



Original

Efectividad y seguridad de la combinación escina/procianidina en la insuficiencia venosa crónica



Fernando J. Calleja Cabrerizo^{a,b,*}, Pedro Aranda Granados^c y Antonio J. García Ruiz^b

^a Farmacéutico comunitario, Málaga, España

^b Cátedra de Economía de la Salud y URM, Dep. Farmacología, Universidad Málaga, Málaga, España

^c Servicio Cirugía Cardiovascular, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de mayo de 2018

Aceptado el 25 de julio de 2018

On-line el 25 de septiembre de 2018

Palabras clave:

Escina

Procianidina

Insuficiencia venosa crónica

Varices

Calidad de vida

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia venosa crónica (IVC) es una enfermedad que afecta al 20-30% de la población adulta, llegando al 50% en la población mayor de 50 años. El estilo de vida cotidiano, largas horas en bipedestación, dieta y factores genéticos favorecen que se desarrollen síntomas como pesadez, dolor o hinchazón de miembros inferiores, además de varices.

Objetivo: Demostrar los efectos beneficiosos de la asociación escina+procianidina en pacientes con insuficiencia venosa crónica valorando los cambios en los pacientes tratados mediante cuestionarios de calidad de vida y determinar la seguridad del mismo.

Metodología: Se trata de un estudio prospectivo y longitudinal simple ciego en pacientes diagnosticados con insuficiencia venosa crónica que acudían a nuestro centro. Los pacientes se incluían aleatoriamente en 2 grupos, uno que recibía cuidados habituales y otro que, además, recibía el complejo escina+procianidina.

Para medir los resultados se emplearon los cuestionarios SF-36v2 y VEINES-QOL/SYM comparando el inicio con el final del estudio. Para medir la relevancia clínica se empleó el índice denominado «d» de Cohen. El análisis se realizó por intención de tratar.

Resultados y conclusiones: El cuestionario VEINES-SYM mostró una mejoría significativa en los parámetros «piernas hinchadas», «calambres nocturnos», «calor/ardor» y «piernas inquietas» respecto del grupo de cuidados habituales.

Los resultados mostraron que el complejo escina+procianidina es seguro, no se detectaron diferencias significativas frente al grupo de cuidados habituales.

© 2018 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fercc1982@gmail.com (F.J. Calleja Cabrerizo).

<https://doi.org/10.1016/j.carcor.2018.07.002>

1889-898X/© 2018 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Effectiveness and safety of escine/procyanidine combination in chronic venous insufficiency

A B S T R A C T

Keywords:

Escine
Procyanidine
Venous chronic insufficiency
Varicose veins
Quality of life

Introduction: Chronic venous insufficiency is a disease that affects 20-30% of the adult population, reaching 50% in the population over 50 years. The lifestyle, hours in standing, diet and genetic factors improve the development of symptoms such as heaviness, pain or swelling of the lower limbs, as well as varicose veins.

Objective: To demonstrate the beneficial effects of the escine + procyanidine association in patients with chronic venous insufficiency assessing the changes in the patients treated by quality of life questionnaires and determining the safety.

Methodology: Prospective and longitudinal study in patients diagnosed with chronic venous insufficiency. Patients were randomly in 2 groups, usual care and the escine + procyanidine complex.

To measure results, the questionnaires SF-36v2 and VEINES-QOL/SYM were used, comparing the beginning with the end of the study. In order to measure the clinical relevance, the index denominated "d" of Cohen was calculated and used. The analysis was made by intention to treat.

Results and conclusions: In the escine + procyanidine complex patients the VEINES-SYM questionnaire indicated a significant improvement in the parameters "swollen legs", "night cramps", "heat/burning" and "restless legs" with respect to the Usual Care group.

Results: showed that the escine + procyanidine complex is safe, no significant differences were detected compared to the usual care group.

© 2018 SAC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La insuficiencia venosa crónica (IVC) es una enfermedad que afecta al 20-30% de la población adulta, llegando al 50% en la población mayor de 50 años¹. Según diversos autores¹⁻³ es entre 3 y 5 veces más frecuente en la mujer que en el hombre (en proporción 4:1). El estilo de vida cotidiano, largas horas en bipedestación, dieta y factores genéticos favorecen que se desarrollen síntomas como la pesadez, el dolor o la hinchazón de miembros inferiores, además de las antiestéticas varices⁴.

La IVC, a nivel de prevalencia y coste, es un problema individual y social. Alrededor del 27% de la población americana adulta tiene algún tipo de anomalía detectable en los miembros inferiores, como venas varicosas primarias, telangiectasias hasta llegar a úlceras, pudiendo llegar a afectar al 40% de la población mayor de 65 años⁵.

Sin duda, la úlcera venosa es la situación que más recursos consume, estimándose unos costes anuales por úlcera de 9.000 euros, de los cuales un 90% corresponden a costes directos (recursos humanos médicos y de enfermería, materiales de cura y medicación, hospitalización, etc.) y un 10% a costes indirectos, como las bajas laborales ya que constituye el 2% del gasto sanitario en los países europeos occidentales, siendo el coste anual del tratamiento de entre 600 y 900 millones de euros en Europa Occidental^{6,7}.

Fisiopatología de la insuficiencia venosa crónica

El inicio de la IVC es la estasis venosa y la causa fundamental es la incompetencia valvular para cerrarse correctamente. La

IVC puede ser: primaria (cuando no existe etiología que explique la disfunción valvular), o secundaria (cuando hay claros antecedentes; el más frecuente es la trombosis en las venas profundas y perforantes, ya que acarrear la disfunción y/o destrucción de las válvulas venosas)⁸.

Terapéutica de la insuficiencia venosa crónica

Aparte de las medidas higiénico-dietéticas uno de los tratamientos más utilizados son las medias de presión fuerte, 30-40 mm Hg, que ha demostrado mejoría en el dolor, hinchazón y pigmentación cutánea⁹. También los denominados medicamentos venoactivos que han demostrado ser útiles para el tratamiento de síntomas de venas varicosas y estados avanzados de IVC¹⁰, como pueden ser los flavonoides y los saponósidos. Los primeros actúan a nivel de los leucocitos y del endotelio, modificando el grado de inflamación y reduciendo el edema¹¹, estos pueden ser derivados gamma-benzopirenos (diosmina, hesperidina, rutosidos, fracción micronizada de flavonoides purificados y la procianidina)¹¹; entre los segundos se encuentran el extracto de las semillas del castaño de Indias (escina), regaliz, rusco y Ginseng entre otros)¹².

Los objetivos de nuestro estudio fueron:

1. Demostrar que el efecto de la nueva combinación escina/procianidina (E/P) en pacientes diagnosticados de IVC supone una mejora en la calidad de vida respecto de los pacientes que reciben el tratamiento habitual (medidas higiénico-sanitarias), comunes a los 2 grupos.

2. Valorar cambios en las variables clínicas de los pacientes tratados (combinación E/P respecto del grupo de cuidados usuales).
3. Determinar la seguridad del tratamiento con la combinación de E/P.

Metodología

Se trata de un estudio prospectivo simple ciego realizado de manera longitudinal en pacientes diagnosticados con IVC que acudían a la consulta de cirugía cardiovascular del hospital internacional Vithas-Xanit de Benalmádena, Málaga.

Los pacientes acudían de manera consecutiva y los que reunían los requisitos de inclusión y aceptaron el consentimiento informado fueron invitados a participar en el estudio que estaba compuesto por 2 grupos:

- Grupo 1: medidas higiénico-sanitarias (dieta, ejercicio y medias de compresión –cuidados habituales–).
- Grupo 2: medidas higiénico-sanitarias (dieta, ejercicio y medias de compresión) más la combinación E/P, compuesta por 150 mg de castaño de Indias (cuyo principio activo es la escina), 75 mg de pino marítimo francés (prociandina) y 40 mg de vitamina C.

El estudio se realizó siguiendo las directrices de la Declaración de Helsinki¹³ y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas. Los datos de carácter personal se trataron según la LOPD 15/1999. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga, el 10 de abril de 2017.

Todos los pacientes rellenaron un consentimiento informado, aceptando voluntariamente el acceso al estudio.

Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados de IVC.
- Pacientes con hipertensión venosa: aumento de la presión venosa debido al estancamiento de la sangre en los miembros inferiores.
- Pacientes con microangiopatías: refiriéndonos a dilataciones de vénulas y capilares de la piel (varículas).

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años o mayores de 80 años.
- Pacientes embarazadas o potencialmente embarazadas.
- Pacientes que toman anticoagulantes.
- Pacientes con alergias conocidas a cualquiera de los componentes, a frutos con cascara o al látex.
- Pacientes con enfermedad renal o hepática grave.

Tamaño de la muestra y período de estudio

Para la determinación del tamaño muestral se asumió, apoyándonos en una muestra piloto, una variabilidad relativa máxima del 26% (S) en las variables de naturaleza cuantitativa. Con dicha variabilidad y asumiendo un nivel de significación del 5% ($p < 0,05$) y una potencia del 80%, se detectaría como

estadísticamente significativa una diferencia del 13,4% en la diferencia de las medias (d).

$$Nc = \frac{(Z_{\alpha/2} * Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Dónde:

d = 0,13 (13%); S = 0,26; $Z_{\alpha/2} = 1,96$; $Z_{\beta} = 0,80$

Lo que nos dio un resultado de 10 pacientes por cada grupo.

El total de pacientes incluidos en el estudio fue de 75, hombres y mujeres, diagnosticados previamente en nuestro servicio de IVC, con edades comprendidas entre 18 y 78 años. El número de pérdidas por abandono del tratamiento fue de 5 pacientes, por tanto, inferior al 10% y por protocolo no fueron incluidos en el análisis estadístico. En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo de los pacientes estudiados¹⁴.

El período de estudio fue un mes desde el inicio del mismo.

La aplicación del tratamiento convencional o la alternativa comparada (E/P) se realizó de forma simultánea en ambos grupos de pacientes, coincidiendo temporalmente ambos grupos.

Recogida de datos

En una primera entrevista de aproximadamente 20 min, se recogieron los datos clínicos y antropométricos de los pacientes y se cumplimentaron los instrumentos de calidad de vida en los pacientes de ambos grupos de estudio. Al mes del tratamiento fueron citados de nuevo para recoger las variables clínicas estudiadas y la calidad de vida relacionada con la salud, mediante los cuestionarios específicos.

Variables recogidas

Variables independientes

- Edad: para comprobar si se encontraba en el margen de inclusión.
- Género: masculino o femenino.
- Altura y peso: para determinar su IMC.
- Ocupación: para estimar el número de horas en bipedestación o sedestación.
- Historial familiar de varices.
- Cirugía previa de varices.
- Alergias.
- Tabaquismo.

Variable dependiente: Calidad de vida relacionada con la salud

- Cuestionario SF-36v2 que nos informa sobre la salud del paciente y nos orienta sobre la pérdida de calidad de vida relacionada con la salud que tienen estos pacientes respecto de otras enfermedades o pacientes sanos¹⁵. Este cuestionario se les entregó a los pacientes al entrar al estudio y una vez finalizado el mes de tratamiento, obteniendo puntuaciones en cada una de las 8 dimensiones con sus respectivas desviaciones típicas.
- Cuestionario VEINES-QOL/SYM, de calidad de vida específica de patología venosa. Aporta información sobre los problemas de salud relacionados con la insuficiencia

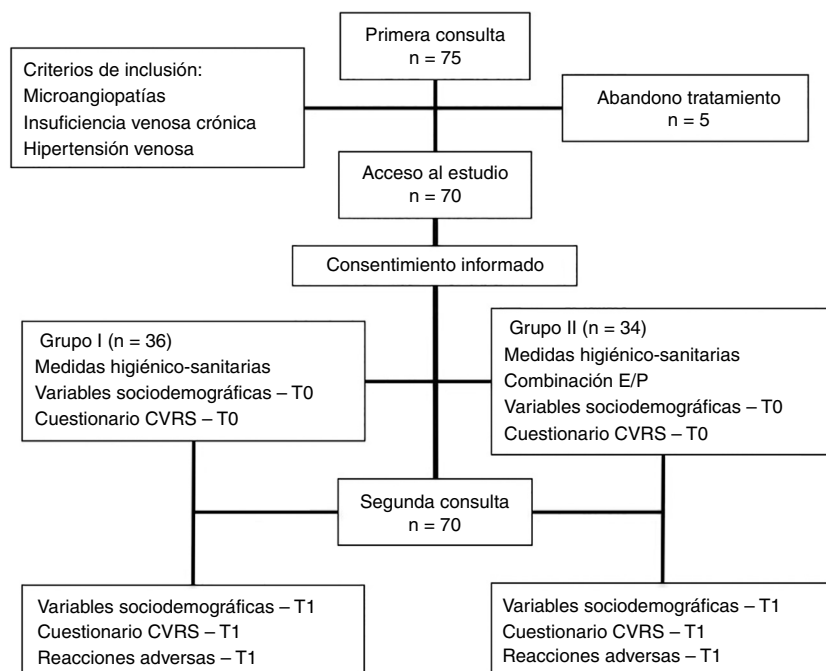


Figura 1 – Diagrama de flujo CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) para evaluaciones no farmacológicas (28).

venosa¹⁶. El cuestionario VEINES QOL/SYM entregado a los pacientes está constituido por 26 ítems agrupados en 2 bloques: VEINES-SYM, mide la sintomatología (10 ítems); VEINES-QOL, mide la calidad de vida (16 ítems clasificados en 3 grupos).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS v20, licenciado para la Universidad de Málaga.

En el análisis descriptivo para variables cuantitativas se calculó: media, desviación estándar; para las cualitativas: frecuencia y proporción.

Para la comparación entre 2 variables se utilizaron los test de t de Student/U de Mann-Whitney, Anova/Kruskal-Wallis, Chi-cuadrado (corrección de Yates) y Wilcoxon, según la naturaleza de las variables.

Tamaño del efecto

Para diferenciar entre estadísticamente significativo y relevancia clínica se realizaron los cálculos correspondientes al tamaño del efecto^{17,18} mediante el índice denominado «d» de Cohen utilizándose una hoja Excel con software abierto para realizar los cálculos a partir de las medias y su desviación estándar¹⁹.

El índice «d» de Cohen permite cuantificar el efecto de los tratamientos en referencia al criterio clínico analizado, y este puede ser: efecto insignificante ($-0,15$ y $<0,15$); efecto pequeño ($\geq 0,15$ y $<0,40$); efecto medio ($\geq 0,40$ y $<0,75$); efecto grande ($\geq 0,75$ y $<1,10$); efecto muy grande ($\geq 1,10$ y $<1,45$); enorme efecto $>1,45$ ^{20,21}.

Resultados

Del total de pacientes seleccionados ($n=75$) abandonaron el estudio 5, 3 en el grupo de cuidados habituales y 2 pacientes en el grupo de la combinación E/P. En el estudio se incluyeron un total de 70 pacientes, de los cuales 34 consumieron la combinación E/P, realizándose el análisis por intención de tratar.

Variables sociodemográficas

En la [tabla 1](#) se muestra el análisis descriptivo de las variables edad, género, altura, peso, IMC, ocupación, jornada laboral, tabaquismo, alergias, historial de varices y cirugía de varices de los 2 grupos a tiempo basal. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al inicio del estudio.

También se muestra la clasificación CEAP de los pacientes ([tabla 1](#)) no existiendo diferencias entre ambos grupos.

De los 70 pacientes 26 eran fumadores (37,14%). Un 20% de los pacientes presentaban algún tipo de alergia, siendo las más frecuentes a los ácaros (8,57%) y al polen (5,7%).

Un 47,14% de la muestra habían tenido historial de familiares con problemas de varices y el 22,85% se habían sometido a algún tipo de tratamiento quirúrgico en el pasado para solucionarlo. No existieron diferencias entre los antecedentes familiares ni cirugías previas entre ambos grupos.

Calidad de vida relacionada con la salud

Cuestionario SF-36v2

En la [tabla 2](#) se recogen los datos correspondientes al cuestionario SF-36v2 en cada grupo de estudio.

Tabla 1 – Relación entre las variables descriptivas del grupo control y el grupo E/P a tiempo basal

	Cuidados usuales	Combinación E/P	Valor de p
	(media ± DE)	(media ± DE)	
n	36	34	
Edad (años)	46,38 ± 14,55	45,94 ± 12,59	0,890
Sexo	69,4% mujeres	79,4% mujeres	0,340
Altura (cm)	169 ± 9,05	167 ± 8,84	0,337
Peso (kg)	76,06 ± 15,04	70,91 ± 19,19	0,215
IMC	26,64 ± 4,59	25,27 ± 5,38	0,256
Jornada laboral (horas)	6,11 ± 3,17	5,21 ± 2,81	0,212
Tabaquismo	30,6%	44,1%	0,241
Historial familiar de varices	50%	44,1%	0,622
Clasificación CEAP	C0	8,3%	0,173*
	C1	22,2%	
	C2	36,1%	
	C3	27,8%	
	C4a	5,6%	
	C6	-	

*Tau-c de Kendall (ordinal por ordinal).

Tabla 2 – Resultados del cuestionario de calidad de vida: SF-36v2

Dimensiones	Grupo 1 (cuidados habituales)		Valor p	Grupo 2 (combinación E/P)		Valor p
	(media ± DE)			(media ± DE)		
	Inicio	Final		Inicio	Final	
Función física	85,28 ± 21,67	89,03 ± 16,72	0,018	82,50 ± 23,59	89,76 ± 18,70	0,049
Rol físico	82,64 ± 28,55	84,03 ± 28,12	0,422	78,67 ± 33,22	83,09 ± 28,01	0,362
Dolor corporal	70,28 ± 21,97	75,62 ± 25,57	0,008	61,54 ± 24,74	69,91 ± 26,07	0,048
Salud general	71,11 ± 23,93	71,67 ± 24,73	0,695	67,20 ± 15,13	71,23 ± 15,13	0,043
Vitalidad	63,75 ± 21,09	67,64 ± 20,99	0,102	59,85 ± 16,53	61,32 ± 18,92	0,492
Función social	86,45 ± 21,62	88,89 ± 20,65	0,242	86,03 ± 17,61	84,92 ± 18,15	0,619
Rol emocional	81,48 ± 36,90	85,15 ± 32,31	0,401	88,24 ± 30,57	88,24 ± 28,28	1,000
Salud mental	74,78 ± 18,06	75,55 ± 19,55	0,382	70,35 ± 16,03	73,88 ± 14,27	0,116
Componente físico	49,62 ± 8,58	50,75 ± 8,44	0,009	47,18 ± 7,99	48,66 ± 7,56	0,138
Componente mental	48,73 ± 11,37	49,76 ± 9,91	0,328	49,05 ± 7,87	49,26 ± 7,86	0,828

En el grupo de cuidados habituales hubo diferencias significativas en las dimensiones función física y dolor corporal entre el inicio y final del estudio. En el grupo de E/P se encontraron diferencias significativas en las dimensiones función física, dolor corporal y salud en general, aunque no en la puntuación total del SF-36v2, entre el inicio y final del estudio.

Cuestionario VEINES QOL-SYM

En el apartado VEINES-QOL las diferencias halladas entre el inicio y final del estudio fueron estadísticamente significativas para ambos grupos de estudio, cuidados habituales ($p=0,038$) y E/P ($p=0,003$) (tabla 3). Comparando la diferencia encontrada en el estudio entre ambos grupos (inicio-final), se detecta que el grado de mejoría en el grupo combinación E/P fue superior al grado de mejoría en el grupo cuidados usuales (grupo 1 = $5,97 \pm 16,58$; grupo 2 = $7,05 \pm 12,89$) aunque estas diferencias no fueron significativas.

La puntuación media del cuestionario VEINES-QOL para los pacientes del grupo 1 fue de 69 puntos al inicio del estudio y de 75 puntos al final del estudio ($p=0,038$) (tabla 3). Aunque solo hubo diferencias significativas en la dimensión «limitaciones de la actividad diaria».

El resultado general del cuestionario VEINES-QOL para los pacientes que consumieron la combinación E/P fue de un aumento (mejoría) de 62 puntos a 69 puntos, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,003$) (tabla 3). Solo se encontró diferencia estadísticamente significativa en la dimensión «cambios en el último año».

La puntuación media del cuestionario VEINES-SYM para los pacientes del grupo 1 fue de 67 puntos al inicio del estudio y de 74 puntos al final del estudio ($p=0,003$) (tabla 4). Hubo diferencias significativas en las dimensiones pesadez de piernas, frecuencia del dolor, picor, hormigueo y cantidad de dolor.

El resultado general del cuestionario VEINES-SYM para los pacientes que consumieron la combinación E/P fue de un aumento (mejoría) de 52 puntos a 65 puntos, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,000$) (tabla 4). En todas las dimensiones analizadas existió mejoría en el grupo de tratamiento con combinación E/P estadísticamente significativas a excepción de la dimensión «punzadas».

Las diferencias entre inicio y final del estudio fueron mayores en el grupo E/P respecto del grupo cuidados usuales (13,1 vs. 7,80); estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,028$).

Tabla 3 – Resultados del cuestionario de calidad de vida específica: VEINES-QOL

Dimensiones	Grupo 1 (cuidados habituales)			Grupo 2 (combinación E/P)		
	(media ± DE)		Valor p	(media ± DE)		Valor p
	Inicio	Final		Inicio	Final	
Limitaciones en la actividad diaria	77,78 ± 28,10	89,76 ± 14,49	0,014	67,37 ± 31,24	72,98 ± 29,59	0,061
Cambios en el último año	53,89 ± 25,22	57,92 ± 28,42	0,412	48,38 ± 24,64	61,32 ± 27,72	0,002
Impacto psicológico	76,78 ± 22,28	81,81 ± 16,71	0,280	69,06 ± 25,42	71,65 ± 24,64	0,416
Total VEINES-QOL	69,48 ± 18,64	75,45 ± 12,32	0,038	61,60 ± 19,96	68,65 ± 20,80	0,003

Tabla 4 – Resultados del cuestionario de calidad de vida específica: VEINES-SYM

Dimensiones	Grupo 1 (cuidados habituales)			Grupo 2 (combinación E/P)		
	(media ± DE)		Valor p	(media ± DE)		Valor p
	Inicio	Final		Inicio	Final	
Pesadez de piernas	42,36 ± 30,36	52,08 ± 33,47	0,014	25,74 ± 31,07	44,12 ± 33,17	0,001
Frecuencia de dolor	52,08 ± 35,04	65,28 ± 34,47	0,002	30,15 ± 34,69	44,85 ± 36,81	0,005
Piernas hinchadas	62,50 ± 38,45	65,28 ± 39,77	0,586	46,32 ± 43,58	58,82 ± 37,37	0,033
Calambres nocturnos	82,64 ± 27,91	88,19 ± 25,00	0,088	66,91 ± 35,74	79,41 ± 29,17	0,007
Calor-ardor	68,06 ± 36,65	72,22 ± 36,24	0,263	56,62 ± 41,88	65,44 ± 35,36	0,026
Piernas inquietas	79,86 ± 30,36	83,33 ± 29,28	0,392	74,26 ± 33,98	83,82 ± 26,74	0,030
Punzadas	75,69 ± 31,33	81,94 ± 30,24	0,130	68,38 ± 34,98	74,26 ± 28,53	0,254
Picor	70,83 ± 35,10	83,33 ± 31,05	0,010	53,68 ± 41,35	68,38 ± 33,32	0,001
Hormigueo	68,75 ± 35,04	79,17 ± 30,76	0,020	49,26 ± 39,16	69,12 ± 33,17	0,001
Cantidad de dolor	63,89 ± 22,84	73,89 ± 24,29	0,007	46,47 ± 25,93	60,59 ± 29,74	0,000
Total VEINES-SYM	66,67 ± 20,93	74,47 ± 21,88	0,003	51,78 ± 24,31	64,88 ± 23,38	0,000

El análisis del tamaño del efecto (relevancia clínica) muestra que entre el inicio y final del estudio en el grupo de cuidados habituales obtuvo un pequeño efecto («d» Cohen = 0,37) con una mejoría del 10% que expresado en NNT fue de 8,81 pacientes.

Para el grupo de E/P el tamaño del efecto fue medio («d» Cohen = 0,56), logrando una mejoría del 20% entre el inicio y final del estudio. El NNT fue de 5,71 pacientes.

Las dimensiones del VEINES-SYM en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas fueron: «piernas hinchadas» (fig. 2), «calambres nocturnos» (fig. 3), «calor/ardor en piernas» (fig. 4) y «piernas inquietas» (fig. 5).

Efectos secundarios y reacciones adversas

En la tabla 5 se muestra la frecuencia y porcentaje de las reacciones adversas encontradas en ambos grupos de pacientes, no hallándose ninguna diferencia significativa entre ambos grupos. Las reacciones adversas más comunes fueron: dispepsia/reflujo, trastorno en la digestión que aparece después de las comidas; rash cutáneo o picor; náuseas o vómitos y diarrea.

Discusión

Limitaciones y sesgos

La finalidad de conocer los sesgos es, en un sentido amplio, determinar si influyen por exceso o por defecto en los resultados, y más concretamente tenerlos en cuenta a la hora de interpretarlos²².

No aparecieron sesgos de selección puesto que se comprobó que las variables demográficas de ambos grupos (cuidados habituales y combinación E/P) al iniciar el estudio fueran iguales, no encontrándose ninguna relación estadística significativa entre estas a tiempo basal (tabla 1).

Se descartaron sesgos de detección puesto que el mismo investigador era el que pasaba los instrumentos a los sujetos de estudios. En una cita de unos 25 min el paciente aceptaba el consentimiento informado y completaba los 2 instrumentos de calidad de vida. El entrevistador estaba presente en todo momento y resolvía cualquier duda que pudiera surgirle al paciente sobre los ítems del estudio. Además se concretaba una fecha para la segunda consulta, en la que se realizaban las mismas medidas y se completaban los mismos cuestionarios de calidad de vida.

Una limitación importante de nuestro estudio fue sin duda el corto período de tiempo, que pudo influir en que no se encontraran diferencias significativas con relación a la calidad de vida relacionada con la salud mediante cuestionarios genéricos; en otro estudio se obtuvieron resultados más evidentes, pero con un seguimiento de 36 meses²³. Sin embargo, fue poco tiempo para cometer un sesgo de memoria. Los pacientes salían de la primera consulta y acordaban la segunda cita a los 30 días.

El empleo de instrumentos validados en castellano ayudó a no cometer un sesgo por preguntas inapropiadas. Además, ambos grupos tuvieron el mismo seguimiento, por lo que se evitó cualquier sesgo de atención a un grupo en particular. Se evitó un sesgo del integrante sano puesto que todos los pacientes acudían a la consulta por sus dolencias en las piernas y solo accedían al estudio si cumplían los criterios de inclusión establecidos.

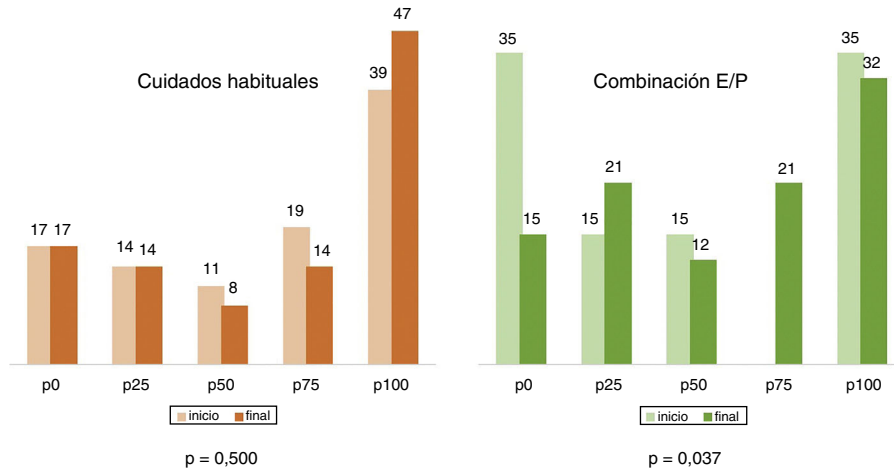


Figura 2 – Resultados VEINES-SYM: Piernas hinchadas (percentiles).

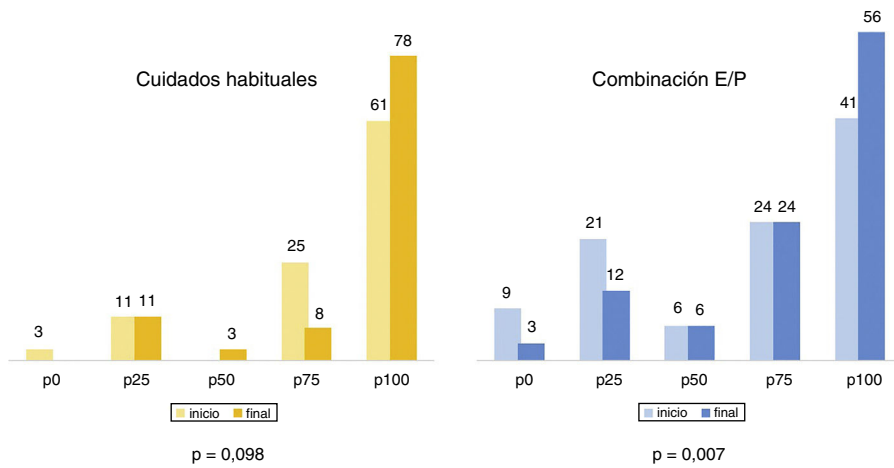


Figura 3 – Resultados VEINES-SYM: Calambres nocturnos (percentiles).

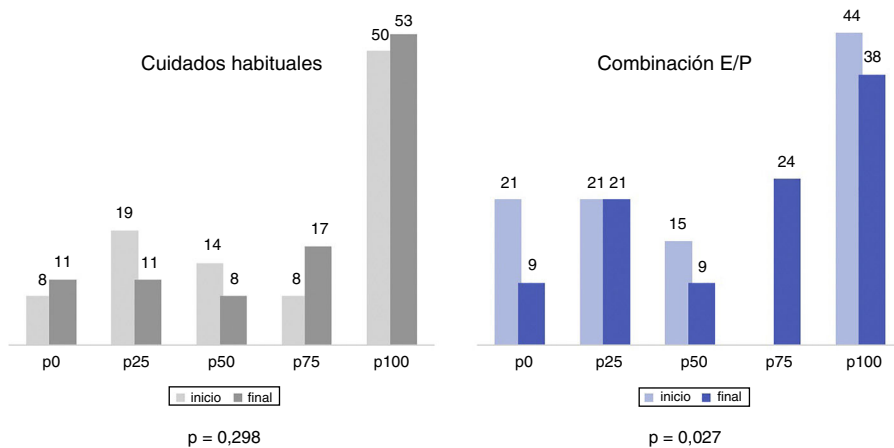


Figura 4 – Resultados VEINES-SYM: Calor/ardor en piernas (percentiles).

Se evitó un sesgo de adaptación puesto que los pacientes no podían cambiarse de grupo, y los que dejaron el tratamiento (sesgo por abandono), no fueron incluidos en el análisis estadístico.

Finalmente, el período de recogida de datos fue simultáneo en el tiempo en ambos grupos por lo que puede descartarse una influencia de esta variable en los resultados.

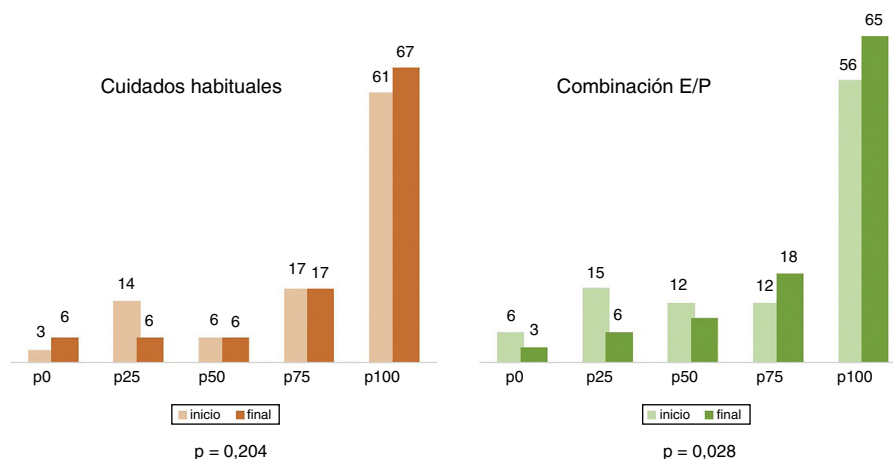


Figura 5 – Resultados VEINES-SYM: Piernas inquietas (percentiles).

Tabla 5 – Reacciones adversas de los pacientes incluidos en el estudio

Reacciones adversas (n = 70)	Grupo cuidados habituales (n = 36)	Grupo combinación E/P (n = 34)	Valor p
Dispepsia	5,56% (n = 2)	11,76% (n = 4)	0,422
Náuseas	8,34% (n = 3)	5,88% (n = 2)	0,661
Diarrea	2,78% (n = 1)	2,94% (n = 1)	1
Rash o picor	0	2,94% (n = 1)	0,325
Ninguna	83,34% (n = 30)	76,47% (n = 26)	-

Diferencias entre grupos

En la clasificación CEAP entre el inicio y final del estudio en el grupo control un 8,3% de los pacientes mejoraron (cambiaron a un estadio menor en CEAP), mientras que en el grupo E/P fueron un 17,6% los pacientes, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Con el instrumento SF-36v2, cuestionario de calidad de vida genérico, no se detectaron apenas cambios entre el inicio y final del estudio en ninguno de los grupos comparados, aunque sí hubo diferencias en algunas dimensiones como función física, dolor corporal y salud general (grupo E/P). Sin duda debido al escaso período de seguimiento (tabla 2) como hemos comentado anteriormente en el apartado de limitaciones.

Sin embargo, en el cuestionario VEINES QOL-SYM, al ser más específico de problemas con la patología venosa, sí se apreciaron mejores resultados en el grupo de la combinación E/P al terminar el tratamiento. La aplicación de una escala específica para la IVC permite poner en relevancia los componentes del beneficio observado que parecen hacer referencia a signos y síntomas clínicos que pasan desapercibidos en una escala de calidad de vida general como la SF-36v2.

Los valores del grupo de cuidados usuales también ascendieron en algunos casos, pero es conveniente recordar que los pacientes de ese grupo recibían las recomendaciones sobre ejercicio diario, uso de medias de compresión y hábitos alimenticios que podrían ser la explicación de las mejoras al final

del estudio, además de la propia adhesión al tratamiento que mostraron en todo momento.

Aunque no existe en la bibliografía otro estudio en el que se utilice la combinación E/P, hemos encontrado referencias de estudios en los que se han empleado los mismos cuestionarios para medir la calidad de vida antes y después de un tratamiento. En un estudio con la combinación diosmina/hesperidina (fracción micronizada de flavonoides purificados) se aprecian resultados similares del cuestionario VEINES QOL/SYM. En este, la mejora en los parámetros dolor, tobillos hinchados, calambres nocturnos y pesadez de piernas fueron similares a los valores de nuestro estudio²⁴.

La seguridad de los productos venotónicos se demostró en otro estudio que contó con 327 pacientes que consumieron diosmina durante 4 meses de tratamiento²⁵. El tratamiento con la combinación E/P es seguro, ya que no se ha detectado ningún efecto adverso grave. Existió un caso de rash cutáneo, pero se dio en un paciente polimedicado, con múltiples alergias, diagnosticado de dermatitis atópica.

Conclusiones

La efectividad de la combinación E/P se ha demostrado mediante los cuestionarios de calidad de vida, concretamente el cuestionario VEINES-SYM determinó una mejora estadísticamente significativa en los parámetros «piernas hinchadas»,

«calambres nocturnos», «calor/ardor» y «piernas inquietas» respecto del grupo de cuidados habituales.

El tratamiento con la combinación E/P resultó ser seguro, ya que no se ha detectado ningún efecto adverso grave, y no existieron diferencias significativas respecto al grupo de cuidados habituales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar LC. Trastornos circulatorios de las extremidades inferiores: Diagnóstico y tratamiento. *OFFARM*. 2003;22:118-28.
2. López Fernández FJ, Expósito Gázquez A. Administración pública y nuevas tecnologías. Madrid: ACCI Ediciones; 2016. p. 89-90.
3. Hallamore S, Grills R, Neerhut G, et al. Submucosal vesical varicosities causing hematuria and retention of urine in pregnancy: Cystovarix. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:29-30.
4. Rodrigo Pendás JA, Villa Estébanez R. Guía de manejo de la insuficiencia venosa (revisión 2018) [consultado 4 May 2018]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/insuficiencia-venosa-cronica/>.
5. Bran FN, Dannenberg AL, Abbot RD, et al. The epidemiology of varicose veins: The Framingham study. *Am J Prev Med*. 1988;4:96-101.
6. Lévy E, Lévy P. Management of venous leg ulcer by French physicians, diversity and related costs: A prospective medicoeconomic observational study. *J Mal Vasc*. 2001;26:39-44.
7. O'Donnell TF Jr, Passman MA, Marston WA, et al., Society for Vascular Surgery; American Venous Forum. Management of venous leg ulcers: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*. 2014;60 2 Suppl:3S-59S.
8. Clarke GH, Vasdekis SN, Hobbs JT, et al. Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins. *Surgery*. 1992;111:402-8.
9. Partsch H, Flour M, Smith PC. Indications for compression therapy in venous and lymphatic disease consensus based on experimental data and scientific evidence. Under the auspices of the IUP. *Int Angiol*. 2008;27:193-219.
10. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation*. 2005;111:2398-409.
11. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: A metaanalysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;30:198-208.
12. Beltramino R, Penenory A, Buceta AM. An open-label, randomized multicenter study comparing the efficacy and safety of Cyclo 3 Fort versus hydroxyethyl rutoside in chronic venous lymphatic insufficiency. *Angiology*. 2000;51:535-44.
13. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64.ª Asamblea general en Fortaleza, Brasil 2013.
14. Consort Statement [consultado 16 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.consort-statement.org>.
15. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 HealthSurvey (Cuestionario de Salud SF-36): Un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)*. 1998;111:410-6.
16. Lamping Donna L, Schroter S, Kurz X, et al. Evaluation of outcomes in chronic venous disorders of the leg: Development of a scientifically rigorous, patient-reported measure of symptoms and quality of life. *J Vasc Surg*. 2003;37:410-9.
17. Guyatt G, Walter S, Norman G. Measuring change over time: Assessing the usefulness of evaluative instruments. *J Chronic Dis*. 1987;40:171-8.
18. Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care*. 1989;27 Suppl 3:178-89.
19. Hoja Excel para el cálculo de la "d" de Cohen [acceso 10 Abr 2014]. Disponible en: http://psychz.psych.wisc.edu/~shackman/Effect_Sizes_Spreadsheet.xls.
20. Thalheimer W, Cook S. How to calculate effect sizes from published research articles: A simplified methodology. Obtenido el 31 de noviembre de 2002, de: <http://work-learning.com/effect.sizes.htm>.
21. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
22. Hernández-Ávila M, Garrido F, Salazar-Martínez E. Sesgos en estudios epidemiológicos. *Salud Pública Méx*. 2000;42:438-46.
23. Casana R, Tolva VS, Odero A Jr, et al. Three-year follow-up and quality of life of endovenous radiofrequency ablation of the great saphenous vein with the ClosureFast™ procedure: Influence of BMI and CEAP class. *Vascular*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1177/1708538118762066>, 1708538118762066.
24. Gilly R, Pillion G, Frileux C. Evaluation of a new venoactive micronized flavonoid fraction (S 5682) in symptomatic disturbances of the venolymphatic circulation of the lower limb: A double blind, placebo-controlled study. *Phlebology*. 1994;9:67-70.
25. Staniewska A. Safety of use of micronized diosmin at daily doses up to 2000 mg per day. *Pol Med J*. 2016;XLI:188-91.