

# Acción terapéutica de hidrosmina en el linfedema crónico

José A. Jiménez Cossío - P. Magallón Ortín y R. Valiente Domingo\*

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular  
Hospital de la S.S. «La Paz»  
\* Dto. de Investigación Clínica, FAES, S.A.  
Madrid (España)

## RESUMEN

Se ha tratado con Hidrosmina (400 mg/8 horas), durante 3 meses, a 20 mujeres, diagnosticadas de linfedema primario (n=7) o secundario (n=13). Antes y después del tratamiento se cuantificó el volumen de la extremidad mediante proyección de sombras con recogida de datos optoelectrónica y se valoró las características del edema mediante una escala de puntuación que recogía datos sobre severidad y consistencia del edema, dolor, impotencia funcional o alteraciones tróficas. El volumen de la extremidad afectada fue de  $2784 \pm 972$  c.c. antes del tratamiento y se redujo a  $2597 \pm 819$  c.c. después del mismo, una reducción media del  $5,8 \pm 9,0\%$  ( $p < 0,001$ ). La puntuación global de las escalas de valoración de los parámetros clínicos fue de  $4,2 \pm 1,4$  antes del tratamiento y de  $3,5 \pm 1,5$  después ( $p < 0,05$ ). El fármaco fue perfectamente tolerado. Los autores consideran que Hidrosmina es una importante opción terapéutica en el tratamiento del linfedema crónico.

## AUTHOR'S SUMMARY

During three months, 20 women, diagnosed of primary (n=7) or secondary (n=13) lymphoedema, were treated with Hidrosmin, 400 mg t.i.d. The volume of the extremities was measured before and after therapy by projection of shadows with optoelectronic data collection; characteristics of oedema were also evaluated by means of an scoring scale including data on severity and consistency of oedema, pain, loss of function and trophic changes. The volume of the affected extremity was  $2784 \pm 972$  cc before treatment and was reduced to  $2597 \pm 819$  cc after it, the mean reduction being  $5.8\% \pm 9.0\%$  ( $p < 0.001$ ). The overall scoring for clinical parameters was  $4.2 \pm 1.4$  before treatment and  $3.5 \pm 1.5$  after ( $p < 0.05$ ). The drug was well tolerated. The authors have considered Hidrosmin as an important therapeutic options for the treatment of chronic lymphoedema.

## Introducción

Tanto en experimentos con animales como en ensayos clínicos se ha demostrado que las benzopironas

son unos fármacos muy efectivos en el tratamiento de los edemas con proteínas elevadas de causa diversa. Esto es porque, aparte de sus

otras muchas acciones, todas las benzopironas incrementan la normal proteólisis de los tejidos. Esta es la principal explicación que está detrás de la acción antiedematosa de estos compuestos, a pesar de que no se puede dudar de que su capacidad de aumentar el transporte linfático y de reducir la permeabilidad capilar aumentada sean importantes en muchas ocasiones (1).

Un grupo importante de benzopironas es el de la cumarina y sus derivados y otro es el de los flavonoides. A partir de los flavonoides de origen natural y con el fin de mejorar su utilidad terapéutica, se han llevado a cabo amplios estudios sobre su actividad farmacológica y sus características químicas, que han conducido a la preparación de flavonoides sintéticos. La Hidrosmina es el último de estos productos de síntesis incorporado a la terapéutica venoprotectora (2).

La Hidrosmina comparte muchas de las acciones farmacológicas descritas clásicamente para las benzopironas sobre la permeabilidad y fragilidad de los microvasos (3 - 5). Asimismo, se han evidenciado propiedades hemorreológicas importantes en el sentido de aumentar la deformabilidad eritrocitaria y disminuir la viscosidad sanguínea (6, 7).

Hay diversos estudios clínicos en los que se comprueba que diferentes flavonoides (rutósidos, diosmina, etc.) poseen efectos beneficiosos en el tratamiento del linfedema primario o secundario a radioterapia o postmastectomía (8, 9). Consideran-

do las características de la Hidrosmina, se planteó el presente estudio con el objetivo de valorar la reducción del edema de origen linfático que produce la Hidrosmina y su significado clínico.

## Material y métodos

### Tipo de estudio

Se trata de un estudio abierto, no controlado, realizado en 20 sujetos. No creímos necesaria la utilización de un grupo testigo con placebo, para descartar que la mejoría clínica pudiera ser explicada por la propia evolución del cuadro edematoso, porque es ampliamente aceptado que esta evolución es inexorablemente progresiva.

Tabla I

### Escala subjetiva de valoración de las características clínicas del edema

Escala de Valoración clínica del Linfedema
Item 1.— <i>Severidad del edema</i> Inexistencia del edema (0 puntos) Leve (1 punto) Moderado (2 puntos) Severo (3 puntos)
Item 2.— <i>Consistencia del edema</i> Blando = 1 punto Duro = 2 puntos
Item 3.— <i>Dolor</i> NO = 0 puntos SI = 1 puntos
Item 4.— <i>Impotencia funcional</i> NO = 0 puntos SI = 1 puntos
Item 5.— <i>Alteraciones tróficas</i> NO = 0 puntos SI = 1 puntos

Tabla II  
Características de las 19 participantes al inicio del estudio

Edad (años)	42,8 ± 21,5	Rango: 10 a 75
Peso (Kg)	60,9 ± 10,7	Rango: 42 a 75
Talla (cm)	162,1 ± 5,4	Rango: 151 a 169

### Características diagnósticas:

Linfedema primario (n=7)  
Linfedema secundario a mastectomía (n=5)  
a patología venosa (n=3)  
a radioterapia (n=2)  
a cirugía (n=1)  
morfea (n=1)

Unilateral (n=12)  
Bilateral (n=7)

Extremidades inferiores (n=6)  
superiores (n=13)

### Características clínicas del edema:

Severidad del edema: Leve (n=3)  
Moderado (n=12)  
Severo (n=4)

Consistencia: Blando (n=8)  
Duro (n=11)

Dolor: NO (n=14)  
SI (n=5)

Impotencia funcional: NO (n=18)  
SI (n=1)

Alteraciones tróficas: NO (n=14)  
SI (n=5)

### Criterios de inclusión

Pacientes portadores de un edema linfático de las extremidades superiores o inferiores primario o secundario a cirugía, radiación, neoplasias o parálisis. La clasificación y grado de linfedema se llevó a cabo de acuerdo a la clasificación del Club de Linfología (1988).

### Criterios de exclusión

Se descartaron los edemas linfáticos secundarios a una parasitosis (fi-

lariosis, micosis, etc.). Asimismo, se excluyeron los edemas de origen cardíaco, renal, hipoproteinélicos, posttuberculoso, etc.

### Criterios de valoración clínica

Se valoraron antes y después del tratamiento:

1. El volumen de ambas extremidades expresado en c.c. y cuantificado mediante un sistema de proyección de sombras con recogida de datos optoelectrónica (**Volome-**

ter<sup>(R)</sup>. Consideramos que este método permite la medición volumétrica de la extremidad con un alto grado de objetividad y exactitud. El error medio de medición varió entre  $\pm 0,5\%$ .

2. La valoración subjetiva del edema-tumefacción, por parte del investigador, se hizo mediante la escala de puntuación que se recoge en la tabla I. Como medida de las características clínicas del edema se valoró la suma de los puntos correspondientes a cada uno de los ítems (Puntuación global).

3. Al final del tratamiento el paciente valoró subjetivamente la eficacia del tratamiento, según la siguiente escala:

- Grado 0: No me ha hecho nada;  
 Grado 1: Me encuentro mejor, pero aún tengo molestias importantes;  
 Grado 2: Me ha mejorado, pero aún tengo molestias tolerables;  
 Grado 3: Me ha mejorado del todo.

4. Se recogieron también todos los efectos sospechosos de ser catalogados como reacción adversa al tratamiento.

#### Tratamiento

Se administraron durante tres meses 1.200 mg. de Hidrosmina al día, es decir, dos cápsulas de Venosmil<sup>(R)</sup> antes del desayuno, comida y cena.

Los pacientes no recibieron ningún otro tratamiento vaso-activo, diurético, linfoactivador, etc., durante el curso del estudio. Se evitaron, también, cualquier tipo de masaje del tejido linfático, presoterapia, vendas elásticas, etc.

#### Análisis estadístico de los resultados

Se comprobó si las variables estudiadas se ajustaban a una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra. Los datos obtenidos se so-

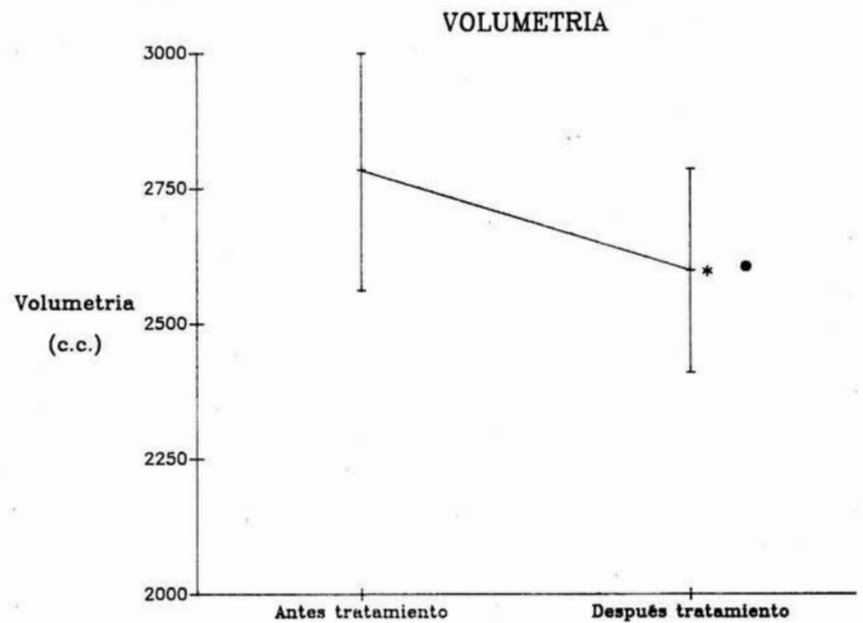


Fig. 1 - Reducción del volumen del edema linfático tras el tratamiento con 1.200 mg/día de Hidrosmina (\*=significación estadística respecto a antes del tratamiento,  $p < 0,001$ ).

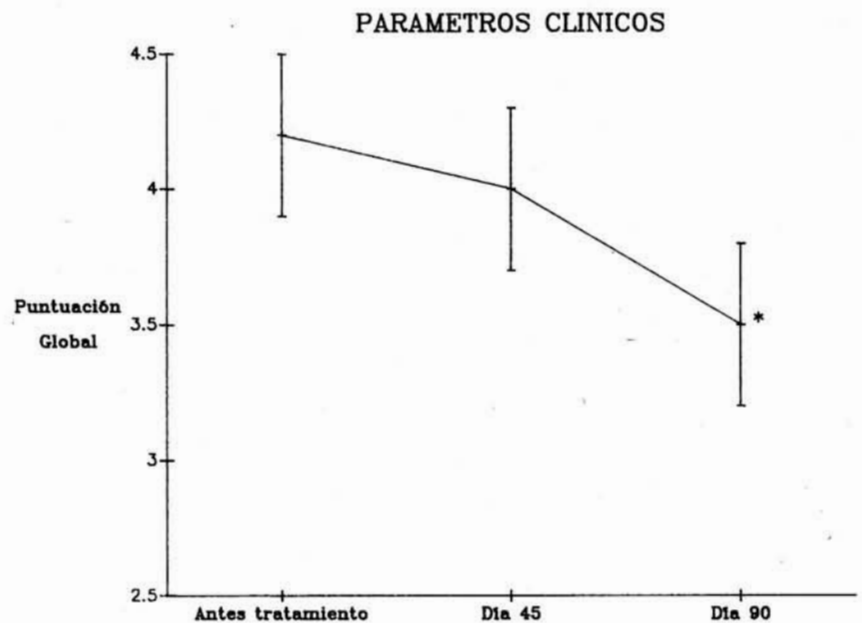


Fig. 2 - Reducción de la sintomatología clínica del edema linfático tras el tratamiento con 2.000 mg/día de Hidrosmina (\*=significación estadística respecto a antes del tratamiento,  $p < 0,05$ ).

metieron a análisis estadístico de acuerdo al tipo de variable valorada. Las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba t-

Student para muestras apareadas. Las cualitativas no paramétricas mediante la prueba de los signos o la prueba de los rangos de Wilcoxon

y las variables dicotómicas mediante la prueba no paramétrica de McNemar. Se aceptó un nivel de significación de  $p < 0,05$ .

Los resultados en el texto y en las tablas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar, en las gráficas como media  $\pm$  error estándar.

## Resultados

Fueron incluidas en el estudio 20 mujeres, de edades comprendidas entre 10 y 75 años (media  $\pm$  desviación estándar;  $43 \pm 21$  años), portadoras de un edema linfático. Una de las participantes fue excluida de la valoración de los resultados porque se demostró que el edema de extremidades inferiores que presentaba era de origen cardíaco, por tanto el análisis de los resultados se hizo sobre 19 pacientes. Había 7 casos de linfedema primario, los otros 12 eran secundarios a mastectomía ( $n=5$ ), patología venosa ( $n=3$ ), radioterapia ( $n=2$ ), cirugía ( $n=1$ ) y morfea ( $n=1$ ). En 6 pacientes el linfedema afectaba a extremidades superiores, en el resto afectaba a extremidades inferiores. En 12 sujetos el edema era unilateral; en 7 era bilateral, en cuyo caso, para el análisis de los resultados, se consideró únicamente la extremidad más afectada. Las características de estas pacientes se resume en la tabla II.

Al inicio del tratamiento, el edema que presentaban las pacientes fue considerado de moderado a severo en 16 de los 19 casos (84%), de consistencia dura en 11, blando en los otros 8 casos. Sólo 5 de los sujetos presentaban dolor, una impotencia funcional y 5 mostraban alteraciones tróficas en la piel.

El volumen de la extremidad afectada era de  $2784 \pm 972$  c.c. antes de iniciado el tratamiento con Hidrosmina y se redujo a  $2597 \pm 819$  c.c. al cabo de tres meses de tratamiento. Esta reducción fue estadísticamente significativa ( $p=0,008$ ) (fig. 1). Esto

**Tabla III**  
**Evaluación de los parámetros clínicos del linfedema antes, al mes y a los tres meses de tratamiento con Hidrosmina**

	Antes tratamiento	1º mes	3º mes
<i>Grado de edema</i>			
Inexistente	0	0	1
Leve	3	3	6
Moderado	12	12	8
Severo	4	4	4
<i>Consistencia</i>			
Blando	8	10	15*
Duro	11	9	4
<i>Dolor</i>			
NO	14	15	15
SI	5	4	4
<i>Impotencia funcional</i>			
NO	18	18	18
SI	1	1	1
<i>Alteraciones tróficas</i>			
NO	14	14	14
SI	5	5	5

\*  $p < 0,05$  test de McNemar, respecto a antes del tratamiento.

significa que por término medio el volumen de la extremidad se había reducido unos  $187 \pm 270$  c.c., es decir, un  $5,8 \pm 9,0\%$ , lo que tiene una clara significación clínica y concuerda con la valoración subjetiva por parte de los pacientes.

La puntuación global de las escalas de valoración de los parámetros clínicos era de  $4,2 \pm 1,4$  puntos antes de iniciado el tratamiento, de  $4,0 \pm 1,5$  al cabo de un mes de estudio y de  $3,5 \pm 1,5$  puntos al final del período de tratamiento (fig. 2). Estas diferencias alcanzaron significación estadística cuando se comparó el valor a los 3 meses con el valor al inicio del tratamiento.

Cuando se consideraban por separado cada uno de los distintos parámetros clínicos sólo pudo encontrarse diferencias estadísticamente significativas en la consistencia (tabla III), probablemente debido al pe-

queño tamaño de la muestra y a que muchos de los pacientes no presentaban alguno de los signos o síntomas al inicio del tratamiento. A pesar de ello, la severidad del edema fue considerada inferior después del tratamiento en 7 sujetos, mientras que en 10 pacientes no se produjeron cambios; en dos casos el edema empeoró a pesar del tratamiento.

La valoración subjetiva de los efectos del tratamiento por parte del paciente fue la siguiente: sólo 9 de los 19 pacientes consideraron que el tratamiento había sido completamente ineficaz, mientras que los 10 restantes consideraron que el tratamiento les había mejorado en todo o en parte su sintomatología.

La tolerancia del producto fue excelente, no habiéndose encontrado ningún efecto indeseable a nivel clínico o analítico en ninguna de las participantes.

## Conclusiones

En el presente estudio 19 pacientes del sexo femenino diagnosticadas de linfedema primario (n=7) o secundario (n=12) se tratan con Hidrosmina a la dosis de 1.200 mg/día durante tres meses.

Al final del tratamiento, el volumen de la extremidad afectada se había reducido un  $5,8\% \pm 9,0\%$ , con clara significación estadística.

Considerando el conjunto de los signos y síntomas clínicos de edema, se ha detectado una mejoría significativa al final del tratamiento, especialmente en lo que se refiere a severidad y consistencia del edema.

La Hidrosmina fue perfectamente tolerada, ninguna de las pacientes presentó ningún efecto indeseable, pese a la alta dosis que se utilizó en este estudio.

Por todo ello, y aunque pueden ser necesarios estudios con más lar-

gos períodos de seguimiento, consideramos que la Hidrosmina es una importante opción terapéutica en el tratamiento de los linfedemas crónicos.

## BIBLIOGRAFIA

1. CASLEY-SMITH, J. R. y CASLEY-SMITH, J. R.: «High-protein oedemas and the benzo-pyrones». Ed. J. B. Lippincott Company, Sydney, 1986.
2. ORJALES, A.: Hidrosmin. «Drugs Fut», 12: 1015, 1987.
3. ORJALES, A., QUINTANA, A., ZUBIAUR, L.: Efecto de la Hidrosmina sobre la permeabilidad vascular y fragilidad capilar. «Rev. Farmacol. Clin. Exp.», 3(3): 208, 1986.
4. INNERARITY, A., ORJALES, A., QUINTANA, A.: Efecto del F-117 (Hidrosmina) sobre el tono venoso. «Rev. Farmacol. Clin. Exp.», 3(3): 209, 1986.
5. QUINTANA, A., ZUBIAUR, L., ORJALES, A.: Propiedades farmacológicas básicas de la Hidrosmina. «Drugs Today», 24 (supl. 7): 13-21, 1988.
6. IRIARTE, J. A., DOMINGUEZ, M. J., SAEZ, Y., VACAS, M., QUINTANA, A.: Efecto in vitro de la Hidrosmina sobre la deformabilidad eritrocitaria y la viscosidad sanguínea. «Drugs Today», 24 (supl. 7): 23-26, 1988.
7. IRIARTE, J. A., OLABARRIA, I., SAEZ, Y., QUINTANA, A.: Efectos hemoreológicos de la hidrosmina. Ensayo doble ciego en pacientes con patología cardiovascular. «Drugs Today», 24 (supl. 7): 43-49, 1988.
8. PILLER, NB., GWYN-MORGAN, R., CASLEY-SMITH, J. R.: A double blind trial of a benzo-pyrone in the treatment of lymphoedema. En: «Progress in Lymphology». Brat ZF. et al (eds). Immunology Res. Found. USA (1984). pp 1136-138.
9. ELBAZ, C.: L'effect d'une thérapie nouvelle dans la thérapie de la lymphodeme. Phlébologie 1971; 24: 287-288.