



**IECS**

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD  
CLINICA Y SANITARIA

---

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**Dobesilato de calcio para el  
tratamiento de la insuficiencia venosa  
crónica**

**Calcium dobesilate for the treatment of chronic venous  
insufficiency**

Informe de Respuesta Rápida N°487

---

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) / [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

Septiembre de 2016



*El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.*

## **Autores**

Dra. Viviana Brito

Dra. Lucila Rey-Ares

Dr. Ariel Bardach

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Andrés Pichon-Riviere

Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García Martí

Dr. Agustín Ciapponi

Dra. Analía López

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** *este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.*

*Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.*

*Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.*

**Versiones:** esta evaluación ha estado disponible por un período de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias, realizados a través del siguiente link: [clic aquí](#). Habiendo finalizado dicho periodo, la misma ha sido reemplazada por esta versión definitiva, aunque se seguirán recibiendo comentarios en forma continua a través del mismo link.

### **Informe de Respuesta Rápida N° 487**

#### ***Dobesilato de calcio para el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica.***

**Fecha de realización:** Septiembre de 2016  
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar) / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar)

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

**Dirección**

Dr. Andrés Pichon-Riviere

Dr. Federico Augustovski

**Coordinación**

Dr. Sebastián García Martí

Dra. Andrea Alcaraz

**Investigadores**

Dr. Ariel Bardach

Dra. Viviana Brito

Dr. Agustín Ciapponi

Dra. María Calderón

Lic. Daniel Comandé

Dr. Lucas Gonzalez

Dr. Roberto Klappenbach

Dr. Akram Hernández Vásquez

Dra. Natacha Larrea

Dra. Analía López

Dra. Cecilia Mengarelli

Dr. Martín Oubiña

Dra. Lucila Rey Ares

Dra. Belén Rodriguez

Dra. Anastasia Secco

Lic. Mónica Soria

Dra. Natalie Soto

Dra. Elena Tapia López

**Para Citar este informe:**

Brito V, Rey-Ares L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A. ***Dobesilato de calcio para el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica***. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 487, Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2016. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## **DOBESILATO DE CALCIO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA**

### **CONCLUSIONES**

Evidencia de moderada calidad muestra que el dobesilato de calcio comparado con placebo no tiene impacto clínico significativo en la evolución del edema y la curación de úlceras, aunque podría tener efectos en lo que respecta a la reducción de síntomas como calambres, dolor y pesadez a nivel de miembros inferiores.

Las guías de práctica clínica identificadas no recomiendan el empleo del dobesilato de calcio para el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica.

En Argentina el dobesilato de calcio no se encuentra dentro del listado de los medicamentos de uso habitual ni crónico comprendidos dentro del programa médico obligatorio. En los últimos años, países como España y Francia han retirado al dobesilato de calcio del listado de medicamentos cubiertos por el sistema público debido a la calidad de la evidencia existente sobre la eficacia y seguridad en el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica.

## **CALCIUM DOBESILATE FOR THE TREATMENT OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY**

### **CONCLUSIONS**

Evidence of moderate quality shows that calcium dobesilate does not have a significant clinical impact on the progress of edema and ulcer healing, when compared with placebo, although it might have some effects in reducing symptoms such as cramps, pain and heaviness in lower extremities.

The identified clinical practice guidelines do not recommend the use of calcium dobesilate for the treatment of chronic venous insufficiency.

In Argentina, calcium dobesilate is not listed as drugs of regular or chronic use under the mandatory medical program. In the last years, countries such as Spain and France have removed calcium dobesilate from the list of drugs covered by the public healthcare system due to the quality of the evidence available on its efficacy and safety for the treatment of chronic venous insufficiency.

## 1. CONTEXTO CLÍNICO

La insuficiencia venosa se debe a la presencia de válvulas venosas incompetentes que permiten el desarrollo de reflujo vascular que lleva a la estasis sanguínea, dilatación venosa y eventual obstrucción trombótica. La misma se manifiesta clínicamente mediante el desarrollo de várices y pesadez a nivel de los miembros inferiores, y en las formas crónicas suelen sumarse cambios pigmentarios, edema y ulceración de la piel.<sup>1,2</sup>

Su prevalencia si bien variable según los distintos estudios, se incrementa en función de la edad afectando aproximadamente al 50% de los adultos mayores de 70 años.<sup>2-5</sup>

El tratamiento no invasivo se centra en la administración de drogas vasoactivas, tales como la fracción flavonoide purificada o el hidroxyetilrutósido, asociadas al empleo de medias elásticas para reducir tanto el reflujo valvular como los procesos inflamatorios responsables de los cambios tisulares patológicos.

Se propone el dobesilato de calcio como fármaco vasoactivo para el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica.

## 2. TECNOLOGÍA

El dobesilato de calcio (DC) es una sustancia sintética venoprotectora, la cual se propone como alternativa para el tratamiento de los síntomas asociados a la insuficiencia venosa/linfática y de los trastornos vasculares en la retinopatía diabética. La dosis es de 500 a 1500 mg/día y se administra por vía oral.<sup>2-5</sup>

El DC es un agente vasoprotector y venotónico con propiedades antioxidantes y acción sobre diversos agentes vasoactivos tales como las prostaglandinas y el óxido nítrico, lo cual podría resultar en la reducción de la permeabilidad microvascular y la activación del drenaje linfático con disminución del edema tisular.<sup>2-7</sup>

Los efectos adversos más frecuentemente asociados a la administración del DC son molestias de tipo gastrointestinal, artralgias y fiebre. Si bien se han reportado casos de agranulocitosis, su incidencia pareciera ser inferior al riesgo de dicha entidad en la población general.<sup>2-8</sup>

En 2008 la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina aprobó la comercialización del genérico DC para el tratamiento de la insuficiencia venosa esencial y secundaria al embarazo, así como para los trastornos relacionados a la microangiopatía diabética.<sup>9</sup> La Administración de Drogas y Medicamentos de EE.UU. (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y las agencias regulatorias de algunos países europeos como España, debido a la calidad de la evidencia existente sobre la eficacia y seguridad del DC en la insuficiencia venosa crónica (IVC), han autorizado su comercialización

sólo para el tratamiento de la vasculopatía asociada a la retinopatía diabética bajo una estrecha vigilancia de su perfil de seguridad.<sup>10-12</sup>

### 3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del dobesilato de calcio en la insuficiencia venosa crónica.

### 4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: Venous Insufficiency[Mesh] OR Venous Insufficienc\*[Tiab] OR CVI[tiab] OR incompetent saphenous[tiab]) AND (Calcium Dobesilate[Mesh] OR Calcium Dobesilate[Tiab] OR 2,5-Dihydroxybenzenesulfonate[tiab] OR doxium[Tiab] OR eflevar[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

### 5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron una RS y un ECA de publicación posterior a la misma evaluando al DC, y un ECA investigando la asociación del DC con el flavonoide oxerutin en la IVC.

En 2016, Martínez y cols. publicaron una RS que evaluó la eficacia y seguridad de los flebotónicos en el tratamiento de la IVC de miembros inferiores (n= 6.013 sujetos; 9 estudios de DC). La administración del DC no se asoció a una reducción significativa del edema maleolar comparado con placebo (5 ECAs; n= 1122 sujetos; diferencia media en la variación del perímetro tobillo pre vs postratamiento, DC vs placebo: -1,69 mm; IC 95%: -4,84 a 1,47 mm), ni a la curación de úlceras (1 ECA; n=69 sujetos; RR 1,09; IC 95%: 0,69 a 1,74). Se observó en el grupo DC cierto beneficio relacionado a la disminución de los calambres (2 ECAs; n=255 sujetos; RR 0,65 IC 95%: 0,50 a 0,84), del dolor (4 ECAs; n=354 sujetos; RR 0,39; IC 95%: 0,16 a 0,93), de la hinchazón (RR 0,19; IC 95%: 0,08 a 0,41), y de la pesadez de miembros inferiores (2 ECAs; n=255 sujetos; RR 0,73; IC 95%: 0,59 a 0,91), comparado con placebo. El uso de DC no

se asoció a una mejoría de la calidad de vida comparado con placebo, ni tampoco hubo diferencias significativas en el desarrollo de eventos adversos entre ambos grupos.<sup>2</sup>

En 2015, Rabe y cols. evaluaron mediante un ECA la eficacia y seguridad del DC en la IVC. Se incluyeron 351 sujetos (edad media  $55 \pm 11$  años), quienes fueron asignados a tratamiento activo (DC 1500 mg/día) o placebo. Los autores evaluaron la modificación del edema calculando la diferencia pre y postratamiento de los volúmenes de agua que eran desplazados de un contenedor en el cual se sumergía la pierna más afectada. No se hallaron diferencias significativas en la disminución del edema al finalizar el tratamiento (12 semanas), pero sí una leve reducción del mismo al finalizar el seguimiento a las 24 semanas (variación media del volumen basal vs 24 semanas: DC  $-1,01\% \pm 5,4\%$  vs placebo  $-0,08\% \pm 3,5\%$ ). Se observó una reducción significativa del dolor asociada al tratamiento con DC (valoración dolor según cuestionario sobre la calidad vida en la IVC,<sup>13</sup> DC: 53 % vs placebo: 36%). No se encontraron diferencias en la incidencia de eventos adversos entre ambos grupos. Los autores reportaron un 42% de desviaciones mayores del protocolo en el grupo DC, las cuales pudieron haber impactado en la valoración de los hallazgos.

En 2010 Akbulut evaluó la respuesta clínica al tratamiento de la IVC con las siguientes alternativas farmacológicas: DC (1000 mg/día), oxerutin (1000 mg/día) o la combinación de ambas drogas, las cuales fueron asignadas aleatorizadamente a 150 sujetos (33 a 60 años). Luego de cuatro semanas de tratamiento, la combinación mostró una mejoría significativa en relación a los síntomas subjetivos, comparada con las otras alternativas evaluadas (escala creciente de disconformidad subjetiva [0 a 5 puntos], pre vs postratamiento, para calambres, sensibilidad, parestesias, hinchazón, pesadez, fatiga, y adormecimiento; grupo tratamiento combinado: 17 vs 12 puntos vs grupo DC: 18 vs 16 puntos y grupo oxerutin 18 vs 15 puntos;  $p:<0,05$ ).<sup>14</sup>

### ***Guías de práctica clínica***

En 2015 la GPC sobre el manejo de la IVC de la Sociedad Europea de Cirugía Vasculare (en inglés European Society for Vascular Surgery) hace referencia al beneficio asociado al DC especialmente en la disminución de síntomas subjetivos como calambres y pesadez a nivel de miembros inferiores, y señala la existencia de discordancias entre los distintos estudios en relación a la disminución del edema.<sup>15</sup>

En 2011 la GPC de la Sociedad de Cirugía Vasculare y el Foro Venoso estadounidense (en inglés Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum) no incluyen al DC entre las drogas vasoactivas sugeridas para el tratamiento del dolor y edema secundario en la IVC debido a la calidad de la evidencia existente.<sup>16</sup>

En 2014 la GPC para el manejo de la úlceras venosas de miembros inferiores del Departamento de Dermatología del Instituto de Ciencias Médicas e Investigación de Tamil Nadu en la India, y en 2011 la GPC para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia venosa en miembros inferiores del Centro de Conocimiento para el Cuidado de la Salud (KCE, su sigla del inglés *Belgian Health Care Knowledge Centre*) en Bélgica, concluyen ambas sobre la falta de evidencia que avale la efectividad del DC en el tratamiento de la IVC.<sup>1718</sup>

En 2014 la GPC de atención en el embarazo y puerperio del Ministerio de Sanidad de España menciona dentro de los flebotónicos al DC, pero no sugiere explícitamente su administración para el tratamiento sintomático de la IV asociada al embarazo.<sup>19</sup>

### **Políticas de cobertura**

En Cuba el DC se encuentra incluido en el Cuadro Básico de Medicamentos disponibles del sistema nacional de salud, para el tratamiento tanto de la retinopatía diabética como de otros trastornos de la permeabilidad vascular.<sup>20</sup>

El Plan de Asistencia Médica Integral (PAMI) del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados en Argentina retiró al DC del listado de medicamentos con cobertura al 100% a partir del año 2016.<sup>21</sup> En Argentina el DC no se encuentra dentro del Programa Médico Obligatorio.<sup>22</sup>

En Francia, a partir del 2008, el DC y otros flebotónicos, fueron retirados del listado de medicamentos con precios regulados por el sistema de la seguridad pública.<sup>23</sup>

La Agencia Española de Medicamentos a partir del año 2000 restringió la indicación terapéutica del DC a la retinopatía diabética, ya que considera desfavorable su indicación en la IVC ante la falta de estudios metodológicamente adecuados que demuestren eficacia.<sup>8</sup>

### **Costos**

El costo del dobesilato de calcio oscila entre ARS 1.104 (pesos argentinos, setiembre/2016), equivalentes a aproximadamente USD 72,63 (dólares estadounidenses setiembre/2016), siendo éste el costo de bolsillo correspondiente a un tratamiento de 1.500 mg/día durante treinta días.<sup>24</sup>



## BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez MJ, Bonfill X, Moreno RM, Vargas E, Capella D. Phlebotonics for venous insufficiency. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(3):CD003229.
2. Martínez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016; 4:CD003229.
3. Agus GB. Medical treatment of chronic venous disease: evolution or involution?. *Minerva cardioangiologica*. Jun 2011; 59(3):285-298.
4. Wollina U, Abdel-Naser MB, Mani R. A review of the microcirculation in skin in patients with chronic venous insufficiency: the problem and the evidence available for therapeutic options. *The international journal of lower extremity wounds*. Sep 2006; 5(3):169-180.
5. Davies AH. Re: 'Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)'. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. Jan 2016; 51(1):156.
6. Allain H, Ramelet AA, Polard E, Bentue-Ferrer D. Safety of calcium dobesilate in chronic venous disease, diabetic retinopathy and haemorrhoids. *Drug safety*. 2004; 27(9):649-660.
7. Liu XC, Lu YM, Jin XB, Zeng HB, Gao HY. [Dobesilate Calcium in the treatment of chronic kidney failure]. *Zhonghua yi xue za zhi*. Nov 17 2004; 84(22):1892-1893.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Ref: 2002/ 2009. Re-evaluación de la relación beneficio-riesgo de los agentes flebotónicos para administración por vía oral. España.  
[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2002/NI\\_2002-09\\_flebotonicos.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2002/NI_2002-09_flebotonicos.htm). Accessed August 28, 2016.
9. Ministerio de Salud de la República Argentina. ANMAT Disposición N° 6117.  
[http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/octubre\\_2010/Dispo\\_6117-10.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2010/Dispo_6117-10.pdf) Accessed 28 August, 2016.
10. U.S Food and Drug Administration. Substance Registration System- Unique Ingredient Identifier (UNII). <https://fdasis.nlm.nih.gov/srs/unii/contains/5921x1560q>. Accessed 28 August, 2016.
11. Arceo A, Berber A, Trevino C. Clinical evaluation of the efficacy and safety of calcium dobesilate in patients with chronic venous insufficiency of the lower limbs. *Angiology*. Sep-Oct 2002; 53(5):539-544.
12. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol. 26 N° 5- 2002. Gobiernos de España.  
[http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/infMedic/home.htm](http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/home.htm). Accessed 28 August, 2016.
13. R. L. CIVIQ users´ guide. A quality of life tool kit in chronic venous disorders. *Phlebology*. 2014; 21(3):152-160.
14. Akbulut B. Calcium dobesilate and oxerutin: effectiveness of combination therapy. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine*. Apr 2010; 25(2):66-71.
15. Wittens C, Davies AH, Baekgaard N, et al. Editor's Choice - Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. Jun 2015; 49(6):678-737.
16. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, 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. *Journal of vascular surgery*. May 2011; 53(5 Suppl):2S-48S.
17. Rai R. Standard guidelines for management of venous leg ulcer. *Indian dermatology online journal*. Jul 2014; 5(3):408-411.
18. Belgian Health Care Knowledge Centre. Diagnosis and treatment of varicose veins in the legs. KCE reports 164C. 2011. <https://kce.fgov.be/content/the-mission-of-kce>. Accessed August 31, 2016.
19. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad . Guías de Práctica Clínica de atención en el embarazo y puerperio. España. 2014.  
[http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Guia\\_practica\\_AEP.pdf](http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Guia_practica_AEP.pdf). Accessed August 28, 2016.
20. Departamento Farmacoepidemiología MINSAP-Dirección Nacional de Medicamentos Cuba. Boletín N°: Cuadro Básico de Medicamentos del país.  
<http://files.sld.cu/cdfc/files/2016/03/boletinapsno37marzo2016web.pdf>. Accessed August 28, 2016.
21. PAMI INSSJP. Noticias. Anunciamos un Plan de Medicamentos sustentable. Abril 2016.  
[http://institucional.pami.org.ar/result.php?c=1-15-1&id\\_noticias=857&vm=1](http://institucional.pami.org.ar/result.php?c=1-15-1&id_noticias=857&vm=1). Accessed September 1, 2016.

22. Ministerio de Salud. Resolución 310/2004. Boletín Oficial 15/04/2004. Argentina. <http://www.sssalud.gov.ar/normativas/consulta/000595.pdf>. Accessed September 4, 2016.
23. Lasio L. Delisting of Pharmaceuticals from Insurance Coverage: Effects on Consumption, Pricing and Expenditures in France. 2015. [http://www.cresse.info/uploadfiles/2015\\_pa10\\_p4.pdf](http://www.cresse.info/uploadfiles/2015_pa10_p4.pdf). Accessed August 28, 2016.
24. Kr. K@iros Revista. Argentina. <http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-doxium-1422>. Accessed September 12, 2016