

La seguridad de la escleroterapia con espuma: Noticias desde el laboratorio

Lorenzo Tessari, Sergio Giancesini

Glauco Bassi Foundation. Trieste, Italia.

Traducción: Dr Roberto Almeida

Flebología 2016;42:41-43

En los últimos veinte años la escleroterapia con espuma (EE) para la enfermedad venosa crónica de miembros inferiores (EVC) ha incrementado progresivamente su papel entre las técnicas terapéuticas disponibles.

La EE es mini-invasiva, junto con su viabilidad en un entorno de consultorio y su relación costo-eficacia, han hecho de esta opción de tratamiento uno de las más populares en todo el mundo.¹

De esta manera, el uso cotidiano en tantos países diferentes, ha demostrado empíricamente el perfil de seguridad extremadamente alto de la EE, de acuerdo con varias revisiones clínicas y estudios comparativos aleatorizados.^{2,3}

Por otro lado, en el último año se han realizado análisis de laboratorio con el fin de investigar el comportamiento de Polidocanol (POL) y tetradecil sulfato de sodio (TSS), los dos principales agentes esclerosantes, siempre en contacto con la sangre y con sus elementos.⁴⁻¹⁵

En 2005 se demostró que el tipo de conector utilizado con el sistema de doble jeringa en la técnica de producción de la espuma para escleroterapia, no influye en la estabilidad de la espuma, tanto con el uso de TSS como POL.⁴

Por el contrario, en 2008 el tipo de jeringa usada para producir EE, resultó ser un factor determinante en la estabilidad de la espuma, por

que muestra una vida media más corta en el caso de presencia de silicona.⁵

Un trabajo interesante de Valenzuela demostró cómo la vida media de ambos, POL y TSS, está influenciada por la temperatura, alcanzando el máximo de estabilidad a 10° C.⁶

Varias investigaciones han señalado la inactivación rápida del fármaco esclerosante por medio de los componentes de la sangre, aumentando así el perfil de seguridad de la misma.⁷⁻¹⁶

En 2008, se estudiaron los efectos tanto de TSS como de POL sobre eritrocitos, plaquetas, células endoteliales y macropartículas. Concentraciones de esclerosante superiores a 0,25% para STS y 0,45% para POL llevaron a hemólisis, con lisis de plaquetas y de células endoteliales. Un dato muy interesante es que la albúmina reduce este efecto lítico del agente esclerosante, en particular de POL: un dato estrictamente asociado con el riesgo extremadamente bajo de complicaciones tromboembólicas de la EE.⁷

En 2011 una cuantificación de esta inactivación se llevó a cabo en laboratorio por Watkins, demuestra cómo 0,5 cc de sangre entera bovina pueden desactivar 1 cc de TSS al 3%, con una consecuencia clínica evidente en cuanto a la necesidad de reducir el volumen de sangre mediante la inyección en una vena vacía para maximizar el efecto del fármaco esclerosante.⁸

Sobre la base de estos antecedentes, Tessari realizó un análisis basado en gammagrafía. Dos pacientes fueron sometidos a un tratamiento de una tributaria de la vena safena magna por EE, usando 4 cc de 2% y 1% de POL y TSS, respectivamente. Ambos agentes esclerosantes se marcaron con el trazador pertecnetato de tecnecio

Correspondencia: Lorenzo Tessari
Correo electrónico: lorenzo@tessaristudi.it

radiactivo. Se realizó una evaluación de control de la gammagrafía con el trazador libre, demostrando que no hubo variaciones relevantes en las curvas tiempo/actividad en los pulmones u otro órganos.⁹

En consecuencia, un interés clínico y de laboratorio se ha movido no hacia el fármaco en sí mismo, sino más bien hacia las burbujas de la espuma y los catabolitos producidos como consecuencia de la actividad escleroterápica.

En particular, una reducción significativa en los efectos secundarios se demostró utilizando espuma de dióxido de carbono en lugar de aire,¹⁰ mientras que un papel patogénico importante se asoció con la producción de endotelina después de la inyección del agente esclerosante.¹¹

Una evaluación adicional por Tessari identificó los elementos vinculantes y la inactivación de TSS y POL, determinando también la sincronización del fenómeno.¹²

Treinta y una muestras de sangre se recogieron de pacientes con ECV y fueron probados por capilaridad y electroforesis en gel de agarosa, antes y después de la adición de POL y TSS. El POL resultó estar ligado principalmente por beta-globulinas, mientras el TSS a la albúmina y alfa-globulinas.

Un sesgo en el análisis de electroforesis de proteínas es la posible interacción entre las dos sustancias en el interior del tubo de ensayo. Por lo tanto, se han utilizado dos diferentes tipos de electroforesis. La electroforesis capilar es un análisis más sofisticado, diseñado para separar las especies, en función de su tamaño y de la carga. Esta característica aporta una mayor sensibilidad, pero requiere algunos minutos para que inicie el proceso automatizado.

Por el contrario, la electroforesis en gel de agarosa es un procedimiento totalmente manual, con lo que la medición es menos precisa, pero proporcionando el resultado de la prueba en unos pocos segundos.

Esta investigación demostró que la gran mayoría de los agente esclerosantes son unidos e inactivados por proteínas de la sangre después de pocos segundos.¹²

La estandarización y reproducibilidad de la producción de la EE se ha convertido en un tema principal de hoy en día, sobre todo teniendo en cuenta los posibles cambios de las características físicas de la EE destacadas por la literatura reciente.

La estructura de la espuma está fuertemente influenciada por fracción líquido/aire.¹³

Al mismo tiempo, la respuesta celular está estrictamente asociada con el tipo de agente esclerosante y la concentración, dependiendo también en el mismo tipo celular.¹⁴

Este año nuevas evidencias han demostrado que, por encima y más allá del efecto de neutralización de las proteínas del plasma, existe una inactivación del agente esclerosante mediada por los glóbulos rojos. Las diferentes células sanguíneas consumen y desactivan el fármaco en diferentes grados, siendo las plaquetas las más vulnerables a esta interacción y los eritrocitos los menos involucrados.^{15, 16}

En conclusión, incluso las más recientes investigaciones de ciencia básica y clínica confirman continuamente el perfil de seguridad alto de EE, de acuerdo con décadas de uso diario en todo el mundo de esta opción terapéutica.¹⁻¹⁹

Una estricta adherencia a las directrices es fundamental con el fin de obtener un procedimiento seguro, sobre todo en caso de la EE, donde no sólo la droga, sus burbujas y los catabolitos inducidos tienen un papel importante en los efectos secundarios potenciales de activación, sino también las medidas periprocedimiento.²⁰

Este año, una revisión por Davies HO y col llegó a la conclusión que, aunque es necesario seguir trabajando para estandarizar y optimizar la EE, una evidencia de nivel 1 está señalando que no existe una significativa diferencia en los resultados clínicos entre las ablaciones endotérmicas y la EE. Sobre esta base, teniendo en cuenta también la facilidad del procedimiento en caso de re-tratamiento, la EE podría ser considerada como la opción más rentable en la mayoría de los pacientes.

Referencias

1. Winterborn RJ1, Corbett CR. Treatment of varicose veins: the present and the future-a questionnaire survey. *Ann R Coll Surg Engl* 2008 Oct; 90(7): 561-564.
2. Coleridge Smith P. Sclerotherapy and foam sclerotherapy for varicose veins. *Phlebology* 2009; 24(6): 260-269.
3. Gillet JL, Guedes JM, Guex JJ, Hamel-Desnos C, Shadeck M, Lauseker M, Allaert FA. Side-effects and complications of foam sclerotherapy of the great and small saphenous veins: a controlled multicenter prospective study including 1.025 patients. *Phlebology* 2009; 24: 131-138.

4. Rao J, Goldman MP. Stability of foam in sclerotherapy: differences between sodium tetradecyl sulfate and Polidocanol and the type of connector used in the double-syringe system technique. *Dermatol Surg* 2005 Jan; 31(1): 19-22.
5. Lai SW, Goldman MP. Does the relative silicone content of different syringes affect the stability of foam in sclerotherapy? *J Drugs Dermatol* 2008 Apr; 7(4): 399-400.
6. Valenzuela GC, Wong K, Connor DE, Behnia M, Parsi K. Foam sclerosants are more stable at lower temperatures. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013 Nov; 46(5): 593-599.
7. Parsi K, Exner T, Connor DE, Herbert A, Ma DD, Joseph JE. The lytic effects of detergent sclerosants on erythrocytes, platelets, endothelial cells and microparticles are attenuated by albumin and other plasma components in vitro. *Eur J Vasc, Endo vasc Surg* 2008 Aug; 36(2): 216-223.
8. Watkins MR. Deactivation of sodium tetradecyl sulphate injection by blood proteins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011 Apr; 41(4): 521-525.
9. Tessari L, Izzo M, Cavezzi A, Zini F, Tessari M, Grigolato D. Scintigraphy-based analysis of possible pulmonary lesions after foam sclerotherapy: a pilot study. *Veins and Lymphatics* 2014; vol 3: 4037.
10. Morrison N, Neuhardt DL, Rogers CR, McEown J, Morrison T, Johnson E, Salles-Cunha SX. Comparisons of side effects using air and carbon dioxide foam for endovenous chemical ablation. *J Vasc Surg* 2008 Apr; 47(4): 830-836.
11. Frullini A1, Felice F, Burchielli S, Di Stefano R. High production of endothelin after foam sclerotherapy: a new pathogenetic hypothesis for neurological and visual disturbances after sclerotherapy. *Phlebology* 2011 Aug; 26(5): 203.
12. Tessari L, Izzo M, Cavezzi A, Zini F, Tessari M, Ambrosiano M, Fenella R. Timing and modality of the sclerosing agents binding to the human proteins: laboratory analysis and clinical evidences. *Veins and Lymphatics* 2014; vol 3: 3275.
13. Cameron E, Chen T, Connor DE, Behnia M, Parsi K. Sclerosant foam structure and stability is strongly influenced by liquid air fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013 Oct; 46(4): 488-494.
14. Cooley-Andrade O, Connor, Ma D, Weisel J, Parsi K. Morphological changes in vascular and circulating blood cells following exposure to detergent sclerosants. *Phlebology* 2015; Feb 17. Pii: 0268355515573686. [Epub ahead of print].
15. Connor DE, Cooley-Andrade O, Goh WX, Ma DD, Parsi K. Detergent sclerosants are deactivated and consumed by circulating blood cells. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015 Apr; 49(4): 426-431.
16. Parsi K. Interaction of detergent sclerosants with cell membranes. *Phlebology* 2015 Jun; 30(5): 306-315.
17. Guex JJ. Complications and side-effects of foam sclerotherapy. *Phlebology* 2009 Dec; 24(6): 270-274.
18. Myers KA1, Roberts S. Evaluation of published reports of foam sclerotherapy: what do we know conclusively? *Phlebology* 2009 Dec; 24(6): 275-280.
19. Morrison N. Ultrasound-guided foam sclerotherapy: safety and efficacy. *Phlebology* 2009; 24: 239.
20. Rabe E, Breu FX, Cavezzi A, Coleridge Smith P, Frullini A, Gillet JL, Guex JJ, Hamel-Desnos C, Kern P, Partsch B, Ramelet AA, Tessari L, Pannier. European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. *Phlebology* 2014; 29(6): 338-354.
21. Davies HO, Poplewell M, Darvall K, Bate G, Bradbury AW. A review of randomized controlled trials comparing ultrasound-guided foam sclerotherapy with endothermal ablation for the treatment of great saphenous varicose veins. *Phlebology* 2015, doi: 10.1177/0268355515595194.