficiencia venosa crónica y aproximadamente 8 de cada 10 no reciben el tratamiento adecuado. Este hecho supone un gran impacto socioeconómico en el país, llegando a cifras entre los 600-900 millones de euros en países europeos (2% del gasto en sanidad).

Fármaco	Tono venoso	Pared y válvulas venosas	Permeabilidad capilar	Drenaje linfático	Parámetros hemorreológicos	Electroantirradicales
FFMP	+	+	+	+	+	+
Antocianinas (<i>Vitis vinifera</i>)						+
Proantocianidinas (<i>Vitis vinifera</i>)			+			
Escina	+		+			
Extracto de <i>Ruscus</i>	+		+			
Extracto de Ginkgo						

Tabla 2: Mecanismo de acción de los venotónicos

Tras la regulación del año 2002 por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), se excluyeron numerosos flebotónicos del tratamiento de los síntomas menores de la IVC. De los fármacos descritos, únicamente se mantienen autorizados para la patología Daflon, Fabroben y los realizados con castaño de indias (Flebostasin Retard, Plantivenol y Provenen).

Por tanto, de los estudios consultados (Tablas 2, 3) podemos extraer que la fracción flavonoica purificada y micronizada (FFPM) comercializada en España como Daflon es la mejor alternativa vía oral para el tratamiento de los síntomas menores de la insuficiencia venosa crónica. Además, es el único fármaco indicado para el tratamiento de las úlceras venosas en pacientes que padecen esta patología, siempre asociado a terapia compresiva.

Tras el Daflon, los fármacos a base de castaño de indias y *Ruscus* son los más indicados para el tratamiento de la IVC según las evidencias mostradas.

En términos de ventas y materia económica, los venotónicos orales representan un 64,8% de las ventas de venotónicos frente al 35,2% de los tópicos. En España, existen 21 productos comercializados por 13 laboratorios.

Indicación	Fármaco	Recomendación de uso	Calidad de la evidencia	Nivel de evidencia	Nombre
Alivio de síntomas asociados a la IVC	FFPM	Fuerte	Moderada	1B	Daflon 500
	Castaño de indias	Débil	Moderada	2B	Flebostasin
	Extracto de <i>Ruscus</i>	Débil	Moderada	2B	Fabroben
	Vitis vinifera	Débil	Débil	2B	
	Ginkgo biloba	Débil	Débil	2C	
	Otros venotónicos	Débil	Débil	2C	
Cicatrización de úlceras venosas primarias en combinación con terapia compresiva y local.	FFPM	Fuerte	Moderada	1B	Daflon 500

Tabla 3: Recomendaciones de uso y evidencias sobre venotónicos

Desde 2012, año en el que estos medicamentos fueron excluidos del sistema nacional de salud, las ventas han sufrido un importante descenso que ha sido compensado por parte de los laboratorios con sendas regulaciones de los precios. En 2012, las ventas de venotónicos alcanzaron las 10.011.000 unidades y 57,23 millones de euros. El año posterior en el cual los medicamentos pasaron a ser prescritos sin receta, las ventas y los ingresos disminuyeron un 42% y 26% respectivamente. A partir del 2014 esta reducción ha sido menor, llegando a una disminución del 26% en tres años, pasando de 5,81 a 4,60 millones de unidades vendidas.

Cifras de ventas del año 2016 nos muestran que el más vendido fue el Daflon 500 (Servier) con 1.189.000 unidades vendidas, es decir, un 25,9% del total, generando 13.99 millones de euros. Le siguen otros fármacos venotónicos no elaborados a base de plantas en las primeras posiciones. En sexta posición encontramos Fabroben (Pierre Fabre) con 198.000 unidades vendidas y 1,88 millones de euros generados. Dentro de las diez primeras posiciones figura

también Flebostasin con 149.000 unidades dispensadas y 952.000 euros generados.

5.3 Papel del farmacéutico en la farmacia comunitaria

La IVC se caracteriza por ser benigna y en la mayoría de los casos no necesita derivación al especialista. Por ello, el farmacéutico tiene un papel importante en el control y la indicación de la patología.

La indicación farmacéutica puede resultar clave para el manejo de los primeros estadios de la enfermedad^{8,44,45}. La cantidad de medidas (farmacológicas o no) que puede llevar a cabo pueden paliar los síntomas menores de esta patología. Estas medidas abarcan desde la instauración de nuevos hábitos, tanto higiénicos como dietéticos, a la indicación y asesoramiento de tratamientos que no precisan de prescripción médica como la fitoterapia.

Ante una primera consulta o demanda de un paciente de una medida de compresión o un tratamiento fitoterápico sin diagnóstico médico, el farmacéutico procederá a realizar una valoración del paciente en una zona habilitada (ZAP) y separada de la farmacia.

La primera fase de actuación es la orientación del problema (Figura 17). En ella se ha de escuchar a los pacientes para detectar los signos y síntomas que confirmen la presencia de una insuficiencia venosa crónica. Durante la charla con el paciente se ha de plantear cuatro cuestiones previas que determinan la derivación al médico y/o la dispensación o no de fármacos fitoterápicos:

- Verificar si el paciente pertenece a algún grupo de riesgo y valorar su tratamiento o derivación al médico:
 - o Trabajadores que pasan muchas horas de pie o sentados
 - o Personas inmovilizadas, disminuidas física o psíquicamente
 - o Deportistas de alto nivel (en competición o deportes violentos)
 - o Embarazadas y multíparas
- Verificar la presencia de signos de alarma que necesiten una atención y derivación médica:
 - o Pacientes sin mejora aparente tras la instauración de un tratamiento sintomático.
 - o Varices secundarias a trombosis o flebitis

- Úlceras o heridas sangrantes en la zona varicosa
- Dolor en pantorrillas con hinchazón de la pierna
- Inflamación y dolor en varices
- Pigmentación de la piel de las piernas
- Verificar la existencia o no de criterios de no dispensación:
 - El farmacéutico debe verificar la efectividad y seguridad del tratamiento que se vaya a instaurar
 - Comprobar riesgo de interacciones o contraindicaciones con la medicación del paciente
- Verificar si la causa es iatrogénica
 - Por ejemplo, ante la presencia de un tratamiento anticonceptivo oral o una terapia hormonal sustitutiva.

Por otra parte, tras esto, existen una serie de criterios de selección del tratamiento a instaurar para las varices dependiendo del estado del paciente:

- Adultos sanos sin signos de alarma: Se procederá a recomendar medidas no farmacológicas, las cremas para masajes ascendente, medidas de compresión decreciente y/o la administración oral de venotónico.
- Grupos de riesgo: En caso de no considerar necesaria la derivación al médico, se aconseja la instauración de medidas no farmacológicas, cremas para masaje ascendente y medidas de compresión decreciente.
- Si el paciente presenta diarrea asociada, se recomienda la administración de plantas venotónicas ricas en taninos *como Aesculus hippocastanum y Hamamelis virginiana.*

Dentro de las medidas no farmacológicas en el tratamiento de las varices principalmente destacan las higiénico-sanitarias:

- Hidratación adecuada de la piel
- Abandono del hábito tabáquico
- Evitar periodos prolongados de sedestación o bipedestación
- Evitar el contacto con focos de calor como estufas o la exposición solar
- No sentarse con las piernas cruzadas. Evitar ortostatismo en viajes largos
- Reposo en decúbito supino
- Evitar cualquier tipo de ropa y calzado que comprima la circulación

- Levantar las piernas 2-3 veces al día por encima del corazón durante 30 minutos
- Ponerse de puntillas tras largos periodos de bipedestación
- Dormir con los pies elevados (10-20 cm)
- Duchas de agua fría acompañadas de masajes ascendentes
- Uso adecuado de medidas de compresión (elástica o inelástica)
- Ejercicio físico diario con flexión de piernas
- Baños de agua tibia 3-4 veces al día
- Hidroterapia

El seguimiento es fundamental para observar la evolución del paciente y la eficacia del tratamiento. Por ello, se le citará de nuevo a las 3-4 semanas de la primera visita.

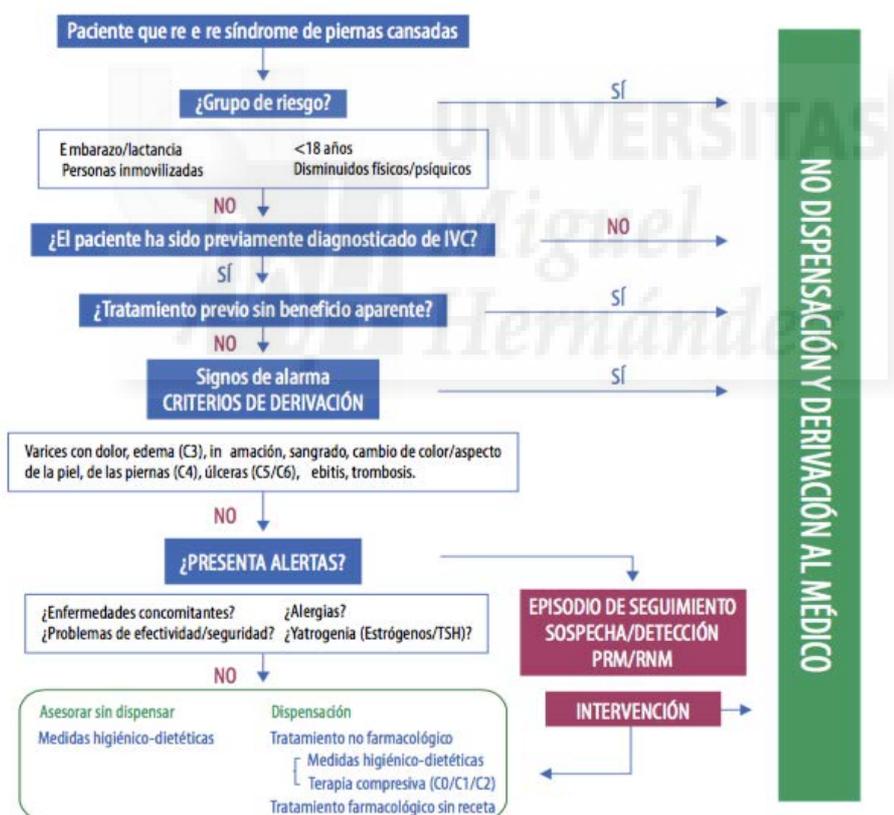


Figura 17: Algoritmo de servicio de indicación farmacéutica.

Existen diferentes métodos de seguimiento farmacoterapéutico, uno de ellos es el Dáder⁴⁶. Este método permite registrar, monitorizar y evaluar el efecto que ejerce la farmacoterapia sobre el paciente ya que proporciona información sobre el estado de salud y la farmacoterapia necesaria para elaborar la historia

farmacoterapéutica del paciente. Se basa en identificar los problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y/o prevenir y resolver los resultados negativos asociados a la medicación con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente.

6. Conclusiones

- La fitoterapia funciona a corto plazo en el tratamiento de los síntomas menores de la patología vascular. Es necesario el desarrollo de ensayos clínicos actuales que demuestren la eficacia a largo plazo
- De los fármacos descritos, únicamente se mantienen autorizados para la patología Daflon, Fabroben y los realizados con castaño de indias (Flebostasin Retard, Plantivenol y Provenen).
- Tras el Daflon, los fármacos a base de castaño de indias y *Ruscus* son los más indicados para el tratamiento de la IVC
- El papel del farmacéutico es importante pues en la mayoría de ocasiones es el primer sanitario al que acuden y por ello tiene que estar preparado.

7. Bibliografía

1. Martínez-Zapata M, Vernooij R, Uriona Tuma S, Stein A, Moreno R, Vargas E, Capellà D, Bonfill Cosp X. Flebotónicos para la insuficiencia venosa. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016 Issue 4. Art. No.: CD003229. DOI: 10.1002/14651858.CD003229.
2. Gesto-Castromil, R. Grupo DETECT-IVC, J.J García. Encuesta epidemiológica realizada en España sobre la prevalencia asistencial de la insuficiencia venosa crónica en atención primaria. Estudio DETECT-IVC. *Angiología*200153(4):249-260.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003317001746986>
3. Escudero J, Fernández F, Bellmunt S. Prevalencia y características clínicas de la enfermedad venosa crónica en pacientes atendidos en Atención Primaria en España: resultados del estudio internacional Vein Consult Program. *Cirugía Española*.2014;92(8):539-546.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009739X13003710>

4. Sandoval M. Insuficiencia venosa crónica de extremidades inferiores y escleroterapia. *Rev Chilena Dermatol* 2011; 27(1) :94-98.
https://www.sochiderm.org/web/revista/27_1/18
5. Rial R, Serrano F, Moñux G, Reina T, Martín A. Enfermedad venosa crónica. Conceptos actuales y avances terapéuticos. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2017; 12(41): 2448-2457.
6. Carrasco E, Díaz S, González A, Permanyer J. Guía de buena práctica clínica en patología venosa. 2004 5 -87
<http://www.comsor.es/pdf/guias/GBPC%20PATOLOGIA%20VENOSA.pdf#page=28>
7. San Norberto E.M., Brizuela J.A., Merino B. Vaquero C. Patología venosa y linfática. *Medicine.*; 2013 (45): 2691-9.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541213706838>
8. Carrasco E, Escudero I, Rodríguez I. Documento de consenso sobre insuficiencia venosa crónica. 2016; 7-69.
9. Gourgou S. Lower limb venous insufficiency and tobacco smoking: a case-control study. - PubMed - NCBI ncbi.nlm.nih.gov. 2002.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12034579>
10. Carretero M. Plantas Medicinales Para Alteraciones Vasculares. I. Bot Plus Web <https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2007/7/17/30442.pdf>
11. de Membiela, MT. Fitoterapia para el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica. El castaño de indias. *Revista Internacional de Ciencias Podológicas* 2012; 6(1): 31-37.
<https://search.proquest.com/docview/963546793/fulltext/8064386B7CD648C4PQ/1?accountid=28939>
12. Morling J, Yeoh S, Kolbach D. Rutosides for treatment of post-thrombotic syndrome 2018
<http://cochranelibrarywiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005625.pub3/full>
13. Morales R, Quintanar A, Cabezas F, Pujadas A, Cirujano S. *Flora Ibérica Volumen XII*. Madrid; 2010.

14. Polanco D.A. Limonero, citrus limón, hoja, flor, cuidados y poda. Limón propiedades Naturaleza Paradais Sphynx <https://naturaleza.paradais-sphynx.com/plantas/arboles/limonero-citrus-limon-propiedades.htm>
15. García M, Armenteros D, Mahía M, Coma C, Hernández J, Díaz A. Plantas cítricas en el tratamiento de enfermedades vsaculares. Rev Cubana Angiol y Cir Vasc. 2002;3(2):39-46. http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol3_2_02/ang07202.pdf
16. Castroviejo S, Talavera S. Flora ibérica Volumen XX. Madrid: CSIC; 2013.
17. Montes de Oca J, Alcántara V, Medina R. Eficacia del FABROBEN en la sintomatología funcional de la insuficiencia venosa crónica de miembros inferiores. Revista Mexicana de Angiología. 2007; 35(2): 70-77. <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexang/an-2007/an072e>
18. Izco J, Botánica. 2nd ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2010
19. Alonso M. *Centella asiatica*. Una planta con historia e interesantes propiedades. Offarm 2009; 28(5): 98-104. <http://semcc.com/fdsemccdwnf/Centella%20asiatica%20Elsevier%2001062009>.
20. Carretero Acame M. Ginkgo, un árbol milenario en la terapéutica del siglo XXI [Internet]. Bot Plus Web. 2018 <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2004/3/18/18723>
21. Plantas medicinales, bayas, verduras silvestres. 1st ed. Barcelona: Editorial Blume
22. Bustamante S, Torres R, Morales M. Fitofármacos en el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica. Revista de Fitoterapia. 2009; 9(1):47. https://www.researchgate.net/profile/Miguel_Morales7/publication/281443214_Fitofarmacos_en_el_tratamiento_de_la_insuficiencia_venosa_cronica/links/55e7475608ae3e12184208e8.pdf
23. Ficha Técnica Plantivenol. Bot Plus Web. <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/FICHAS%20TECNICAS%20POR%20FECHAS%20DE%20ALTA%20PDF/199910%20PDF/f62454%20PLANTIVENOL>
24. Ficha Técnica Provenen. Bot Plus Web. <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/FICHAS%20TECNICAS%20POR%20FECHAS%20DE%20ALTA%20PDF/199909%20PDF/f62455%20Prove>

25. Ficha Técnica Flebostasin Retard. AEMPS. 2003.
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60194/60194_ft
26. Bonet S. Evidencias de efectividad de los flebotónicos en el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica. FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2003;10(10):711-719.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134207203760514>
27. Ottillinger B, Greeske K. Rational therapy of chronic venous insufficiency--chances and limits of the therapeutic use of horse-chestnut seeds extract. BMC Cardiovasc Disord. 2001; 1(5). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11747472>
28. Pittler M, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. Cochrane Database Syst Rev. 2012; (11).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152216>
29. Ficha Técnica Daflon. AEMPS. 2018
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/59080/59080_ft.pdf
30. Flebotónicos para la insuficiencia venosa (Revisión Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2016 Issue 4. Art. No.: CD003229. DOI: 10.1002/14651858.CD003229
31. Ficha Técnica Fabroven. AEMPS.
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/59471/59471_ft.pdf
32. 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(4): 277-283.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3048951>
33. Parrado F, Buzzi A. A Study of the Efficacy and Tolerability of a Preparation Containing *Ruscus aculeatus* in the Treatment of Chronic Venous Insufficiency of the Lower Limbs. Clin Drug Invest. 1999; 18(4): 255-261.
<https://link.springer.com/article/10.2165/00044011-199918040-00001#citeas>
34. Ficha Técnica Antistax AEMPS.
https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/66473/FichaTecnica_66473.html%20descrip
35. Ortiz P. Tratamiento de la insuficiencia venosa crónica. El papel del extracto de hojas de vid roja. Offarm. 2004; 23: 94-100. <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-tratamiento-insuficiencia-venosa-cronica-el-13063510>

36. Ficha Técnica Grail. AEMPS.
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67771/67771_ft.pdf
37. Pointel J, Boccalon H, Cloarec M, Ledevéhat C, Joubert M. Titrated extract of *Centella asiatica* (TECA) in the treatment of venous insufficiency of the lower limbs. *Angiology*. 1987; 38(1): 46-50.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3544968>
38. Belcaro G, Rulo A, Grimaldi R. Capillary filtration and ankle edema in patients with venous hypertension treated with TTFCA. *Angiology*. 1987;41(1):12-8.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2305995>
39. Ficha Técnica Tavonin. ANEFP.
http://www.anefp.org/sites/default/files/7015789_ft.pdf
40. Ficha Técnica Arkocápsulas Meliloto. IMEDI. <https://imedi.es/arkocapsulas-meliloto-250-mg-capsulas-duras/tecnica>
41. Assessment report on *Melilotus officinalis* (L.) Lam., herba. European Medicine Agency. 2017; 26.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_HMPC_assessment_report/2018/04/WC500247792.pdf
42. Ficha Técnica Arkocapsulas Hamamelis. AEMPS.
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/73904/73904_ft.pdf
43. Divins M. Venotónicos. *Farmacia Profesional*. 2017;31(3):6-10.
<http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-venotonicos-X0213932417612198>
44. Rial R, Escudero I. Guía Práctica de Actuación Farmacéutica. Enfermedad venosa crónica 2017
<http://www.doctorrial.com/files/2017050121023399b83c99c2ac398b24828941558637f6>
45. Protocolo de Dispensación Fitoterapéutica en Varices y Hemorroides. *The Pharmaceutical Letter* [Internet]. 2011; XI(18): 1-12.
http://www.dicaf.es/files/pharmaceuticalletter/The_Pharma_Letter_n18-2011
46. Sabater D. Método Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico. SEFH. 2018
https://www.sefh.es/sefhformacion/pdfs/Metodo_Dader_pare2