

El origen de las várices

Roberto Simkin, Carlos Simkin, Rubén Bulloj

Clinica Simkin. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Flebología 2017; 43:22-28

Resumen

Los autores hacen una reseña exhaustiva de los trabajos publicados hasta la actualidad, desde el comienzo de las investigaciones genéticas, como origen de las várices primarias. Se hace referencia a los marcadores, biomakers y a los trabajos últimos de aneurismas arteriales en donde se realizaron investigaciones genéticas muy avanzadas, las cuales hicieron que los autores ganaran premios internacionales con este tema. Estos autores han aplicado los mismos elementos de investigación en las várices, aunque hasta la fecha no han logrado grandes avances. También el polimorfismo de las venas varicosa, es estudiado detenidamente en la población rusa y descrito en detalle. Existen estudios que últimamente han mostrado una hiperplasia de la pared de la vena con modificaciones endoteliales, proliferación celular, atrofia y disminución de la elastina.

Palabras claves. *Genoma, polimorfismo, biomarkers, metainoproteinasas.*

The origin of the varicose veins

Summary

The authors make an exhaustive review of the works published until the present, since the beginning of the genetic investigations, as origin of the primary varicose veins. Markers, biomakers, and the latest work on ar-

terial aneurysms are referred to where very advanced genetic research was done, which led the authors to win international awards with this theme. These authors have applied the same research elements in varicose veins, although to date they have not made great progress. Also the polymorphism of the varicose veins, is studied in detail in the Russian population, and described in detail. There are studies that have recently shown vein wall hyperplasia, with endothelial changes, cell proliferation, atrophy, and decreased elastin.

Key words. *Genoma, polymorphism, hyperplasia.*

Introducción

Desde tiempo inmemorial los investigadores en todo el mundo han estudiado y elucubrado diferentes teorías sobre el origen de las várices. Éstas se describen en su totalidad y se destacan las diferentes teorías que a través de los años han evolucionado hasta el día de hoy, que solo se habla de los mediadores químicos y del genoma.

Muchas de ellas aún tienen vigencia y otras, debido al paso del tiempo, se han olvidado o no han prosperado por falta de investigación en esa área.

Las teorías genéticas¹⁻³ en la actualidad, con el advenimiento de la microscopía electrónica, han evolucionado, y perfeccionado la vieja teoría de Piulach que argumentaba el origen de las várices a través de microfístulas arteriovenosas, y la teoría descendente por incompetencia valvular e hiperflujo, aún son discutidas.

Existen varias teorías sobre el origen:

1. Origen genético.
2. Origen a través de FAV (teoría Piulach).

Correspondencia: Roberto Simkin
Talcahuano 1155. PB 5° (CP 1425), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Correo electrónico: simkinroberto@gmail.com

3. Origen a través de venas periféricas.
4. Teoría ascendente (ASVAL, Pittaluga).
5. Origen descendente: a través del reflujo.
6. De arriba hacia abajo: a partir de la válvula ostial incompetente (reflujo hipertensivo).
7. Teoría valvular: a partir de la insuficiencia valvular venosa se dilataría la pared.
8. Teoría de los reflujos infradiafragmáticos: sustentada en los trabajos de Leal Monedero y Pittaluga.

La teoría ascendente descrita por Pittaluga,⁴ la cual se refiere al desarrollo de las várices epifaciales y luego a las tronculares, la teoría valvular como origen de la incompetencia de la válvula y secundariamente la pared, y las teorías de los reflujos segmentarios, según las cuales a partir de un reflujo localizado se produciría un reflujo más amplio desencadenando la incompetencia de la pared venosa.

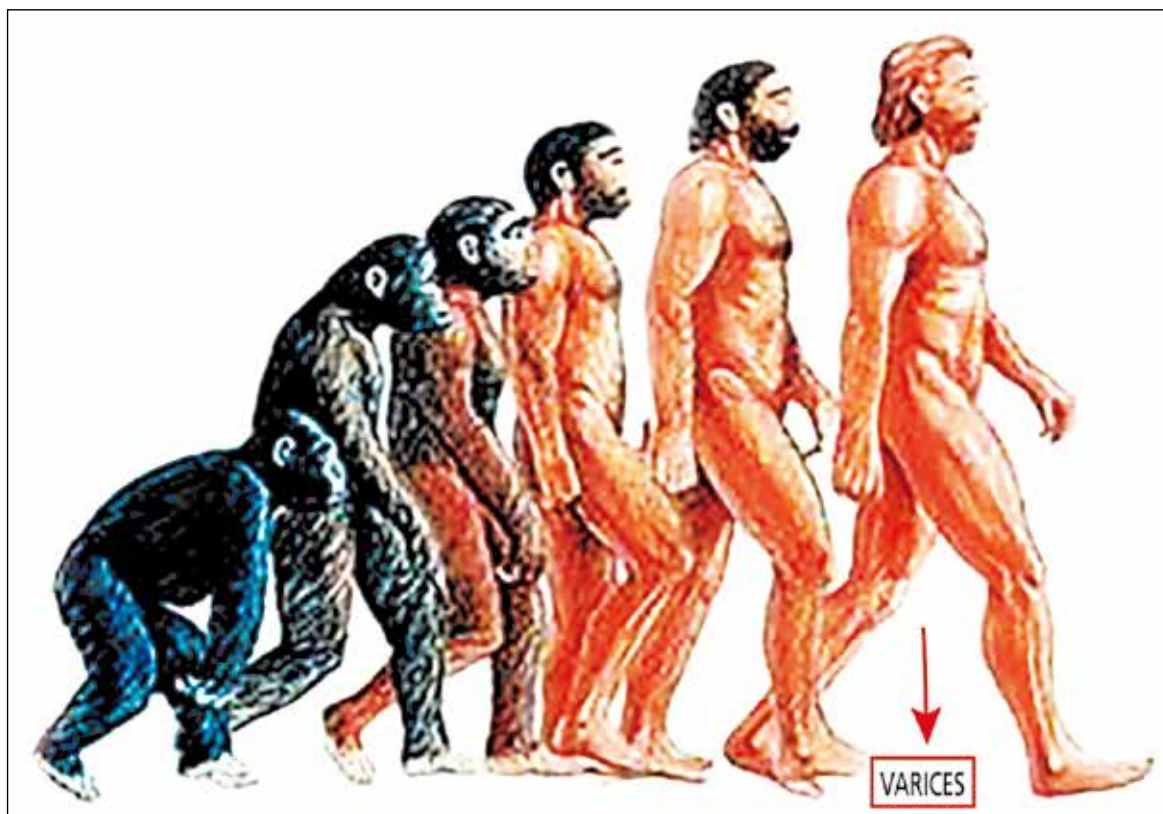
Desarrollo de la enfermedad

De acuerdo a la clasificación, las várices se originan en:

- Se originan a partir de las telangiectasias o venas reticulares.
- Se originan a partir de las varices epifaciales.
- Se originan a partir de las venas tronculares.
- Se originan a partir de las venas perforantes.
- Se originan a partir de las venas comunicantes.
- Se originan en venas subdiafragmáticas.

Existen dos tipos de várices, primarias o esenciales, que son idiopáticas y de causa desconocida, y las secundarias a una causa ya prevista, como las fístulas arteriovenosas congénitas o adquiridas, los traumatismos abiertos o cerrados, las trombosis venosas profundas y el síndrome post-trombótico.

El origen de las várices puede partir de los dos elementos básicos de las venas, la pared o las válvulas.



Los que defienden la teoría de la pared como inicio de la enfermedad aducen que los factores primarios afectarían primero la pared y como consecuencia de esa dilatación se afectarían las válvulas.

Los que defienden la teoría descendente siguen tomando como base la lesión valvular como primaria y secundariamente la lesión de la pared con su debilitamiento y dilatación secundaria.

Personalmente pensamos que los factores genéticos son los generadores de las lesiones tanto de las válvulas como de la pared y que esas lesiones son sinérgicas, o sea, que se producen simultáneamente en ambos sectores, empezando por el endotelio que es único y cubre a ambas partes.

Si el disparador genético o genoma está ubicado como pensamos en el endotelio, éste sería el que comenzaría la cadena de fenómenos que acarrearían la insuficiencia venosa y la consecuente dilatación de las paredes de las venas.

La técnica **ASVAL** (ablación selectiva de várices con anestesia local) propuesta por Pittaluga y Chastagnet, en el año 2009, se refiere a la cirugía "a la carta", o sea, que cada paciente presenta una patología diferente, y los reflujos, se solucionan sin tocar los ejes safenos, o sea, se solucionarían sólo con el tratamiento de las venas epifaciales.⁵

Existen varias técnicas quirúrgicas y teorías aplicadas a la práctica, las cuales no hacen el tratamiento de las venas tronculares, algunas sólo en los reflujos como el **CHIVA** (de Franceschi),² otras como la de Schapira⁶ con ligadura del tronco principal y tratamiento de las várices epifaciales y últimamente a la que nos referimos previamente propuesta por Pittaluga.

Patogénesis de la enfermedad venosa

En este artículo publicado por Alum Davis y colab. de Londres, ellos refieren que la patogénesis de la enfermedad varicosa es debida a una lesión que comienza en la pared de la vena.⁷

Ellos piensan que la lesión primitiva de la pared enferma secundariamente a las válvulas venosas, produciendo su incompetencia, lo cual con los años se agrava debido al peso de la sangre.⁸ No explican por qué se enferma primero la pared, ni tampoco las causas del comienzo de ella. Y que existen suficientes pruebas de que estas lesiones son previas a la disfunción valvular y contribuirían a aumentarla, por razones de herencia, el exceso de peso, sexo, hormonas, etc.

Otros estudios últimamente han mostrado una hiperplasia de la pared de la vena con modificaciones endoteliales, proliferación celular, atrofia y disminución de la elastina.⁵

También los estudios con microscopía electrónica de las metaloproteinasas (MMPs), incluyendo la MMP1, MMP2, MMP3, MMP7, MMP9, y sus tejidos inhibidores⁷ TIMP 1 y TIMP 3, son reguladores de la actividad en las venas varicosas.^{9,10}

Estas MMP (metaminoproteinasas) modifican la actividad endotelial, produciendo actividad leucocitaria y de los factores de crecimiento.

(Trabajo de Raffetto, del Origen de las várices). Presentado en el AVF, 2014.

En este trabajo Rafetto³ habla del efecto nocivo de las MMPs de las metaaminoproteinasas sobre la pared de la vena produciendo degradación celular y alteración de la estructura de la pared venosa.

Uno de los factores más importantes que en un futuro próximo nos va a dar novedades es el genoma venoso, pues personalmente pienso que existe en la pared de la vena, quizás en el endotelio, y que existirían factores desencadenantes como las metaaminoproteinasas, las diferencias tensionales, los traumatismos repetidos que en interdependencia con los receptores proteicos desencadenarían la enfermedad a partir de este genoma (Simkin, R).¹

Este hecho capital dependería de la herencia y el terreno de cada persona, o sea, que sería individual, pues existen familias en las cuales solo una persona es varicosa y los otros miembros no, pero hay otros familiares indirectos que tienen la misma patología.¹¹

Existen muchas preguntas que no tienen respuesta, una de ellas es por qué en un mismo paciente existen diferentes tipos de várices, estadios de C1 al C4, y otros solamente un C4 al C6.

¿Cuáles son los elementos o factores del organismo que influyen para que este fenómeno se haga evidente cada vez más?

Si analizamos la acción del tamoxifeno, que fabrica varices en las pacientes operadas de cáncer especialmente mamario, vemos este fenómeno en forma habitual, cosa que se repite con los anticonceptivos orales, después de varios años de mantenimiento, y cada vez en personas más jóvenes.

La pregunta que nos hacemos en forma frecuente es por qué unos pacientes desarrollan telangiectasias, rojas y otros solo azules o violetas, otros pacientes venas reticulares solamente, y otros todas las variantes de la enfermedad varicosa.

¿Cuál es la respuesta ante este dilema? Sería

que los factores desencadenantes en cada paciente son diferentes y la genética que ya está instalada es diferente, como el ADN, que son diferentes en cada persona. Pienso que éste es uno de los factores más importantes para desentrañar de dónde proviene o sea el "origen de la enfermedad varicosa".

Reflujos venosos: su relación con la enfermedad

Los reflujos venosos, al invertir su peso, o sea, el peso de la sangre sobre la válvula y secundariamente a la pared venosa, cuando no tienen un escape, como una vena perforante, o varias venas que actúen como circuito amortiguador, producen la dilatación de las venas superficiales con las consecuentes várices.

Esta simple explicación no se condice con los fenómenos que ocurren en venas reticulares y telangiectasias.

Quizás las venas reticulares sufran los procesos de flujos revertidos por compresiones o traumatismos superficiales y su genética positiva.

Las telangiectasias responden a otros factores: hormonas, flujo sanguíneo, genética, factores hepáticos, enfermedades autoinmunes etc (Ver causas *telang*). (*Trat. pat. Venosa y Linfática, Simkin, R, Bs As 2008*).

También las telangiectasias en muchos casos están comunicadas con el sistema profundo por una vena perforante y absorben su flujo, haciéndose más visibles cuando el paciente está de pie por hipertensión venosa; en este caso la causa es la incompetencia de la perforante o una vena nutricia.

Si consideramos que una vena ya está afectada por su genética y se le suman factores, como los reflujos y las metaaminoproteinasas que alteran la textura de su pared, la lesión endotelial lleva a producir várices y, en algunos casos, úlceras venosas.

Este hecho diferencial se hace solamente por un contexto de genética diferente, por eso unos pacientes tienen várices y otros úlcera evolutiva. El dilema es por qué unos sí y otros no. El tiempo y las futuras investigaciones nos responderán estos interrogantes.

En uno de los últimos estudios sobre expresión genética se utilizó ácido desoxiribonucleico para determinar la genética, no habiendo demostrado ningún tipo de aporte nuevo, solamente mostrar la fibrosis endotelial.

(*Gene-expression profiles in varicose veins using complementary DNA microarray*).

Activación endotelial en venas varicosas

Se realizó un estudio en pacientes de C 2-3-4, en la región proximal del cayado de la safena mayor (GSV), y se comprobó una activación endotelial con aumento de ICAM 1 en la pared de venas varicosas. También la relación entre CD 68 & ICAM -1, también aumento de IL-1 & TNF en la pared venosa. (*Takase M et al Ann Vasc. Surg. 2000: 14: 427-435*).

Mecanismos del origen de las várices

Como se explican los mecanismos por los cuales la presión venosa, la tensión en la pared venosa y la MAP (meta aminoproteinasas) llevarían, por un lado, a la alteración de las células endoteliales, con dilatación de la vena, y por el otro, a la enfermedad.

También la acción muscular junto a los elementos de la sangre como el calcio, aumentarían la dilatación venosa y llevarían a la formación de venas varicosas.

Patofisiología de la insuficiencia venosa crónica basada en la investigación y en la genética

En los últimos años los investigadores han explorado el sistema venoso y han desarrollado una nueva teoría etiopatogénica, diferenciando las várices primarias de las secundarias y de los trastornos originados por los cuadros de hipertensión venosa constante.

Entre los factores que afectan el funcionamiento venoso se encuentran los factores del medio-ambiente, la alteración en el origen de las células endoteliales, la infiltración del endotelio y la irrupción del metaaminoproteinasas como factores de disrupción de la pared venosa (efecto pared) con alteración endotelial.

Los factores genéticos y su relación con las metaaminoproteinasas, unidos al estrés o agresión en la pared de la vena, se suman al desarrollo de esta enfermedad.

En la Tabla 1 sobre fisiopatología de la enfermedad venosa se observan la multiplicidad de factores que inciden en la patología o en el origen de esta enfermedad.

Podrán observar que los leucocitos, las macromoléculas, los activadores ICAM 1 y la actividad proteolítica, las MMP, todas juntas hacen un sinfín de factores que, imbricados, hacen de esta enfermedad todo un dilema por descubrir.⁹

Creemos que no faltará mucho para encontrar el detonante, o sea, cómo comienza esta enfermedad: es el genoma que se altera, dónde está localizado ¿En la pared en la válvula o en el cerebro y manda órdenes a algún intermediario?

En la Tabla 1 ustedes podrán observar que, a partir del cuadro de hipertensión venosa, y con la acción simultánea de inhibidores y de la MMP⁵ metaaminoproteinasas, se produce una despolarización de la pared venosa con relajación venosa y progresión de la enfermedad.

En la Tabla 1 se pueden observar los valores de los determinados componentes de la pared venosa y cómo se encuentran en un paciente varicoso. Entre los destacados merecen citarse la elastina, el colágeno, *ellarminin*, tenascin, fibronectin, colágenos tipo I, II, III, etc.

Estudios genéticos del polimorfismo asociado a venas varicosas

En el último trabajo publicado en la revista *Phlebology* (2016), estudiando el

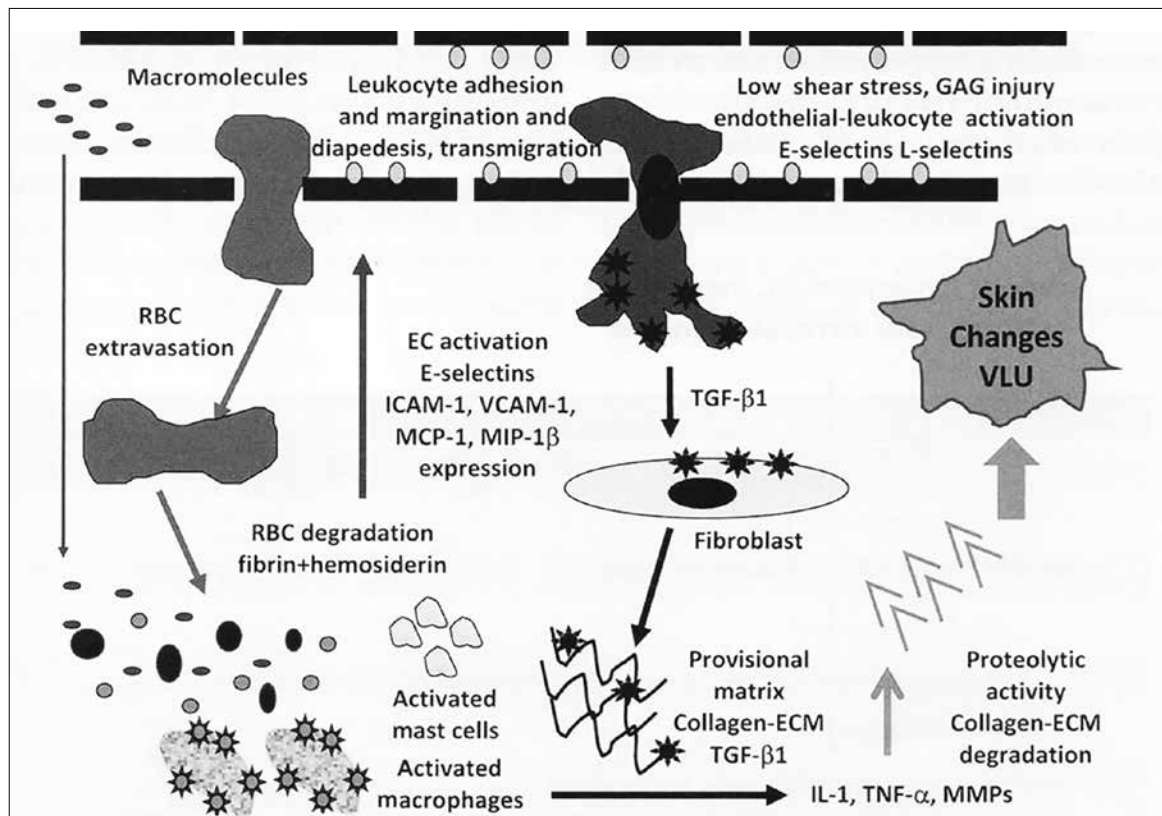
FOXC2 en la población rusa, demostró que, en una gran población rusa los estudios de polimorfismo no se encuentran vinculados a este gen, o sea que la relación genética, no tiene vinculación directa con la población. Dra Shadrina et al y co.¹²

Estudios genéticos en otras patologías con venas varicosas

Los trabajos de Milewicz¹³ investigando las alteraciones genéticas que predisponen a las enfermedades vasculares, (aneurismas), son los más importantes del mundo.

Esta científica identificó los genes de los aneurismas torácicos, de las disecciones aórticas tempranas, de las alteraciones familiares de los aneurismas de aorta, etc.

Tabla 1



Patofisiología de la insuficiencia venosa crónica. Tomado del trabajo de Rafetto.⁷

Sus recientes trabajos para identificar genes en venas varicosas se basan en estudios similares a los de los aneurismas de aorta familiares (FTAAD), pues pareciera que tiene la misma condición heretogénica.

Ella simultáneamente estudió en dos grupos, uno sin historia familiar, y otro con genética familiar, comprobando una gran cantidad de variantes genéticas, cerca de 300 variaciones raras.

Estas variaciones a veces dependen de si es heterocigoto u homocigoto, variantes que pueden ser recesivas en algunos pacientes afectados de varices.

Las variaciones genéticas dependerían del fenotipo de la insuficiencia venosa crónica, y del tipo de várices que el paciente presenta.¹³

Importancia de los *biomakers* en la enfermedad venosa con úlceras de piernas

El último estudio realizado en la Universidad de Londres, por el Dr Kanapathay y col en el 2016, demostró que la Connexins (CX) como proteína activa expresa una progresión de la úlcera venosa en los estadios tempranos de la enfermedad.¹⁴ También sugiere que la piel está preconditionada por las venas varicosas para tener heridas.

Las moléculas y las estructuras tienen cambios de acuerdo al estadio de la enfermedad. CX es utilizado como *biomarker* en las ulceraciones venosas y en las heridas dolorosas.

La disfunción endotelial en las venas varicosas

En las venas varicosas algunos marcadores inflamatorios son indicadores de disfunción endotelial. Esto es consecuencia del deterioro del flujo sanguíneo en venas varicosas dilatadas; estos marcadores están aumentados.

Influiría que en las venas tortuosas y varicosas existe aumento de la presión venosa.¹⁵

La lesión de la pared venosa lleva a un proceso inflamatorio crónico con alteraciones de la coagulación y como consecuencia de la sangre, lo que acelera el proceso del deterioro de la pared y el aumento de la insuficiencia venosa crónica.¹⁵

Várices secundarias

Deben su nombre porque siempre tienen una causa aparente y demostrada, según se pueden ver las causas, que son secundarias a FAV con-

génitas tipo el síndrome de Klippel Trenaunay o Parkes Weber, o traumáticas con traumas abiertos o cerrados.¹

También los aneurismas cirsoides suelen dar várices secundarias.

Estas várices, que tienen algún sustrato patológico causal, todas tienen un componente de hipertensión sobre la pared venosa, y los fenómenos AP (anatomopatológicos) que en ella aparecen, suelen ser semejantes a unas várices primarias, sin que en estas últimas haya una causa aparente.

Discusión y conclusiones

El origen de las várices se encuentra sumergido en lo más profundo del océano, de fibras colágenas, elastina y endotelio, los cuales en conjunto hacen un magma fisiopatológico con características que llegan a lo indescifrable.

Los últimos estudios de las MMP (meta-amino-proteinasas) nos han dado más márgenes de investigación y han colocado nuevas hipótesis que en un futuro se demostrarán o no.

Si las várices son una enfermedad ascendente o descendente, es toda una gran hipótesis aún no demostrada científicamente.

Los circuitos amortiguadores solo amortiguan los cuadros de hipertensión venosa no son factores desencadenantes sino solo contenedores de la enfermedad.

Personalmente creo (R Simkin) que el genoma se encuentra en la pared venosa y que existen varios disparadores que cuando se asocian desencadenan la enfermedad (Es una enfermedad híbrida).

A partir de allí comienzan a actuar otros, como la hipertensión, pero sobre un área ya enferma, cerrando el círculo vicioso.

Referencias

1. Simkin R Etiopatogenia de las várices, cap.4, pag.85-91; Tratado de Patología venosa y Linfática. Ed Medrano 2008.
2. Simkin, R, Simkin, C. Láser en Flebología, Ed Medrano, 2012.
3. Raffetto, et al. Matrix metaamino-proteinasas 2 induced venous dilatation, via hyperpolarization and activation of K + Channels, relevance to varicose veins formation. J. Vasc Surgery 2008, 48: 447-456.

4. Pittaluga, P; Chastanet, S. Chirurgie a la carte: surgical treatment 2009:62:402-406, in Bequemin, JC, Gerard JL, et al. Controversies and updates in vascular surgery, Paris 2009.
5. Raffetto, JD, Mannello, F. Pathophysiology of Chronic Venous Disease, *INT. Angiology*, Vol 12, June 2014: N° 3.
6. Schapira, A Kaplan, G, Curto, O. Cirugía conservadora de la vena Safena interna. Capítulo 18, del "Tratado de patología venosa y linfática", Edit. Medrano, Bs As 2008.
7. A. H. Davies C. S. Lim an, Pathogenesis of primary varicose veins; Article first published. Online: 21 OCT 2009. DOI: 10.1002/bjs.6798 Copyright © 2009 British Journal of Surgery Society Ltd. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
8. Simkin, R, Tratado Patología Venosa y Linfática, 2008: cap 27, pag 533-582, Ed Medrano Bs As Argentina.
9. Seokjong Lee MD, Wonchae Lee MD, Yoonseok Choe MD, Dowon Kim MD, Gunyeon Na MD, Jinh Kim MD, Moonkyu Kim MD, Kim MD, an Joonyong Cho MD, Gene expression profiles in varicose veins using complementary dna microarray. Article first published online: 21 MAR 2006: DOI: 10.1111/j.1524-4725.2005.31103 Issue.
10. Takase, Met AI: Endotelial activation with increased expression of icam 1 in varicose veins. *Ann Vasc. Surg* 2000: 14: 427: 435.
11. Simkin, R: "El Origen de las Varices", trabajo original presentado en la AMA, en sesión científica durante el año 2014.
12. Alexadra S. Shadrina et al. Association of polymorphisms near the FOXC2 gene with the risk of varicose veins in ethnic Russians. *Phlebology* 20016: vol 3, 640-648.
13. Coogan, Svhelia, Hatiyadarshi Pannu, Milewicz, Dianna. Varicose vein it's in the genes. *Vein*, vol 10, Issue-1, Winter 2017.
14. M. Kanapathy, R Simpson, A, Moshahabi, D. Barker, D, Becker, T Richards. *Phlebology* 2016: vol 31, N° 9 pag 684.
15. A Spiroska, MK Jezovnik, P. Poredos. Differences in levels of markers of inflammation and endothelial damage between the blood from varicose veins and systemic blood. *Phlebology* 2016: vol 31, No 99, pag 685.