

CONSENSO

Primer consenso latinoamericano de úlceras venosas. Resumen

AUTORES:

DR. FRANCISCO NETTEL,¹ DR. NEFTALÍ RODRÍGUEZ,¹ DR. JUAN NIGRO,²
 DR. MIGUEL GONZÁLEZ,¹ DR. ALEJANDRO CONDE,² DR. ANTONIO MUÑOZ,¹
 DR. ENZO REDIGONDA,² DR. GUILLERMO AGUILAR,¹ DR. JORGE ELIZONDO,³
 DR. JORGE PLAQUIN,² DRA. LIA RILEY,⁴ DR. LUIS COUSIN,⁵ DRA. NORA LECUONA,¹
 DR. ÓSCAR BETANCO,⁶ DR. RONALD CORTÉS,⁷ DR. VALENTE GUERRERO¹

INTRODUCCIÓN

La úlcera venosa de los miembros inferiores es una patología frecuente. Los costos que genera en términos de deterioro de calidad de vida, pérdida de capacidad laboral e insumo de recursos médicos, son muy altos.

Su etiología y fisiopatología están íntimamente relacionadas con la hipertensión venosa retrógrada, responsable en desencadenar profundas alteraciones en la microcirculación que conducen finalmente a las lesiones tróficas graves de la piel y el tejido celular subcutáneo.

La terapéutica de la úlcera venosa ha sido dirigida a tratar la hipertensión y el daño tisular. La cicatrización vinculada al éxito de estas premisas está amenazada por la recidiva si no se interponen medidas preventivas eficaces.

El significado de esta patología como problema de salud pública no está bien estudiado en Latinoamérica.

A las diferencias regionales de los distintos contextos médicos, sociales y económicos, se agrega la carencia de datos objetivos que cuantifiquen su importancia y midan su impacto en los sistemas de salud.

Algunos de los factores que contribuyen a la expansión del problema y a la demora en su solución son su diagnóstico y tratamiento tardíos, subregistro de datos

epidemiológicos, polimorfismo de las modalidades de atención, carencia de educación sanitaria en la población, desaprovechamiento de los recursos y del equipo de salud.

Lo aprendido a lo largo de varias décadas en el tratamiento de esta patología motivó a un grupo de angiólogos, cirujanos vasculares y flebólogos de Latinoamérica a evaluar la posibilidad de unificar criterios de manejo de las úlceras venosas basados en la evidencia científica, invitando a expertos de la mayor cantidad de países latinoamericanos para identificar y jerarquizar los rasgos específicos de la enfermedad en el medio local y optimizar los recursos de los sistemas de salud.

JUSTIFICACIÓN

Las úlceras venosas de miembros inferiores son un problema importante de salud.

Estudios europeos hablan de una prevalencia de úlceras venosas activas en 1.48 personas por cada 1,000 habitantes. Actualmente se considera que de 0.1 a 0.3% de la población mundial presenta una úlcera abierta y aproximadamente de 1 a 3% de la población

Países participantes: (1)México; (2)Argentina; (3)Costa Rica; (4)Panamá; (5)El Salvador; (6)Honduras; (7)Nicaragua

Sociedad Mexicana de Angiología y Cirugía Vascular. Sociedad de Flebología y Linfología Bonaerense. Asociación Argentina de Angiología y Cirugía Cardiovascular. Colegio Argentino de Cirujanos Cardiovasculares y Endovasculares. Coordinación Nacional de las Clínicas de Curación de Heridas y Úlceras de la Caja de Seguro Social, Panamá.

del mundo con enfermedad venosa presenta una úlcera abierta y cicatrizada en algún momento de su vida.

En Latinoamérica estos datos son prácticamente aislados, los valores estadísticos obtenidos de la literatura mundial no deben equipararse, compararse o extrapolarse a la realidad muy específica de cada uno de nuestros países o de la región. De ahí la importancia de generar información basada en nuestro medio, recursos y evidencias científicas para sustentar el adecuado manejo de las úlceras de origen venoso.

PROPÓSITO

Generar un documento con alcance regional, sencillo y aplicable, que dicte las recomendaciones más correctas y adecuadas para el diagnóstico y manejo de esta patología.

FUNDAMENTOS DEL CONSENSO

En Latinoamérica se dificulta la obtención de información por falta de un sistema de registro estadístico uniforme en los diferentes países, la diversidad de servicios para la atención médica de este padecimiento, el nivel socioeconómico de cada uno de los pacientes y los sistemas de salud donde son tendidos.

Los principios que se exponen en este documento representan la opinión de un grupo de expertos de 19 países latinoamericanos, cuyo trabajo y objetivo es ayudar a los médicos de toda la región a establecer una diferencia real en la calidad de vida y los resultados clínicos de los pacientes.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Un grupo de médicos investigadores, argentinos y mexicanos, convocó a especialistas de la mayor parte de los países de Latinoamérica a trabajar basados en la evidencia médica existente para la realización de un consenso que unificara criterios en el diagnóstico y manejo de las úlceras de origen venoso en los diferentes servicios de atención médica de la región.

CLASIFICACIÓN, TERMINOLOGÍA Y NIVELES DE EVIDENCIA CON GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Tipos de estudio y criterios de evidencia:

En las secciones encontrará A, B y C. Estas letras

corresponden a las declaraciones guía que son pertinentes para una sección específica, así como a una lista de recomendaciones. A todas las declaraciones guía y recomendaciones se les asigna una calificación de fuerza de recomendación, para ayudarle a determinar su utilidad:

A. La preponderancia de los datos que apoyan esta afirmación se deriva de estudios de nivel 1, los cuales cumplen con todos los criterios de evidencia para este tipo de estudio.

B. La preponderancia de los datos que apoyan esta afirmación se deriva de estudios de nivel 2, los cuales cumplen por lo menos con un criterio de evidencia para este tipo de estudio.

C. La preponderancia de los datos que apoyan esta afirmación se deriva de estudios de nivel 3, los cuales cumplen con todos los criterios de evidencia para este tipo de estudio o se derivan de opinión, comentarios o consenso de los expertos.

EPIDEMIOLOGÍA, INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LA ÚLCERA VENOSA

Antecedentes históricos y estado actual de la información

Puntos clave:

Se considera que de 2 a 3% de la población abierta tiene una úlcera de origen venoso abierta en este momento, lo que representa 70% de todas las úlceras, cifra mayor a otras patologías serias como pie diabético, de 4 a 5% son adultos mayores de 80 años. Latinoamérica carece de información epidemiológica para evaluar y describir el impacto de la enfermedad en cada región, no por ello se minimiza u significado como problema de salud pública.

Patrón clínico de la enfermedad venosa

Existe frecuencia epidemiológica de úlceras de origen venoso en todos los estratos sociales y económicos de Latinoamérica. En algunos países se asocia más con aquéllos de bajo poder adquisitivo y rural. Afecta principalmente a las mujeres obesas, multíparas y en personas que trabajan de pie o sentadas por largos periodos, tiene que ver con cualquier factor hemodinámico que incremente el movimiento de la sangre y puede coexistir con patología arterial.

Dependiendo de la geografía y raza habrá diferencia en la incidencia y prevalencia de úlceras.

ESTADÍSTICAS POR PAÍS

Puntos clave:

No hay datos estadísticos confiables en los países latinoamericanos; sin embargo, se estimó la prevalencia con base en algunos datos de incidencia documentados en ciertos hospitales, clínicas o servicios de atención médica por región. Es necesario ser más precisos con los datos que se tienen documentados, no hay quien reúna la información para establecer la prevalencia por país, por ello es importante compartir la información. La prevalencia en Latinoamérica se estima entre 3 y 6%.

PREVENCIÓN Y CONCEPTO DE RIESGO, FACTORES, GENÉTICA Y COMORBILIDADES

Prevención y concepto de riesgo

Se vincula su progresión con cambios inflamatorios locales, alteraciones en el sistema microcirculatorio y daño tisular con rasgos o características específicas del paciente y su entorno, edad, sexo, multiparidad (a partir del segundo parto), sobrepeso, sedentarismo, posiciones, condiciones laborales, desequilibrios hormonales, factores genéticos, traumatismos, trombosis previas, estado funcional de la bomba muscular, entre otros.

Factores de riesgo:

- Ejercicio físico.
- Elasto-compresión.
- Tipo de úlcera.
- Características locales.
- Presencia de reflujo.
- Estado general y nutricional.

La consideración de todos estos factores de riesgo de enfermedad venosa y de su progresión y agravamiento deben ser tenidos en cuenta para la identificación lo más precisa posible del paciente en riesgo de ulceración y de su eventual cronicidad y/o recurrencia.

Herencia y genética

El riesgo de úlcera se incrementa cuando hay historia familiar de insuficiencia venosa o de trombosis venosa profunda.⁹

Comorbilidades

En personas de edad avanzada se menciona la presencia de insuficiencia renal, diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva, arteriopatía periférica, obesidad, cataratas, ceguera y la concomitancia de úlceras por presión.¹³⁻¹⁹ Otros estudios refieren reemplazos protésicos de cadera y rodilla, como predisponentes asociados al desarrollo de edema e hipertensión venosa.

- Trombosis venosa profunda.
- Várices.
- Trombofilias.

Puntos clave:

Se sugiere modificar los factores de riesgo como sobrepeso, a partir del segundo embarazo, pobreza tan importante como el sobrepeso).

Los pacientes con factores de riesgo como obesidad, tabaquismo, diabetes, hipertensión, dislipidemia, tienen que tener una valoración venosa y una valoración arterial.

Otro factor que no se toma mucho en cuenta es la patología asociada a estasis profunda.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS ÚLCERAS VENOSAS

La ulceración de la piel en la porción distal de la pierna y el pie tiene múltiples causas. La insuficiencia venosa, enfermedad arterial y diabetes mellitus ocupan casi 90% de las úlceras en las extremidades inferiores. Las úlceras venosas son aproximadamente de 37 a 81%. Se debe de entender la anatomía y la hemodinamia del sistema venoso, así como los cambios bioquímicos y celulares que llevan a la ruptura de la piel y ulceración.

Cualquiera que sea la causa de la insuficiencia venosa la consecuencia es una disminución en la habilidad de reducir la presión venosa durante el ejercicio. Se ha descrito que si la presión venosa ambulatoria a nivel del tobillo aumenta de 40 a 60 mmHg el riesgo de que la piel se ulcere es alta. Posterior a esa primer medición, se encontró que si la presión venosa en el pie se mantiene por arriba de los 60 mmHg durante la deambulación el riesgo de desarrollar úlcera es aproximadamente 50%, si la presión es de 45 a 60 mmHg el riesgo es 25% y por debajo de 45 mmHg el riesgo es mínimo. Actualmente se considera que un reflujo venoso mayor a 10 mL/s predispone a la formación de úlceras.

La ablación del sistema venoso superficial combinado con terapia de compresión reduce la recurrencia

de 28 a 2% en un año. La cirugía del sistema venoso superficial también disminuye el reflujo en el sistema venoso profundo. Aproximadamente 50% de los pacientes con una úlcera venosa tienen diagnosticada incompetencia del sistema venoso profundo. Los pacientes con historia de trombosis venosa profunda tienen tres veces más probabilidad de desarrollar una úlcera venosa que las personas sin ese antecedente.

Signos clínicos y marcadores bioquímicos en el diagnóstico de la insuficiencia venosa crónica

La etapa clínica C4 de la clasificación CEAP representa un grado avanzado de insuficiencia venosa en el que los cambios patológicos e inflamatorios en la piel se reflejan en los datos clínicos como dolor, edema, eczema varicoso, hiperpigmentación, atrofia blanca y lipodermatoesclerosis.

Los biomarcadores de impacto para la insuficiencia venosa crónica podrían utilizarse en la detección temprana y diagnóstico de insuficiencia venosa. Los niveles séricos de factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) se encuentran elevados en cualquier etapa de la insuficiencia venosa comparados con controles sanos.

Causas de úlceras venosas en las extremidades inferiores

La hipertensión venosa es transmitida a los capilares en la dermis papilar. Los capilares se dilatan y se enrollan en una estructura similar a un glomérulo. Las capilaroscopias a nivel del tobillo demuestran la presencia de microedema rodeando los pequeños vasos.

La densidad capilar disminuye en las áreas con lipodermatoesclerosis.

Existen varias teorías para explicar la ulceración. La teoría del anillo de fibrina establece que con el aumento de presión hay fuga de líquido capilar y de macromoléculas, dando como resultado edema.

Las proteinasas tienen múltiples funciones biológicas en la hemostasia de la piel, remodelan las proteínas de la matriz extracelular y modulan la bioactividad de las citocinas y factores de crecimiento por diferentes mecanismos.

Existen cuatro tipos de proteinasas: aspárticas, que requieren un residuo de aspartato para su actividad; de cisteína, que requieren un residuo de cisteína; metaloproteinasas, incluyendo las metaloproteinasas de matriz que requieren zinc para su actividad, y las que requieren residuos de serina para su actividad.

Las que intervienen en la fisiología y remodelación de la piel son las que dependen de serina, el activador de plasminógeno urocinasa, elastasa de neutrófilos y

metaloproteinasas (MMP), de las que se conocen 23 tipos diferentes.

La atrofia epidérmica debido a la disminución de la proliferación epitelial y la incrementada apoptosis pueden favorecer la ruptura dérmica en pacientes ancianos.

Los fibroblastos en la piel mantienen el balance de la matriz dérmica, produciendo y degradando colágena y otras moléculas de la matriz extracelular, mientras más disminuida se encuentre la capacidad proliferativa de los fibroblastos mayor será el tiempo en que cicatrizará una herida. Se ha encontrado correlación entre el porcentaje de fibroblastos senescentes en las úlceras de origen venoso y el tiempo de cicatrización.

Puntos clave:

La estasis e hipertensión venosa están entre los factores más importantes para el desarrollo de úlcera.

Hay un pequeño porcentaje de pacientes que tienen una úlcera y no tienen problema venoso, por lo tanto, se debe realizar adecuado diagnóstico diferencial.

Uno de los reflejos de la hipertensión es el edema. Se desconocen los mecanismos que ocasionan los cambios fenotípicos irreversibles de los fibroblastos en la piel con insuficiencia venosa crónica.

La hipertensión venosa lleva a cambios microangiopáticos. En los casos más severos la piel pierde su continuidad, para prevenir esta complicación el reto es identificar pacientes en riesgo e intervenir tempranamente para prevenir su aparición.

DIAGNÓSTICO DE ÚLCERA VENOSA

Úlcera de los miembros inferiores

- **Definición de úlcera venosa:** Es una solución de continuidad de la cobertura cutánea con pérdida de sustancia que expone los tejidos subyacentes hasta una profundidad variable relacionada etiológicamente con una patología venosa determinante de hipertensión ambulatoria en los miembros inferiores, con escasa tendencia a la cicatrización espontánea, evolución crónica y alta tendencia a la recidiva. Corresponde a la clase C6 de la clasificación CEAP.³⁷ La lesión puede abarcar epidermis, dermis, tejido celular subcutáneo, aponeurosis, músculo y llegar inclusive al hueso. Se localiza preferentemente en el tercio inferior de la cara interna de la pierna y suele ser más frecuente en el sexo femenino. Uno de los rasgos dominantes de la úlcera venosa en cuanto herida crónica es la profunda alteración de los complejos procesos hísticos que conducen a la cicatrización, cuya modulación terapéutica consti-

tuye el principal objetivo del tratamiento.

• **Características locales de la úlcera:** en el examen de una úlcera venosa deben describirse varios parámetros clínicos:

- a) Localización.
- b) Morfología general, dimensiones y número.
- c) Superficie.
- d) Profundidad.
- e) Bordes.
- f) Características de la piel circundante.
- g) Tiempo de evolución.
- h) Presencia de infección.

Puntos clave:

Para medir la lesión, lo más práctico es usar fotografía digital y realizar mediciones a lo largo del tiempo, sus cambios evolutivos, constituyen un elemento de evaluación del progreso de la cicatrización de gran importancia.

Estadificar la lesión de acuerdo con el aspecto para evaluar su evolución.

En la consulta inicial y a lo largo de la evolución de la úlcera, debe realizarse un metódico y regular análisis de los signos locales y generales de infección, ya que su presencia es un condicionante de primer orden de la cronicidad del proceso.

La infección incorpora elementos orientadores a tener en cuenta cuando se analiza el aspecto general de una úlcera. Ellos tienen que ver con el tipo de superficie, con la calidad y volumen del exudado, con el estado de la piel que le rodea, con el olor o la presencia de dolor.

No se recomienda de rutina la toma de cultivo de secreciones sin signos claros de infección clínica, de tratarse ya de una lesión colonizada por múltiples microorganismos es necesario desinfectar previamente la superficie de la úlcera.

Evaluación diagnóstica del paciente con úlceras de origen venoso

Las úlceras pocas veces se asocian con problemas agudos, de no ser por trauma, por lo que habrá que enfocar el análisis inicial a probables patologías crónicas, las cuales agravan o perpetúan la lesión.

La enfermedad venosa puede llegar a afectar hasta 60% de la población de algunos países, mientras que la enfermedad arterial se presenta hasta en 20% de la población. Aun así la enfermedad arterial periférica es subestimada cuando se trata de un paciente con una úlcera venosa, se llega a considerar que ambas patologías pueden coexistir juntas en 10% de los casos.

Esto obliga al médico a realizar una evaluación que incluya descartar patología arterial asociada.

Puntos clave:

El diagnóstico es lo más importante del tratamiento.

Lo más importante es el estudio y la evaluación adecuada del paciente, si no se cuenta con un correcto diagnóstico no es recomendable procedimiento alguno.

• **Interrogatorio:** Historia clínica del paciente con úlcera venosa. En todos los casos debe ser exhaustivo, tratando de detectar factores que puedan influir en la aparición y el curso de la enfermedad.

Puntos clave:

Evaluar condiciones específicas como enfermedad arterial periférica, vasculitis sistémica, artritis reumatoide y diabetes mellitus, que son las que requieren un tratamiento específico.

• **Examen físico:** La presencia de heridas secretantes en miembros edematizados, olor fétido, producto de las infecciones, aumento de la temperatura local, piel que la rodea macerada por la humedad de los exudados que provienen del lecho ulceroso, el gran componente inflamatorio instalado en un miembro varicoso y con importantes alteraciones tróficas, orientan con precisión al diagnóstico clínico de úlcera venosa.

Puntos clave:

Incluir en el examen físico de la pierna, sumatoria de datos en búsqueda de signos de enfermedad venosa. Considerar siempre el estado general del paciente y sus enfermedades asociadas. Uno de los reflejos de la hipertensión es el edema.

Herramientas clínicas de evaluación

Puntos clave:

Se recomienda precaución en el uso de la compresión en pacientes que presenten un índice tobillo-brazo (ITB) de 0.5 a 0.9 y no debe ser usada en un índice < 0.5.

El índice tobillo-brazo determinará si es factible recurrir a la compresión para el cierre de las úlceras venosas.

• **Medición del índice tobillo brazo (ITB):** el ITB resulta de dividir la presión arterial sistólica de cada tobillo (escogiéndose el valor más alto de entre la arteria pedia y la tibial posterior) dividido entre el valor de la presión arterial sistólica más elevada de cualquiera de las arterias braquiales.

Puntos clave:

El ITB es un índice diagnóstico, no pronóstico, que refleja enfermedad arterial periférica. Existe controversia si el índice tobillo-brazo es un parámetro valioso o es una herramienta clínica que da una idea de que algo está mal y en pacientes que tienen factores de riesgo es una opción para dirigir nuestro protocolo de estudio hacia lo que buscamos.

Un paciente con un índice tobillo-brazo entre 0.8 y 0.5 se puede tratar con cierto margen de seguridad dependiendo de la patología (úlceras venosas). Los pacientes por debajo de 0.8 deben de entrar directamente a un protocolo de estudio para enfermedad arterial periférica. Por debajo de 0.5 no debe proceder a menos de realizar una buena valoración arterial también. Aunque no se han encontrado protocolos de estudio que señalen cifras o parámetros del todo reales.

Diagnóstico positivo y diferencial

El diagnóstico clínico de úlcera venosa tiene alta sensibilidad y especificidad cuando se integran todos los elementos, lo que no siempre sucede. Hay situaciones en las que se agregan signos no típicos (localización, coexistencia de patologías asociadas), lo que obliga al diagnóstico diferencial con otras etiologías.

La úlcera de origen arterial tiene rasgos locales y sistémicos que son habituales, como su localización.

Ellos se refieren a su localización (otras caras de la pierna o el tobillo, dorso de pie, dedos), al estado de la piel perilesional (ausencia de estigmas de enfermedad venosa crónica), a la calidad de los pulsos periféricos (disminución de amplitud, ausencia), a la temperatura y color de los tegumentos, a la caída del índice de presión tobillo/brazo, a las características del dolor (frecuentemente nocturno, resistente a los analgésicos y con alivio en posición declive de la extremidad), al contexto clínico acompañante (presencia de factores de riesgo de enfermedad arterial, antecedentes de claudicación intermitente) y al aspecto local de la lesión ulcerosa en sí misma (bordes, superficie, necrosis añadida, infección, exposición de tendones o de superficies óseas).

Existen casos en que los síntomas y signos de patología arterial y venosa se imbrican, generando un

cuadro clínico ambiguo. La denominación de úlcera mixta identifica a las lesiones que participan de estas características.

Las úlceras por presión o las neurotróficas se asientan generalmente a la altura de prominencias o relieves óseos. Sus contextos clínicos generales son variados, pero habitualmente orientan hacia la correcta etiología y sólo por excepción plantean problemas de diagnóstico diferencial con las úlceras venosas.

Lo mismo puede decirse sobre las úlceras microangiopáticas del diabético (habituales en pie y dedos), las debidas a arteriosclerosis de piel (úlceras hipertensivas o de Martorell, cuyos criterios diagnósticos incluyen precisamente la ausencia de estigmas de enfermedad venosa y tienen localización preferencial en cara externa de tobillo o en región aquiliana) o las que aparecen en el curso de otras enfermedades (vasculitis de procesos autoinmunes) o de etiologías de muy rara incidencia (infecciones específicas como tuberculosis o síndrome de inmunodeficiencia adquirida, síndrome de Klinefelter, síndrome de deficiencia leucocitaria, pioderma gangrenoso, leishmaniasis y otras enfermedades tropicales, síndrome de deficiencia TAP (*transporter antigen presentation*)).

Las lesiones traumáticas en general se dan en un escenario diferente; el antecedente del trauma y la ausencia de estigmas de enfermedad venosa orientan al diagnóstico, pero a veces la infección complica el estado local y puede generar confusión y dudas.

Puntos clave:

Comprobar la presencia de pulsos distales descarta inicialmente la patología arterial.

Se tiene que hacer un buen estudio dinámico para medir la presión del paciente, es lo mejor para evaluar la patología de las diferentes regiones anatómicas, la posición puede ser variable de acuerdo con el área anatómica a evaluar, dando instrucción al radiólogo de forma y posición.

La úlcera de origen venoso es una enfermedad multifactorial, puede ser que no cierre por factores que no tengan que ver con la fisiología venosa.

Ruta diagnóstica del paciente con úlceras de origen venoso

El paciente deberá someterse a un interrogatorio completo evaluando situaciones de comorbilidad, principalmente patología hepática, cardiológica, renal y estado nutricional, lo cual dará información respecto a la presencia o no de edema y su origen asociado a la presencia de la úlcera venosa.

- Palpación de los pulsos periféricos de forma
- Realización del índice tobillo-brazo.
- Evaluar las características clínicas dermatológicas asociadas a la úlcera.
- Evaluar y determinar la posibilidad de que se trate de una úlcera asociada a un problema de insuficiencia venosa severa con reflujo, o bien, a un problema de secuela posttrombótica, ambas ubicando al paciente como clase C6 de la clasificación CEAP.
- Realización de ultrasonido Doppler lineal. Cobra relevancia al momento de evaluar la herida donde se debe incluir un área de por lo menos 2 cm alrededor de la úlcera que involucra sistemas venosos superficiales, várices y venas perforantes. Las venas superficiales están involucradas en 88% de los casos de úlceras venosas, el reflujo de las venas superficiales y perforantes está presente en 40 a 50% de los casos y tratar estas venas se asocia con un proceso de cicatrización de la úlcera en 90% de los casos.

Puntos clave:

Todo paciente deberá ser sometido a exploración vascular integral.

Evaluación de la úlcera de origen venoso

Debe realizarse una evaluación de la úlcera venosa que considere:

- Duración.
- Presencia o no de dolor.
- Tamaño.
- Cantidad y características del exudado.
- Características del tejido inicial al evaluarlo.
- Asociación anatómica a otras lesiones.
- Documentación inicial fotográfica o con cualquier otro instrumento objetivo de medición.
- Cultivo y antibiograma.
- Preparación del lecho de la herida.
- Inicio de compresión.
- Evaluar cirugía y posteriormente compresión.
- Evaluar compresión y cirugía si hay indicación.

Es importante establecer un orden en la evaluación ecográfica, ya que muchas veces de ahí depende el abordaje terapéutico. Venas profundas, venas superficiales, venas perforantes y lecho de la úlcera.

Estudios y exámenes complementarios Laboratorio

- Ecografía Doppler.

Puntos clave:

El primer estudio que se debe solicitar es la ecografía Doppler arterial y venosa dinámica antes de comenzar cualquier tratamiento.

- Estudios contrastados.

Puntos clave:

Si la ecografía Doppler no es clara o arroja dudas se deberá recurrir a estudios contrastados.

- Estudios especiales:

La flebotomografía o la resonancia magnética se reservan para casos donde se sospeche de patologías asociadas que deberán evaluarse y/o corregirse antes o durante el procedimiento del cuidado avanzado de la herida.

Puntos clave:

Los nuevos métodos de diagnóstico preciso como la TAC y la angioTAC pueden ser complementarios a los métodos diagnósticos tradicionales para determinados casos.

Anatomía patológica

Si una úlcera que se considera venosa, sometida a un tratamiento correctamente planificado y ejecutado, no mejora transcurridos tres a seis meses debe ser sometida a biopsia de sus bordes y de su lecho para descartar malignidad.

• **Fisiología de la cicatrización.** La cicatrización tiene por finalidad la reparación de una herida y culmina con la regeneración del tejido afectado o con su reemplazo por tejido modificado (cicatriz).³⁷ Este proceso evoluciona en etapas, involucra múltiples elementos histicos, componentes habituales o incidentales de la estructura de la piel (células epiteliales y endoteliales, fibroblastos, macrófagos, plaquetas, matriz extracelular, citoquinas y otros mediadores químicos de la inflamación y de la regeneración). En las heridas crónicas, los diferentes pasos de regeneración tisular (inflamación, proliferación y migración celular, angiogénesis, epitelización, síntesis de matriz extracelular, remodelación textural) están profundamente alterados.

Contribuye a estas desviaciones de su curso la interacción de múltiples factores que ejercen acción perjudicial (humedad local, hipoxia, infección, exudados, necrosis, trauma, inadecuado aporte de oxígeno o nutricional).

La compresión reporta un porcentaje de cicatrización de las úlceras asociadas a enfermedad venosa de

23 a 70%.

La presencia de enfermedad arterial y la presencia de trombosis venosa profunda se consideran los únicos factores estadísticamente significativos que pueden influir en que una úlcera de origen venoso cicatrice o no; existen pacientes donde coexisten ambas patologías y que la gravedad de las mismas puede determinar la necesidad de una amputación primaria como medida inicial de tratamiento.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la úlcera venosa se deberá establecer con las siguientes entidades nosológicas:

- Trauma.
- Carcinomas (basocelular, espinocelular, Kaposi).
- Isquemia.
- Vasculitis.
- Úlcera hipertensiva de Martorell.
- Neuropatía y/o angiopatía diabética.
- Infecciones específicas (TBC, VIH).
- Parasitosis (Leishmaniasis).
- Enfermedades tropicales.

Criterios de derivación:

- Enfermedad venosa complicada.
- Insuficiencia arterial crónica asociada.
- Infección recurrente de difícil control.
- Mal estado nutricional.
- Patología linfática.
- Insuficiencia cardíaca.
- Insuficiencia renal.
- Enfermedades autoinmunes.

Puntos clave:

Derivar al paciente con una úlcera venosa complicada al angiólogo, cirujano vascular o al flebólogo, en el caso de Sudamérica.

TRATAMIENTO MÉDICO

Tratamiento local

El tratamiento local representa un paso fundamental en el proceso terapéutico de cicatrización de una úlcera. Sin olvidar que el control de la hipertensión venosa es la base del tratamiento de la úlcera.

Tiene como objeto remover los factores y barreras

que retardan e impiden la cicatrización normal. Se trata de un concepto que debe adaptarse a las necesidades de la herida y al proceso de cicatrización.

Vincent Falanga fue el primero en describir el concepto de preparación del lecho de la herida y cómo utilizar el esquema *tissue, inflammation/infection, moisture, edge* (TIME).

La preparación del lecho consiste en una serie de procedimientos destinados a reparar el microambiente alterado en la úlcera crónica, optimizando la formación de tejido de granulación sano (angiogénesis). La *European Wound Management Association* (EWMA)⁴¹ propone que el acrónimo TIME se utilice como un esquema dinámico que conste de cuatro componentes clave:

- Control de tejido no viable.
- Control de la inflamación y la infección.
- Control del exudado.
- Estimulación de los bordes epiteliales.

Control del tejido no viable

La presencia de tejido desvitalizado y/o necrosado constituye un obstáculo para que el proceso de cicatrización se desarrolle de una manera adecuada. Favorece el crecimiento bacteriano al ser un medio de cultivo ideal para dicha flora, por lo que aumenta el riesgo de infección. Es imperativo entonces el desbridamiento. A la hora de elegir los métodos para lograrlo es importante valorar diferentes elementos: características del tejido y de la piel perilesional, presencia de carga bacteriana (conceptos de contaminación, colonización crítica e infección), profundidad, localización y porcentaje de tejido necrótico o desvitalizado, cantidad de exudado, dolor, alteraciones de la coagulación, además de la rapidez en la eliminación del tejido, la selectividad del método de desbridamiento y el costo del procedimiento.

Los tipos de desbridamiento existentes son: quirúrgico, enzimático, autolítico, osmótico, larval y mecánico.

Puntos clave:

La desbridación quirúrgica inicial en manos expertas no debe ser reemplazada por otras tecnologías.

El control de la hipertensión venosa y la curación correcta y diaria de la herida logra la cicatrización en la mayoría de los casos.

Las nuevas tecnologías de desbridación pueden acortar el proceso de cicatrización.

Control de la inflamación y la infección

Las úlceras de piel son un medio ideal para el crecimiento bacteriano y pueden cultivarse una gran variedad de microorganismos.

Los hallazgos de ciertos estudios sugieren que de 80 a 100% de las úlceras pueden estar colonizadas por bacterias. Los cocos grampositivos aeróbicos (*Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* beta hemolítico) son los microorganismos predominantes que colonizan o que causan infección aguda de la piel. Las heridas crónicas están colonizadas por una flora más compleja, incluyendo enterococos, enterobacterias, anaerobios obligatorios, *Pseudomonas aeruginosa* y a veces por bacilos gramnegativos no fermentadores.

El retraso en la curación de las heridas crónicas puede estar influenciado por la densidad bacteriana, la diversidad de microorganismos presentes y las interacciones entre ellos.⁵⁰⁻⁵³

El diagnóstico de infección de la úlcera se asume únicamente basado en signos clínicos como: eritema perifulcero, edema, aumento de temperatura con respecto al resto de la extremidad, celulitis, incremento de exudado y cambios en su aspecto (purulento y maloliente) y reaparición de dolor en úlceras antes asintomáticas.

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) asociado al foco infeccioso documentado indica sepsis.^{47,50,51,55,56} Otros signos menos específicos, como el retraso de la cicatrización, el aumento de dolor o de exudado, deben valorarse como orientadores de la presencia de una colonización crítica y de tratar la lesión como si estuviera infectada. Los datos del laboratorio de microbiología confirman los gérmenes presentes en la lesión y orientan la terapéutica antimicrobiana.

El inicio del tratamiento con antibióticos deberá normarse en cada región geográfica con base en las características de la flora microbiana, disponibilidad y recursos.

Criterios a tener en cuenta en la selección de un antiséptico:⁵¹

- Amplio espectro de actividad.
- Baja generación de resistencia.
- No ser tóxico para los leucocitos en la fase inflamatoria temprana del proceso de cicatrización ni para fibroblastos y queratinocitos en fases más tardías.
- Tener rápido inicio de actividad.
- No ser irritante ni sensibilizante.

- No teñir los tejidos.
- Ser efectivo, incluso ante la presencia de pus, exudado o tejido esfacelado.

Puntos clave:

Se sugiere tratamiento farmacológico sistémico por contaminación micótica en pacientes que viven en clima cálido y húmedo si es necesario.

El antibiograma constituye la pauta para la selección del antibiótico en la infección de la úlcera en la extremidad inferior. No obstante, en situaciones clínicas de infección evidente y grave de la úlcera es correcto proceder a la prescripción empírica de antibióticos, de acuerdo con el grado de infección.^{64,65}

Control del exudado

El exudado deriva del líquido que se fuga de los vasos sanguíneos y se parece mucho al plasma sanguíneo.

En las heridas en proceso de cicatrización (agudas) el exudado parece que favorece la cicatrización de varias maneras, incluida la estimulación de la proliferación celular. Las MMP que degradan la matriz extracelular que ofrece soporte a las células están presentes, principalmente en forma inactiva.

Puntos clave:

El medio ambiente de la herida debe ser equilibrado, con lo cual el manejo del exudado deberá ser eficiente, ni completamente húmedo ni completamente seco.

Tipos de apósitos

Los apósitos disponibles en la actualidad pueden clasificarse en convencionales o especiales, dependiendo de su estructura y modo de acción.

La gran mayoría de los apósitos especiales se describen como oclusivos o semioclusivos si evitan o reducen la pérdida de vapor de agua desde la superficie de la herida. Experimentalmente, dichos apósitos proporcionan mejores condiciones para la granulación y epitelización que la exposición al aire.

Dependiendo de su estructura y composición, los apósitos pueden emplearse para absorber exudado, combatir el olor o la infección, aliviar el dolor, favorecer el desbridamiento por autólisis o proporcionar y mantener un ambiente húmedo en las heridas, de forma que se favorezca la producción de tejido de granulación y el proceso de epitelización.^{46,67,69,70}

• Apósitos convencionales:

a) *De gasa*: permite retirar el tejido necrótico en los cambios del apósito, los tejidos de granulación y de epitelización se dañan e incluso se desprenden al retirar el apósito si no se utiliza un emoliente junto con ellos.

b) *Gasa humedecida con solución salina*: no daña los tejidos de granulación ni epitelización al retirarlo, siempre y cuando no se deje secar in situ.

c) *Gasa de vaselina sólida estéril*, parafina o povidona yodada.

Habitualmente usados como apósitos secundarios.

• Apósitos especiales:

a) *Hidrocoloides*.

- Ventajas: poseer acción fibrinolítica, mejorar la angiogénesis por estimulación de los macrófagos y actuar como barrera bacteriana y física. No se debe usar en heridas infectadas.

- Indicaciones: heridas con exudado escaso a moderado, de espesor parcial a total, úlceras por presión estadio 1 a 4.

b) *Alginatos*.

- Ventajas: muy absorbentes, permeables al oxígeno, bacteriostáticos, hemostáticos, estimulan la regeneración tisular, no adherentes, capacidad desbridante y menos cambios de vendaje.

- Indicaciones: úlceras muy exudativas, de espesor parcial o total.

c) *Hidrogeles*.

- Ventajas: semitransparente, calmante, no adherente, semipermeable al gas y vapor de agua, absorbente, refrescante y desbridante.

- Indicaciones: tratamiento de úlceras secas o con poco exudado y los injertos de piel de espesor parcial, sitios donantes y heridas crónicas.

d) *Películas de poliuretano permeables al vapor de agua*.

- Ventajas: transparente, barrera bacteriana, adherente.

- Indicaciones: sitios donantes, quemaduras, heridas de espesor parcial con mínimo exudado.

e) *Hidropolímeros de poliuretano*.

- Ventajas: moderadamente absorbente, se adapta al contorno de la región, reducen el dolor, estimulan la reepitelización, permeables al oxígeno.

- Indicaciones: de uso en úlceras en fase de granulación con un nivel de exudado ligero o moderado.

f) *Hidrocelulares semipermeables*.

- Ventajas: impermeables a gérmenes y fluidos y permeables a gases. Absorben el exudado por acción de partículas hidroabsorbentes.

- Indicaciones: lesiones cavitadas, con estructura en forma de panal de abeja.

g) *Carbón activado*. Absorbentes de olor. Gran capacidad de absorción. De baja adherencia.

h) *Colágeno y colágeno heterólogo liofilizado*. Están indicados para ofrecer una matriz para la migración celular.

i) *Silicona*. Muy adaptable impregnada, parece favorecer la granulación. No se adhiere a la herida aunque sí a la zona sana.

j) *Dextranómero*. Al entrar en contacto con el exudado son capaces de absorberlo. Por capilaridad captan el detritus celular y bacteriano. Tienen capacidad desbridante y eliminan el tejido necrótico sin dañar el tejido vivo. No son adherentes.

• **Apósitos antimicrobianos**. Se utilizan como primer paso para desbridar el lecho de la herida y disminuir la colonización o infección bacteriana

• **Apósitos con liberación lenta de yodo cadexómero**. Absorbe la humedad y libera el yodo con lentitud, en bajas concentraciones, que posee actividad antibacteriana pero no es citotóxico. Parece útil en las úlceras venosas contaminadas. Contraindicado en pacientes alérgicos al yodo y con enfermedades tiroideas.

• **Apósitos con plata microcristalina o ionizados de liberación lenta**. Absorbe los malos olores, es bactericida.

Características que debe reunir un apósito ideal⁷¹

• Capacidad para absorber y contener o retener el exudado sin que se produzca la fuga del mismo ni se deseeque el lecho de la herida.

• Capacidad para proteger la herida de agresiones externas físicas y químicas.

• Capacidad para servir de barrera frente a los microorganismos.

• Capacidad de aislamiento térmico.

• Biocompatibilidad y ausencia de actividad alérgica.

• Permeabilidad al vapor de agua.

- Efecto favorable sobre la formación del tejido cicatrizal.
- Facilidad de aplicación y retirada, sin provocar daño tisular ni dejar restos del material en el lecho de la herida.
- Acción analgésica.
- Flexibilidad para poder usarse en diferentes localizaciones.
- Seguridad de no contaminar la herida.
- Efecto cosmético y confortable.
- Prolongada permanencia sobre la herida para reducir la frecuencia de cambios y manipulación de las heridas.

En la elección de un apósito para el tratamiento de una herida, además de las características del producto, se consideran variables como las siguientes:⁷¹

- Localización de la lesión.
- Gravedad de la lesión. Grado o estadio.
- Cantidad de exudado.
- Presencia de cavidades o tunelizaciones.
- Presencia de signos de infección.
- Estado de la piel circundante.
- Estado general del paciente.
- Nivel asistencial y disponibilidad de recursos.
- Relación costo-beneficio.
- Facilidad de aplicación.

La evidencia actual no sugiere que los hidrocoloides sean más efectivos que un apósito simple no adherente, usados debajo del vendaje compresivo; la decisión de elegir algún tipo de apósito debería basarse en los costos y en las preferencias del médico tratante y del paciente.

Puntos clave:

No podemos recomendar el uso de apósitos por la falta de experiencia de quien lo pueda aplicar, sólo se hará mención. Los apósitos pueden ser contraproducentes por la falta de experiencia de su uso. En manos expertas pueden ser muy útiles.

Terapias avanzadas

Aunque se puede lograr una preparación óptima del lecho de la herida utilizando métodos estándar, algunas heridas no se curan o el proceso de cicatrización es lento.

• **Ingeniería de tejidos.** Durante muchos años, para estimular la cicatrización se han utilizado injertos de

piel autóloga sobre lechos de herida preparados.⁷⁴ **1A**

El injerto de piel cultivado alogénico realizado por bioingeniería, aprobado por la FDA para la utilización en úlceras venosas y del pie diabético de más de 3-4 semanas de evolución que no curan con terapias convencionales. **1A**

Factores de crecimiento

Las redes de factores de crecimiento que regulan la cicatrización pueden degradarse y aparecer desorganizadas en las heridas crónicas.¹²⁸ Esto llevó a la idea de que suministrar factores de crecimiento exógenos al microentorno de la herida puede estimular la cicatrización.

El factor de crecimiento derivado de plaquetas (becaplermin 0.01%) es el primer factor de crecimiento autorizado para aplicaciones tópicas y únicamente en úlceras diabéticas neuropáticas, por demostrar en ensayos clínicos controlados una aceleración de la curación en 15%.^{81,82,88}

Informes de casos y estudios piloto han demostrado que el factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos estimula la curación de las úlceras.^{85-87,89}

• **Apósitos/tratamientos bioactivos.** Productos que interactúan con la herida, estimulando la cicatrización. Apósitos moduladores de proteasas restauran el microambiente de la herida uniéndose e inactivando a las proteasas, mientras que protegen la actividad biológica de los factores de crecimiento. La inactivación de las proteasas también puede reducir la generación de especies reactivas de oxígeno. **1A**

• **Ácido hialurónico.** Tiene funciones tanto fisiomecánicas como biológicas. Se encuentra aumentado en el tejido de granulación.⁹¹ En un estudio comparativo fue mejor para reducir la superficie de la úlcera venosa con respecto a la terapia compresiva con gasa no adherente sola al cabo de ocho semanas.⁹⁵

• **Inhibidores de proteasas.** Inhibe las enzimas que provocan la degradación de la matriz extracelular sin afectar a las proteasas necesarias para la migración normal de los queratinocitos.⁹⁶ **1A**

• **Terapia con células madre (stem cells).** Se requiere para reacondicionar las heridas crónicas y acelerar su curación. Las células madre pluripotenciales son capaces de diferenciarse a fibroblastos, células endoteliales o queratinocitos, que son fundamentales para el proceso de curación.⁸³

Otros tratamientos coadyuvantes

- **Oxígeno hiperbárico.** El oxígeno hiperbárico permite alcanzar presiones parciales de oxígeno > 1,000 mmHg, causando un aumento de los factores de crecimiento, disminución de las citoquinas inflamatorias, incremento de la activación fibroblástica, angiogénesis, aumento del efecto antibacteriano y aumento de la acción de los antibióticos.⁹⁸

- **Electroterapia.** El uso de corriente eléctrica puede influir en la cicatrización de la herida por la atracción de las células de reparación o galvanotaxis, cambiando la permeabilidad de membrana celular y el transporte, estimulando la síntesis del ADN, aumentando la secreción celular, la producción de trifosfato de adenosina y reorganizando la matriz de colágeno.¹⁰¹

- **Terapia láser.** Parece que estimula la síntesis proteica y la proliferación de fibroblastos y macrófagos.

- **Ultrasonido.** El ultrasonido es capaz de alterar las actividades celulares y las vías de transducción de señal de los tejidos. Algunos de los efectos celulares inducidos por el ultrasonido son: adhesión leucocitaria, producción de factor de crecimiento, producción de colágeno, aumento de la angiogénesis, aumento de la respuesta de los macrófagos, aumento de la fibrinólisis y el aumento de óxido nítrico.¹¹¹

- **Luz ultravioleta.** Puede incrementar el recambio celular, estimular la granulación y destruir bacterias. Su poder mutagénico puede originar cáncer de piel. También se ha observado luego de dos semanas de tratamiento un reflejo vasoconstrictor con una marcada reducción de la oxigenación de la piel.¹⁰⁷

- **Presión negativa.** Los distintos sistemas de presión negativa difieren en el tipo de apósito empleado y en la cantidad de succión entregada. **1A**

El efecto de succión y tensión mecánica se transmiten a nivel celular y del citoesqueleto, causando la deformación de la matriz extracelular y de las células, postula que promueve la proliferación celular.¹¹¹

La presión negativa remueve el exceso de fluido intersticial, mejora el flujo sanguíneo, reduce la colonización bacteriana, secuestra el exceso de MMP y de exudado y aumenta la perfusión sanguínea local funcional.^{108,109}

Tratamiento quirúrgico e injertos

- **Injertos de piel.** Se recomienda en úlceras grandes y que no curan,¹¹² una vez colocado, mejora rápidamente el dolor.¹¹³

- **Injerto de piel de espesor parcial.** Ha sido usado satisfactoriamente para el tratamiento de las úlceras crónicas con un porcentaje de curación mayor a 75%.¹¹⁴

- **Pinch Grafting.** Microinjertos múltiples de piel autóloga sobre el lecho ulceroso con el fin de generar islas de epitelio a partir de donde avanzarán células epiteliales. Útil para las heridas pequeñas, deja varios milímetros entre cada injerto, lo que permite que drene el exudado sin levantar el injerto.¹¹⁶

- **Injerto tipo malla.** Útil para grandes úlceras y muy exudativas, porque el exudado puede escapar por los intersticios del injerto. **1A**

- **Aloinjerto y autoinjerto epidérmico cultivado.** Han sido utilizados para tratar las úlceras y reducir el dolor.^{117,118} Lleva varias semanas para preparar el injerto y es dificultosa su manipulación.

- **Membrana colágena humana (homóloga).** Sirve de apoyo para el rolado de los queratinocitos desde el borde de la úlcera, hace las veces de una membrana basal que permite el desplazamiento y fijación del nuevo epitelio en forma centrípeta.

Estimulación de los bordes epiteliales

La presencia de islotes de epitelio de folículos pilosos remanentes y la aparición de nuevo epitelio en los márgenes de la herida son indicadores útiles para determinar que existe cicatrización.

Los parámetros de curación son: la migración de los bordes epiteliales que es independiente de la geometría de la herida y, por lo tanto, es el más confiable para predecir la curación.

El área de una herida se calcula multiplicando el mayor largo por el mayor ancho en milímetros, ya que se aproxima estrechamente con las técnicas planimétricas.¹²⁴⁻¹²⁶

Puntos clave:

Las terapias de cuidado avanzado de heridas deben ser indicadas y supervisadas por el especialista.

Control de la hipertensión venosa.

- Compresión externa.
- Tratamiento farmacológico (venotónico, coadyuvante al tratamiento médico).
- Medidas de higiene venosa.

COMPRESIÓN

El tratamiento compresivo en el manejo de la úlcera venosa

La terapia de compresión ha demostrado mejorar los índices de cicatrización de las úlceras en 30 a 75% a las 12 semanas de tratamiento.

Una compresión efectiva disminuye el dolor, aumenta la movilidad y mejora la calidad de vida del enfermo.

A pesar de los avances, hay variaciones en cada país en el uso de la terapia de compresión.

La compresión empleada de una forma incorrecta puede retrasar la cicatrización y ocasionar dolor o incluso la pérdida de la extremidad.

Las estructuras más superficiales son más comprimidas que los vasos profundos, debido a que la fuerza de compresión se reparte en los tejidos blandos.

La compresión de las venas con válvulas incompetentes aumenta el flujo venoso hacia el corazón y, por lo tanto, una disminución del reflujo venoso.

Los adecuados niveles de compresión reducen el diámetro, con el efecto de la disminución del volumen sanguíneo local por la redistribución de la sangre hacia las partes centrales del cuerpo, con aumento en la precarga del corazón que afecta el gasto cardiaco en aproximadamente 5%. La colocación de compresión en las extremidades inferiores debe evitarse en pacientes que tienen una función cardiaca límite.

Una presión arterial sistólica en el tobillo por debajo de 50 a 80 mmHg usualmente se considera contraindicación para la terapia de alta compresión, así como un índice tobillo-brazo < 0.8. La compresión neumática intermitente que proporciona picos de elevación de presión por cortos periodos y largos intervalos sin presión ayudan al retorno venoso, reducen el edema y pueden favorecer el aumento del flujo arterial por una hiperemia reactiva.

La baja compresión y caminar o realizar algún ejercicio pueden mejorar el transporte linfático subfascial por disminución de la filtración.

Los cambios morfológicos de los linfáticos en la piel con lipodermatoesclerosis sufren fragmentación que puede mejorar después de compresión a largo plazo.

La disminución del edema con la terapia de compresión puede ser explicada por la reducción del líquido linfático en los tejidos.

La hipertensión venosa ambulatoria en pacientes con insuficiencia venosa crónica es la causa de las alteraciones funcionales en el endotelio. Estas alteraciones son complejas.

La compresión acelera el flujo sanguíneo en la microcirculación, impide que los leucocitos se adhieran al endotelio y previene futura adhesión de los mismos.

El efecto de los mediadores involucrados en la respuesta inflamatoria local puede explicar la disminución inmediata del dolor que ocurre con una adecuada compresión y la subsiguiente cicatrización de la úlcera. Se ha demostrado que la compresión disminuye los elevados niveles de factor de necrosis tumoral (TNF)

en pacientes con úlceras venosas, y que esta disminución de niveles séricos de citocina son paralelos a la cicatrización de la herida, por lo que la aplicación de la compresión extrínseca inicia una variedad de complejos efectos fisiológicos y bioquímicos involucrando los sistemas arterial, venoso y linfático.

Puntos clave:

Si se corrige la hipertensión venosa, cicatrizará en menor tiempo.

En el momento en que se ha corregido la mayor parte de la hipertensión venosa se tiene mejoría en la sintomatología.

La elasto-compresión adecuada produce cambios fisiológicos a nivel capilar que llevan a disminuir el edema venoso y linfático.

Valoración integral

La insuficiencia venosa crónica puede deberse a incompetencia valvular (no trombótica/posttrombótica) o trombosis/obstrucción venosa y posterior fibrosis luminal. Antes de aplicar cualquier sistema de compresión se debe de realizar una evaluación vascular cuidadosa del paciente, de la extremidad afectada y de la úlcera.

El sistema de clasificación CEAP es un método útil para establecer el grado de enfermedad [clínica, etiológica (congénita, primaria, secundaria), anatómica (superficial, profunda, perforante) y fisiopatológica (reflujo, obstrucción, o ambos) (del inglés *pathophysiology*)]. Es esencial evaluar la circulación arterial, para así saber si el paciente es candidato a un tratamiento de compresión. Se debe realizar un interrogatorio cuidadoso de los antecedentes y de la sintomatología de enfermedad arterial periférica. Es obligatorio realizar un índice tobillo-brazo y en caso necesario una ecografía Doppler, que es obligatoria en pacientes con diabetes mellitus. La elastocompresión en pacientes con insuficiencia arterial puede causar daño irreversible de la extremidad que lleva a pérdida de la misma.

Además de la enfermedad arterial periférica, las comorbilidades como la insuficiencia cardiaca o la diabetes mellitus pueden retrasar directa o indirectamente la cicatrización de la herida o afectar el grado de compresión que se puede aplicar con seguridad.

Se han identificado factores de riesgo específicos del retraso de cicatrización como: enfermedad arteriovenosa mixta, reflujo poplíteo, recidiva de las úlceras, disminución de la movilidad, úlceras con superficie > 5 cm², infección, úlceras de más de seis meses de duración, antecedente de cirugía venosa, artroplastia de cadera o rodilla.

Es importante también analizar los factores psicosociales que pueden retrasar la cicatrización. Deben de identificarse los factores de riesgo de retraso de la cicatrización y canalizarlo al especialista indicado. El tratamiento oportuno debe ir encaminado a controlar la hipertensión venosa, disminución del edema y curación de la úlcera aunada a una elastocompresión adecuada.

La fase de mantenimiento va a prevenir el edema y la reaparición de la úlcera. Una vez establecido el adecuado tratamiento, hay que evaluar el progreso del paciente y adaptar la compresión si es necesario hacer cambios. La piel y la úlcera deben evaluarse para identificar datos de maceración e infección y preguntar al paciente con respecto a lo confortable del vendaje para modificar las áreas donde haya tenido molestias.

Sistemas de compresión.

Elección, aplicación y complicaciones El grado de compresión producido por cualquier sistema por un periodo es determinado por la interacción entre cuatro factores principales, la estructura física y las propiedades elásticas del vendaje, el tamaño y forma del miembro al cual será aplicado, la técnica y habilidad de la persona que coloca el vendaje y la naturaleza de cualquier actividad que realiza el paciente.

Para el manejo de las úlceras de origen venoso se recomiendan presiones por arriba de 40 mmHg. La presión por arriba de 60 mmHg se utiliza para el manejo de linfedema. En pacientes con insuficiencia arterial, neuropatía o insuficiencia cardiaca se recomienda una compresión ligera o moderada debido a que mayor presión se convierte en poco segura o dolorosa.

La capacidad del paciente de tolerar la compresión puede influir en el adecuado funcionamiento de un vendaje.

Se han descrito técnicas de colocación en espiral en el Reino Unido, Estados Unidos y Canadá; sin embargo, las técnicas más complejas provienen de Europa. Mientras que estandarizar las técnicas puede ser benéfico, los requerimientos individuales de cada paciente deben ser considerados para que el vendaje sea efectivo y bien tolerado.

Es esencial que el paciente entienda que la terapia de compresión es importante en su tratamiento. Los estudios demuestran que los pacientes frecuentemente no entienden el origen de su úlcera y cómo es que esto retrasa la cicatrización. En el grado en que conozcan su patología seguirán la terapia de compresión.

Mejorar los síntomas durante una terapia de compresión es de suma importancia debido a que esto me-

jorará el apego al tratamiento.

Durante las primeras dos semanas el dolor puede aumentar; sin embargo, disminuye progresivamente conforme la herida cicatriza, por lo que la ingesta regular de algún analgésico, la elevación de las extremidades y la realización de ejercicio puede favorecer a que el paciente persevere con el tratamiento.

Antes de la colocación de cualquier sistema de vendaje es importante realizar un cuidadoso examen de la piel para identificar cualquier dato de eczema o pérdida de integridad de la piel.

También debe de vigilarse la piel para identificar cualquier daño por presión.

Un vendaje mal colocado o inadecuado puede ir deslizándose, causando bandas de edema por arriba del nivel del mismo, creando un efecto de torniquete.

Hay que hacer hincapié en el uso de un zapato que le de un adecuado soporte al pie y tobillo, que sea lo suficientemente ancho para que el pie entre de manera adecuada con todo y vendaje.

La mayoría de los pacientes con una úlcera venosa sólo requieren vendaje hasta la rodilla; sin embargo, los pacientes en quienes también se encuentre linfedema que se extienda hacia el muslo debe de colocarse un vendaje hasta éste.

Una vez que la herida cicatrice es un reto que se mantenga cerrada.

La introducción de un sistema de compresión eficaz al inicio puede causar dolor, ansiedad y molestias, con la subsiguiente suspensión del tratamiento. Es necesario explicar al paciente que puede haber molestias las primeras semanas, recomendar la elevación de las extremidades y el ejercicio para disminuir el edema doloroso.

La compresión, los preparados tópicos o la inflamación crónica por la insuficiencia venosa crónica suelen asociarse a problemas de la piel, como maceración por exudado abundante, sequedad, prurito, eccema alérgico o irritante y dermatosis pustulosa erosiva, por lo que se debe hacer un adecuado control del exudado, usar vendajes primarios apropiados, aplicar de manera frecuente un emoliente en la piel, en caso de eccema valorar el uso de esteroides tópicos con la reducción progresiva y lenta de la dosis para evitar eccema de rebote.

Tres tipos de compresión

- Concéntrica.
- Contentiva.
- Excéntrica.

Según la presión aplicada, un vendaje de compresión puede influir en el volumen interno de venas, arterias y vasos linfáticos.

Las técnicas de aplicación de las vendas son varias:

- Espiras regulares.
- Espina de pescado o imbricado en ocho.
- Desenvolvimiento espontáneo.
- Multicapas.

Pueden ser usadas en modo diferenciado según los casos, pero deben ser mantenidas algunas reglas fijas e invariables:

- El vendaje debe siempre recubrir la raíz de los dedos y el talón.
- La articulación del pie sobre la pierna debe permanecer a 90° durante el vendaje.
- Debe ser efectuado de la parte interna a la externa de la pierna.
- Mantener constante la tensión de la venda, sobreponiendo con regularidad las espiras una sobre la otra a manera de dar uniformidad en la presión, porque a cada sobreposición de las espiras la compresión, por la ley de Laplace, aumenta de forma proporcional.

Algunos estudios evidencian la eficacia terapéutica de los vendajes mantenidos desde pocas horas hasta las seis semanas, así es demostrada una caída significativa de la presión ejercida por la venda después de seis a ocho horas de su aplicación.

La dificultad para realizar estudios prospectivos con ensayos controlados aleatorios sobre compresión radica en la gran variabilidad de factores, la diversa composición de fibras, su rigidez, extensibilidad y dirección (longitudinal o transversal) en medias o vendas, con el agravante para estas últimas en que se agregan diferentes técnicas y tipos de vendajes (unicapa, bicapa, multicapa, otros)¹³⁹ y la capacidad del operador para realizar dicho vendaje.

Puntos clave:

La compresión aumenta las tasas de cicatrización de las úlceras comparadas con la falta de compresión.

El vendaje de baja elasticidad genera una baja presión de reposo, lo que permite su uso en el decúbito nocturno.

Es aconsejable un vendaje contentivo (inelástico) en la pierna en pacientes con índice tobillo-brazo < 0.8 con úlceras mixtas con DBT o microangiopatías, y macroangiopatías; además, en estos pacientes la compresión debería ser seguida bajo estricto control del especialista y con un monitoreo cercano.

Los sistemas con varias capas son más efectivos que los sistemas de capa única.

La alta compresión parece más efectiva que la compresión baja, pero no existen diferencias claras en la

efectividad de los diferentes tipos de compresión alta.

La compresión hasta la rodilla parece suficiente en EVC.

La compresión por largos periodos favorece la reabsorción del contenido proteico, evitando la rápida reaparición del edema.

Concordancia y conformidad por parte del paciente son directamente proporcionales a la curación de la úlcera.

La falta de encuestas y la gran variabilidad de tratamientos obligan a seguir elaborando consensos.

Se debe ofrecer a los pacientes la máxima compresión posible con la que estuvieran de acuerdo.

Al inicio de la compresión se debe controlar a los pacientes en las primeras 24 a 48 h por posibles complicaciones en la piel.

La compresión debe ser realizada por personal idóneo, preparado y bajo las recomendaciones e instrucciones del fabricante.

Se recomienda que el paciente no se ponga las vendas si no sabe cómo vendarse.

Debe haber una enseñanza para vendarse. La compresión por sí sola no va a corregir en su totalidad la hipertensión venosa si no hay un buen bombeo muscular, no basta la compresión.

Entre más presión más abandono de la compresión por parte del paciente.

Si primero mejoramos la hipertensión venosa se requerirá menor compresión.

La media elástica funciona mejor que la venda. La mejor media o venda es la que puede usar el paciente, es suficiente la compresión hasta debajo de la rodilla.

No hay estudios actuales que apoyen el empleo o el beneficio de la bota de Unna, la cual debe ser aplicada por quien tiene conocimiento en su manejo.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Avances en el estudio de la fisiopatología venosa han demostrado que sumado al estasis venoso, el proceso inflamatorio, la permeabilidad capilar y proteólisis, tienen fundamental importancia en el mantenimiento del proceso ulcerativo, siendo éstos accesibles al tratamiento farmacológico sistémico. En Europa y América Latina es utilizado como pilar terapéutico, ya que han demostrado tener propiedades venoactivas y antiinflamatorias.¹⁴⁵

Así es que el uso de terapia farmacológica sistémica, asociada al tratamiento estándar, ha incrementado el interés de los especialistas, dado que una serie de metaanálisis comprueba su eficacia^{146,147} (*Cuadro I*).

Flebotónicos o venoactivos

Ruscus aculeatus: miembro de la familia de las *Liliaceae*, y es nativo del Mediterráneo, Europa y África.

• **Principios activos.** Los principales ingredientes activos son dos saponinas esteroideas: la ruscogenina y la neoruscogenina se han aislado otros constituyentes que incluyen sapogeninas esteroideas y saponinas, esteroides, flavonoides, cumarinas, esparteína, tiramina y ácido glicólico. Las partes aéreas contienen ruscogeninas, la concentración de estos principios es mayor en las raíces, ésta es la parte que tradicionalmente se utiliza como medicamento.

• Mecanismo de acción:

a) *Reduce la permeabilidad vascular.* Un estudio en animales y numerosos estudios *in vitro* indican que el *Ruscus* reduce la permeabilidad vascular. El aumento de la permeabilidad a macromoléculas y su paso a través de brechas entre las células endoteliales de las venas poscapilares se asocia con reacciones inflamatorias y edema. Los extractos de *Ruscus* inhiben significativamente los efectos sobre la permeabilidad macromolecular causados por mediadores de las respuestas inflamatorias, como bradiquinina, leucotrieno B4 e histamina.

b) *Actividad antielastasa.* Las ruscogeninas de esta planta han demostrado *in vitro* notable actividad antielastasa, parte del sistema enzimático que participa en la degradación de componentes estructurales perivasculares, pero son inactivas contra la hialuronidasa. Esta acción contribuye a explicar la utilidad de esta planta en el tratamiento de pacientes con insuficiencia venosa crónica.

c) *Venoconstricción.* Estudios *in vitro* y en animales demuestran que el *Ruscus aculeatus* tiene efectos vasoconstrictores. Este efecto puede deberse a activación directa de los receptores alfa-1 y alfa-2 adrenérgicos, por sus saponinas esteroideas, aunque otros autores indican que la vasoconstricción se debe a bloqueo alfa adrenérgico.

Estudios en seres humanos demuestran que los pacientes con insuficiencia venosa crónica que reciben extractos de *Ruscus* por vía oral mantienen el tono y mejoran el vaciamiento venoso, en comparación con los pacientes que reciben placebo. En otro estudio, pacientes con insuficiencia venosa crónica que recibieron extractos de *Ruscus* por vía oral tuvieron una disminución en la tasa de filtración capilar, medida por pletismografía en las primeras dos horas de su administración.

Reguladores de la permeabilidad capilar

Los medicamentos venoactivos usados para mejorar los síntomas de la insuficiencia venosa crónica incluyen principalmente flavonoides, sustancias de origen vegetal que se combinan químicamente con una estructura fenólica, como la fracción flavonoide micronizada y purificada (MPFF, *micronized purified flavonoid fraction*), que consiste en 90% de diosmina y 10% de hesperidina sintetizada de especies cítricas, como la *Rutaceae aurantieae*. Los flavonoides son antioxidantes.

La acción de los MPFF en la cicatrización es desconocida; sin embargo, se cree que se debe a efectos antiinflamatorios posiblemente en la reducción de activación leucocitaria y endotelial.

• **Diosmina.** Se caracteriza por su rápida difusión y elevado venotropismo.

Permite obtener un aumento de la resistencia de la pared capilar; incluso de los grandes vasos por prolongación de la actividad de la noradrenalina parietal y una disminución de su permeabilidad por inhibición de la hialuronidasa, lo que produce una mayor eficiencia del ácido hialurónico y del condroitinsulfato, los cuales impermeabilizan y refuerzan la pared vascular. Tiene actividad protectora frente a los mediadores químicos de la inflamación, la diosmina es capaz de inhibir la producción de prostaglandinas en las células involucradas en la respuesta inflamatoria. Reduce la hiperpermeabilidad e incrementa la resistencia capilar. Estos dos efectos se producen por su acción sobre los principales mediadores químicos implicados en la inflamación venosa, prostaglandinas, radicales libres, tromboxano B2, leucotrienos.

• **Hidrosmína.** Actúa como miotónico, mejora la resistencia microvascular y activa el flujo linfático. Por su constitución química pertenece al grupo de los flavonoides y el grupo básico es similar al de la diosmina.

• **Escina.** Es una mezcla de saponinas. Tiene un esqueleto que es un triterpeno pentacíclico, con un anillo oxidado. La escina y la esculina son los principios activos del castaño de indias. Aumenta la venocontractibilidad, es un excelente venoconstrictor.

• **Cumarina.** Su acción sobre los edemas y la circulación de los líquidos intersticiales está ligada a una disminución de la permeabilidad capilar, aumento del drenaje linfático y a la acción de los macrófagos que actúan fagocitando a las proteínas plasmáticas, degradándolas y produciendo una reabsorción del edema. Se demostró una clara acción antiinflamatoria sobre todo el sistema.

• **Troxerutina.** Es una mezcla de mono-di y tetrahidroxietilrutósido con no menos de 45% de trihi-

droxietilrutósido, es semisintético.

Sustancias no benzopirónicas que regulan la permeabilidad capilar

- **Dobesilato de calcio.** Sustancia vasotrópica que desarrolla su actividad miotónica venosa y mejoradora de la resistencia microvascular al favorecer los contactos interendoteliales y activar los procesos fisiológicos de intercambio entre el compartimiento sanguíneo y el tisular.

- **Cromocarbodietilamina.** La insuficiencia venosa produce una alteración del tejido conjuntivo ligada al aumento de la actividad de ciertas enzimas, siendo la colagenasa la más destructiva. La cromocarbodietilamina anula la acción de la colagenasa al proteger al colágeno de la degradación por dicha enzima.

- **Ginkgo biloba.** Tiene acción trivasorreguladora (venosa, capilar, arterial). Numerosos trabajos han demostrado su efectividad en lo que respecta a la disminución del tiempo de cicatrización, especialmente en subgrupos bien definidos.

- **Hidroxiethylrutósidos.** Son una mezcla de flavonoides sintéticos obtenidos del trigo negro, la planta *Pagoda China* y de hojas de algunos árboles de eucalipto. Se ha demostrado la reducción de la permeabilidad capilar y del edema con la administración de los rutósidos. Éstos han sido evaluados en numerosos estudios clínicos para controlar los síntomas de la insuficiencia venosa crónica y generalmente son bien tolerados.

La incidencia de eventos adversos ha sido similar con la administración de placebo en los estudios controlados y aleatorizados; los más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales, cefalea, mareo y prurito. Con los estudios que existen se puede mencionar que los rutósidos pueden mejorar la cicatrización de las heridas, pero es necesario la realización de más investigaciones antes de que se pueda determinar su efecto en las úlceras de origen venoso. En la FDA estos medicamentos no están incluidos para el tratamiento de la enfermedad venosa. El *British National Formulary* los ha indicado para manejo de los síntomas o el edema asociado a enfermedad venosa crónica.

Acción de los flebotónicos y reguladores de la permeabilidad capilar sobre las úlceras

En estudios controlados, la fracción purificada micronizada de flavonoides (MPFF) como terapia adyuvante ha demostrado aumentar significativamente la cicatrización de úlceras venosas de miembros inferiores y reducir el tiempo de curación en comparación con la terapia convencional sola, lo que podría dar lu-

gar a una mejora en la calidad de vida de los pacientes.^{143,146,148}

La fiabilidad de esos metaanálisis fue limitado por la heterogeneidad de estudio, el tamaño de la muestra y la falta de seguimiento a largo plazo.¹⁴⁵

No debe olvidarse, además de las opciones terapéuticas convencionales, la educación del paciente y las intervenciones en el estilo de vida.¹⁴⁹

En estudios observacionales en pacientes en tratamiento con base en saponinas, como el *Ruscus aculeatus*, se observó disminución del área media de la úlcera, mejoría en los síntomas y consecuentemente en la calidad de vida.¹⁵⁰

En otro estudio, esta vez en pacientes latinoamericanos (n = 200), multicéntrico y observacional, durante seis meses se realizó el seguimiento de este grupo portador de úlceras venosas, en tratamiento con una combinación de *Ruscus aculeatus*, hesperidina metilcalcona y vitamina C. Los resultados generales demostraron una disminución del área media de la úlcera en 58% en el periodo de seguimiento, siendo esto acompañado de una mejoría en los síntomas, como pesadez y dolor en las piernas, con buena tolerancia y aceptación del tratamiento, y con aumento consecuente en la calidad de vida.¹⁵⁰

Otras terapias medicamentosas

La falta de seguimiento adecuado de la terapia de compresión por algunos pacientes y la presencia de condiciones hemodinámicas complejas que no son susceptibles de tratamiento quirúrgico han llevado al incremento del uso de medicamentos (que han demostrado ser efectivos en la resolución de signos y síntomas de la insuficiencia venosa crónica), esperando mejoría en la sintomatología y menor tiempo de cicatrización.

Actualmente no es cuestionable que el mecanismo de acción que mejor responde a este tipo de medicamentos involucra activación leucocitaria e interacción con las células endoteliales; siendo la adquisición, secundaria a algunos estímulos, de algunas propiedades como fagocitosis y la producción de mediadores inflamatorios.

Pentoxifilina

Es una metilxantina, su efecto en la microcirculación y en la cicatrización de úlceras venosas se desconoce, aunque dentro de sus múltiples efectos inhibe la adhesión leucocitaria. Su empleo se basa en sus propiedades hemorreológicas y algunas otras que se han conocido recientemente, incremento de migración

leucocitaria, inhibición de agregación plaquetaria, reducción de viscosidad plasmática, interferencia en la producción y actividad de metabolitos del oxígeno e inmunosupresión del factor de necrosis tumoral (TNF); con la consecuente reducción en la producción de radicales libres.

Algunos experimentos llevados a cabo con respecto a parámetros de microcirculación (láser Doppler, tensión capilar de oxígeno) han demostrado una mejoría y reducción rápida del diámetro de la úlcera y del tiempo de cicatrización.

Una revisión de Cochrane reciente a 12 estudios que involucraron 864 pacientes encontró que la pentoxifilina con o sin tratamiento de compresión adyuvante fue superior al placebo con respecto a la cicatrización o promoviendo una mejoría en las úlceras. El uso actual de este medicamento se ha limitado por sus efectos adversos, principalmente gastrointestinales y cefalea. No es un medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad venosa. Con respecto al British National Formulary establece que tiene indicación cuando la compresión es insuficiente.

Glucosaminoglucanos

Otro grupo de medicamentos para el manejo de la insuficiencia venosa crónica son los glucosaminoglucanos (GAG), incluyendo el -mesoglican- que es un derivado heparinoide de la aorta de ternera, compuesto principalmente por heparán sulfato y dermatán sulfato.

Los heparinoides incluyen polisacáridos sulfatados y son los llamados GAG. Este medicamento tiene actividad antitrombótica y antiagregante plaquetario. Su acción en las úlceras venosas se desconoce. Se sugiere su habilidad para inhibir la activación de las células blancas, en la prevención de la formación de fibrina y promover fibrinólisis, o que su acción proliferativa en la epitelización promueva la cicatrización de la herida.

La evidencia actual sugiere que el mesoglican provee beneficio adicional a la terapia de compresión en términos de la proporción de úlceras cicatrizadas después de 24 semanas de tratamiento. Sin embargo, el costo-efectividad necesita ser determinado antes de extender su uso. No es un medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad venosa. No está incluido en el *British National Formulary*.

CUADRO I Agentes farmacológicos		
Grupo	Sustancia	Origen
Benzopironas Alfa benzopironas	Cumarinas	Melilotus officinalis Asperula odorata
Gama benzopironas	Diosmina Fracción flavonoide purificada micronizada (MPFF) Rutina y Rutósidos O-(-hidroxietil)-rutósidos	Ciprus sp. (Sophora japonica) Rutaceae aurantiae Sophora japonica Eucalyptus sp.
Saponinas	Escina Extracto de ruscus	Aesculus hippocastanum Ruscus aculeatus
Extractos de otras plantas	Antocianinas Proantocianidinas (oligómeros) Extractos de Ginkgo biloba, heptaminol y troxerutina	Vaccinium myrtillus Vitis vinifera Pinus maritima Ginkgo biloba
Productos sintéticos	Dobesilato de calcio Benzarona Naftazona Pentoxifilina	Sintético Sintético Sintético Sintético

Adaptado de: Ramelet A, et al. Handbook of Venous Disorders. 3rd. Ed. 2009.

Efectos de los agentes farmacológicos:

a) Tónicos venosos (flebotónicos).

b) Fármacos que disminuyen la permeabilidad capilar y aumentan su resistencia.

Sulodéxido (sulfato polisacárido)

Ampliamente utilizado como tratamiento coadyuvante de las úlceras de origen venoso. Se ha mostrado en múltiples estudios experimentales y clínicos que tiene actividad mediada por el endotelio como la inhibición de la adhesión plaquetaria y leucocitaria, aumento de la fibrinólisis endógena por estimulación del activador tisular del plasminógeno y actividades antitrombóticas en el plasma por activación de la antitrombina III y el cofactor-2 de la heparina.

En un estudio grande, aleatorizado multicéntrico, doble ciego, el número de pacientes con úlcera tratados con sulodéxido tuvo una disminución en el tiempo de cicatrización de un tercio con respecto a los que recibieron placebo. También hubo una reducción significativa en los niveles de fibrinógeno y de mediadores inflamatorios.

Prostaglandina E1

Es miembro de la familia de los prostanoideos, junto con los inhibidores de TXA2.

Su efecto sobre la cicatrización de las úlceras venosas se desconoce, pero se sabe que tiene efecto sobre la microcirculación, sobre la activación de las células blancas (inhibición de la migración, incremento en activación y fibrinólisis), en la agregación plaquetaria y vasodilatación, lo que lleva a una mejoría en la función endotelial y a una reducción en la producción de radicales libres.

Algunos estudios han revisado sus efectos en las úlceras venosas y han demostrado que cualquiera de las dos pueden reducir parcial o completamente el tiempo de cicatrización. Sin embargo, su uso está limitado solamente a la administración intravenosa, al costo y a los efectos adversos (principalmente con Iloprost: cefalea, gastrointestinales). La evidencia actual sugiere que son un tratamiento seguro en términos de la proporción de úlceras cicatrizadas después de seis semanas de tratamiento con prostaglandina E1. La FDA les considera no indicados para el tratamiento de las úlceras venosas, así como el *British National Formulary*.

Stanazolol y prociclido

Derivados sintéticos de la testosterona, esteroide anabólico con acción fibrinolítica en la fibrina pericapilar considerada en algunas teorías como un factor importante en la génesis de las úlceras, aún no se ha confirmado su efectividad con estudios, siendo los primeros realizados hace aproximadamente 20 años.

Ácido acetilsalicílico

Antiinflamatorio no esteroideo que bloquea el tromboxano A2 e inhibe la activación plaquetaria. Un estudio aleatorizado controlado realizado en 1994 investigó en 20 pacientes con úlceras venosas > 2 cm² el efecto del ácido acetilsalicílico administrando 300 mg o placebo junto con terapia de compresión. El principal resultado se observó en el tamaño de la úlcera, con una media de disminución de 16.5 a 10 cm² después de cuatro meses de tratamiento, mientras que en el grupo del placebo se mantuvo una superficie media de 14.3 cm² después de cuatro meses. Sin embargo, se considera que fueron pocos pacientes.

Los efectos adversos asociados son ulceración gástrica en tratamientos prolongados que se reduce con la administración de tabletas con cubierta entérica. Esta información debe ser tomada con cautela, ya que es necesaria más investigación del efecto del ácido acetilsalicílico en la cicatrización de las úlceras venosas; sin embargo, la FDA no la ha aceptado como parte del tratamiento para la enfermedad venosa; así como tampoco el *British National Formulary*.

Cinarizina

Antagonista histaminérgico, bloqueador de los canales de calcio. Se utiliza de manera primaria en el tratamiento de *motion sickness*, así como de náusea y vértigo asociados a la enfermedad de Ménière. No se conoce el mecanismo de acción de la cinarizina en la cicatrización de la úlcera, aunque se cree que su efecto se debe a la supresión de la histamina y otras sustancias inflamatorias.

Los estudios realizados de este medicamento se ven limitados por el pequeño tamaño de las muestras y el poco tiempo de seguimiento (ocho semanas), por lo que no se puede determinar su efecto en las úlceras venosas. Dentro de los efectos adversos se encuentra diarrea, rash cutáneo, cefalea y somnolencia. La evidencia sugiere que podría ser útil junto con la compresión; sin embargo, esta información debe de emplearse de manera cautelosa, ya que la FDA no la ha aceptado como parte del tratamiento para la enfermedad venosa, tampoco el *British National Formulary*.

Factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-SF, *granulocyte macrophage colony stimulating factor*).

Factor de crecimiento hematopoyético recombinante derivado de *Escherichia coli*.

Estimula la activación de células blancas, especialmente granulocitos, macrófagos y monocitos promoviendo la migración y proliferación de las células endoteliales.

Puede participar en la regulación del proceso de cicatrización normal y se ha sugerido que su uso en heridas crónicas puede ayudar a la respuesta inflamatoria y de granulación normal.

Los efectos adversos observados en el uso de este medicamento fue prurito y dolor lumbar seguidos de malestar general en aproximadamente 15 a 13% de los pacientes respectivamente. La evidencia actual demuestra que el GM-CSF es un tratamiento seguro y prometedor que aparenta proveer un beneficio adicional a la terapia de compresión en términos de la proporción de úlceras cicatrizadas a las 12 semanas, después de cuatro semanas de tratamiento. Es necesario la realización de estudios prospectivos antes de que este efecto pueda asegurarse y que su costo-beneficio como adyuvante en el tratamiento compresivo se establezca o que sea usado ampliamente. No ha sido aprobado por la FDA como tratamiento para la enfermedad venosa. No está indicado para la enfermedad venosa por parte del *British National Formulary*.

Tromboxano A2 (TXA2)

Uno de los prostanoides que con las prostaglandinas son productos del ácido araquidónico. El TXA2 induce agregación plaquetaria, mientras que las prostaglandinas previenen agregación plaquetaria. Por lo que el bloqueo de la agregación plaquetaria teóricamente podría ser alcanzada por la inhibición del TXA2. El Ifetroban es un inhibidor de TXA2. No se conocen efectos adversos de este medicamento.

La evidencia actual sugiere que su uso no provee beneficio adicional a la terapia de compresión en términos de la cicatrización de úlceras a las 12 semanas. Es necesaria la realización de más estudios controlados para determinar si en efecto no existe beneficio de este medicamento sobre la velocidad de cicatrización. No está incluido en los medicamentos evaluados por la FDA y por el *British National Formulary* para la enfermedad venosa.

Heparina de bajo peso molecular (LMWH)

Su uso está basado en el efecto antitrombótico y antiagregante plaquetario, así como la inhibición de la adhesión y migración leucocitaria. Un estudio reciente en 2010, multicéntrico, aleatorizado, comparó el tratamiento con LMWH y compresión vs. compresión únicamente, reportó tiempos similares de cicatrización y reducción del área de la úlcera venosa en ambos grupos. Hubo reducción evidente del dolor, estadísticamente significativa y mejoría de la calidad de vida en el grupo tratado con LMWH.

Recomendaciones de tratamiento sistémico en venas varicosas, edema y úlcera

(Guidelines 4.4.0 of the American Venous Forum on drug treatment of varicose veins, venous edema and ulcers)

Se muestran en el *cuadro II*.

El venotónico siempre se da como tratamiento de la sintomatología.

Adicionado a la compresión. El uso de pentoxifilina y MPFF recomendados solamente en úlceras refractarias con un nivel de evidencia. **2B**

La eficacia de la pentoxifilina y sulodéxido en combinación con terapia de compresión ha comprobado que disminuye el tiempo de cicatrización de úlceras venosas de dos a tres meses.

Los medicamentos sólo serán utilizados en aquellos lugares donde han sido aprobados.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO, CONVENCIONAL Y MÍNIMAMENTE INVASIVO

Evaluación del tratamiento quirúrgico de las úlceras de origen venoso

La cirugía en los pacientes con úlceras de origen venoso acelera los tiempos en el proceso de cicatrización y disminuye la recurrencia, es por esta razón que forma parte importante en el manejo de estos pacientes.

El uso de estas técnicas en los vasos directamente responsables de la úlcera, en la periferia o los márgenes de la misma y en el lecho de la lesión, ha demostrado ser útil sin causar tanto dolor y lesiones al tejido perilesional de por sí maltratado dañado o fibroso.

La cirugía debe reservarse para aquellos pacientes en los que a pesar de un buen manejo médico y compresivo la lesión no mejora o mejora parcialmente, o bien, en aquellos pacientes donde ha cicatrizado la herida, pero la recurrencia se presenta en tiempos muy cortos. Evidentemente esto es un apartado distinto al que se refiere a la corrección de reflujo largos o cortos donde la cirugía debe ser la opción primaria de manejo que posteriormente se complementará con el cuidado avanzado de la herida y los procesos de compresión específicos.

Tratamientos

• **Tratamiento quirúrgico.** El tratamiento quirúrgico ha mejorado en la última década debido sobre todo a los avances tecnológicos del diagnóstico por imagen

nes y a una mejor comprensión de la hemodinámica venosa que participa en el desarrollo de la úlcera y en la prevención de la recidiva.

Actualmente se encuentran disponibles diversas técnicas, incluyendo la ligadura y sección del cayado con o sin safenectomía, la escleroterapia líquida o con espuma, o la ablación endovenosa de la vena safena y/o venas insuficientes mediante láser o radiofrecuencia. Aún se encuentra en revisión si el tratamiento de las venas perforantes incompetentes aporta algún beneficio a la mejoría y a la curación de las úlceras venosas. También se analiza como hipótesis si la ablación de las perforantes podría aportar resultados superiores a la ablación de la vena safena mayor (VSM) como único tratamiento y si debe realizarse en el mismo evento quirúrgico.¹⁵¹

Puntos clave:

Este tipo de procedimientos va dirigido principalmente hacia una cirugía del sistema venoso superficial para reducir la hipertensión venosa, ya que la evidencia muestra que el componente de reflujo venoso superficial es alto, y que la hipertensión venosa es eliminada o disminuida en gran medida con la remoción o ablación de los segmentos venosos superficiales incompetentes.

El objetivo primario del tratamiento debe estar dirigido a disminuir el tiempo de cicatrización de la úlcera o su recidiva, y el secundario, a que la eficacia sea la mayor esperable y las complicaciones relacionadas con el método aplicado en los procedimientos quirúrgicos sean de la menor incidencia posible.

El interrogante aún no dilucidado es cuál procedimiento de los disponibles, incluyendo la ablación por radiofrecuencia, láser o escleroterapia, es la modalidad superior de tratamiento para la ablación de las venas superficiales.

La corrección quirúrgica del reflujo venoso superficial debe ser fuertemente recomendada como prioritaria en los pacientes con úlceras venosas e incompetencia venosa superficial. De ser posible, la misma deber ser efectuada, por ablación con láser, radiofrecuencia, ligadura alta y sección safenofemoral o mediante escleroterapia ecoguiada.^{151,153,156,159-164,168-171,173,174,181}

• **Procedimientos quirúrgicos sobre el sistema superficial y sistema perforante.** El rol ocupado por la incompetencia de perforantes aún sigue siendo objeto de controversia. La incompetencia aislada de perforantes es poco frecuente y sólo en raras ocasiones puede ser culpada de ser la causa de una úlcera.

El concepto clásico de que las perforantes incompetentes son resultado de su conexión a un sistema

venoso profundo incompetente, parece ser una verdad parcial. Más a menudo las venas perforantes se asocian con venas superficiales incompetentes, lo que ha sido documentado por varios estudios utilizando eco Doppler.

Las perforantes de reentrada son vasos conectados directamente a una vena superficial incompetente, que como resultado puede llevar a la sobrecarga, dilatación e incompetencia de la perforante. Las perforantes de este tipo pueden llegar a normalizarse únicamente con la eliminación de las venas superficiales incompetentes que las sobrecargan. Éstas generalmente se originan en la safena interna, y no suele ser necesario tener que interrumpir la perforante.^{155,159,175}

Indicaciones

Cuando existe insuficiencia venosa superficial, asociada a perforantes incompetentes, aunque no hay ningún consenso categórico en esta situación, la cirugía venosa superficial es la elección más frecuente y en los casos C5 y C6, cuando existen perforantes documentadas por eco Doppler como insuficientes, deben ser tratadas en el mismo tiempo quirúrgico. Se define como insuficientes a las perforantes que tienen un reflujo > 500 ms o > 3.5 mm de diámetro.

Puntos clave:

Para el tratamiento de venas perforantes patológicas que tienen reflujo > 500 ms o un diámetro > 3.5 mm, situadas debajo de la úlcera abierta o cicatrizada (clase C5 - C6 de la clasificación CEAP), se sugiere escleroterapia ecoguiada o ablaciones térmicas con láser o radiofrecuencia. **C2.**

• **Combinación de insuficiencia venosa superficial más perforantes insuficientes y reflujo venoso profundo.** El sistema venoso superficial y el perforante deben tratarse al mismo tiempo, para algunos especialistas, como un primer paso quirúrgico; en tanto, otros aconsejan efectuarlo poco antes de la cirugía venosa profunda, en el mismo periodo de hospitalización.

Puntos clave:

Dependiendo de los sitios anatómicos de reflujo es el tipo de cirugía.

• **Reflujo profundo primario aislado.** Esta presentación no es común en pacientes C5-C6, pero sí en pacientes jóvenes que son reacios a usar compresión

elástica para toda su vida y con reflujo profundo global extenso, es válido sugerir la realización de una cirugía de reconstrucción valvular, que podrá ser una valvuloplastia interna (única o multinivel) o una externa de tipo Rajú. Estas técnicas están reservadas para centros con alto entrenamiento quirúrgico y tienen un grado débil de recomendación, ya que no hay evidencias de controles a largo plazo con resultados positivos, por lo que no se emiten habitualmente recomendaciones con bajos niveles de evidencia.^{156,167,184}

• **Injertos de piel.** Los injertos libres de piel no están considerados actualmente como prioritarios y no existen seguimientos a largo plazo en ECA con los mismos, por lo que no se emiten recomendaciones con niveles de evidencia razonables.¹⁶⁵

TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS

Manejo de la recurrencia

Se han identificado factores de riesgo independientes para la recurrencia de una úlcera venosa como: una úlcera previa con diámetro > 10 cm², historia de trombosis venosa profunda o mal uso de las medias de compresión. Algunos autores han encontrado particularmente alta esta recurrencia en pacientes con antecedente de trombosis venosa profunda.

Estos factores sugieren que la severidad de la enfermedad subyacente puede ser agravante de la recurrencia. Otros factores son la piel friable, la dificultad para la colocación de las medias de compresión y la irritación de la piel.

Las actuales recomendaciones basadas en la investigación sugieren que los pacientes deben ser manejados con el más alto nivel de compresión que toleren de manera adecuada, probando objetivamente que el uso de la misma es constante.

Los programas para evitar recurrencias deben ser efectivos y parte de cualquier clínica de heridas. Los pacientes también habrán de recibir instrucciones para identificar cualquier cambio en su estado médico y las señales de alarma para acudir a revisión por un especialista.

Es mejor el uso de una baja compresión a suspender la terapia compresiva, por lo que ha de valorarse incluso la colocación de dos medias de baja compresión.

Si no se puede corregir quirúrgicamente la insuficiencia venosa crónica probablemente será necesaria una compresión de por vida, supervisada, para prevenir la recidiva de la úlcera. La extremidad está lista para el uso de una media de compresión una vez que la úlcera está completamente epitelizada y ha recuperado un poco de su fuerza tensil; lo que incluso se traduce en semanas.

Puntos clave:

El objetivo primario del tratamiento debe estar dirigido a disminuir el tiempo de cicatrización de la úlcera o su recidiva, y el secundario, a que la eficacia sea la mayor esperable y las complicaciones relacionadas con el método aplicado en los procedimientos de ablación, sean de la menor incidencia posible.

IMPACTO SOCIAL, GUBERNAMENTAL Y PRIVADO

De la diversidad de culturas, ideas, pensamientos, e incluso de raíces, aún compartiendo el mismo idioma, en Latinoamérica se crea la dificultad para establecer un criterio de diagnóstico, evaluación, manejo y tratamiento uniforme de una patología tan común como son las complicaciones derivadas de la insuficiencia venosa crónica.

Los cambios dérmicos y la ulceración representan las complicaciones más importantes de la enfermedad venosa.¹⁴⁵

Las úlceras en las piernas suelen aparecer en pacientes de mayor edad, un grupo de la población en crecimiento para el que se requieren cada vez más recursos sanitarios. El tratamiento se proporciona principalmente en los hogares de los pacientes; sin embargo, los pacientes suelen recibir servicios mal integrados con diferentes modelos o sin orden. Un modelo de atención implementado en Canadá siguiendo lineamientos y recomendaciones de prácticas internacionales se adaptó para hacer un nuevo protocolo clínico. El nuevo modelo para un servicio dedicado, con enfermeras y personal especialmente capacitado, establece plazos de evaluación inicial y continua, ayuda a una mejor integración con los médicos especialistas. Las tasas de curación a tres meses se incrementaron a más del doble, el número de visitas disminuyó, el costo promedio de suministro por caso se redujo en más de cuatro veces, todo con una significancia estadística.¹⁴⁴ Estos resultados muestran la importancia de implementar todas las acciones ya explicadas en este consenso para eficientar los recursos públicos destinados, en el entendido de que la falta de éstos es común en países latinoamericanos.

El tratamiento de la úlcera venosa representa un porcentaje significativo del presupuesto destinado a salud de los países con alta incidencia. Su tratamiento eficaz puede reducir el impacto económico de la IVC en los servicios de salud.¹⁴³

Como sucede con los datos epidemiológicos, se carece en Latinoamérica de estadísticas oficiales que informen el costo del cuidado médico vinculado a la

atención de los pacientes portadores de úlceras venosas. Nuevamente las estimaciones de costos pueden hacerse de manera indirecta o extrapolando cálculos de lo que sucede en otras realidades.

La evaluación del gasto que ocasiona esta patología debe analizar los costos directos e indirectos vinculados a su tratamiento, a su prevención y a la repercusión laboral y social de la invalidez que determina en la población expuesta.

Puntos clave:

Se deben formar grupos multidisciplinarios, optimizando o que ya existe.

En el sector público es importante el diagnóstico adecuado, el tiempo que tarda el paciente en llegar a la consulta con el especialista, el tratamiento específico y el control posterior a largo plazo.

La falta de encuestas y la gran variabilidad de tratamientos obligan a seguir elaborando consensos.

EDUCACIÓN PACIENTE-FAMILIA

Los médicos que tienen contacto con este tipo de pacientes tienen el potencial de hacer mejoras en su calidad de vida, la de sus familiares y disminuir la carga que significa tener una herida en una extremidad.

Puntos clave:

Se sugiere especificar que el término de higiene ve-

nosa se refiere a medidas generales y recomendaciones, no a una acción de limpieza.

Concordancia y conformidad por parte del paciente son directamente proporcionales a la curación de la úlcera.

Se debe ofrecer a los pacientes la compresión apropiada de acuerdo con la patología existente.

Se sugiere ser exageradamente puntual en la educación del paciente del porqué usar la compresión.

Al inicio de la compresión se debe controlar a los pacientes en las primeras 24 a 48 h por posibles complicaciones en la piel.

La compresión debe ser realizada por personal idóneo, preparado y bajo las recomendaciones e instrucciones del fabricante.

El valor potencial de la compresión puede significar una mejoría para el paciente que tiene una úlcera de origen venoso.

Se recomienda que el paciente no se ponga las vendas si no sabe cómo vendarse. Debe haber una enseñanza para vendarse. La compresión por sí sola no va a corregir en su totalidad la hipertensión venosa si no se tiene una función de la bomba muscular. No basta la compresión.

Si primero se disminuye la hipertensión venosa se requiere menos compresión.

Manejo con el alta del paciente

Una vez que la úlcera cicatriza y con el alta al paciente se deben seguir estas medidas:

CUADRO II		
Recomendaciones de tratamiento sistémico en venas varicosas, edema y úlcera		
N	Guía	Grado de recomendación y evidencia
4.4.1	Flebotónicos para mejorar los síntomas y el edema asociado con la enfermedad venosa crónica. Éstos pueden ser utilizados en asociación con la compresión para el tratamiento de los síntomas.	2B
4.4.2	Para úlceras venosas de gran tamaño y larga duración se recomienda el tratamiento con pentoxifilina o fracción flavonoide micronizada purificada, en combinación con la compresión	1B
4.4.3	Diosmina y hesperidina en trastornos tróficos, así como en calambres y edema. Sugerimos rutósidos en pacientes con edema venoso.	2B

Adaptado de Gloviczki P. Handbook of venous disorders. 3rd Ed. 2009, p.364.

- Medias de compresión de 20, 30 mmHg o más.
- Elevación de miembros inferiores.
- Ejercicios y control de peso.
- Alimentación (modificación de hábitos alimenticios y cambios en el estilo de vida).
- Evitar estreñimiento.
- Uso de ropa holgada y apropiada al clima.
- Cuidado de la piel con emolientes (urea).
- Uso de agentes hemorreológicos bid vía oral.
- Consulta inmediata ante los primeros signos de recidiva.

Manejo nutricional

- La intervención nutricional en pacientes con heridas no cicatrizantes es considerada cuando la evaluación indica riesgo o deterioro del estado nutricional.
- La intervención va dirigida a mejorar la ingesta individual de nutrientes y líquidos.
- Los suplementos nutricionales deben ser considerados donde no es posible mejorar y aumentar el consumo propio (individual) de alimentos y líquidos.

Objetivo de la terapia nutricional:

- Mantener un adecuado estado nutricional.
- Promover el cierre de la lesión.
- Incrementar el aporte de proteínas, calorías y micronutrientes.
- Mantener una buena hidratación del paciente.

Intervención de trabajo social

- Evaluar la situación socioeconómica y familiar del paciente.
- Dar seguimiento a los aspectos sociales del paciente.
- Orientar al paciente, familiar y cuidadores de la importancia del cuidado de la herida.
- Brindar al equipo interdisciplinario los hallazgos de la evaluación social realizada para facilitar la toma de decisión en el manejo del paciente.
- Presentar informe social al equipo interdisciplinario, posterior a la evaluación social realizada.

Intervención de fisioterapia

Puntos clave:

El reposo que favorezca el retorno venoso en el paciente y la rehabilitación, en ocasiones requiere incapacidad laboral para acortar los tiempos de recuperación.

Intervención de enfermería

Puntos clave:

En el sector público es importante el tiempo que tarda el paciente en llegar a la consulta. El tiempo de control debe fijarse como un mínimo ideal para la evaluación y seguimiento del tratamiento local, el cual puede ser con enfermería especializada.

La obra completa de este consenso se encuentra disponible para su consulta en la Sociedad Mexicana de Angiología y Cirugía Vascular, Sociedad de Flebología y Linfología Bonaerense, Asociación Argentina de Angiología y Cirugía Cardiovascular, Colegio Argentino de Cirujanos Cardiovasculares y Endovasculares y en la Coordinación Nacional de las Clínicas de Curación de Heridas y Úlceras de la Caja de Seguro Social, Panamá.

REFERENCIAS

1. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, Meissner MH, et al; American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004; 40(6): 1248-52.
2. Eklöf B, Perrin M, Delis KT, Rutherford RB, Gloviczki P; American Venous Forum; European Venous Forum; International Union of Phlebology; American College of Phlebology; International Union of Angiology. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEINTERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg* 2009; 49(2): 498-501.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336(7650): 924-6.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336(7651): 995-8.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336(7652): 1049-51.
6. Lacour RA, Sala Haedo ME, Sánchez FC, Palopolo MV. Patología venosa crónica. Su repercusión biopsicosocial y laboral. *Forum FI* 1998; 3: 1-22.
7. Etcheverry RM, Nettel J, Lis Camilo, et al. Tratamiento de la úlcera venosa. Estudio observacional en centros especializados de Latinoamérica. VENCER. Simposio Pierre Fabre. 23 de Agosto de 2010. Congreso Mundial de la Unión Internacional de Angiología. Buenos Aires.
8. Eklöf B, Perrin M, Delis KT, Rutherford RB, et al. Updated terminology of chronic venous disorders: The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vascular*

Surgery 2009; 49(2): 498-501

9. Berard A, Abenheim L, Platt R, Kahn SR, Steinmetz O. Risk factors for the first-time development of venous ulcers of the lower limbs: the influence of heredity and physical activity. *Angiology* 2002; 53(6): 647-57.
10. Grzela T, Bialoszewska A. Genetic risk factors of chronic leg ulceration: Can molecular screening aid in the prevention of chronic venous insufficiency complications? *Mol Med Report* 2010; 3(2): 205-11.
11. Gattringer C, Scheurecker C, Höpfl R, Müller H. Association between venous leg ulcers and sex chromosome anomalies in men. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 612-5.
12. Zamboni P, Tognazzo S, Izzo M, Pancaldi F, Scapoli GL, Liboni A, Gemmati D. Hemochromatosis C282Y gene mutation increases the risk of venous leg ulceration. *J Vasc Surg* 2005; 42: 309-14.
13. Takahashi PY, Chandra A, Cha SS, Crane SJ. A predictive model for venous ulceration in older adults: results of a retrospective cohort study. *Ostomy Wound Manage* 2010; 56(4): 60-6.
14. Wipke-Tevis DD, Rantz MJ, Mehr DR, Popejoy L, Petroski G, Madsen R, Conn VS, et al. Prevalence, incidence, management, and predictors of venous ulcers in the long-term-care population using the MDS. *Adv Skin Wound Care* 2000; 13(5): 218-24.
15. Chaby G, Viseux V, Ramelet AA, Ganry O, Billet A, Lok C. Refractory venous leg ulcers: a study of risk factors. *Dermatol Surg* 2006; 32(4): 512-9.
16. Augey F, Pinet A, Renaudier P. Heart failure and stasis ulcer: A significant association (prospective study of 100 cases). *Ann Dermatol Venereol* 2010; 137(5): 353-8.
17. Chaby G, Viseux V, Ramelet AA, Ganry O, Billet A, Lok C. Refractory venous leg ulcers: a study of risk factors. *Dermatol Surg* 2006; 32(4): 512-9.
18. Marston W, Fish D, Unger J, Keagy B. Incidence of and risk factors for ilioacaval venous obstruction in patients with active or healed venous leg ulcers. *J Vasc Surg* 2011.
19. Hjerpe A, Saarinen JP, Venermo MA, Huhtala HS, Vaalasti A. Prolonged healing of venous leg ulcers: the role of venous reflux, ulcer characteristics and mobility. *J Wound Care* 2010; 19(11): 474, 476, 478.
20. Robertson L, Lee AJ, Gallagher K, Carmichael SJ, Evans CJ, et al. Risk factors for chronic ulceration in patients with varicose veins: a case control study. *J Vasc Surg* 2009; 49(6): 1490-8.
21. Shiman MI, Pieper B, Templin TN, Birk TJ, Patel AR, Kirsner RS. Venous ulcers: A reappraisal analyzing the effects of neuropathy, muscle involvement and range of motion upon gait and calf muscle function. *Wound Repair Regen* 2009; 17(2): 147-52.
22. Darvall KA, Sam RC, Adam DJ, Silverman SH, et al. Higher prevalence of thrombophilia in patients with varicose veins and venous ulcers than controls. *J Vasc Surg* 2009; 49(5): 1235-41.
23. Bradbury AW, MacKenzie RK, Burns P, Fegan C. Thrombophilia and chronic venous ulceration. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24(2): 97-104.
24. Milic DJ, Zivic SS, Bogdanovic DC, Karanovic ND, Golubovic ZV. Risk factors related to the failure of venous leg ulcers to heal with compression treatment. *J Vasc Surg* 2009; 49(5): 1242-7.
25. Franks PJ, Oldroyd MI, Dickson D, Sharp EJ, Moffatt CJ. Risk factors for leg ulcer recurrence: a randomized trial of two types of compression stocking. *Age Ageing* 1995; 24(6): 490-4.
26. Abbade LP, Lastoria S, de Almeida Rollo H. Venous ulcer: clinical characteristics and risk factors. *Int J Dermatol* 2011; 50(4): 405-11.
27. Kecelej Leskovec N, Perme MP, Jezersek M, Mozina J, Pavlovic MD, Lunder T. Initial healing rates as predictive factors of venous ulcer healing: the use of a laser-based three-dimensional ulcer measurement. *Wound Repair Regen* 2008; 16(4): 507-12.
28. Gelfand JM, Hoffstad O, Margolis DJ. Surrogate endpoints for the treatment of venous leg ulcers. *J Invest Dermatol* 2002; 119(6): 1420-5.
29. Jankicæviæ J, Vesicæ S, Vukicæviæ J, Gajicæ M, Adamic M, Pavlovicæ MD. Contact sensitivity in patients with venous leg ulcers in Serbia: comparison with contact dermatitis patients and relationship to ulcer duration. *Contact Dermatitis* 2008; 58(1): 32-6.
30. Bahmer FA. Significance of local factors for the development of contact allergic reactions in patients with chronic venous insufficiency. *Z Hautkr* 1987; 62(23): 1662-4.
31. Sayre EK, Kelechi TJ, Neal D. Sudden increase in skin temperature predicts venous ulcers: a case study. *J Vasc Nurs* 2007; 25(3): 46-50.
32. Magnusson MB, Nelzén O, Volkmann R. Leg ulcer recurrence and its risk factors: a duplex ultrasound study before and after vein surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32(4): 453-61.
33. Gohel MS, Taylor M, Earnshaw JJ, Heather BP, Poskitt KR, Whyman MR. Risk factors for delayed healing and recurrence of chronic venous leg ulcers—an analysis of 1324 legs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29(1): 74-7.
34. McDaniel HB, Marston WA, Farber MA, Mendes RR, Owens LV, Young ML, Daniel PF, et al. Recurrence of chronic venous ulcers on the basis of clinical, etiologic, anatomic, and pathophysiologic criteria and airplethysmography. *J Vasc Surg* 2002; 35(4): 723-8.
35. Wipke-Tevis DD, Stotts NA. Nutritional risk, status, and intake of individuals with venous ulcers: a pilot study. *J Vasc Nurs* 1996; 14(2): 27-33.
36. Olin JW, Beusterien KM, Childs MB, Seavey C, McHugh L, Griffiths RI. Medical costs of treating venous stasis ulcers: evidence from a retrospective cohort study. *Vasc Med* 1999; 4(1): 1-7.
37. Ekloff B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier Ph, Glociczki P, Kistner RL, et al. For the American venous Forum's. International ad hoc committee for revision of the CEAP classification. Revision of the CEAP. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1248-52.
38. van Bemmelen PS, Spivack D, Kelly P. Reflux in foot veins is associated with venous toe and forefoot ulceration. *J Vasc Surg* 2011; 53(2): 394-8.
39. Pastar I, Stojadinovic O, Krzyzanowska A. Attenuation of the Transforming Growth Factor β -Signaling Pathway in Chronic Venous Ulcers. *Mol Med* 2010; 16(3-4): 92-101.
40. Cantú C, Chiquete E, Duarte M, et al. Estudio multicéntrico INDAGA. Índice tobillo-brazo anormal en población mexicana con riesgo vascular. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49: 239-46.
41. Fernandez R, Griffiths R. Water for wound cleansing. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD003861.
42. European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Wound Bed Preparation in Practice. London: MEP Ltd, 2004.
43. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP). Desbridamiento de úlceras por presión y otras heridas crónicas. Doc. Técnico Nº IX. 2005.

44. Flanagan M, Marks-Maran D. The developing speciality of tissue viability. *Wound Management*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1997, p. 12-5.
45. Granik MS, Jacoby M, Noruthrun S, et al. *Wounds* 2006; 18(2).
46. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso sobre cicatrización de heridas. 2008.
47. European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Identifying criteria for wound infection. London: MEP Ltd, 2005.
48. Thomson PD, Smith DJ. What is infection? *Am J Surg* 1994; 167(Suppl. 1A): 7S-11S.
49. Percival SL, Bowler PG. Biofilms and Their Potential Role in Wound Healing. *Wounds* 2004; 16(7).
50. O'Meara S, Al-Kurdi D, Ovington LG. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD003557. DOI: 10.1002/14651858.CD003557.pub2.
51. Grupo nacional para el estudio y asesoramiento en úlceras por presión y heridas crónicas (GNEAUPP). Recomendaciones sobre la utilización de antisépticos en el cuidado de heridas crónicas. Doc VIII. 2002.
52. Bowler PG. Wound pathophysiology, infection and therapeutic options. *Ann Med* 2002; 34: 419-27.
53. Trengove NJ, Stacey MC, McGeachie DF, Mata S. Qualitative bacteriology and leg ulcer healing. *J Wound Care* 1996; 5(6): 277-80.
54. Woo K, Ayello E, Sibbald RG. The Edge Effect: Current Therapeutic Options to Advance the Wound Edge. *Adv Skin Wound Care* 2007; 20(2): 99-117.
55. European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Management of wound infection. London: MEP Ltd, 2006.
56. Bowler PG. The 105 bacterial growth guideline: reassessing its clinical relevance in wound healing. *Ostomy Wound Manage* 2003; 49: 44-53.
57. Frank Ch, Bayoumi I, Westendorp C. Approach to infected skin ulcers. *Can Fam Physician* 2005; 51: 1352-9.
58. International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot [CD-ROM]. Brussels: International Diabetes Foundation, May 2003. Crónicas. Doc VIII. 2002.
59. Jull AB, Rodgers A, Walker N. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD005083. DOI: 10.1002/14651858.CD005083.pub2.
60. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Lefrock JL, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004; 39(7): 885-910.
61. Vermeulen H, van Hattem JM, Storm-Versloot MN, Ubbink DT. Topical silver for treating infected wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD005486. DOI: 10.1002/14651858.CD005486.pub2.
62. Chambers H, Dumville JC, Cullum N. Silver treatments for leg ulcers: a systematic review. *Wound Repair Regen* 2007; 15(2): 165-73.
63. Sibbald RG. Topical antimicrobials. *Ostomy Wound Manage* 2003; 49(Suppl. 5A): 14-8.
64. Documento de Consenso: Conferencia Nacional sobre las úlceras de la extremidad inferior (CONUEI). 2009. ISBN: 978-84-7877-555-2. Disponible en: <http://www.aeev.net/>.
65. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1373-406.
66. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). Principios de las mejores prácticas: Exudado en las heridas y utilidad de los apósitos. Un documento de consenso. London: MEP Ltd; 2007.
67. Grinnell F, Ho Ch, Wysocki A. Degradation of fibronectin and vitronectin in chronic wound fluid: analysis by cell blotting, immunoblotting and cell adhesion assays. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 410-8.
68. Ludwig GP, et al. Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10(26): 56.
69. Wysocki AB, Staiano-Coico L, Grinnell F. Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 64.
70. Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S, Bennett N, Gibson J, Burslem F, Murphy G, et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999; 7(6): 442-52.
71. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo «Efectividad de los Apósitos Especiales en el Tratamiento de las Úlceras por Presión y Vasculares» Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Noviembre de 2001.
72. Palfreyman SSJ, Nelson EA, Lochiel R, Michaels JA. Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001103. DOI: 10.1002/14651858.CD001103.pub2.
73. European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Wound Bed Preparation in Practice. London: MEP Ltd, 2004.
74. Kantor J, Margolis DJ. Management of leg ulcers. *Semin Cutan Med Surg* 2003; 22(3): 212-21.
75. Martin TA, Hilton J, Jiang WG, Harding K. Effect of human fibroblast-derived dermis on expansion of tissue from venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2003; 11(4): 292-6.
76. Falanga V, Eaglstein WH, Bucalo B, Katz MH, Harris B, Carson P. Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h-EGF) in venous ulcers. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18(7): 604-6.
77. Robson MC, Phillips TJ, Falanga V, et al. Randomised trial of topically applied Repifermin (recombinant human keratinocyte growth factor-2) to accelerate wound healing in venous ulcers. *Wound Repair Regen* 2001; 9(5): 347-52.
78. Robson MC, Phillips LG, Lawrence WT, Bishop JB, Youngerman JS, Hayward PG, et al. The safety and effect of topically applied recombinant basic fibroblast growth factor on the healing of chronic pressure sores. *Ann Surg* 1992; 216(4): 401-6; Discussion 406-8.
79. Robson MC, Phillips LG, Thomason A, Robson LE, Pierce GF. Platelet-derived growth factor BB for the treatment of chronic pressure ulcers. *Lancet* 1992; 339(8784): 23-5.
80. Pierce GF, Tarpley JE, Allman RM, Goode PS, Serdar CM, Morris B, et al. Tissue repair processes in healing chronic pressure ulcers treated with recombinant platelet-derived growth factor BB.

Am J Pathol 1994; 145(6): 1399-410.

81. Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J Vasc Surg* 1995; 21(1): 71-8; Discussion 79-81.
82. Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J Am Coll Surg* 1996; 183(1): 61-4.
83. Falanga V. Advanced treatments for non-healing chronic wounds. *World Wide Wounds*. 2005. Disponible en: <http://www.worldwidewounds.com/2005/april/Falanga/Advanced-Treatments-Chronic-Wounds.html#ref10>
84. Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2000; 8 (5): 347-52.
85. Halabe A, Ingber A, Hodak E, David M. Granulocytemacrophage colony-stimulating factor - a novel therapy in the healing of chronic ulcerative lesions. *Med Sci Res* 1995; 23: 65-6.
86. Pojda Z, Struzyna J. Treatment of non-healing ulcers with rhGM-CSF and skin grafts. *Lancet* 1994; 343: 1100.
87. Jaschke E, Zabernigg A, Gattringer C. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor applied locally in low doses enhances healing and prevents recurrence of chronic venous ulcers. *Int J Dermatol* 1999; 38: 380-6.
88. Smiell JM, Wieman TJ, Steed DL, Perry BH, Sampson AR, Schwab BH. Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet-derived growth factor-BB) in patients with nonhealing, lower extremity diabetic ulcers: a combined analysis of four randomized studies. *Wound Repair Regen* 1999; 7(5): 335-46.
89. Marques de la Costa R, Jesus FM, Aniceto C, Mendes M. Double-blind randomized placebo-controlled trial of the use of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in chronic leg ulcers. *Am J Surg* 1997; 173: 165-8.
90. Cullen B, Smith R, McCulloch E, et al. Mechanism of action of Promogran, a protease modulating matrix, for the treatment of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10(1): 16-25.
91. Chen WY, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen* 1999; 7(2): 79-89.
92. Wollina U, Schmidt WD, Kronert C, Nelskamp C, Scheibe A, Fassler D. Some effects of a topical collagen-based matrix on the microcirculation and wound healing in patients with chronic venous leg ulcers: preliminary observations. *Int J Low Extrem Wounds* 2005; 4: 214-24.
93. Talbot H, Del Mar C, Frangos J, Kumar K, Smart NA, Walters J. Dressings and topical agents containing hyaluronic acid for wound healing. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD007089. DOI: 10.1002/14651858.CD007089.
94. Colletta V, Dioguardi D, Di Lonardo A, et al. A trial to assess the efficacy and tolerability of Hyalofill-F in non-healing venous leg ulcers. *J Wound Care* 2003; 12(9): 357-60.
95. Taddeucci P, Pianigiani E, Colletta V, Torasso F, Andreassi L, Andreassi A. An evaluation of Hyalofill-F plus compression bandaging in the treatment of chronic venous ulcers. *J Wound Care* 2004; 13: 202-4.
96. Fray MJ, Dickinson RP, Huggins JP, Ocleston NL. A potent, selective inhibitor of matrix metalloproteinase-3 for the topical treatment of chronic dermal ulcers. *J Med Chem* 2003; 46(16): 3514-25.
97. Badiavas EV, Falanga V. Treatment of chronic wounds with bone marrow-derived cells. *Arch Dermatol* 2003; 139(4): 510-6.
98. Roeckl Wiedmann I, Bennett M, Kranke P. Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds. *Br J Surg* 2005; 92: 24-32.
99. Kranke P, Bennett MH, Debus SE, Roeckl-Wiedmann I, Schnabel A. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD004123. DOI: 10.1002/14651858.CD004123.pub2.
100. Ojngwa JC, Isseroff RR. Electrical stimulation of wound healing. *J Invest Dermatol* 2002; 36: 1-11.
101. Kloth LC. Electrical stimulation for wound healing: a review of evidence from in vitro studies, animal experiments, and clinical trials. *Int J Lower Extrem Wounds* 2005; 4: 23-44. 60.
102. Zhao M, Bai H, Wang E, Forrester JV, McCaig CD. Electrical stimulation directly induces pre-angiogenic responses in vascular endothelial cells by signaling through VEGF receptors. *J Cell Sci* 2004; 117(Pt. 3): 397-405.
103. Houghton PE, Kincaid CB, Lovell M, et al. Effect of electrical stimulation on chronic leg ulcer size and appearance. *Phys Ther* 2003; 83: 17-28.
104. Cullum N, Nelson EA, Flemming K, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: beds, compression, laser therapy, therapeutic ultrasound, electrotherapy, and electromagnetic therapy. *Health Technol Assess* 2001; 5(9): 1-221.
105. Flemming K, Cullum N. Therapeutic ultrasound for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD00180.
106. Wills EE, Anderson TW, Beattie BL, Scott A. A randomized placebo-controlled trial of ultraviolet light in the treatment of superficial pressure sores. *J Am Geriatr Soc* 1983; 31: 131-3.
107. Dodd HJ, Sarkany I, Gaylarde PM. The short-term benefit and long-term failure of ultraviolet light in the treatment of venous leg ulcers. *Br J Dermatol* 1989; 120: 809-18.
108. Banwell P, Teot L. Topical negative pressure (TNP): the evolution of a novel wound therapy. *J Tissue Viability* 2006; 16: 16-24.
109. European Wound Management Association (EWMA). Documento de posicionamiento: La presión negativa tópica en el tratamiento de heridas. Londres: MEP Ltd; 2007.
110. Ubbink DT, Westerbos SJ, Evans D, Land L, Vermeulen H. Topical negative pressure for treating chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD001898. DOI: 10.1002/14651858.CD001898.pub2.
111. Woo K, Ayello E, Sibbald RG. The Edge Effect: Current Therapeutic Options to Advance the Wound Edge. *Adv Skin Wound Care* 2007; 20(2): 99-117.
112. Douglas WS, Simpson NB. Guidelines for the management of chronic venous leg ulceration: report of a multidisciplinary workshop. *Br J Dermatol* 1995; 132: 446-52.
113. Kirsner RS, Falanga V. Techniques of split-thickness skin grafting for lower extremity ulcerations. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19: 779-83.
114. Kirsner RS, Matta SM, Falanga V, Kerdel FA. Split-thickness skin grafting of leg ulcers. *J Dermatol Surg* 1995; 21: 701-3.

115. Teh BT. Why skin grafts fail. *Plast Reconstr Surg* 1979; 49: 323-30.
116. Ahnslide I, Bjellerup M. Efficacy of pinch grafting in leg ulcers of different aetiologies. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 144-5 [PMID: 9111828].
117. Limova M, Mauro T. Treatment of leg ulcers with cultured epithelial autografts: treatment protocol and five year experience. *Wounds* 1995; 7: 170-80.
118. Phillips TJ, Kehinde O, Green H, Gilchrest BA. Treatment of skin ulcers with cultured epidermal allografts. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 191-9 [PMID: 2768568].
119. Davis JS. Skin transplantation. With a review of 550 cases at the Johns Hopkins Hospital. *JHH Report* 1910; 15: 307.
120. Ward DJ, Bennett JP, Burgos H, et al. The healing of chronic venous leg ulcers with prepared human amnion. *Br J Plast Surg* 1989; 42: 463-7.
121. Hernández CM. Tratamiento de las úlceras vasculares con membranas amniocoriales. *Angiología* 1993; 45: 112-6.
122. Bobrovsky E, et al. Uso de membrana amniótica homóloga liofilizada en la reparación de úlceras venosas graves. *Revista Flebología* 2008; 33(1): 14-6.
123. Margolis DJ, Berlin JA, Strom BL. Which venous leg ulcers will heal with limbs compression bandages? *Am J Med* 2000; 109(1): 15-19.
124. Flanagan M. Wound measurement: can it help us to monitor progression to healing? *J Wound Care* 2003; 12(5): 189-94.
125. Kantor J, Margolis DJ. A multicentre study of percentage change in venous leg ulcer area as a prognostic index of healing at 24 weeks. *Br J Dermatol* 2000; 142(5): 960-4.
126. Donohue K, Falanga V. Healing rate as a prognostic indicator of complete healing: A reappraisal. *Wounds* 2003; 15: 71-6.
127. Gelfand JM, Hoffstad O, Margolis DJ. Surrogate endpoints for the treatment of venous leg ulcers. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1420-5.
128. Yager DR, Chen SM, Ward SI, et al. Ability of chronic wound fluids to degrade peptide growth factors is associated with increased levels of elastase activity and diminished levels of proteinase inhibitors. *Wound Repair Regen* 1997; 5: 23-32.
129. Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). Department of Surgery, University of Minnesota, Minneapolis. *Ann Surg* 1986; 204(3): 322-30.
130. Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J. Platelet derived growth factor and transforming growth factor beta enhance tissue repair activities by unique mechanisms. Department of Surgery, Jewish Hospital, Washington University Medical Center, St. Louis, Missouri 63110. *J Cell Biol* 1989; 109: 42-3.
131. Habenicht AJ, Salbach P, Janssen Timmen U, Blattner C, Schettler Platelet - derived growth factor - a growth factor with an expanding role in health and disease. Medizinische Universitätsklinik, Abteilun Endo krinologie Stoffwechsel, Heidelberg. *Klin Wochenschr* 1990 Jan; 19; 68(2): 53-9.5.2.4.
132. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, Schumerth S, Butler E, Cerra F. LT Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. AU: Department of Surgery, University of Minnesota, Minneapolis. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170 (1): 56-60. 5.2.5
133. Knighton DR, Phillips GD, Fiegel VD. Wound Healing angiogenesis: indirect stimulation by basic fibroblast growth factor. Department of Surgery, University of Minnesota, Minneapolis 55455. *J Trauma* 1990; 30 (12 Suppl.): S134-S144.
134. Mustoe TA, Pierce GF, Altrock BW, Deuel TF, Thomason A. Role of platelet-derived growth factor in wound healing. Department of Experimental Pathology, Amgen Inc., Thousand Oaks. California 91320. *J Cell Biochem* 1991; 45(4): 319-26.
135. Bobrovsky EO, et al. Ulcer healing and platelet growth factor. *International Angiology*. GE4. 6-12 2009; 28(4; Suppl.1): 86.
136. Bobrovsky EO, et al. Cura de úlceras y factores de crecimiento plaquetario. *Revista Flebología* 2010; 36(1): 7-17.
137. Brizzio EO. Las vendas y su técnica de aplicación 2006, sección IV, bases físicas de la compresión, p. 45-6.
138. Callam MJ, Harper DR, Daie JJ, Ruckley CV. Chronic ulcer of the leg; clinical history. *Br Med J (Clin RES. Ed.)* 1987; 294 (6584): 1389-91.
139. Brizzio EO. Las vendas y su técnica de aplicación 2006, sección VI, p. 57-131.
140. Van Hecke A, Grypdonck M, Defloor T. A review of why patients with leg ulcers do not adhere to treatment. *J Clin Nurs* 2009; 18(3): 337-49.
141. Van Hecke A, Grypdonck M, Defloor T. Interventions to enhance patient compliance with leg ulcer treatment. A review of literature. *J Clin Nurs* 2008; 17(1): 29-39.
142. Compresión para las úlceras venosas de las piernas. Cullum N, Nelson EA, Fletcher AW, Sheldon TA. Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 2.
143. Simka M, Majewski E. The social and economic burden of venous leg ulcers: focus on the role of micronized purified flavonoid fraction adjuvant therapy. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(8): 573-81.
144. Harrison M, Graham I, Lorimer K, et al. Leg-ulcer care in the community, before and after implementation of an evidence-based service. *CMAJ* 2005; 172: 1447-52.
145. Gohel MS, Davies AH. Pharmacological treatment in patients with C4, C5 and C6 venous disease. *Phlebology* 2010; 25(Suppl. 1): 35-41.
146. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30(2): 198-208.
147. Boyle P, Diehm C, Robertson C. Meta-analysis of clinical trials of Cyclo 3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 2003; 22(3): 250-62.
148. Smith PC. Daflon 500 mg and venous leg ulcer: new results from a meta-analysis. *Angiology* 2005; 56(Suppl. 1): S33-S39.
149. Chaby G. Management of leg ulcers. *Rev Prat* 2010; 60(7): 970-8.
150. Nettel J. Estudio Vencer, presentado como comunicación oral en el congreso UIA, Bs As, Argentina, 2010 [In press].
151. Marrocco CJ, Atkins MD, Bohannon WT, Warren TR, Buckley CJ, Bush RL. Ablación endovenosa en el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica y úlceras venosas. *World J Surg* 2010; 34(10): 2299-304.
152. Partsch H. Hemodynamic patterns of venous reflux in patient with leg ulcers. *EWMAJ* 2009; 9(1): 33-8.

153. Guarnera G. Combined superficial and deep vein reflux in venous ulcers: operative strategy. *EWMAJ* 2009; 9(1): 40-3.
154. Nelzen O. Prospective study of safety, patient satisfaction and leg ulcer healing following saphenous and subfascial endoscopic perforator surgery. *Br J Surg* 2000; 87: 86-91.
155. Nelzen O. The role of incompetent perforator. *EWMAJ* 2009; 9(1): 26-31.
156. Bergan J, Luigi P. *The Vein Book*. Elsevier Inc.; 2006.
157. Walsh JC, Bergan JJ, Beeman S, et al. Femoral venous reflux abolished by greater saphenous vein stripping. *Ann Vasc Surg* 1994; 8: 566-70.
158. Sales OM, Bilof ML, Petrillo KA, et al. Correction de lower extremity deep incompetence by ablation of superficial venous reflux. *Ann Vasc Surg* 1996; 10: 186-9.
159. Nicolaides AN. Investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement. *Circulation* 2000; 102: 126, 163.
160. Barwell JR, Deacon J, Harvey K, et al. Comparison of surgery and compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study) randomized controlled trial. *The Lancet* 2004; 363: 1854-59.
161. Guarnera G. The venous ulcer and the superficial venous reflux. *Int J Low Extrem Wounds* 2004; 3(4): 198-200.
162. Cabrera J, Redondo P, Becerra A, Garrido C, Cabrera J Jr., Garcia-Olmedo MA, Sierra A, et al. Ultrasound-guided injection of polydocanol microfoam in the management of venous leg ulcers. *Arch Dermatol* 2004; 140(6): 667-73.
163. Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006; 355(5): 488-98.
164. Obermayer A, Gostl K, Walli G, Benesch T. Chronic venous leg ulcers benefit from surgery: long-term results from 173 legs. *J Vasc Surg* 2006; 44(3): 572-9.
165. Kjaer ML, Jorgensen B, Karlsmark T, Holstein P, Simonsen L, Gottrup F. Does the pattern of venous insufficiency influence healing of venous leg ulcers after skin transplantation? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 562-7.
166. Gohel MS, Barwell JR, Taylor M, Chant T, Foy C, Earnshaw JJ, Heather BP, et al. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *Br Med J* 2007; 335: 83.
167. Tripathi R, Sieunarine K, Abbas M, Durrani N. Deep venous valvuloplasty for non-healing ulcers: Techniques and results. *ANZ J Surg* 2004; 74: 34-9.
168. Zamboni P, Cisno C, Marchetti P, Mazza P, Fogato L, Carandina S, et al. Minimally invasive surgical management of primary venous ulcers vs compression treatment: A randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 313-8.
169. Van Gent WB, Hop WC, van Praag MC, Mackaay AJ, de Boer EM, Wittens CH. Conservative versus surgical treatment of venous leg ulcers: a prospective, randomized, multicenter trial. *J Vasc Surg* 2006; 44(3): 563-71.
170. Obermayer A, Göstl K, Walli G, Benesch T. Chronic venous leg ulcers benefit from surgery: long-term results from 173 legs. *J Vasc Surg* 2006; 44(3): 572-9.
171. Obermayer A, Göstl K, Partsch H, Benesch T. Venous reflux surgery promotes venous leg ulcer healing despite reduced ankle brachial pressure index. *Int Angiol* 2008; 27(3): 239-46.
172. Gohel MS, Barwell JR, Taylor M, et al. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 335(7610): 83.
173. Darvall KA, Bate GR, Adam DJ, et al. Ultrasound-guided foam sclerotherapy for the treatment of chronic venous ulceration: a preliminary study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38(6): 764-9.
174. O'Hare JL, Earnshaw JJ. Randomised clinical trial of foam sclerotherapy for patients with a venous leg ulcer. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39(4): 495 (sacados de Parsch).
175. Stuart WP, Adam DJ, Allan PL, Ruckley CV, Bradbury AW. The relationship between the number, competence, and diameter of medial calf perforating veins and the clinical status in healthy subjects and patients with lowerlimb venous disease. *J Vasc Surg* 2000; 32(1): 138-43.
176. Głowiczki P, Bergan JJ, Rhodes JM, Canton LG, Harmsen S, Ilstrup DM, et al. Mid-term results of endoscopic perforator vein interruption for chronic venous insufficiency: lessons learned from the North American subfascial endoscopic perforator surgery registry. The North American Study Group. *J Vasc Surg* 1999; 29: 489-502.
177. Głowiczki P, Bergan JJ, Menawat SS, Hobson RW 2nd, Kistner RL, Lawrence PF, et al. Safety, feasibility, and early efficacy of subfascial endoscopic perforator surgery: a preliminary report from the North American Registry. *J Vasc Surg* 1997; 25: 94-105.
178. Elias S. Percutaneous ablation of perforating veins. In: Głowiczki P (ed.). *Handbook of venous disorders: guidelines of the American Venous Forum*. 3rd. ed. London: Hodder Arnold; 2009, p. 536-44.
179. Proebstle TM, Herdemann S. Early results and feasibility of incompetent perforator vein ablation by endovenous laser treatment. *Dermatol Surg* 2007; 33: 162-8.
180. Masuda EM, Kessler DM, Lurie F, Puggioni A, Kistner RL, Eklof B, et al. The effect of ultrasound-guided sclerotherapy of incompetent perforator veins on venous clinical severity and disability scores. *J Vasc Surg* 2006; 43: 551-6.
181. Głowiczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2011; 53(16S).
182. Bottini O, Gural Romero O, Bercovich J, Morales M, La Mura Ricardo. Esclerosis con láser ecoasistido de perforantes (ELEAP). *Rev Fórum de Flebología y Linfología* 2006; 8(1): 5-9.
183. Soracco J, Lopez Dámbola J, Ciuycci J. Láser endovascular en la insuficiencia venosa superficial. *Rev Panam de Flebología y Linfología* 2000; 38.
184. Raju S, Berry MA, Neglen P. Transcommissural valvuloplasty: Technique and results. *J Vasc Surg* 2000; 32: 69-76.

LECTURAS RECOMENDADAS

Estadísticas por país

1. Beebe-Dimmer JL, Pfeifer J, Engle JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 175-84.
2. Ruckley CV, Evans CJ, Allan PL, Lee AJ, and Fowkes FGR. Edinburgh, Scotland. Chronic venous insufficiency: Clinical and

duplex correlations. The Edinburgh Vein Study of venous disorders in the general population. *J Vasc Surg* 2002; 36: 520-5.

3. Arkadiusz Jawien. The Influence of Environmental Factors in Chronic Venous Insufficiency. *Angiology* 2003; 54: S19-S31
4. Kurz X, Kahn SR, Abenhaim L, Clement D, Norgren L, Baccaglini U, Berard A, et al. Chronic venous disorders of the leg: epidemiology, outcomes, diagnosis and management. Summary of an evidence-based report of the VEINES task force. Venous Insufficiency Epidemiologic and Economic Studies. *Int Angiol* 1999; 18(2): 83-102.
5. Sigler Morales L, Castañeda Gaxiola R, Rish Fein L. Insuficiencia venosa crónica en la República Mexicana. *Rev Mex Angiol* 2004; 32: 44-6.
6. Callam MJ, Ruckley CV, Harper DR, Dale JJ. Chronic ulceration of the leg—extent of the problem and provision of care. *Br Med J* 1985; 290: 1855-6.
7. Cornwall JV, Dore CJ, Lewis JD. Leg ulcers: epidemiology and etiology. *Br J Surg* 1986; 73: 693-6.
8. Henry M. Incidence of varicose ulcers in Ireland. *Irish Med J* 1986; 79: 65-7.
9. Maffei FHA. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1755 inhabitants of a county town. *Int J Epidemiol* 1986; 15: 210-7.
10. Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A, Halbook T. Chronic leg ulcers: an underestimated problem in the primary health care among elderly patients. *J Epidemiol Comm Health* 1991; 45: 184-7.
11. Baker SR, Stacey MC, Jop-Mackay AG, Hoskins SE, Thompson PJ. Epidemiology of chronic venous ulcers. *Br Med J* 1991; 78: 864-7.
12. Callam MJ. Leg ulcer and chronic venous disease in the community. In: Venous disease: epidemiology, management and delivery of care. Ruckley CV, Fowkes FGR, Bradbury AW (ed.). London: Springer-Verlag; 1999, p. 15-25.
13. International Union of Phlebology (UIP). VEIN CONSULT Program. Congress in Prague. 16th of September 2011 at the UIP

Fisiopatología

1. Neglen P, Raju S. Ambulatory venous pressure revisited. *J Vasc Surg* 2000; 31(6): 1206-13.
2. Lurie F, Kistner RL, Eklof B, Kessler D. Mechanism of venous valve closure and role of the valve in circulation: a new concept. *J Vasc Surg* 2003; 38(5): 955-61.
3. Kistner RL, Eklof B. Classification and diagnostic evaluation in chronic venous disease. In: Głowiczki P, Yao JST (eds.). Handbook of Venous Disorders. 2nd Ed. Arnold London; 2001, p. 94-103.
4. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus treatment. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1248-52.
5. Robertson L, Lee AJ, Gallagher K, Carmichael SJ, Evans CJ, McKinstry BH, et al. Risk factors for chronic ulceration in patients with varicose veins: A case control study. *J Vasc Surg* 2009; 49: 1242-7.

Diagnóstico

1. Pasch H. Varicose veins and chronic vein insufficiency. *VASA* 2009; 38: 293-301.
2. Baranoski S, Ayello E. Wound Care Essentials Practice Principles. 2nd Ed.
3. Soldevilla JJ. Consenso nacional sobre úlceras de la extremidad inferior. *Anales de Patología Vascul* 2009; 3(1): 55-75.
4. Shima M, Kirsner R, et al. Venous ulcer; a reappraisal analyzing the effects of neuropathy. *Wound Repair and Regeneration* 2009; 17(2): 147-52.
5. Kahn SR, Shrier I, Julian JA. Determination and Time Course of the Postthrombotic Syndrome after Acute Deep Venous Thrombosis. *Annals of Internal Medicine* 2008; 149.
6. Zollner T, Veraart J, Wolter M, Hesse S, Villemur B, Wenke A, Werner R, et al. Leg ulcers in Klinefelter's syndrome – further evidence for an involvement of plasminogen activator inhibitor-1. *Br J Dermatol* 136: 341-4.
7. Elsharkawi Welt, Hepp, et al. Rare Differential Diagnosis of the non Healing Wounds Der Hantaryt 2008; 59(11): 893-903.
8. Subramaniam K, Pech ChM, Stacey MC, Wallace HJ. Induction of MMP-1, MMP-3 and TIMP-1 in normal dermal fibroblasts by chronic venous leg ulcer wound fluid. *Int Wound J* 2008; 5(1): 79-86.
9. Moore K, Hall V, Paul A, et al. Surface bacteriology of venous leg ulcers and healing outcome. *J Clin Pathol* 2010; 63: 830-4.
10. Robertson L, Lee AJ, Gallagher K. Risk factors for chronic ulceration in patients with varicose veins. *J Vasc Surg* 2009; 49(6): 1490-8. Available from: <http://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214%2809%2900600-4/abstract-article-footnote-1>
11. Kulkarni SR, Gohel MS, Whyman MR, Poskitt KR. Significance of limb trauma as an initiating factor in chronic leg ulceration. *Phlebology* 2008; 23: 130-6.
12. Labropoulos N, Waggoner T, et al. The effect of venous thrombus location and extent on the development of post-thrombotic signs and symptoms. *J Vascular Surgery* 2008; 48(2): 407-12.
13. Kulkarni SR, Gohel MS, Whyman MR, Poskitt KR. Significance of the limb trauma as an initiating factor in chronic leg ulceration. *Phlebology* 2008; 23: 130-6.
14. Hafner J, Böni T, Calcagni M, Jacomella V, Läuchli S. Differential diagnosis of clinical relevance. *Ther Umsch* 2011; 68(3): 139-47.
15. Boneberger S, Ruzicka T, Rupec RA. Diagnostic pitfall: basal cell carcinoma arising in a therapy-resistant chronic venous ulcer of the lower leg. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134(6): 243-5 [Epub 2009 Jan 29].
16. Jayne D. The diagnosis of vasculitis. *Clinical Rheumatology* 2009; 23(3): 445-53.
17. O'Donnell TF. The role of perforators in chronic venous insufficiency. *Phlebology* 2010; 25: 3-10.
18. Kistner RL. Primary venous valve incompetence of the leg. *Am J Surg* 1980; 140(2): 218-24.
19. Jin Kwang Nam, Lee Whal. *J Comput Assist Tomogr* 2009; 33(5): 763-9.
20. Moore K, Hall V, Paul A, et al. Surface bacteriology of venous leg ulcers and healing outcome. *J Clin Pathol* 2010; 63: 830-4.

21. Elsharkawi Welt, Hepp, *et al.* Rare Differential Diagnosis of the non Healing Wounds Der Hantaryt 2008; 59(11): 893-903.

Complicaciones y hospitalización

1. Margolis DJ, Berlin JA, Strom BL. Risk factors associated with the failure of a venous leg ulcer to heal. *Arch Dermatol* 1999; 135(8): 920-6.

2. World Union of Wound Societies (WUWHS). Principios de las mejores prácticas: Exudado en las heridas y utilidad de los apósitos. Documento de consenso. Londres: MEP Ltd; 2007.

3. World Union of Wound Societies (WUWHS). Principios de las mejores prácticas: Disminución del dolor en las curas relacionadas con los apósitos. Documento de consenso. Londres: MEP Ltd; 2004.

4. Coleridge-Smith PD. Leg ulcer treatment. *J Vasc Surg* 2009; 49: 804-8

5. Van Hecke A, Grydonck M, Ddefloor T. Guidelines for the management of venous ulcers: a gap analysis. *J Eval Clin Pract* 2008; 14: 812-22.

6. Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. Venous and nonvenous leg ulcers: clinical history and appearance in a population study. *Br J Surg* 1994; 81: 192-7.

7. Gwynn BR. Management of mixed leg ulcer disease. The leg ulcer forum. *Summer* 2000. p. 8-9.

8. Hofman D. Leg ulceration with mixed arterial and venous disease. *J Wound Care* 1997; 6: 53-5.

Compresión

1. Barbenel JC, Sockalingham S. Device for measuring soft tissue interface pressures. *J Biomed Eng* 1990; 12: 519-22.

2. Hafner J, Botonakis I, Burg G. A comparison of multilayer bandage systems during rest, exercise, and over 2 days of wear time. *Arch Dermatol* 2000; 136: 857-63.

3. Partsch H, Rabe E, Stemmer R. Compression therapy of the extremities. París: Editions Phlebologiques Francaises; 1998.

4. Tennant WG, Park KGM, Ruckley CV. Testing compression bandages. *Phlebology* 1988; 3: 55-61.

5. Wertheim D, Melhuish JM, Williams R, Lane I, Harding KG. Movement-related variation in forces under compression stockings. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17: 334-7.

6. Aryal K, Dodds SR, Chukwulobelu R. Effect of posture on the pressure exerted by below-knee class2 compression stockings on normal subjects. *Phlebology* 2002; 17: 32-5.

7. Oduncu H, Clark M, Williams RJ. Effect of compression on blood flow in lower limb wounds. *Int Wound J* 2004; 1: 107-13.

8. Partsch H, Menzinger G, Borst-Krafek B, Groiss E. Does tight compression improve venous hemodynamics in chronic venous insufficiency? *J Vasc Surg* 2003; 36: 948-52.

9. Vin F, Benigni JP. Conférence Internationale de Consensus sur la Compression. *Phlébologie* 2003; 56: 315-67.

10. Moore Z. Compression bandagin: are practitioners achieving the ideal subbandage pressures? *J Wound Care* 2002; 11: 265-8.

11. Nelson EA, Ruckley CV, Barbenel JC. Improvements in bandaging technique following training. *J Wound Care* 1995; 4: 181-4.

12. Ramelet AA. Compression therapy. *Dermatol Surg* 2002; 28: 6-10.

13. Cornu-Thénard A. Measuring units for elastic stockings: priority to mmHg rather than classes. *Phlébologie* 1992; 4: 457-8.

14. Vandongen YK, Stacey MC. Graduated compression elastic stockings reduce lipodermatosclerosis and ulcer recurrence. *Phlebology* 2000; 15: 33-7.

15. Nelson EA, Bell-Syer SEM, Cullum NA. Compression for preventing recurrence of venous ulcers (Cochrane Review). In: The Cochrane Library 2003; 2. Oxford: Update Software.

16. Cullum N, Nelson EA, Fletcher AW, Sheldon TA. Compression for venous leg ulcers (Cochrane Review). In: The Cochrane Library 2003; 1. Oxford: Update Software.

17. Guest M, Smith JJ, Tripuraneni G, Howard A, Madden P, Greenhalgh RM, Davies AH. Randomized clinical trial of varicose vein surgery with compression versus compression alone for the treatment of venous ulceration. *Phlebology* 2003; 18: 130-6.

18. Blatter W, Kreis N, Lun B, Winiger J, Amsler F. Leg symptoms of healthy people and their treatment with compression hosiery. *Phlebology* 2008; 23: 214-21.

19. Sackheim K, De Araujo TS, Kirsner RS. Compression modalities and dressings: their use in venous ulcers. *Dermatol Ther* 2006; 19(6): 338-47.

20. Fletcher A, Cullum N, Sheldon TA. A systematic review of compression treatment for venous leg ulcers. *BMJ* 1997; 315(7108): 576-80.

21. Mani R, Vowden K, Nelson EA. Intermittent pneumatic compression for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001899.

22. World Union of Wound Societies (WUWHS). Principios de las mejores prácticas: Compresión en las úlceras venosas de las extremidades inferiores. Documento de consenso. Londres: MEP Ltd. 2008.

23. Gohel MS, Barwell JR, Taylor M, Chant T, Foy C, Earnshaw JJ, et al. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 335: 83-7.

24. Marston W, Vowden K. Compression therapy: a guide to safe practice. In: AA Vari. Understanding compression therapy: EWMA position document. London: MEP Ltd; 2003, p. 11-7.

25. Landis EM, Pappenheimer JR. Exchange of substances through the capillary wall. In: Handbook of Physiology Circulation. Washington: Am Physiol Soc 1963 (sect 2); II.

26. Van Rij A, et al. Failure of microvenous valves in small superficial veins. A key to the development of venous Ulcers, Department of surgery, University of Otago, Dunedin, New Zealand, 23 Annual Meeting of American Venous Forum, february 25, 2011, San Diego California.

27. Schmid-Schonbein GW. Modulation of leukocyte-endothelial adhesion in chronic venous insufficiency. *Medicographia* 2000; 22(3).

28. Partsch H, Mostbeck A, Leitner G. Experimental investigations on the effect of intermittent pneumatic compression (Lymphapress) in lymphoedema. *Phlebol u Proktol* 1980; 9: 6566.

Farmacología

1. Gohel MS, Davies AH. Pharmacological agents in the treatment of venous disease: an update of the available evidence. *Curr Vasc Pharmacol* 2009; (3): 303-8.
2. Jull A, Waters J, Arroll B. Pentoxifylline for treatment of venous leg ulcers: a systematic review. *Lancet* 2002; 359: 1550-4.
3. Jull A, Arroll B, Parag V. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD 001733.
4. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 198-208.
5. Smith PC. Daflog 500 and venous leg ulcer: new results from a meta-analysis. *Angiology* 2005; 56(Suppl. 1): S53-S59.
6. Coccheri S, Scodotto G, Agnelli G, et al. Venous arm of the SUAVIS (Sulodexide Arterial Venous Italian Study) Group: Randomized, double-blind, multicentre, placebocontrolled study of Sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost* 2002; 87: 947-52.
7. Milio G, Minà C, Cospite M. Efficacy of treatment with prostaglandin-1 in venous leg ulcers of the lower limbs. *J Vasc Surg* 2005; 42: 304-8.
8. Keraon C, Kahn S, Agnelli C, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines. 8th ed. *Chest* 2008; 133: 454S-455S.
9. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. *Drugs* 2003; 63: 71-100.
10. Scodotto G, Aloisi D, Ferrari P, Martini L. Treatment of venous ulcers with sulodexide. *Angiology* 1999; 50: 883-9.

Evaluación del tratamiento quirúrgico

1. Margolis DJ, Berlin JA, Strom BL. Risk factors associated with the failure of a venous leg ulcer to heal. *Arch Dermatol* 1999; 135(8): 920-6.

2. World Union of Wound Societies (WUWHS). Principios de las mejores prácticas: Exudado en las heridas y utilidad de los apósitos. Documento de consenso. Londres: MEP Ltd. 2007.
3. World Union of Wound Societies (WUWHS). Principios de las mejores prácticas: Disminución del dolor en las curas relacionadas con los apósitos. Documento de consenso. Londres: MEP Ltd. 2004.
4. Coleridge-Smith PD. Leg ulcer treatment. *J Vasc Surg* 2009; 49: 804-8.
5. Van Hecke A, Grydonck M, Ddefloor T. Guidelines for the management of venous ulcers: a gap analysis. *J Eval Clin Pract* 2008; 14: 812-22.
6. Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. Venous and nonvenous leg ulcers: clinical history and appearance in a population study. *Br J Surg* 1994; 81: 192-7.
7. Gwynn BR. Management of mixed leg ulcer disease. The leg ulcer forum. *Summer* 2000; 8-9.
8. Hofman D. Leg ulceration with mixed arterial and venous disease. *J Wound Care* 1997; 6: 53-5.

Impacto social, gubernamental y privado

1. Korn P, Patel ST, Heller JA, Deitch JS, Krishnasastri KV, Bush HL, Kent KC. Why insurers should reimburse for compression stockings in patients with chronic venous stasis. *J Vasc Surg* 2002; 35(5): 1-8.
2. Christopoulos DG, Nicolaides AN, Szendro G, Irvine AT, Mui-lan Bull, Eastcott HHG. Air-plethysmography and the effect of elastic compression on venous hemodynamics of the leg. *J Vasc Surg* 1987; 5(1): 148-59.
3. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2011; 53(5): Suppl: 2S-48S.
4. Milic DJ, Bogdanovich DC, Pejic M, Roljic Z, Jovanovic M. A Randomized Trial of Class 2 and Class 3 Elastic Compression in the Prevention of Recurrence of Venous Ulceration. *J Vasc Surg* 2010; 51(3): 797-8.