

EFECTO DEL SULODEXIDE EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA Y EN OTRAS PATOLOGÍAS VASCULARES

La enfermedad arterial periférica (EAP) es una patología de gran prevalencia mundial, que está caracterizada por la estenosis arterial en las extremidades inferiores y con menor frecuencia en las superiores; usualmente secundaria a aterosclerosis o trombosis, pero que puede ser debida a otras condiciones,¹⁻⁵ siendo su síntoma clásico la claudicación intermitente.^{6,7,8}

La enfermedad vascular periférica incluye tanto la patología venosa como la arterial. Los factores de riesgo para la EAP son similares a los de la enfermedad arterial coronaria; en este sentido, se ha postulado que la EAP es un marcador de carga aterosclerótica y enfermedad cardiovascular; de hecho, los pacientes con EAP tienen mayor riesgo de morbi – mortalidad coronaria y cerebrovascular,⁹ con una tasa de eventos por año superior al 21%,^{1,10-13} donde el riesgo está presente aún en pacientes asintomáticos, pero se incrementa en pacientes con avanzado estado de la enfermedad.⁷ Asimismo, se ha descrito que la EAP no tratada puede conllevar consecuencias, como la amputación, deterioro de la capacidad funcional, mala calidad de vida y depresión.¹⁴

Debido a la elevada prevalencia de la EAP que con frecuencia cursa silente y a sus graves repercusiones pronosticas, en las diferentes guías de la práctica clínica se recomienda el cribado diagnóstico de los pacientes con alto riesgo de sufrirla.¹⁰ En este sentido, de acuerdo con las recomendaciones del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA) y del Consejo de la Intersociedad para el Manejo de la Enfermedad Arterial Periférica (TASC II), los pacientes en alto riesgo de EAP y por lo tanto objeto de un cribado diagnóstico, son aquellos con edad entre 50 y 69 años con historia de tabaquismo o diabetes mellitus; aquellos con edad entre 40 y 49 años con diabetes mellitus y al menos otro factor de riesgo de aterosclerosis; pacientes con síntomas compatibles con claudicación al esfuerzo o con dolor isquémico en reposo; pacientes con pulsos anormales en las extremidades inferiores; pacientes con enfermedad por aterosclerosis en otros territorios, y en pacientes con un índice de Framingham entre el 10 y el 20%.¹⁰ Por su parte, el Capítulo Español de Flebología indica que los pacientes con parálisis o inmovilización reciente de una extremidad, dolor sobre trayecto venoso profundo o tumefacción de la pantorrilla tienen mayor riesgo de padecer trombosis venosa profunda.¹⁵

La terapia de primera línea de la EAP consiste en el tratamiento farmacológico y la modificación de los factores de riesgo;² de hecho, los cambios en el estilo de vida como el dejar de fumar y realizar ejercicio (caminar) juegan un papel fundamental en el manejo de la EAP. En cuanto a la terapia farmacológica, diversos fármacos han sido estudiados por su capacidad de mejorar la tolerancia y el desempeño al caminar en pacientes con EAP;⁸ entre estos fármacos se encuentra el sulodexide, el cual es una combinación de glicosaminoglicanos (GAG) altamente purificados compuesto por una mezcla de 80% de heparán sulfato (una fracción de bajo peso molecular, aproximadamente 7.000 Da y con afinidad por la antitrombina III) y en un 20% por dermatán sulfato (con una elevada masa molecular, de 25.000 Da y afinidad por el cofactor II de la heparina).¹⁶⁻¹⁸

Los estudios farmacocinéticos del sulodexide indican que éste se absorbe de manera rápida y progresiva a nivel intestinal, alcanzando concentraciones de 0,2 – 1 mg/L en 1 a 10 horas después de la administración oral de 50 – 100 mg;^{19,20} siendo su biodisponibilidad del 40 a 60% y su tiempo de vida media de 18,7 + 4,1 horas y 25,8 + 1,9 horas, respectivamente.¹⁹ Una vez absorbido, el sulodexide alcanza elevadas concentraciones plasmáticas y se distribuye ampliamente, con particular afinidad por el endotelio vascular, evidenciándose que la reducción de las concentraciones plasmáticas de este fármaco, no sólo dependen de la rápida distribución del mismo, sino de su unión con los receptores en las células endoteliales tanto en arterias como venas, debido a la afinidad de los GAG por esta capa celular;²¹ por lo tanto, el largo tiempo de vida media del sulodexide puede ser debido a la progresiva liberación de los productos unidos a estas células y podría explicar la persistencia a largo plazo del fármaco en el plasma. En cuanto a su eliminación, ésta ocurre a través de la orina, bilis y heces; siendo la vía renal la principal ruta de eliminación.¹⁹⁻²²

PROPIEDADES DEL SULODEXIDE. EFECTO SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO

Se ha postulado que los mecanismos hemorreológicos son importantes en la EAP; pues se ha descrito que la viscosidad plasmática depende de la concentración de fibrinógeno, y que el incremento de la viscosidad produ-

Notas Terapéuticas

ce reducción del flujo sanguíneo, aumento de las fuerzas de rozamiento y alteración de las células endoteliales. El sulodexide es un fármaco con propiedades antitrombóticas.²³ Su eficacia deriva de su acción dual de catalizar la inhibición de la trombina por la antitrombina III mediante el cofactor II de la heparina, con la ventaja añadida de no incrementar el riesgo de hemorragia.^{24,25} Adicionalmente, posee marcada actividad fibrinolítica sistémica, debido a la liberación del activador de plasminógeno tisular (tPA), con una marcada reducción del inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1)²⁶ y a la reducción en las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno, favoreciendo de esta manera la reducción de la viscosidad sanguínea.^{23,25,27} Algunos estudios han revelado que la administración oral de 50 a 100 mg/día de sulodexide reduce de manera significativa la viscosidad plasmática, lo cual puede ser observado desde la primera semana de inicio de tratamiento.^{23,26,27}

Por otra parte, el sulodexide posee efecto hipolipemiante, pues su administración en animales de experimentación es capaz de reducir la concentración plasmática de colesterol y su acumulación en la aorta abdominal de conejos; gracias a que interacciona con las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) reduciendo la recaptación de las lipoproteínas en la aorta, e incrementando su metabolismo hepático en animales controles e hipertriglicéridémicos.²⁸ Un efecto similar sobre el perfil lipídico ha sido evidenciado en estudios clínicos, en los cuales se ha reportado que el sulodexide disminuye la concentración de triglicéridos, colesterol y apolipoproteína B (Apo B) e incrementa los niveles de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de la ApoA1 en pacientes con EAP, así como en pacientes con complicaciones vasculares diabéticas.^{23,28}

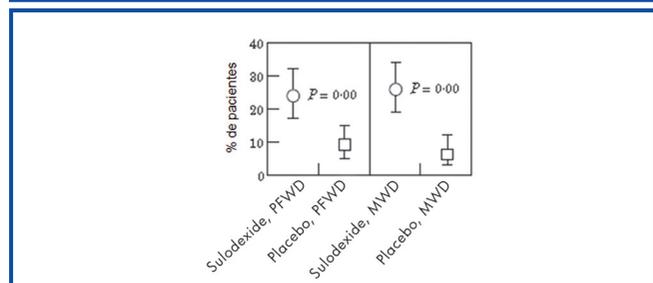
EFICACIA DEL SULODEXIDE A MEDIANO Y LARGO PLAZO EN LA EAP

Un gran número de estudios clínicos doble ciego y controlados con placebo, han evaluado la eficacia del sulodexide en la EAP; en dichos estudios se ha reportado que la administración de 60 mg día durante uno a seis meses, en pacientes con EAP en etapa I-III de la clasificación de Leriche – Fontaine,^{8,29} mejoró los síntomas clínicos, redujo la viscosidad sanguínea y mejoró la capacidad de caminar de los pacientes, porque incrementó la perfusión tisular a nivel muscular.²³ De igual manera, en un estudio doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con EAP en

estadio I-II de la clasificación de Leriche – Fontaine a los que se les administró 50 a 100 mg/día sulodexide por vía oral durante 30 a 90 días, se observó una reducción en la concentración de fibrinógeno, la viscosidad sanguínea y la agregación plaquetaria *in vitro*, la cual estuvo relacionada con la mejoría en el flujo sanguíneo y los síntomas clínicos,³⁰ sugiriendo que el tratamiento oral con sulodexide es efectivo en eliminar o reducir el daño funcional y los síntomas clínicos causados por la arteriopatía periférica crónica.^{10,23} Por otra parte, en un estudio aleatorio, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo donde participaron 286 pacientes con enfermedad arterial obstructiva periférica, se reportó que la administración de sulodexide durante 27 semanas incrementó la distancia máxima al caminar y la distancia para caminar sin dolor; y redujo la concentración de fibrinógeno con respecto al placebo $p < 0,001$ (Figura 1).⁸

Figura 1

Porcentaje de pacientes que caminan distancia libre de dolor (PFWD) y distancia máxima caminada (MWD) en pacientes que tomaron sulodexide o placebo después de 27 semanas de tratamiento. n=143 por grupo.⁸



EFICACIA DEL SULODEXIDE EN LA TROMBOSIS VENOSA

El sulodexide posee un poderoso efecto fibrinolítico,³¹ el cual ha sido asociado con su eficacia en el tratamiento y prevención de la trombosis venosa; en concordancia con estos hallazgos, estudios clínicos controlados con placebo han reportado que la administración oral de 100 mg o 200 mg diarios de sulodexide, durante 30 días ocasionó una disminución del PAI e incrementó la actividad del tPA en pacientes con síndrome de hiperviscosidad sanguínea,²⁶ con EAP o trombosis venosa recurrente,^{23,32-34} y en pacientes con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.³² Estos resultados justifican el uso del sulodexide a las dosis recomendadas en pacientes con trastornos venosos y en riesgo de complicaciones trombóticas. Es importante señalar que la profilaxis de las complicaciones tromboem-

Notas Terapéuticas

bólicas es particularmente relevante en pacientes ancianos inmóviles y en pacientes que sufren artroplastía de cadera o rodillas;³⁵ de hecho, en un estudio realizado en pacientes ancianos con hemiparesia y alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, que sufrían de una variedad de condiciones concomitantes, incluyendo enfermedad cardiaca isquémica, diabetes y dislipidemia, no se reportaron episodios tromboembólicos venosos, cerebral o cardiaco durante los dos meses de tratamiento con 60 mg diarios de este fármaco por vía oral.²³

EFICACIA DEL SULODEXIDE EN LA EAP ASOCIADA A ENFERMEDADES METABÓLICAS Y OTRAS CONDICIONES

El sulodexide ejerce efectos beneficiosos sobre la disfunción endotelial, pues esta molécula previene la disminución de la capacidad de vasorelajación en la diabetes y protege a la aorta de los daños estructurales típicos producidos por la diabetes;³⁶ de hecho, en estudios clínicos en pacientes con diabetes tipo I y II, o con intolerancia glucosada, acompañada de vasculopatía arterial en los miembros inferiores, retinopatía y enfermedad arterial coronaria,²³ el sulodexide fue capaz de reducir la adhesión plaquetaria, los niveles de fibrinógeno, y estabilizar y prevenir los cambios ateroscleróticos.^{28,33,37}

Adicionalmente, se ha descrito que el sulodexide puede restablecer la capacidad vículo-protectora del glicocáliz endotelial, debido a que incrementa los precursores de GAG mejorando la función endotelial,^{16,17,25,38} siendo además un agente efectivo en el procedimiento de la repercusión del miocardio, porque reduce el daño isquemia/reperfusión, sin incrementar el riesgo de hemorragia³⁹ (Figura 2).

Asimismo, algunos estudios han indicado que el sulodexide es capaz de reducir la incidencia de eventos cardiovasculares y el inicio de nuevos casos de EAP obstructiva en pacientes que han sufrido infarto del miocardio (Figura 3), lo cual puede ser debido a sus propiedades antitrombóticas y profibrinolíticas, gracias a que preserva y mejora el flujo sanguíneo en la microcirculación.⁴⁰

Figura 2

Efecto del sulodexide sobre el tamaño de infarto de miocardio después de 30 min de oclusión de la arteria coronaria. El vehículo (barra blanca) o sulodexide (barra negra) fue administrado a dosis de 0,5 mg/Kg al inicio y en cada hora de reperfusión. Valores presentados como la media + error estándar. N=10. *p<0,05 vs. control (vehículo).³⁹

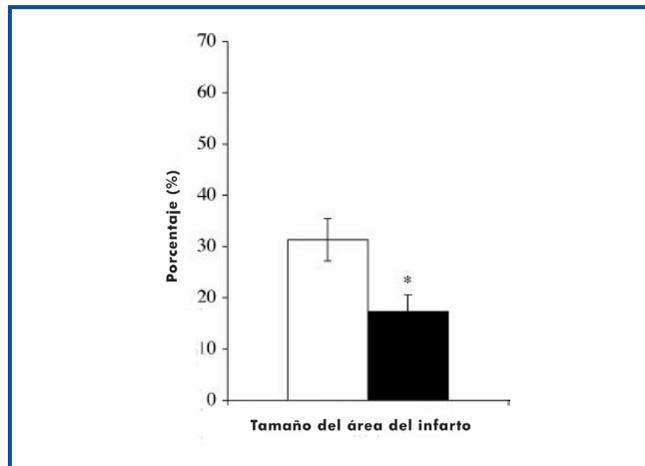
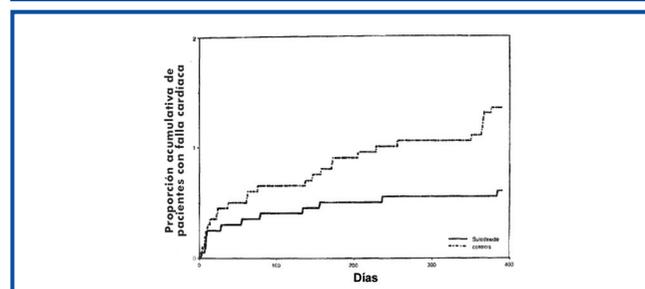


Figura 3

Proporción acumulativa de muerte por falla cardíaca en los pacientes de acuerdo al tratamiento.⁴⁰



PERFIL DE SEGURIDAD DEL SULODEXIDE

El sulodexide en diversos estudios clínicos ha demostrado ser seguro y bien tolerado, puesto que su administración no se acompaña de efectos adversos importantes, siendo los mismos de severidad leve a moderada y su frecuencia de aparición baja, por lo que no amerita la interrupción del tratamiento,²³ aún con la administración a largo plazo.^{41,42} De igual manera, es preciso destacar que la administración oral de sulodexide no interfiere con la acción farmacológica de

Notas Terapéuticas

otros tratamientos empleados en enfermedades cardiovasculares o metabólicas.²³

En conclusión, el sulodexide es un producto efectivo en el tratamiento y profilaxis de la EAP que no interfiere con las acciones farmacológicas de otros medicamentos empleados en esta patología y con un excelente perfil de seguridad.

Leticia Figueira

Universidad de Carabobo. Facultad Ciencias de La Salud. Lab. Invest. Postgrado. Escuela Bionálisis. UC.

Referencias

1. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001; 286:1317-1324.
2. Ouma G, Jonas R, Usman M, Mohler E. Targets and delivery methods for therapeutic angiogenesis in peripheral artery disease. *Vasc Med*. 2012;17(3):174-192.
3. Masud R, Shameer K, Dhar A, Ding K, Kullo I. Gene expression profiling of peripheral blood mononuclear cells in the setting of peripheral arterial disease. *Journal of Clinical Bioinformatics* 2012;2:6-18.
4. Zheng H, Xu H, Xie N, Huang J, Fang H, Luo M. Association of Serum Resistin and Peripheral Arterial Disease. *Polish Archives of Internal Medicine* 2013;1-10.
5. Mangiafico RA, Fiore CE. Current management of intermittent claudication: The role of pharmacological and non pharmacologic symptom-directed therapies. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009;7(3):394-413.
6. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004; 110:738-743.
7. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronek A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med* 1997;2:221-226.
8. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, Palazzini E, Zamboni V for the 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. *European Heart Journal* 2002; 23:1057-1065.
9. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Atherosclerosis* 1997;131:115-25.
10. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45:S5-S67.
11. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al; REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197-1206.
12. Guindo J, Martínez-Ruiz M, Gusi G, Punti J, Bermúdez P, Martínez-Rubio A. Métodos diagnósticos de la enfermedad arterial periférica. Importancia del índice tobillo-brazo como técnica de criba. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2009;9:11D-17D.
13. Serrano F, Martín A. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:969-982.
14. Kim E, Wattanakit K, Gornik H. Using the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease and assess cardiovascular risk. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2012;79:651-661.
15. Carrasco E, Díaz S, González A, Permanyer J. guía de buena práctica clínica en patología venosa. International Marketing & Communications, S.A. (IM&C). 2010. Madrid España.
16. Ofosu FA. Pharmacological actions of sulodexide. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:127-138.
17. Harenberg J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide. *Med Res Rev* 1998;18:1-20.
18. Callas DD, Hoppensteadt DA, Jeske W, Iqbal O, Bacher P, Ahsan A. Comparative pharmacologic profile of a glycosaminoglycan mixture, sulodexide, and a chemically modified heparin derivative, suleparioide. *Semin Thromb Hemost*. 1993;19 Suppl 1:49-57.
19. Milani MR, Busutti L, Breccia A. Pharmacokinetics of sulodexide evaluated from 131I-labelled fast-moving heparin after single intravenous and oral administration on man at different doses. *Br J Clin Res* 1992;3:161-178.
20. Busutti L, Breccia A. Pharmacokinetics of sulodexide after single oral administration in man. *Eur J Clin Res*. 1991;1:25-36.
21. Jaques LB, Hiebert LM, Wice SM. Endothelium as the major determinant in the pharmacodynamic of heparin and dextran sulphate. *Eur J Pharmacol*. 1990;183:369-370.
22. Breccia A, Busutti L, Fini A. Pharmacokinetics of sulodexide evaluated from labelled fast-moving heparin and from labelled dermatan sulphate after single intravenous and oral administration in man. *Eur J Clin Res*. 1992;3:97-113.
23. Lasierra-Cirujeda J, Coronel P, Aza M, Gimeno M. Use of sulodexide in patients with peripheral vascular disease. *Journal of Blood Medicine* 2010;1:105-115.
24. Lauer DA, Luchessi BR. Sulodexide: A renewed interest in this glycosaminoglycan. *Cardiovasc Drug Rev*. 2006;24(3-4):214-226.
25. Andreozzi G. Sulodexide in the Treatment of Chronic Venous Disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012;12(2):73-81.
26. Mannarino E, Pasqualini L, Ciuffetti G, Lombardini R. Effect of oral administration of sulodexide on fibrinolysis and plasma viscosity: A pilot study. *Drug Invest*. 1992;4:346-350.
27. Castelluccio A, Bologna E. Effect of sulodexide on blood viscosity in patients with peripheral vascular disease. *Curr Med Res Opin*. 1991; 12(5):325-331.
28. Cristofori M, Mastacchi R, Barbanti M, Sarret M. Pharmacokinetics and distribution of a fluoresceinated glycosaminoglycan, sulodexide, in rats. Part I: Pharmacokinetics in rats. *Arzneimittelforschung*. 1985; 35:1513-1516.
29. Palmieri G, Nazzari M, Ambrosi G, Campiotti A, Palazzini E. Sulodexide in the treatment of peripheral arterial disease. *Clin Trials J*. 1984;21:411-427.
30. Liguori L, Saviano M, Lampugnani AR. Efficacy, tolerability, and dose-effect relationship of oral sulodexide in obstructive peripheral arterial disorders. *Adv Ther*. 1993;10:52-66.
31. Barbanti M, Guizzardi S, Calanni F, Marchi E, Babbini M. Antithrombotic and thrombolytic activity of sulodexide in rats. *Int J Clin Lab Res*. 1992;22:179-184.
32. Mauro M, Ferraro G, Palmieri G. Profibrinolytic and antithrombotic effects of sulodexide oral administration: A double-blind, crossover, placebo-controlled study. *Curr Ther Res*. 1992;51:342-350.
33. Mauro M, Palmieri GC, Palazzini E, Barbanti M, Calanni RF, Mila-

Notas Terapéuticas

- ni MR. Pharmacodynamic effects of single and repeated doses of oral sulodexide in healthy volunteers. A placebo-controlled study with an enteric-coated formulation. *Curr Med Res Opin.* 1993;13(2):87-95.
34. Agrati AM, Mauro M, Savasta C, Palmieri GC, Palazzini E. A double blind, cross-over, placebo-controlled study of the profibrinolytic and antithrombotic effects of oral sulodexide. *Adv Ther.* 1992;9:147-155.
35. Ramos R, Bunco J, Hernández P, Borrego D, García M. Prospective study of ambulatory sulodexide prophylaxis after total hip arthroplasty. *Rev Esp Cir Osteoart.* 2000;35:419-424.
36. Vásquez J, Mathison Y, Romero-Vecchione E, Suárez C. Efecto del sulodexide sobre la capacidad de relajación y alteraciones estructurales de la arteria aorta en ratas diabéticas por estreptozotocina. *Invest Clin* 2010;51(4):467-477.
37. Suminska-Jasinska K, Polubinska A, Ciszewicz M, Mikstacki A, Antoniewicz A, Breborowicz A. Sulodexide reduces senescence-related changes in human endothelial cells. *Med Sci Monit* 2011;17(4): CR222-226.
38. Broekhuizen L, Lemkes B, Mooij H, Meuwese M, Verberne H, Holleman F, Schlingemann R, Nieuwdorp M, Stroes E, Vink H. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2010;53:2646-2655.
39. Lauer D, Booth E, White A, Poradosu E, Lucchesi B. Sulodexide Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury and the Deposition of C-Reactive Protein in Areas of Infarction without Affecting Hemostasis. *JPET* 2005;312:794-800.
40. Condorelli M, Chiariello M, Dagianti A. IPO-V2: a prospective, multicenter, randomized, comparative clinical investigation of the effects of sulodexide in preventing cardiovascular accidents in the first year after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:27-34.
41. Errichi BM, Cesarone MR, Belcaro G. Prevention of recurrent deep venous thrombosis with sulodexide: the SanVal registry. *Angiology* 2004;55(3):243-249.
42. Andreozzi GM. Sulodexide in the treatment of chronic venous disease. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2012;12:73-81.