



Artículo de revisión

Castaño de Indias - eficacia y seguridad en la insuficiencia venosa crónica



Marlena Dudek-Makuch*, Elżbieta Studzińska-Sroka

Departamento de Farmacognosia, Universidad de Ciencias Médicas de Poznan, Poznań, Polonia

article info

Historia del artículo:

Recibido el 14 enero 2015

Aceptado el 6 mayo 2015

Disponible online el 29 junio 2015

Palabras clave:

Escina

Insuficiencia venosa crónica

Semillas de castaño de indias

abstract

El extracto de semillas de castaño de Indias (*Aesculus hippocastanum* L., Sapindaceae), estandarizado por su contenido en escina, se utiliza como tratamiento de la insuficiencia venosa crónica. Tiene propiedades antiinflamatorias y antiedematosas e indica un efecto positivo sobre el tono venoso, las propiedades reológicas y la coagulabilidad de la sangre. El mecanismo de la actividad del extracto de semillas de castaño de Indias/escina se propuso a partir de estudios *in vitro* e *in vivo* y su eficacia se documentó con numerosos ensayos clínicos aleatorizados. Los resultados de los estudios han demostrado que el extracto de semillas de castaño de Indias no sólo mejora significativamente los síntomas subjetivos en pacientes con insuficiencia venosa crónica, como espasmos en las pantorrillas, dolor en las piernas, prurito y fatiga, sino que también reduce el volumen de las piernas y el perímetro de los tobillos y las pantorrillas. Los preparados que contienen extracto de semilla de castaño de Indias son muy populares y tienen una eficacia similar a la terapia de compresión y a un preparado con *O*-(β -hidroxyethyl)-rutósidos. Además, se ha demostrado que el extracto de semillas de castaño de Indias es seguro y muy bien tolerado. El objetivo del estudio era presentar los resultados de los estudios que se han realizado hasta la fecha y que han confirmado la eficacia del uso de extracto de semillas de castaño de Indias o escina como tratamiento de la insuficiencia venosa crónica.

© 2015 Sociedad Brasileña de Farmacognosia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Derechos reservados.

Introducción

La insuficiencia venosa crónica (IVC) es un trastorno que afecta aproximadamente al 25% de la población europea, en particular a las mujeres (Piechal et al., 2005). La IVC está causada por anomalías congénitas o adquiridas en el funcionamiento del sistema venoso, derivadas de defectos primarios en la estructura de la pared y la válvula de una vena, así como de su insuficiencia, y por factores que influyen en el debilitamiento de su tensión y estructura, como los cambios hormonales, el embarazo, la obesidad, la actividad limitada, el trabajo sentado o de pie y los anticonceptivos orales (Sudoł-Szopińska et al., 2006). Como resultado del debilitamiento de la tensión y la estructura vasculares, se produce congestión sanguínea, sobreflujo del lecho vascular e hipoxia; en consecuencia, se inhibe la fosforilación oxidativa mitocondrial y disminuye el contenido de adenosina trifosfato (ATP). Una disminución del contenido de ATP en las células del endotelio induce una serie de modificaciones celulares, como un aumento de la concentración de calcio citosólico, la liberación de mediadores inflamatorios, como las prostaglandinas (Michiels et al., 1993), y el factor activador de plaquetas (PAF) (Arnould et al., 1993) que dan lugar al reclutamiento, activación y

adhesión de neutrófilos polimorfonucleares (Arnould et al., 1996). Los leucocitos que se adhieren a la pared vascular liberan fosfolipasa A₂, responsable de la producción de precursores de la inflamación, metabolitos oxidativos tóxicos y enzimas lisosomales (elastasa, colagenasa). También provocan un aumento de la actividad de la hialuronidasa, que degrada el ácido hialurónico, el principal constituyente del endotelio capilar. En la insuficiencia venosa crónica también se ha observado un aumento de la actividad de otras enzimas que son componentes de las paredes vasculares, como la β -N-acetilglucosaminidasa, la β -glucuronidasa y la arilosulfatasa, responsables de la degradación de los proteoglicanos. La degradación del ácido hialurónico y de los proteoglicanos provoca una violación de la integridad de las paredes de los vasos sanguíneos, un aumento de la permeabilidad capilar y fragilidad (ESCOPE, 2003). En el curso de una reacción inflamatoria, también se liberan histamina y serotonina, las enzimas que influyen en el aumento de la permeabilidad capilar. El efecto de los procesos mencionados es la migración de leucocitos fuera de las paredes vasculares, la exacerbación de la inflamación, la aparición de edema y cambios patológicos en las venas (Fig. 1).

Los medicamentos de origen vegetal desempeñan un papel significativo en el tratamiento farmacológico de la IVC. Entre los más populares se encuentran el extracto de semilla de castaño de Indias o la escina aislada de él y los flavonoides: diosmina, hesperidina, rutina y su derivado, la troxerutina.

* Autor correspondiente.

E-mail: mbdudek@ump.edu.pl (M. Dudek-Makuch).

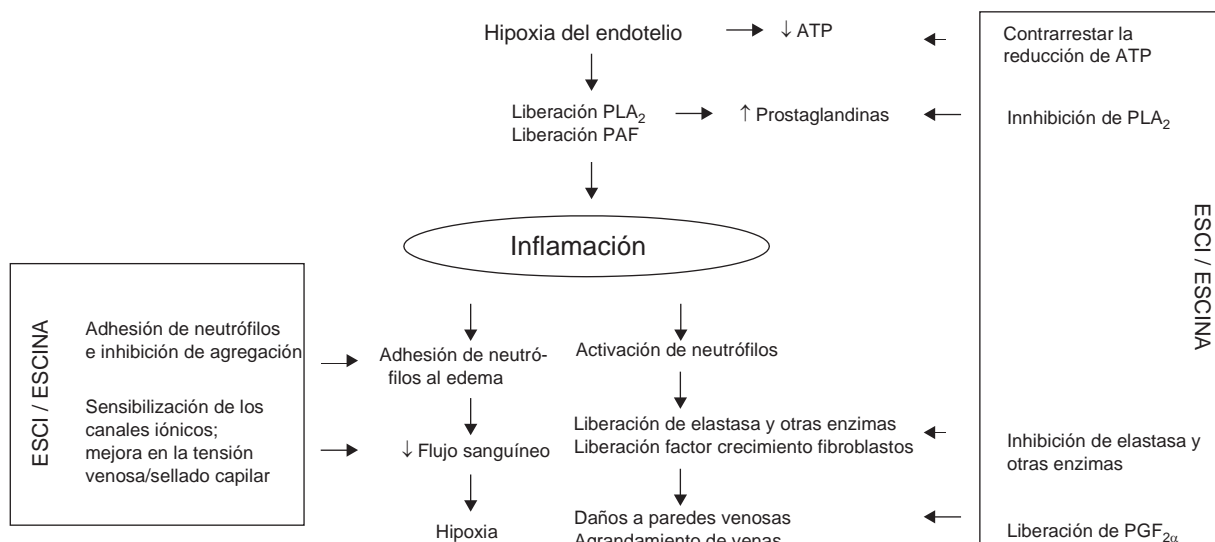


Fig. 1. Mecanismos de la actividad de ESCI/escina en la insuficiencia crónica venosa. Modificación basada en Sirtori (2001).

El objetivo del estudio era presentar los resultados de los estudios realizados hasta la fecha y que han confirmado la eficacia del uso del extracto de semillas de castaño de Indias (ESCI) o de la escina como tratamiento de la IVC.

Material y métodos

Criterios de inclusión y exclusión

Sólo se incluyeron los ensayos controlados aleatorios que evaluaban la eficacia de los preparados orales que contenían ESCI como único componente activo (un monopreparado) con el placebo o el tratamiento de referencia. Se excluyeron los ensayos que evaluaban el ESCI como uno de varios componentes activos en un preparado combinado o como parte del tratamiento combinado. En el caso de los preparados de uso externo, debido a la falta de monopreparados, también se incluyeron los preparados combinados. En todos los ensayos el extracto se estandarizó a escina.

Los estudios incluyeron si los participantes eran pacientes con IVC (uso interno), y con IVC, SVT y úlceras en los pies como resultado de complicaciones de la diabetes (uso externo). Se incluyeron los estudios que utilizaban medidas de resultados clínicos, mientras que se excluyeron los estudios centrados exclusivamente en parámetros fisiológicos.

Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos electrónicas en inglés Ovid Medline, Pubmed y The Cochrane Library, desde 1976 hasta diciembre de 2014. Se realizaron búsquedas por título y resumen utilizando los siguientes términos de búsqueda: *Aesculus hippocastanum*, *Hippocastani semen*, semilla de castaña de indias, escina, ESCI, IVC. También se realizaron búsquedas manuales de publicaciones no almacenadas en las bases de datos (por ejemplo, páginas web).

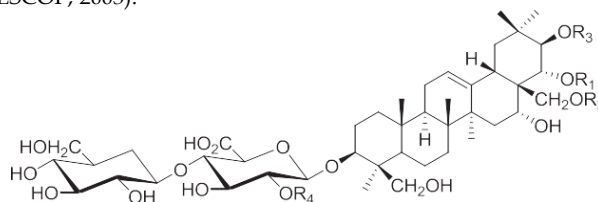
Se buscaron otras publicaciones en las listas de referencias de todos los artículos. Para la selección de los manuscritos, dos investigadores independientes (MDM, ESS) evaluaron en primer lugar todos los títulos y resúmenes y, a continuación, realizaron análisis del texto completo de las publicaciones, en función de criterios de inclusión predefinidos.

Diecinueve ensayos cumplieron los criterios de inclusión mencionados. De ellos, nueve fueron controlados con placebo; dos compararon el ESCI con el tratamiento de referencia con medias de compresión y placebo (Diehm et al., 1996; Diehm y Schmidt, 2001); cuatro se controlaron con la medicación de referencia con *O*-β-hidroxitilrutósidos (HR) Erdlen, 1989; Kalbfleisch y Pfalzgraf, 1989; Erler, 1991; Rehn et al., 1996)

y uno se controló con la medicación con picnogenol (Koch, 2002). Se aleatorizaron tres ensayos relacionados con preparados utilizados externamente, pero su eficacia no se comparó con el placebo.

Componentes químicos

Las semillas del castaño de Indias son ricas en saponinas (3-5%), de las que se han aislado e identificado más de treinta. El principal compuesto es la escina, una mezcla de glucósidos triterpénicos acilados. En la bibliografía se han descrito tres fracciones de la escina, denominadas *crypto*-, *α*-, y *β*-escina. La *criptoescina* contiene saponinas C-28-*O*-acetilo y la *β*-escina contiene saponinas C-22-*O*-acetilo, mientras que la *α*-escina es una mezcla de *cripto*- y *β*-escina. La *β*-escina (compuesta principalmente de la (1) y escina Ib (2)) es el principal componente activo de los extractos de semillas de castaño de Indias, mientras que la *α*-escina (compuesta principalmente de *isoescina* Ia (5) e *isoescina* Ib (6)) es menos bioactiva (ESCOMP, 2003). Las semillas del castaño de indias también contienen flavonoides: derivados de la quercetina y el kaempferol, proantocianidinas, esteroides y cantidades significativas de almidón (ESCOMP, 2003).



- 1 R₁=COCH₃; R₂=H; R₃=Tig; R₄=Glc-*p*
- 2 R₁=COCH₃; R₂=H; R₃=Ang; R₄=Glc-*p*
- 3 R₁=COCH₃; R₂=H; R₃=Tig; R₄=Xyl-*p*
- 4 R₁=COCH₃; R₂=H; R₃=Ang; R₄=Xyl-*p*
- 5 R₁=H; R₂=COCH₃; R₃=Tig; R₄=Glc-*p*
- 6 R₁=H; R₂=COCH₃; R₃=Ang; R₄=Glc-*p*

Glc-*p* = β-D-glucopyranosyl

Xyl-*p* = β-D-xylopyranosyl

Ang: angeloyl

Tig: tiggeloyl

La eficacia del ESCI y la escina como tratamiento de la insuficiencia venosa crónica se debe a su actividad antiinflamatoria y antiinflamatoria, así como a su influencia sobre la tensión de las paredes de los vasos sanguíneos. La actividad biológica tanto del extracto de semilla de castaño de Indias (ESCI) estandarizado por el contenido de escina como de la escina aislada ha sido confirmada por numerosos estudios *in vitro*, *in vivo* y clínicos (Pittler y Ernst, 2012). Los resultados de los estudios se presentan a continuación y se resumen por orden cronológico en las Tablas 1-3.

Actividad antiinflamatoria y antiinflamatoria

Se ha confirmado que la escina es la principal responsable de la actividad antiinflamatoria y antiinflamatoria del extracto de semilla de castaño de Indias (Tabla 1). Los resultados de la investigación han demostrado que el extracto completo ha sido unas 100 veces más eficaz como tratamiento de la inflamación y el linfodema en ratas que el extracto del que se eliminó la escina (Guillaume y Padioleau, 1994).

El mecanismo de la actividad antiinflamatoria y antiinflamatoria del ESCI y la escina es multidireccional y se ha planteado a partir de los resultados de estudios *in vitro* e *in vivo* (Fig. 1). Se demostró que la escina contrarrestaba la reducción de ATP y el aumento de la actividad de la fosfolipasa A2 responsable de la liberación de precursores de mediadores inflamatorios (Arnould et al., 1996; Sirtori, 2001). Además, la escina redujo la adhesión y agregación de neutrófilos, lo que se demostró en estudios *ex vivo* en una vena umbilical humana aislada. La incubación de los mismos en condiciones de hipoxia en una solución de escina o sin ella demostró que la escina inhibía la adhesión de los neutrófilos al endotelio vascular, los activaba y producía leucotrieno B4 y el anión superóxido (Bougelet et al., 1998). En un modelo experimental de pleuresía en ratas, el ESCI redujo la extravasación de plasma y la migración de leucocitos a la cavidad pleural, así como la liberación de mediadores inflamatorios, lo que resultó en la inhibición de la inflamación y el edema (Guillaume y Padioleau, 1994). En estudios *in vitro*, la escina frenó la activación de la hialuronidasa en un 93%, lo que provocó la inhibición de la permeabilidad y la pérdida de plasma de las células del endotelio vascular y, como consecuencia, una disminución de la aparición de edema (Facino et al., 1995). Además, la escina disminuyó la actividad de las enzimas lisosomales, lo que desplazó el equilibrio síntesis-descomposición de proteoglicanos hacia la síntesis de los mismos. Los estudios *in vivo* demostraron que la escina administrada por vía intraperitoneal a ratas durante tres semanas reducía de forma significativa la degradación de mucopolisacáridos en el tejido conjuntivo (el proceso xifoides) (Panigati, 1992). La escina y el ESCI también se caracterizan por su actividad antihistamínica y antiserotonina. Se demostró que el ESCI administrado por vía oral a ratas disminuía o inhibía la permeabilidad excesiva de los capilares cutáneos causada por la administración previa de histamina y serotonina (Guillaume y Padioleau, 1994). Investigaciones posteriores demostraron que la escina Ib (2), IIa (3) y IIb (4) tenían actividad antihistamínica y antiserotonina, mientras que la escina Ia (1) inhibía principalmente la histamina (Matsuda et al., 1997). La actividad antiexudativa de la escina también está relacionada con la sensibilización selectiva de los músculos lisos vasculares a los iones Ca²⁺, lo que conduce a un aumento de la tensión y el sellado de los mismos y, como resultado, a una disminución de la inflamación causada por la hipoxia del endotelio vascular. Los resultados de los estudios *in vitro* confirmaron lo anterior. La escina provocó una contracción dependiente de la concentración en anillos de la vena cava inferior de ratas macho incubados en Krebs normal.

En Krebs sin Ca²⁺ no se produjo prácticamente ninguna contracción con la escina, pero en las venas tratadas con escina e incubadas en Krebs sin Ca²⁺, la adición gradual de CaCl₂ extracelular provocó los correspondientes aumentos de la contracción (Raffetto y Khalil, 2011).

La eficacia de la aplicación interna (p.o., i.v., i.p., s.c.) de escina y ESCI para prevenir la formación de edema se demostró principalmente en modelos de inflamación que reproducen las fases exudativas iniciales, como el edema de las patas de animales de laboratorio inducido por una serie de agentes irritantes (albúmina de clara de huevo de gallina (Girerg et al., 1961), dextrano (Damas et al., 1976), pelo de algodón, carragenina (Cebo et al., 1976; Matsuda et al., 1997), bradiquinina, compuesto 48/80, cloroformo (Matsuda et al., 1997)), en peritonitis serosa causada por inyecciones de formalina en ratas o carragenina en ratones (Sirtori, 2001).

Efecto sobre la tensión venosa y el flujo sanguíneo

La eficacia del ESCI y la escina en el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica también está relacionada con su influencia en la tensión de las venas (Tabla 2). Como resultado del aumento de la tensión de las paredes venosas, se acelera el flujo sanguíneo a través de los vasos y mejora el flujo venoso. La consecuencia es que disminuye la congestión de la sangre venosa, lo que, a su vez, mejora la microcirculación al aumentar la dispersión de los eritrocitos y mejorar la oxigenación de los tejidos, se acelera el flujo a través de los vasos vasorum, se reduce el tiempo de migración de los leucocitos a través de los vasos sanguíneos y, por lo tanto, la posibilidad de que su activación inicie la cascada de una reacción inflamatoria.

Se ha demostrado que el ESCI y la escina afectan a la tensión venosa al aumentar la producción de prostaglandina F₂ (PGF₂), que participa en la regulación de la acción contráctil de las venas, y al inhibir el catabolismo de los mucopolisacáridos del tejido venoso (Sirtori, 2001). El aumento de la tensión venosa también puede estar relacionado con el efecto del ESCI sobre los receptores de serotonina 5-HT_{2A}, que se demostró en estudios *in vitro* con una vena y una arteria aisladas. Su incubación en el ESCI provocó una contracción, mientras que en un experimento conducido simultáneamente su preincubación en una solución de ketanserina, un antagonista de los receptores 5-HT_{2A}, no mostró ninguna contracción después del ESCI. Esto demostró que el mecanismo de contracción estaba relacionado con la estimulación de los receptores 5-HT_{2A} (Felixsson et al., 2010). La mejora del flujo sanguíneo en los vasos mediante el extracto de semillas de castaño de Indias también se asoció con su efecto sobre la reología sanguínea, en particular mediante la disminución de la viscosidad (Klemm, 1982). La influencia de la escina y el ESCI sobre el aumento de la tensión venosa se confirmó en estudios *in vitro* sobre venas aisladas de diversos animales y venas humanas, así como en estudios *in vivo* (Annoni et al., 1979; Felixsson et al., 2010; Guillaume y Padioleau, 1994; Lochs et al., 1974).

Estudios clínicos

La evaluación de la eficacia de los preparados que contienen ESCI se realizó en pacientes con IVC; sólo dos ensayos clínicos incluyeron voluntarios sanos (Tabla 3). Se trató de estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, parte de los cuales se realizaron mediante el método cruzado en el que cada paciente tomó tanto ESCI como placebo en ciclos de tratamiento separados, mientras que el resto fueron estudios paralelos en los que los pacientes se dividieron en dos grupos que tomaron ESCI o placebo.

En los estudios se administró con mayor frecuencia una dosis diaria de 600 mg de ESCI (que corresponde a 100 mg de escina/día), principalmente en dos tomas; los pacientes tomaron el medicamento durante 2-16 semanas.

Tabla 1
Estudios de la actividad antiinflamatoria y antiedematosa del ESCI y la escina.

Extractos/compuestos	Dosis/vía de administración	Modelo/efecto	Autores
<i>In vitro</i>			
Escina	300 µM	Inhibición de la actividad de hialuronidasa en un 93% (IC 50 = 150 mM), respectivamente menos a concentraciones más bajas	Facino et al. (1995)
Escina (Reparil)	100-750 ng/ml	Células endoteliales vena umbilical humana activadas por hipoxia, inhibición de disminución en contenido de ATP (EC ₅₀ = 260 ng/ml), inhibición de activación de fosfolipasa A ₂ (EC ₅₀ = 90 ng/ml), inhibición de adhesión de neutrófilos (EC ₅₀ = 90 ng/ml)	Arnould et al. (1996)
Escina	10 ⁻⁹ -10 ⁻⁴ M	En anillos de vena cava inferior de segmentos de rata masculina incubados en Krebs normal (2.5 mM Ca ²⁺), la escina provocó contracción dependiente de la concentración (max 104.3 mg/mg tejido a 10 ⁻⁴ M; 48,3% de concentración de KCl controlado). En Krebs libre de Ca ²⁺ , esencialmente no hubo contracción a la escina En venas tratadas con escina incubadas en Krebs libre de Ca ²⁺ , la adición escalonada de CaCl ₂ extracelular provocó aumento en contracciones (max 80.0% de valor de control a 2.5 mM)	Raffetto and Khalil (2011)
<i>In vivo</i>			
Escina	<i>i.v.</i> ; 0.2-2.5 mg/kg	Reducción de edema de pata de rata inducido por ovalbúmina	Girerg et al. (1961)
Escina	<i>s.c.</i> ; 4 mg/kg	Reducción de edema de para de rata inducido por dextrano	Damas et al. (1976)
Fracción de saponinos	<i>i.v.</i> - 3.75 mg/kg <i>p.o.</i> - 7.5 mg/kg	Inhibición de inflamación de patas traseras de rata inducido por carragenina, actividad analgésica	Cebo et al. (1976)
Escina (Reparil <i>i.v.</i> form) (<i>ex vivo</i>)	250 ng/ml (0.22 M)	Inhibición de la adhesión de neutrófilos al endotelio hipóxico, activación y liberación de radicales libres	Bougelet et al. (1998)
Escina	<i>i.p.</i> ; 1 mg/kg/día (3 semanas)	Reducción de la degradación de mucopolisacáridos en tejidos conjuntivos de ratas (cartilago xifoide); estudios de sulfomucopolisacáridos marcados S ³⁵	Panigati (1992)
ESCI (70% escina) (Veinotonyl 75)	<i>p.o.</i> ; 200-400 mg/kg <i>i.v.</i> ; 1-10 mg/kg <i>p.o.</i> ; 50-300 mg/kg <i>i.v.</i> ; 2.5-5 mg/kg <i>p.o.</i> ; 150-400 mg/kg (60 min antes de la administración de histamina y serotonina) <i>p.o.</i> ; 50-400 mg/kg	Edema linfático en ratas; reducción de la extravasación plasmática, migración de leucocitos, liberación de mediadores inflamatorios que conducen a la inhibición de inflamación Reducción de la hiperpermeabilidad capilar en conejos inducida por cloroformo. Reducción de la hiperpermeabilidad capilar inducida por serotonina o histamina en ratas (efecto máximo a una dosis de 200 mg/kg)	Guillaume and Padioleau (1994)
Escinas Ia (1), Ib (2), Ila y I Ib	<i>p.o.</i> ; 50-200 mg/kg	Aumento de la resistencia capilar cutánea en cobayas alimentadas con una dieta escorbutogénica durante 3 semanas Inhibición dependiente de la dosis del aumento de la permeabilidad vascular inducida por la administración subcutánea de ácido acético a ratones e histamina (escina Ia, Ib, Ila, I Ib) y serotonina (escina Ib, Ila, I Ib) a ratas Inhibición del edema de pata trasera en ratas inducido por carragenina en primera fase (escina Ia, Ib, Ila y I Ib) Inhibición dependiente de dosis del comportamiento de rascado inducido por inyección subcutánea de compuesto 48/80 en ratones (escina Ib, Ila y I Ib, escina Ia - la actividad más débil, sólo a dosis máxima)	Matsuda et al. (1997)

Table 2
Estudios de la actividad venotónica del ESCI y la escina.

Extractos/compuestos	Dosis/vía de administración	Modelo/efecto/vía de aplicación	Autores
<i>In vitro</i>			
ESCI	0.2 mg/ml	Aumento de la tensión de la vena vacuna y la vena safena humana incubada en soluciones ensayadas, el efecto duró 3 h	Lochs et al. (1974)
Escina	0.1 mg/ml		
Escina	1 ng/ml-1 mg/ml	Aumento de la tensión de la vena safena humana incubada en las soluciones ensayadas, el efecto farmacológico comparable a la serotonina y la dihidroergotamina, significativamente más fuerte que la acetilcolina y la vasopresina	Annoni et al. (1979)
ESCI (70% escina)	0.05-0.5 mg/ml (0.5-5 × 10 ⁻⁴)	Aumento de la tensión de la vena safena canina incubada en soluciones ensayadas	Guillaume and Padioleau (1994)
ESCI	25-50 mg	Aumento de tensión en vena safena canina perfundida	
ESCI	1 mg/ml	Inhibición de la agregación de ADP-inducido en plaquetas humanas	Felixsson et al. (2010)
	0.1-10 mg/ml	Contracción de vena y arteria aisladas incubadas en solución de ESCI, incubación previa en solución de ketanserina (10 ⁻⁶ and 10 ⁻⁵ M) produjo la inhibición de contracción luego de ESCI	
<i>In vivo</i>			
ESCI (70% escina)	<i>i.v.</i> ; 50 mg	Aumento de presión venosa, flujo venoso y linfático en venas femorales caninas	Guillaume and Padioleau (1994)

Table 3

Ensayos clínicos sobre la eficacia de ESCI en ICV.

Dosis diaria Preparación	Duración	Diseño estudio, número de pacientes	Indicaciones	Mejora en signos y síntomas	Autores
<i>ESCI – uso interno</i>					
300 mg ESCI caps. ^a 2×/día (marca no indicada)	20 días	R, DB, PC, PG, CO n = 226	ICV, varicosis	Alivio significativo ($p < 0.05$) de dolor en la pierna, edema y prurito en participantes tratados con ESCI comparados con <i>placebo</i>	Neiss and Böhm (1976)
300 mg ESCI caps. ^a 2×/día (marca no indicada)	20 días	R, DB, PC, CO n = 95	ICV, varicosis	Reducción significativa ($p < 0.05$) espamos dolor, fatiga y tensión en la pantorrilla comparado con <i>placebo</i>	Friederich et al. (1978)
300 mg ESCI caps. ^a 2×/día Venostasin [®] Retard	8 semanas	R, DB, PC, PG n = 74	ICV	Reducción en el volumen de pierna 16.5 ml comparado a reducción de 3.8 ml con <i>placebo</i> , reducción de la formación de edema (21.0 ml) con ESCI e incremento (0.2 ml) con <i>placebo</i> durante periodo de provocación de edemas.	Lohr et al. (1986)
2 × 300 mg ESCI caps. ^a 1×/día Venostasin [®] Retard	4 semanas	R, DB, PC, CO n = 22	ICV	Reducciones significativas ($p < 0.01$) de coeficiente de filtración capilar en 22% comparado con <i>placebo</i>	Bisler et al. (1986)
300 mg ESCI caps. ^a 2×/día (marca no indicada)	4 semanas	R, DB, PC, PG n = 39	ICV grado I o II	Reducción significativa ($p < 0.001$) en volumen de pierna (78 ml) comparado al aumento con <i>placebo</i> (34 ml), reducción significativa ($p < 0.01$) en circunferencia de pantorrilla y pie, reducción significativa de parámetros subjetivos (dolor, cansancio Tensión y prurito en piernas) comparado con <i>placebo</i>	Rudofsky et al. (1986)
300 mg ESCI caps. ^a 2×/día (marca no indicada)	20 días	R, DB, PC, PG n = 28	ICV	Reducción significativa ($p < 0.05$) de 0.8 cm en circunferencia de pierna y edema de tobillo comparado con <i>placebo</i> , alivio de síntomas subjetivos ($p < 0.05$)	Pilz (1990)
300 mg ESCI caps. ^a 2×/día Venostasin [®] Retard	20 días	R, DB, PC, CO n = 52	Mujer embarazada Con edema Debido a ICV	Reducción significativa ($p < 0.01$) en volumen de pie antes y después de provocación de edema y mayor resistencia a la provocación de edema comparado con <i>placebo</i> , reducción en circunferencia de pie y síntomas subjetivos comparado con el <i>placebo</i>	Steiner and Hillemanns (1990)
300 mg ESCI caps. ^a 2×/día Venostasin [®] Retard	2 semanas	R, DB, PC, CO n = 20	ICV, varicosis durante el embarazo	Reducción significativa ($p = 0.009$) en volumen de pierna (114 ml en pacientes con venas varicosas y 126 ml en pacientes con ICV) y síntomas subjetivos ($p < 0.05$) comparado con <i>placebo</i>	Steiner (1991)
300 mg ESCI caps. ^b 2×/día (marca no indicada)	6 semanas	R, DB, PC, PG n = 39	Edema venoso en incompetencia venosa crónica profunda (ICV grado II)	Reducción significativa ($p < 0.01$) en volumen de piernas en 84 ml comparado con valores de referencia base, mientras que reducción de 4 ml con <i>placebo</i> , alivio de síntomas subjetivos (sensación de pesadez, tensión, fatiga, y parestesia) en piernas, no ayudó a la picazón	Diehm et al. (1992)
<i>ESCI – Uso externo</i>					
Esseven gel	4 semanas	R n = 30	SVT	Alivio de síntomas subjetivos, caída en la temperatura corporal	De Sanctis et al. (2001)
Esseven gel 1×/día	4 semanas	R n = 22	ICV, úlceras agudas en pantorrilla	Mejora en parámetros de flujo sanguíneo y microcirculación, alivio de síntomas subjetivos	Cesarone et al. (2001a)
Esseven gel	4 semanas	R, DB n = 15	úlceras en los pies debido a complicaciones por diabetes	Mejora en la microcirculación, reducción de úlceras en la piel	Cesarone et al. (2001b) and Incandela et al. (2001)
<i>ESCI vs. medicación referencia</i>					
300 mg ESCI caps. ^a 2×/día vs. medicación de referencia (probablemente rutósidos, marca no especificada)	4 semanas	R, DB, PG, Cm n = 30	ICV	Reducción significativa (valor p no reportado) de circunferencia de tobillo en 0.4 cm y mejora en síntomas subjetivos comparado con la referencia base, circunferencia de tobillo reducida en 0.4cm (rutósidos)	Erdlen (1989)

Tabla 3 (Continuación)

Dosis diaria Preparación	Duración	Diseño estudio, número de pacientes	Indicaciones	Mejora en signos y síntomas	Autores
300 mg ESCI caps. ^a 1×/día vs. 500 mg HR ^c 1×/día (marca no indicada)	8 semanas	R, DB, PG, Cm n = 30	ICV	La circunferencia del tobillo y de la pantorrilla se redujo en 0.2 y 0.18cm, respectivamente, en comparación con el valor basal, valores no significativamente diferentes comparados con HR	Kalbfleisch and Pfalzgraf (1989)
300 mg ESCI caps. ^b 2×/día vs. 2000 mg HR ^c 1×/día	8 semanas	R, DB, PG, Cm n = 40	ICV y edema venoso periferal	El ESCI protegió significativamente la pantorrilla y tobillo de un edema comparado con el valor de referencia, ambas ESCI y HR son comparables reduciendo edemas, y el ESCI tiene un efecto protector más pronunciado	Erler (1991)
300 mg ESCI caps. ^a 2×/día vs. 1000 mg HR ³ / día (4 semanas) 500 mg HR ³ / día (4 semanas) (marca no indicada)	12 semanas	R, DB, PG, MC, Cm n = 137	Postmenopausia ICV grado II	Reducción significativa (Valor <i>p</i> no reportado) en el volume de pierna de 28ml (ESCI), 58 ml (HR 1000 mg/día) y 40 ml (HR 1000 mg/día por 4 semanas luego 500 mg/día por 8 semanas) Comparado al valor de referencia, aliviaron los síntomas, luego de periodo de seguimiento de 6 semanas. Ambos tuvieron un efecto de arrastre	Rehn et al. (1996)
300 mg ESCI caps. ^a 2×/día (Venostasin [®] Retard) vs. compresión mecánica con vendas y medias elásticas clase II	12 semanas	R, SB, PC, PG, Cm n = 240	ICV	Reducción significativa de vol. de pierna 43.8 ml (ESCI), 46.7 ml (terapia compresión) e incremento -9.8 ml (<i>placebo</i>) (ESCI y terapia de compresión vs. <i>placebo</i> <i>p</i> = 0.005), ESCI comparado con terapia de compresión <i>p</i> = 0.001), ESCI fue bien tolerado (98% conformidad), mientras que el tratamiento a compresión fue reportado como incómodo, incómodo y de escasa conformidad (90%)	Diehm et al. (1996)
300 mg ESCI caps. ^a 2×/día (Venostasin [®] Retard) vs. compresión mecánica con vendas y medias elásticas clase II	16 semanas	R, DB, PC, PG, Cm n = 286	ICV grado II y IIIa	Reducción del volumen de la parte inferior de la pierna, durante el tratamiento en ambos grupos, mientras que en el grupo <i>placebo</i> no hubo efectos	Diehm and Schmidt (2001)
300 mg ESCI caps. 2×/día (Venostasin [®] Retard) vs. 360 mg Pycnogenol/ día	4 semanas	R, PG, O, Cm n = 40	ICV	Pycnogenol: reducción significativa de los miembros inferiores, mejora significativa de los síntomas subjetivos del dolor, calambres, hinchazón nocturna Sensación de "pesadez" y enrojecimiento de la piel, disminución de los valores de colesterol y LDL en la sangre, mientras que el HDL no se vio afectado, Venostasina: reducción insignificante de la circunferencia de miembros inferiores, mejoría marginal de los síntomas, ninguna influencia en los valores lipídicos, ambos medicamentos fueron igualmente bien tolerados.	Koch (2002)

Gel de Essaven: *Hippocastani seminis extractum spissum*, 83.5 mg/g escina; *Hyperianum natricum*, 0.42 mg/g.

ICV, insuficiencia venosa crónica; Cm, comparación; CO, cruzado; DB, doble ciego (doble blinded); MC, multicéntrico; O, abierto (open); PC, controlado por placebo (placebo controlled); PG, grupo paralelo (parallel group); R, aleatorio (randomised); SB, ciego simple (single blind).

^a Cápsulas estandarizadas de ESCI de 50 mg de escina cada una.

^b Cápsulas estandarizadas de ESCI de 75 mg de escina cada una.

^c *O*-(β-Hidroxietil)-rutósidos.

En la investigación llevada a cabo entre 1976 y 1978, se utilizó una escala de 0-3 para evaluar el grado de intensidad de las molestias típicas de la IVC. Se observó una reducción significativa de los síntomas en los pacientes a los que se administró ESCI en comparación con los que tomaron placebo (Friederich et al., 1978; Neiss y Böhm, 1976).

En años posteriores (1986-2002), se aplicó adicionalmente la pletismometría de desplazamiento de agua (Diehm et al., 1992; Lohr et al., 1986; Rudofsky et al., 1986; Steiner y Hillemanns, 1990; Steiner, 1991) y la medición de la circunferencia del tobillo y la pantorrilla (Diehm et al., 1992; Lohr et al., 1986; Pilz, 1990) para medir la eficacia de los preparados que contienen ESCI.

En la investigación participaron personas con IVC diagnosticada, varices, incluidas las desarrolladas durante el embarazo. Se demostró que el volumen de las piernas disminuía considerablemente en los grupos que tomaban ESCI, mientras que en los pacientes a los que se administró placebo sólo disminuía ligeramente o no disminuía en absoluto (Diehm et al., 1992; Lohr et al., 1986; Rudofsky et al., 1986; Steiner y Hillemanns, 1990). Se observó un alivio de las molestias subjetivas y una mejora de la actividad física general en los pacientes que tomaban ESCI, en contraste con los que tomaban placebo.

También se evaluó el efecto del ESCI sobre la filtración capilar y el volumen intravascular de la vena de la extremidad inferior en pacientes con IVC. Tres horas después de la administración del preparado, la filtración capilar aumentó de forma insignificante en los pacientes que tomaron el placebo, mientras que en los que tomaron el ESCI disminuyó. La disminución del volumen intravascular (5%) no fue considerable, lo que demostró que la eficacia del ESCI se debía a su efecto sobre la capacidad de reducir la permeabilidad capilar en mayor medida que a su influencia sobre la tensión venosa (Bisler et al., 1986).

Además, se realizaron estudios que comparaban la eficacia y la seguridad del uso de la terapia con ESCH y la terapia de compresión.

El uso tanto de medias elásticas de clase II como de ESCI provocó una disminución significativa del volumen de las piernas, mientras que en el caso del placebo el volumen de las piernas aumentó ligeramente. Tanto el ESCI como la terapia de compresión fueron bien tolerados y no se notificaron complicaciones graves. Los resultados sugirieron que el uso de medias elásticas y de ECHS garantizaba una eficacia similar en el tratamiento de pacientes con edema causado por IVC (Diehm et al., 1996; Diehm y Schmidt, 2001).

También se realizaron investigaciones para comparar la eficacia de los ESCI con la de los O-(13-hidroxi)etil-rutósidos (HR). Los HR mostraron una eficacia similar a la de los ESCI (reducción de la circunferencia del tobillo y la pantorrilla, una reducción del volumen de las piernas) (Erdlen, 1989; Erler, 1991; Kalbfleisch y Pfalzgraf, 1989; Rehn et al., 1996). En los demás estudios, se comparó la eficacia del ESCI y del pycnogenol. El pycnogenol redujo significativamente la circunferencia de las extremidades inferiores, mejoró los síntomas subjetivos y disminuyó los valores de colesterol y LDL en sangre, mientras que el HDL no se vio afectado. El ESCI sólo redujo moderadamente, pero no de forma significativa, la circunferencia de las extremidades inferiores, mejoró marginalmente los síntomas y no influyó en los valores lipídicos determinados. El pycnogenol resultó ser más eficaz que el ESCI para el tratamiento de la IVC (Koch, 2002).

También se evaluó la eficacia de la aplicación local de un preparado que contenía ESCI con una adición de heparina (Essaven gel). Se observó un alivio de los síntomas y un descenso de la temperatura cutánea en pacientes con trombosis venosa superficial (SVT) (De Sanctis et al., 2001), mientras que en aquellos con IVC y úlceras agudas en la parte inferior de la pierna se observó una mejora significativa de los parámetros de flujo sanguíneo y microcirculación (Cesarone et al., 2001a). También se observó una mejora de la microcirculación y una disminución considerable de las úlceras cutáneas en el pie tras la aplicación de este preparado en diabéticos (Cesarone et al., 2001b; Incandela et al., 2001).

Se evaluó el efecto del ESCI sobre el edema pedal en personas que viajaban en flights de larga distancia (n = 19; ensayos doble ciego). Los resultados demostraron un menor edema en los pies en personas que tomaban 600 mg de ESCI de forma profiláctica antes del vuelo (Marshall y Dormandy, 1987). Otros estudios en voluntarios sanos (n = 12; ensayo doble ciego controlado con placebo) demostraron que el ESCI estandarizado administrado una sola vez a una dosis de 600 mg disminuía el volumen vascular y la tasa de filtración capilar (Pauschinger, 1987).

Farmacocinética

Se han publicado informes sobre la farmacocinética y la biodisponibilidad de la escina. Los estudios realizados permitieron comparar la biodisponibilidad de la escina (50 mg contenidos en 240-290 mg de ESCI) en una formulación de liberación prolongada y otras formulaciones farmacéuticas tras la administración oral. En un experimento de dosis única, la C_{máx} fue de 3,2-9,8 ng/ml, mientras que en un experimento de dosis repetidas, la C_{máx} fue de 6,5-16,7 ng/ml.

En ambos casos se observaron diferencias en las concentraciones de escina en la sangre/plasma (Loew et al., 2000).

Además, tras la administración oral de una solución de escina, la biodisponibilidad absoluta fue baja y se determinó en sólo un 1,5%. Este hecho se debió probablemente al efecto de primer paso (metabolismo y excreción biliar). La biodisponibilidad relativa de la escina a partir de un ESCI (Venostasin retard®) fue del 100% en comparación con una solución de escina (EMEA, 2012).

La farmacocinética de la escina, tras la administración intravenosa, correspondió a un modelo abierto de tres compartimentos. Los semiveces de eliminación de 5 mg de escina (velocidad de infusión: 718 g/min) fueron: t_{0,5a} - 6,6 min; t_{0,513} - 1,74 h y t_{0,5-y} - 14,36 h. Además, el volumen de distribución fue de 100,9 l, la unión a proteínas plasmáticas fue del 84%, el aclaramiento plasmático total y el aclaramiento renal fueron de 21,8 ml/min y 1,7 ml/min respectivamente. 120 h después de la administración de la dosis, la escina se excretó por la orina (EMEA, 2012).

Efectos secundarios, toxicidad

Datos preclínicos

Se demostró una débil actividad genotóxica de un extracto seco comercial así como de extractos fluidos de semillas de castaño de Indias en la prueba de Ames sobre cepas de *Salmonella typhimurium* TA 98 (EMEA, 2012; ESCOP, 2003).

Los estudios de ESCI en ratas y conejos (100 y 300 mg/kg de peso corporal) no mostraron actividad teratogénica. Sólo se observó un descenso en el peso corporal medio del feto tras la aplicación de grandes dosis de ESCI. Los estudios de toxicidad del ESCI en dosis únicas (preparado Venostatin retard®, estandarizado para el contenido de 50 mg de escina en 240-290 mg de extracto) realizados en animales (ratones, ratas, cobayas y conejos) demostraron una mayor toxicidad del extracto cuando se administraba por vía intravenosa e intraperitoneal (DL50 6,8-465 mg/kg de peso corporal) que tras la administración oral (DL50 910-2600 mg/kg de peso corporal). Los valores de LD50 oscilaron entre 3 y 17 mg/kg pc tras la administración intravenosa e intraperitoneal de escina a animales de laboratorio (EMEA, 2012).

Los estudios de toxicidad oral crónica del ESCI se llevaron a cabo en perros (20, 40, 80 mg/kg pc; 5 días/semana/3 mes) y ratas (100, 200, 400 mg/kg pc; 5 días/semana/3 mes). Los resultados obtenidos demostraron la ausencia de toxicidad del extracto administrado.

En el estudio de toxicidad intravenosa subaguda, el ESCI se administró a ratas en dosis de 9, 30, 90 mg/kg/día durante 60 días. La dosis de 90 mg/kg causó la muerte de 8 de 30 animales ya en los primeros días del estudio; las dosis de 30 y 9 mg/kg no produjeron ningún trastorno significativo y resultaron seguras para los animales (Liehn et al., 1972).

La escina, a una dosis de 2 50 mg/kg de peso corporal, administrada a ratas jóvenes de 32 días, no afectó a la fertilidad, y tampoco se detectó nefrotoxicidad (EMEA, 2012).

La ausencia de propiedades nefrotóxicas de la escina también se confirmó en un estudio sobre la influencia de la escina libre y unida a albúmina en el transporte tubular renal realizado en un riñón de rana aislado y permeabilizado artificialmente. Se demostró que la escasa nocividad se debía a la capacidad de la escina para unirse a las proteínas plasmáticas (50%), y se consideró que la concentración de escina libre filtrada a través del riñón era demasiado baja para poder tener un efecto tóxico (Barnes et al., 2007).

Datos clínicos

Los resultados de tres estudios clínicos demostraron la ausencia de efectos tóxicos del ESCI y la escina sobre la función renal tras su administración i.v. En los estudios participaron voluntarios sanos o pacientes con deterioro de la función renal, tanto adultos como niños. La función renal se controló diariamente; se determinaron el BUN, la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina, y se realizaron análisis de orina. Se demostró que la escina no provocaba una disminución de la eficiencia renal en los individuos de los grupos examinados (EMEA, 2012).

La investigación demostró que el uso de ESCI era seguro. Se observaron trastornos gastrointestinales, mareos, dolores de cabeza y picores (Barnes et al., 2007; Diehm et al., 1996; EMEA, 2012; Neiss y Böhm, 1976; Rehn et al., 1996; Steiner y Hillemanns, 1990).

Contraindicaciones, advertencias

No se ha investigado en profundidad la seguridad del uso del extracto de semillas de castaño de Indias durante el embarazo y la lactancia. Los resultados del único estudio realizado hasta la fecha con la participación de mujeres embarazadas mostraron que el uso de ESCI no causaba ninguna actividad indeseable (Steiner, 1991; EMEA, 2012). Sin embargo, debe evitarse el uso de los componentes farmacológicamente activos de *A. hippocastanum* durante el embarazo y la lactancia (Barnes et al., 2007).

A pesar de los datos bibliográficos que describen interacciones entre preparados que contienen AESC y otros agentes medicinales, la aplicación del extracto simultáneamente con otros medicamentos, especialmente los de actividad similar u opuesta, requiere precaución. También se ha demostrado que la escina se une a las proteínas plasmáticas; sin embargo, no se ha confirmado la influencia sobre la unión de otros medicamentos o la ausencia de la misma (Barnes et al., 2007; EMEA, 2012).

No se dispone de información sobre la sobredosis, el abuso de drogas, la abstinencia y el efecto rebote ni sobre el impacto en la capacidad para conducir o manejar maquinaria o el deterioro de la capacidad mental.

Conclusiones

La IVC es un trastorno frecuente de los vasos venosos que afecta principalmente a las personas mayores. Los preparados que contienen ESCI/escina se utilizan desde hace tiempo para aliviar tanto los síntomas subjetivos, como la sensación de cansancio, el picor, los calambres o la parestesia, como los objetivos, es decir, la disminución del volumen de las piernas. La a-escina se obtiene industrialmente en forma amorfa, que se caracteriza por una mejor biodisponibilidad debido a una mejor solubilidad. Lo más frecuente es aplicar diariamente 600 mg de ESCI, que corresponden a 100 mg de escina. Los estudios clínicos aleatorizados mostraron efectos beneficiosos de dicho tratamiento al cabo de 2-16 semanas, y su eficacia fue similar a la de la terapia de compresión o la administración de hidroetilrutósido o picnogenol.

La actividad del ESCI está relacionada principalmente con la presencia de escina, que es el principal compuesto activo del extracto. Numerosos estudios *in vitro* e *in vivo* han permitido investigar el mecanismo de la actividad del ESCI/escina, que está relacionado principalmente con la actividad antiinflamatoria, protectora de los vasos sanguíneos y venotónica.

Además, se ha demostrado que los preparados que contienen ESCI/escina son seguros. Más de 40 años de investigación sobre los efectos indeseables del extracto de semillas de castaño de Indias aplicado internamente han demostrado una muy buena tolerancia del mismo, y las dolencias esporádicas, principalmente trastornos gastrointestinales, han sido transitorias.

Contribución de los autores

MD-M participó en la recolección de datos y la redacción del manuscrito. Todos los autores contribuyeron a la lectura crítica y edición final del manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por un proyecto de investigación del Centro Nacional de Ciencia (NCN, Polonia) (n.º 2012/07/N/NZ7/02246). Nos gustaría dar las gracias al Prof. Dr Hab. Wiesława Byłka (Departamento de Farmacognosia, Universidad de Ciencias Médicas de Poznan, Polonia) por su ayuda y sus útiles comentarios sobre el manuscrito.

Referencias

- Annoni, F., Mauri, A., Marincola, F., Resele, L.F., 1979. Venotonic activity of escin on the human saphenous vein. *Arzneimittel-Forsch.* 29, 672–675.
- Arnould, T., Janssens, D., Michiels, C., Remacle, J., 1996. Effect of aescine on hypoxia-induced activation of human endothelial cells. *Eur. J. Pharmacol.* 315, 227–233.
- Arnould, T., Michiels, C., Remacle, J., 1993. Increased PMN adherence on endothelial cells after hypoxia: involvement of PAF CD18/CD11b, and ICAM-1. *Am. J. Physiol.* 264, 1102–1110.
- Barnes, J., Anderson, L.A., Phillipson, J.D., 2007. *Herbal Medicines*, third ed. Pharmaceutical Press, London, Chicago, pp. 363–366.
- Bisler, H., Pfeifer, R., Klüken, N., Pauschinger, P., 1986. Wirkung von Roßkastanien-samenextrakt auf die transkapilläre Filtration bei chronisch venöser Insuffizienz. *Deut. Med. Wochenschr.* 111, 1321–1399.
- Bougelet, C., Roland, I.H., Ninane, N., Arnould, T., Remacle, J., Michiels, C., 1998. Effect of aescine on hypoxia-induced neutrophil adherence to umbilical vein endothelium. *Eur. J. Pharmacol.* 345, 89–95.
- Cebo, B., Krupinska, J., Sobanski, H., Mazur, J., Czarnicki, R., 1976. Własności farmakologiczne frakcji saponinowych otrzymanych z surowców krajowych: Saponaria officinalis, Primula officinalis, Aesculus hippocastanum. *Herba. Polon.* 22, 154–162.
- Cesarone, M.R., Incandela, L., Belcaro, G., De Sanctis, M.T., Ricci, A., Griffin, M., 2001a. Two-week topical treatment with Essaven gel in patients with diabetic microangiopathy – a placebo-controlled, randomized study. *Angiology* 52 (Suppl. 3), 43–48.
- Cesarone, M.R., De Sanctis, M.T., Incandela, L., Belcaro, G., Griffin, M., 2001b. Microvascular changes in venous hypertension due to varicose veins after standardized application of Essaven gel – a placebo-controlled, randomized study. *Angiology* 52 (Suppl. 3), 11–16.
- Damas, P., Volon, G., Damas, J., 1976. Sur l'atention d'œdème de l'escine. *Bull. Soc. Roy. Sci. Liège* 45, 436–442.
- De Sanctis, M.T., Cesarone, M.R., Incandela, L., Belcaro, G., Griffin, M., 2001. Treatment of superficial vein thrombosis with standardized application of Essaven gel – a placebo-controlled, randomized study. *Angiology* 52 (Suppl. 3), 57–62.
- Diehm, C., Schmidt, C., 2001. Venostasin retard gegen Placebo und Kompression bei Patienten mit CVI II/IIIa. Final Study Report. Klinge Pharma GmbH Munich, Germany. Reported in: Ottillinger B et al. *BMC Cardiovasc. Disord.* 1, 5.
- Diehm, C., Trampish, H.J., Lange, S., Schmidt, C., 1996. Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. *Lancet* 347, 292–294.
- Diehm, C., Vollbrecht, D., Amendt, K., Comberg, H.U., 1992. Medical edema protection—clinical benefit in patients with chronic deep vein incompetence. *VASA* 21, 188–192.
- EMEA (European Medicines Agency), 2012. *Science Medicines Health*. EMEA, London <http://www.ema.europa.eu> (accessed November 2014).
- Erdlen, F., 1989. Klinische Wirksamkeit von Venostasin retard im Doppelblindversuch. *Med. Welt* 40, 994–996.
- Erler, M., 1991. Roßkastanienextrakt bei der Therapie peripherer venöser Ödeme – ein klinischer Therapievergleich. *Med. Welt* 42, 593–596.
- ESCAP Monographs, 2003. *The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products*, second ed. Thieme Publisher, Stuttgart, New York.
- Facino, R.M., Carini, M., Stefani, R., Aldini, G., Saibene, L., 1995. Anti-Elastase and anti-hyaluronidase activities of saponins and sapogenins from *Hedera helix*, *Aesculus hippocastanum* and *Ruscus aculeatus*: factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency. *Arch. Pharm.* 328, 720–724.
- Felixsson, E., Persson, I.A.-L., Eriksson, A.C., Persson, K., 2010. Horse chestnut extract contracts bovine vessels and affects human platelet aggregation through 5-HT_{2A} receptors: an *in vitro* study. *Phytother. Res.* 24, 1297–1301.

- Friederich, H.C., Vogelsberg, H., Neiss, A., 1978. Ein Beitrag zur Bewertung von intern wirksamen Venenpharmaka. *Z. Hautkrankheiten*. 53, 369-374.
- Girerg, R.J., Di Pascuale, G., Steinetz, B.G., 1961. The anti-edema properties of aescin. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 133, 127-137.
- Guillaume, M., Padioleau, F., 1994. Veinotonic effect, vascular protection, anti-inflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract. *Arzneimittel-Forsch.* 44, 25-35.
- Incandela, L., Belcaro, G., Nicolaides, A.N., Geroulakos, G., Cesarone, M.R., De Sanctis, M.T., 2001. Microcirculation after standardized application of Essaven gel on normal skin - a placebo-controlled, randomized study. *Angiology* 52 (Suppl. 3), 5-10.
- Kalbfleisch, W., Pfalzgraf, H., 1989. Ödemprotektiva Äquipotente Dosierung - Roßkastaniensamenextrakt und O-13-Hydroxyethylrutoside im Vergleich. *Therapiewoche* 39, 3703-3707.
- Klemm, J., 1982. Strömungsgeschwindigkeit von Blut in varikösen Venen der unteren Extremitäten. *München. Med. Wochen* 124, 579-582.
- Koch, R., 2002. Comparative study of Venostasin and Pycnogenol in chronic venous insufficiency. *Phytother. Res.* 16 (Suppl. 1), 1-5.
- Liehn, H.D., Franco, P.A., Hampel, H., Hofrichter, G., 1972. A toxicological study of extractum *Hippocastani semen* (EHS). *Panminerva Med.* 14, 84-91.
- Lochs, H., Baumgartner, H., Konzett, H., 1974. Zur Beeinflussung des Venotonus durch Roskastaniensamenextrakte. *Arzneimittel-Forsch.* 24, 1347-1350.
- Loew, D., Schrödter, A., Schwankl, W., März, R.W., 2000. Measurement of the bioavailability of aescin-containing extracts. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 22, 537-542.
- Lohr, E., Garanin, G., Jesau, P., Fischer, H., 1986. Ödempräventive Therapie bei chronischer Veneninsuffizienz mit Ödemneigung. *München. Med. Wochen.* 128, 579-581.
- Marshall, M., Dormandy, J.A., 1987. Oedema of long-distance flights. *Phlebology* 2, 123-124.
- Matsuda, H., Li, Y., Murakami, T., Ninomiya, K., Araki, N., Yoshikawa, M., Yamahara, J., 1997. Antiinflammatory effects of escins Ia, Ib, IIa, and IIb from horse chestnut the seeds of *Aesculus hippocastanum* L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7, 1611-1616.
- Michiels, C., Arnould, T., Knott, I., Dieu, M., Remacle, J., 1993. Stimulation of prostaglandin synthesis by human endothelial cells exposed to hypoxia. *Am. J. Physiol.* 264, 866-874.
- Neiss, A., Böhm, C., 1976. Zum Wirksamkeitsnachweis von Roßkastaniensamenextrakt beim varikösen Symptomenkomplex. *München. Med. Wochen.* 118, 213-216.
- Panigati, D., 1992. The pharmacology of aescin a saponin of *Aesculus hippocastanum*. *Bull. Chim. Farm.* 131, 320-321.
- L. III. Pharmacokinetics and toxicology. *Boll. Chim. Farm.* 131, 320-321.
- Pauschinger, P., 1987. Klinisch experimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Roßkastaniensamenextrakt auf die transkapilläre Filtration und das intravasale Volumen an Patienten mit chronisch venöser Insuffizienz. *Phlebol. Proktol.* 16, 57-61.
- Piechal, A., Blecharz-Klin, K., Widy-Tyszkiewicz, E., 2005. Kasztanowiec zwyczajny (*Aesculus hippocastani*) we współczesnej terapii. *Przew. Lek.* 4, 74-81.
- Pilz, E., 1990. Ödeme bei Venenerkrankungen. *Med. Welt* 41, 1143-1144.
- Pittler, M.H., Ernst, E., 2012. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 11. Art. No.: CD003230. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003230.pub4>.
- Raffetto, J.D., Khalil, R.A., 2011. Ca(2+)-dependent contraction by the saponoside aescin in rat vena cava: implications in venotonic treatment of varicose veins. *J. Vasc. Surg.* 54, 489-496.
- Rehn, D., Unkauf, M., Klein, P., Jost, V., Lücker, P.W., 1996. Vergleich der klinischen wirksamkeit und verträglichkeit von oxerutin und Roskastanien - extract bei patienten mit chronischer venoser Insuffizienz. *Arzneimittel-Forsch.* 46, 483-487.
- Rudofsky, G., Neiss, A., Otto, K., Seibel, K., 1986. Ödemprotektive Wirkung und klinische Wirksamkeit von Roßkastaniensamenextrakt im Doppeltblindversuch. *Phlebol. Proktol.* 15, 47-54.
- Sirtori, C.R., 2001. Aescin: pharmacology pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol. Res.* 44, 183-193.
- Steiner, M., Hillemanns, H.G., 1990. Venostasin retard in the management of venous problems during pregnancy. *Phlebology* 5, 41-44.
- Steiner, M., 1991. Ausmaß der ödemprotektiven Wirkung von Roßkastaniensamenextrakt. *VASA* 20 (Suppl. 33), 217.
- Sudół-Szopin´ska, I., Błachowiak, K., Kozin´ski, P., 2006. Wpływ czynników środowiskowych na rozwój przewlekłej niewydolności żylnej. *Med. Pr.* 57, 365-373.