

P-2479

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-025602- -00009-0000

Fecha: 2013-01-14 15:30:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 40

Re: Expediente No. 10.025.602
Solicitud de patente a nombre de **WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE, AG.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE, AG.** domiciliada en Zug, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 15920 notificado por fijación en lista el 11 de septiembre de 2012, relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que comprende 3 reivindicaciones, las cuales reclaman una composición farmacéutica caracterizada porque consiste en la combinación de Diosmina, Hesperidina y Dobesilato de calcio en concentraciones específicas.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico. No se presenta tasa adicional dado que el capítulo reivindicatorio tiene tan solo 3 cláusulas.

2. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso

El señor Examinador manifiesta que: *"El uso de las reivindicaciones 6-7 no es patentable, de acuerdo con el Art. 14"*; asimismo, señala que: *"La reivindicación 7 no es clara porque indica el uso que puede darse a la composición reivindicada, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere hacer la aclaración respectiva"*

Sobre esta particular y en virtud de que efectivamente la reivindicación número 6-7 define un uso, se ha redactado un nuevo capítulo reivindicatorio el cual cumple con los requisitos de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, el cual, como se manifestó anteriormente contiene solo tres reivindicaciones dirigidas a la

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

2

composición farmacéutica de acuerdo con la memoria descriptiva.

3. Determinación del Estado de la Técnica

El señor Examinador determinó como documentos que anticipan el objeto de esta solicitud los siguientes:

D1.- MISRA M.C. ET AL. "Drug treatment of haemorrhoids". DRUGS, Vol. 65, No 11, 2005 páginas 1481-1491

D2.- SARABIA M. ET AL. "Calcium Dobesilate versus purified flavonoid fraction of diosmin in the treatment of haemorrhoidal crises: a randomized, controlled study with an initial double-blind, double-dummy period" CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH, Vol. 62, No 7, 2001 páginas 424-529.

Con el fin de analizar dichos documentos, el examinador realizó un cuadro comparativo para revisar las características técnicas esenciales de la presente invención con respecto a las del Estado de la Técnica divulgado (folio 83).

Sobre este particular, atentamente nos permitimos decir que sin embargo, respecto a la descripción del documento D2, consideramos que existe un error de apreciación en cuanto a lo divulgado por éste, en virtud de que en dicho documento **NO SE VALORÓ UNA TERAPIA CONCOMITANTE**, mucho menos una combinación de principios activos en una sola unidad de dosificación, lo analizado por dicho documento es relacionado a la aportación del Dobesilato de calcio versus la Fracción flavonoide purificada micronizada de Diosmina en la mejora de los síntomas hemorroidales. De hecho, se concluye claramente que ambos medicamentos son igualmente efectivos sin que haya habido una diferencia significativa en el resultado obtenido por uno y otro grupo.

En ese orden de ideas, es necesario dirigir respetuosamente la atención del señor examinador a la página 528 donde se menciona:

"CONCLUSIÓN

Treatment with calcium dobesilate 1.5 g/d was as effective as treatment with purified, micronized flavonoid fraction of diosmin 3 g/d in improving hemorrhoidal symptoms within 48 hours of treatment. Both treatments were equally well tolerated."

CONCLUSIÓN

El tratamiento con dobesilato de calcio 1.5 g/d fue tan efectivo como el tratamiento con la fracción flavonoide purificada micronizada de diosmina 3 g/d en la mejora de los síntomas hemorroidales con 48 horas de tratamiento.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Ambos tratamientos fueron igualmente bien tolerados, (traducción propia, y énfasis añadido)

Es importante dicha aclaración debido a que, hasta antes de la presente invención, no existía una combinación en composición farmacéutica o incluso en terapia concomitante de ninguno de los fármacos mencionados, en todo caso se ha valorado por separado su aportación a la terapia de insuficiencia venosa crónica y varias condiciones ano-rectales.

Por lo tanto y de manera respetuosa nos permitimos señalar de manera enfática que es incorrecta la apreciación del señor Examinador cuando menciona en el folio 83, cuadro comparativo "D2: *Combinación de 2 agentes para insuficiencia venosa crónica (background, folio 89)*" y misma página 2do. Párrafo "...y la combinación de 2 agentes para insuficiencia venosa crónica (D2: *background, folio 9*)."

4.- Examen de Patentabilidad

El Examinador ha manifestado lo siguiente:

"... La diferencia entre la invención, definida en la Reivindicación 1 y los compuestos de D1 consiste en la asociación en una composición farmacéutica de las fracciones flavonoides micronizadas de diosmina y hesperidina con el dobesilato de calcio.

La diferencia entre la invención, definida en la Reivindicación 1 y la combinación de D2 consiste en la fracción flavonoide que contiene hesperidina.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a las composiciones reclamadas en esta solicitud, ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con los compuestos del estado de la técnica cercano."

En este sentido y como ya se ha manifestado anteriormente, el documento D2 **NO DESCRIBE NINGUNA COMBINACIÓN O COMPOSICIÓN ALGUNA**, al contrario, dicho documento describe un estudio en el que se valoró **POR SEPARADO** la aportación de cada uno de los activos Dobesilato de calcio **CONTRA** la aportación de Diosmina al tratamiento de la insuficiencia venosa crónica, y hace una comparación de los resultados de cada una de las terapias, concluyendo que ambos tratamientos son eficaces.

Ahora bien, según la apreciación hecha del estado de la técnica citado, el Examinador considera como problema técnico objetivo el siguiente: *"cómo combinar los compuestos de la fracción flavonoide que contiene diosmina y dobesilato de calcio conocidos en D2, junto con otro compuesto de fracción flavonoide como hesperidina en una composición farmacéutica útil para la insuficiencia venosa crónica"*.

En virtud de lo anterior, dado que ya era conocida la utilización de Hesperidina como un agente para la insuficiencia venosa crónica mencionada en D1, que divulga medicamentos

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

4

como la fracción flavonoide que contiene el 90% de Diosmina, la fracción flavonoide que contiene el 10% de Hesperidina y Dobesilato de calcio para el tratamiento de condiciones ano-rectales diversas, como hemorroides sintomáticas, tales medicamentos contienen la fracción flavonoide purificada micronizada en formulaciones para estas patologías y dobesilato de calcio para la insuficiencia venosa crónica. En consecuencia, considera que la persona normalmente versada en la materia adicionaría el compuesto Hesperidina como un agente adicional a los revelados en D2 en una combinación farmacéutica para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual la considera obvia.

Sobre este particular, es necesario señalar que el solicitante difiere de la apreciación del señor Examinador debido a que como ha quedado apuntado en el presente escrito, en ningún documento se describe el uso combinado de ninguno de los activos materia de la invención en estudio, ya sea en terapia combinada o mucho menos su uso en una composición farmacéutica, como es el caso de la presente solicitud. Mucho menos se sugiere su uso combinado o bien que los activos mencionados serán sinérgicos entre sí.

El hecho de que los activos sean conocidos en el estado de la técnica, no desvirtúa la combinación de ellos en una composición farmacéutica que por sí misma es un producto nuevo, esto no quebranta la novedad de nuestra invención ni afecta la actividad inventiva de la misma ya que ninguno de los documentos citados divulgan o sugieren la combinación de los principios activos de la presente solicitud en una composición farmacéutica, ni tampoco evidencian o sugieren un efecto sinérgico de la misma, por lo que no deberán tomarse en cuenta para la valoración de la actividad inventiva de la presente invención.

Es más, con lo que se describe en la memoria descriptiva de la solicitud se acredita que por existir sinergia entre los activos es posible disminuir las dosis de los mismos con resultados eficaces y seguros, lo cual es el aporte de la presente invención al estado de la técnica, superando así lo conocido y aportado por los documentos citados en el presente examen técnico.

Por lo tanto, se debe valorar que la invención en estudio no es sugerida ni resulta de la combinación de los documentos D1 y D2, debido a que en D1 solo es mencionado el Dobesilato de calcio, o bien, la Hesperidina o Diosmina analizados en conjunto con diversos activos, incluso extractos herbales, con lo cual no existen bases para asegurar que lo descrito en dicho documento, combinado con el estudio descrito en D2, donde se analiza la actuación de **DOS** activos por separado, tendrá como resultado la obviedad de la combinación ahora reclamada, ya que en ninguna parte de dichos documentos se menciona la posibilidad de combinarlos o bien en ninguna parte de dichos documentos se sugiere que existirá sinergia entre ellos, con lo cual no es dable para un versado en la materia la obviedad de los resultados alcanzados con nuestra invención.

Aunado a lo anterior, el nuevo capítulo reivindicatorio anexo al presente memorial ha acotado los elementos técnicos esenciales de la presente invención, con lo cual, analizando el contenido del estado de la técnica aplicable, se tiene que la invención en estudio supera

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

el requisito de nivel inventivo en virtud de lo siguiente:

D1: MISRA M.C. ET AL.: "Drug treatment of hemorrhoids", DRUGS vol. 65, no. 11, 2005, pages 1481-1491, XP008124604.

En la página 1486 de este documento se señala que el dobesilato de calcio es usado en el tratamiento de retinopatía diabética, insuficiencia venosa crónica, hemorroides y otras complicaciones relacionadas con la condición vascular. Asimismo, se menciona que se han reportado casos de agranulomatosis con el tratamiento de dobesilato de calcio.

D2: SARABIA M. ET AL.: "Calcium dobesilate versus purified flavonoid fraction of diosmin in the treatment of haemorrhoidal crises: a randomized, controlled study with an initial double-blind, double-dummy period". CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH, vol. 62, no. 7, 2001, pages 424-529, XP003026587.

Este documento revela un estudio llevado a cabo para comparar la eficacia y tolerabilidad del dobesilato de calcio y la fracción micronizada de diosmina en el tratamiento de crisis de hemorroides. Un total de 51 pacientes fueron tratados, 25 recibieron dobesilato de calcio 1500 mg DIARIOS y 26 recibieron FM Diosmina 3000 mg DIARIOS. En ambos grupos se observó mejora significativa.

Por lo anterior, se puede apreciar que, de conformidad con el nuevo capítulo reivindicatorio y en concordancia con el capítulo descriptivo, la composición farmacéutica de la presente invención comprende una menor cantidad de los principios activos Diosmina/Hesperidina/Dobesilato de calcio, es decir, por debajo de las dosis terapéuticamente efectivas conocidas de cada activo administrado por separado. Lo anterior resulta en una ventaja respecto del estado de la técnica, puesto que con la combinación de dichos activos en menores concentraciones se logra la potencialización del efecto terapéutico y la disminución de los eventos adversos.

A efecto de demostrar lo anterior, se adjunta al presente, como **ANEXO 2**, un ESTUDIO CLÍNICO FASE III CIEGO SIMPLE, PROSPECTIVO, LONGITUDINAL Y COMPARATIVO que incluyó 100 pacientes diagnosticados con Insuficiencia Venosa Crónica aleatorizados en 2 grupos:

Gpo 1.- DOBESILATO DE CALCIO / DIOSMINA / HESPERIDINA, y

Gpo 2.- DIOSMINA/HESPERIDINA.

Consistió en 3 etapas: Valoración (día 1), Tratamiento (día 30) y Visita final de Tratamiento (día 60).

En dicho estudio se concluyó lo siguiente:

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

"Los resultados de este estudio muestran que la combinación de DDH (Dobesilato de calcio/Diosmina/Hesperidina) a dosis bajas reduce significativamente la sintomatología de la IVC, comparado con la combinación Diosmina/Hesperidina (DH).

La Eficacia Clínica (de acuerdo a la opinión de los médicos tratantes) fue mejor para los pacientes tratados con DDH, observando desaparición de los síntomas en un 31.1% a diferencia de un 5.1 % en el grupo tratado con DH.

...En nuestro estudio demostramos que con dosis por debajo de las habituales, tanto de Dobesilato de calcio, como de Diosmina/Hesperidina, la combinación posee eficacia clínica."

En consecuencias, es claro que ninguno de los documentos citados por el señor Examinador señala o describe las ventajas técnicas que ofrece la invención ahora reivindicada.

Con referencia a la seguridad se encontró que ambas combinaciones mostraron seguridad, ya que no se reportó ningún evento adverso serio a lo largo del período de tratamiento. Por otro lado, los resultados de la BH no evidenciaron la presencia de agranulomatosis (la cual es caracterizada por una reducción severa y selectiva de los neutrófilos circulantes), misma que frecuentemente ocurre como reacción adversa por el consumo de medicamentos como el dobesilato de calcio.

En el documento "D1" citado por el Examinador, en la página 1486 se señala que se han reportado casos de agranulomatosis con el tratamiento de dobesilato de calcio. Sin embargo, con el presente estudio se comprobó que la dosis formulada en la presente invención es SEGURA, y además en el caso del dobesilato de calcio, la dosis NO REPORTO EVENTOS ADVERSOS, como la AGRANULOMATOSIS, ventaja que no se logra o evidencia en ninguno de los documentos citados.

Por lo anterior, no resulta claro cómo una persona normalmente versada en la materia podría atribuir o deducir de manera evidente que la combinación de la presente invención, CON DOSIS MENORES A LAS CONOCIDAS, FORMULADA EN UNA SOLA UNIDAD DE DOSIFICACIÓN, sería estable, eficaz y segura para el tratamiento de la Insuficiencia Venosa Crónica sin antes pasar por un proceso INVENTIVO.

Del estado de la técnica aplicable a la combinación materia de la presente invención no se evidencia que con dosis menores de los principios activos que la conforman tendría un efecto sinérgico, ya que actuando en forma separada habría sido necesaria la administración de dosis mayores a las que se reivindican a fin de obtener un efecto terapéutico. Para llegar a dicho conocimiento técnico debieron realizarse, como ya se ha descrito y evidenciado, estudios e investigación, lo cual implica un **PASO INVENTIVO O NIVEL INVENTIVO POR PARTE DEL INVENTOR**.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882

TP 20824 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

8

Anexo

**EFICACIA-SEGURIDAD DE LA COMBINACIÓN A DOSIS BAJAS DE
DOBESILATO DE CALCIO/DIOSMINA/HESPERIDINA VS.
DIOSMINA/HESPERIDINA EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA**

Dobesilato de calcio, diosmina hesperidina en pacientes con insuficiencia venosa crónica .

**EFICACIA-SEGURIDAD DE LA COMBINACIÓN A DOSIS BAJAS
DE DOBESILATO DE CALCIO/DIOSMINA/HESPERIDINA VS.
DIOSMINA/HESPERIDINA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA
VENOSA CRÓNICA**

Autor: Dra. Rosa Maria Gonzalez

Servicio: Departamento de Cardiología

Institución: Hospital Ángel Leaño Zapopan Jalisco

Dirección Carretera Guadalajara a Nogales # 850 La venta del astillero, Zapopan,
Jalisco. México. C.P. 45220.

Autor corresponsal: Dra. Patricia García Armenta

pgarmenta@gruporimsa.com.mx, pceballos@gruporimsa.com.mx .

Teléfono/ fax: Teléfono: (01) (33) 37 77 00 22. / (01) (33) 31 51 01 50

RESUMEN:

Objetivos

Evaluar la eficacia y seguridad de la combinación Dobesilato de calcio/Diosmina /hesperidina vs. Diosmina /hesperidina vía oral, en pacientes con insuficiencia venosa crónica.

Material y métodos

Estudio clínico Fase III ciego simple, prospectivo, longitudinal y comparativo que incluyó 100 pacientes diagnosticados con Insuficiencia venosa crónica aleatorizados en 2 grupos Gpo.-1 DOBESILATO DE CALCIO / DIOSMINA /HESPERIDINA y Gpo.-2 DIOSMINA/HESPERIDINA. Consistió en 3 etapas: Valoración (día 1), Tratamiento (día 30) y visita final de Tratamiento (día 60).

Resultados

La Eficacia Clínica de acuerdo a la opinión de los médicos tratantes, fue mejor para los pacientes tratados con DOBESILATO DE CALCIO/DIOSMINA/HESPERIDINA, observando desaparición de los síntomas en un 31.1% a diferencia del 5.1 % en el grupo tratado con DIOSMINA/HESPERIDINA. La disminución de las venas varicosas fue mejor para el Gpo tratado con DOBESILATO DE CALCIO/DIOSMINA/HESPERIDINA

En el Gpo.-2 Diosmina/Hesperidina se presentó un pequeño aumento en la presión arterial diastólica, y en el peso, No reportándose alteraciones significativas en resto la exploración física , ni en la pruebas de laboratorio (BH y acido Úrico)

No se observaron efectos adversos serios

Palabras clave:

Insuficiencia venosa, Dobesilato de calcio, Diosmina, Hesperidina.

SUMMARY:

Objectives

To evaluate the efficacy and safety of the combination of calcium dobesilate / Diosmin / hesperidin vs. Diosmin / hesperidin orally in patients with chronic venous insufficiency.

Material and methods

Phase III clinical trial, single-blind, prospective, longitudinal and comparative included 100 patients diagnosed with chronic venous insufficiency Gpo. randomized into 2 groups-1 Calcium dobesilate / diosmin / hesperidin and Gpo.-2 diosmin / hesperidin. Consisted of 3 stages: Date (day 1), treatment (day 30) and end of treatment visit (day 60).

Results

Clinical efficacy according to the opinion of the treating physicians was better for patients treated with calcium dobesilate / diosmin / hesperidin, observing disappearance of symptoms in 31.1% as opposed to 5.1% in the group treated with diosmin / hesperidin . The reduction of varicose veins was higher for Gpo treated with calcium dobesilate / diosmin / hesperidin

In Gpo.-2 Diosmin / Hesperidin was presented a small increase in diastolic blood pressure, and weight, not reported significant changes in other physical examination or in laboratory tests (BH and uric acid)

There were no serious adverse effects

Keywords: Venous insufficiency, calcium dobesilate, Diosmin, Hesperidin.

INTRODUCCIÓN:

En el año 2000 se reportaron en México, 232,260 casos de insuficiencia venosa crónica, con una tasa de 233.27 por 100,000 habitantes, según datos de la Secretaría de Salud, lo cual indica que esta patología es una condición frecuente en nuestro país. Dr. Rosas et al. en su estudio con población mexicana concluyeron que la insuficiencia venosa crónica provoca un deterioro significativo en la calidad de vida de los pacientes que padecen esta enfermedad. ⁽¹⁾

La Insuficiencia venosa crónica (IVC) de los miembros inferiores es una importante causa de incomodidad, afectando al 10-15% de los varones y al 20-25% de las mujeres. Se encuentra asociada a la historia de trauma de piernas [OR]=24) y a flebitis o trombosis venosa profunda (OR=26).

Básicamente, las alteraciones del sistema venoso de las extremidades inferiores son la obstrucción segmentaria, la insuficiencia valvular, fístula arteriovenosa, incompetencia valvular superficial y shunts micro circulatorios que provocan presión venosa excesiva.

En la IVC existe una disfunción en el sistema venoso, iniciada con el reflujo venoso generado por la incompetencia valvular, que provoca un aumento de la presión venosa, conocida como Hipertensión Venosa.

Para entender el problema, debe hacerse un recordatorio de la fisiología del sistema venoso de la extremidad inferior.

El retorno venoso de la sangre hacia el corazón se consigue mediante dos circuitos: Sistema Venoso Profundo y el Sistema Venoso Superficial, interconectados con Venas Perforantes. El sistema venoso valvular permite un

flujo unidireccional y cardiópeto, y el avance desde las zonas dístales a las proximales se consigue mediante la bomba muscular. Durante el ortostatismo se produce un aumento de la presión hidrostática a nivel del tobillo, y al iniciar la deambulación, la expresión de las venas por la contracción de la musculatura, produce la progresión del flujo venoso en sentido cardiópeto y un descenso de la presión hidrostática a nivel de tobillo. Existen otras fuerzas en menor grado que favorecen el retorno venoso, pero de muy poca repercusión clínica. La alteración de la unidad funcional bomba muscular y sistema valvular provoca la aparición de la Hipertensión Venosa.

Podemos clasificar la enfermedad venosa en cuatro grados, dependiendo de su situación clínica. ²

- Grado 1: Se caracteriza por el aumento del relieve y del dibujo venoso.
- Grado II: Aparecen los síntomas ortostáticos (cansancio, pesadez, plenitud, sensibilidad paravenosa, dolor, calambres y edema).
- Grado III. Existen signos de sufrimiento cutáneo (picor, quemazón, pigmentación, capilaritis, induración y atrofia)
- Grado IV: Ulceración flebostática.

La terapéutica de la insuficiencia venosa y de las várices o sus complicaciones (tromboflebitis, rotura de un nódulo varicoso, ulceración) está dirigida a evitar la progresión del estancamiento sanguíneo en los vasos alterados, favoreciendo el drenaje venoso normal y la adecuada oxigenación de los tejidos.

No sólo es importante un buen tratamiento, sino que es fundamental la prevención.

Para su tratamiento, existen fármacos antivaricosos-flebotónicos que permiten aliviar de manera efectiva las molestias provocadas por la patología e incluso pueden prevenir el progreso de la enfermedad; como lo hacen dobesilato de calcio diosmina y hesperidina. ^(3, 4)

DOBESILATO DE CALCIO al inhibir enzimas degradantes de muco polisacáridos que normalizan la resistencia capilar y junto con **DIOSMINA/HESPERIDINA** se aumenta el tono venoso, actuando directa y potentemente sobre la túnica muscular de la pared venosa mejorando la congestión, distensión y éstasis venosa. La **DIOSMINA/HESPERIDINA** también prolonga la actividad de la noradrenalina sobre la pared venosa y junto al **DOBESILATO DE CALCIO** inhibe las sustancias vasoactivas responsables de la contractura o acortamiento de las células endoteliales.

Además la **DIOSMINA/HESPERIDINA** protege la pared venosa de la inflamación, evitando la liberación de radicales libres y prostaglandinas, disminuyendo la permeabilidad y aumentando la resistencia capilar, facilitando junto con el **DOBESILATO DE CALCIO** la reticulación del colágeno.

El **DOBESILATO DE CALCIO** estimula y mejora el drenaje linfático, por lo que se obtiene un efecto antiedematoso. Evita la destrucción de las membranas plaquetarias y disminuye las proteínas plasmáticas, otorgando un efecto anti-trombogénico, mejora la viscosidad sanguínea y la irrigación tisular^(5,6,7,8,9) Ver tabla 1

Las combinaciones mencionadas también tienen aplicación clínica para tratamiento de hemorroides y otras alteraciones concomitantes, como es el caso del paciente con retinopatía diabética, ya que el dobesilato de calcio ha demostrado ser un potente antioxidante, principalmente agonista de los radicales hidroxilos, además de mejorar la disfunción endotelial, reducción de la apoptosis y la disminución de la proliferación celular a nivel vascular.

Esto es de gran Utilidad ya que la patología de la Insuficiencia venosa se acompaña en la mayoría de los casos con otras comorbilidades como las cardiovasculares, endocrino metabólicas entre otras.

En el presente estudio en combinaron dosis bajas de dobesilato de calcio con dos flavonoides como son la diosmina/hesperidina a fin de obtener un efecto aditivo por sus mecanismos de acción similares y además aprovechar la sinergia producida por sus demás mecanismos de acción descritos en la tabla 1, para patologías como la insuficiencia venosa crónica. Por lo tanto el objetivo del presente estudio fue demostrar la eficacia clínica y seguridad de Dobesilato de calcio/ diosmina/hesperidina a dosis bajas en comparación con la combinación diosmina hesperidina

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio es un Fase III, ciego simple, prospectivo, aleatorizado, longitudinal comparativo, que consistió en 3 etapas: Valoración (día 1), Tratamiento (día 30) y visita final de evaluación del tratamiento (día 60).

Se incluyeron 100 pacientes con diagnóstico clínico de IVC, los cuales fueron asignados aleatoriamente en dos grupos de tratamiento distribuidos: 53 pacientes para el Grupo 1 dobesilato de calcio 250mg. /diosmina 225mg. /hesperidina 25mg y los 47 pacientes al grupo 2, diosmina 225mg. / hesperidina 25mg, cada 24 horas durante un período de 60 días.

La seguridad se evaluó mediante los cambios en el examen físico, signos vitales y hallazgos de laboratorio clínico (biometría hemática) y por el reporte de cualquier evento adverso durante la visita 2 y 3.

La eficacia se evaluó en términos de la mejoría de las manifestaciones clínicas reportadas en la visita 1, y como variable secundaria de eficacia se evaluó la reducción del ácido úrico.

Los criterios de inclusión para los pacientes de este estudio fueron: Consentimiento informado, edad entre 18 a 75 años, prueba de embarazo negativa en orina. seguir un método anticonceptivo de barrera confiable en caso de mujeres en edad reproductiva, diagnóstico de Insuficiencia venosa crónica, obesidad, vida sedentaria, antecedentes familiares de insuficiencia venosa, tabaquismo y al menos 5 de los siguientes síntomas: dolor de piernas especialmente después de caminar, pesadez, fatiga, calambres, hiperpigmentación cutánea, venas varicosas, úlceras y descamación de la piel.

Dobesilato de calcio, diosmina hesperidina en pacientes con insuficiencia venosa crónica .

9

17

Por otro lado los criterios de exclusión fueron: hipertensión arterial inestable, arritmias cardíacas inadecuadamente controladas, mujeres embarazadas o lactando, antecedentes de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, y enfermedad renal, pancreática o hepática, preexistente.

9

17

RESULTADOS

El **Cuadro I** describe la edad y sexo de la muestra estudiada.

Del 100% de pacientes que iniciaron el estudio, el 84% cumplió con las tres visitas programadas. En el grupo 1 iniciaron 53 pacientes, de los cuales 48 asistieron a la segunda visita (90.6%) y terminaron el tratamiento 45 pacientes que representan el 84.6% de los casos que iniciaron este tratamiento.

En el grupo 2 iniciaron 47 pacientes, a la segunda visita asistieron 41 pacientes (87.2%) y en la última visita asistieron 39 pacientes, lo que correspondió al 83%.

Antecedentes Personales Patológicos, registrados en la Visita Inicial de Evaluación.

La mayoría de estos pacientes reportaron anomalías en el sistema periférico vascular, en el Gpo 1 el 69.8% y en el Gpo2 el 70.2%. figura (1)

Examen Físico

Se realizó la comparación durante las 3 visitas para valorar las frecuencias de normalidad/anormalidad para cada uno de los aparatos revisados, no observando diferencias estadísticamente significativas evaluadas con la prueba χ^2 . Cuadros II a y IIb

Estadísticas Vitales.

A los pacientes incluidos en el estudio se les realizó en cada visita la toma de signos vitales, además de peso y talla. Los pacientes del Gpo1 no reportaron

cambios significativos para estas variables a lo largo del tratamiento, mientras que para los pacientes del Gpo2 se presentó un ligero aumento en la presión arterial diastólica, de poco más de 5 mm Hg $p < 0.01$, y un aumento de peso de medio Kg. $p < 0.05$. **Ver cuadro 3**

Terapia Concomitante durante el tratamiento la podemos observar en el **cuadro IV**

SEGURIDAD

En el **cuadro V** se muestran los eventos adversos, no observando casos serios en ninguna de las visitas.

Apego, y Tolerancia de los Tratamientos.

Con referencia a esto los resultados, se reportaron de muy buenos a excelentes para ambos grupos.

Ver Cuadros VI a y VI b.

La Tolerancia al medicamento de los sujetos que terminaron el estudio en ambos grupos se muestra en **Figura. 2**

En el la **Figura.3** se presentan los resultados con respecto a la opinión de los médicos tratantes sobre la eficacia clínica de los medicamentos de prueba.

El abandono de tratamiento para el Gpo1 fue de 8 pacientes, 3 por eventos adversos no serios y 5 que decidieron no continuar por motivos personales , en el Gpo2 de los 8 pacientes 4 presentaron eventos adversos no serios y 4 no continuaron por motivos personales

Cuadro.VII

LABORATORIO CLINICO

Se realizaron exámenes de laboratorio en la primera visita (día 0) y en la segunda visita (día 30). biometría hemática, y ácido úrico..

Al comparar la distribución inicial con la final, no hubo cambios estadísticamente significativos utilizando la prueba χ^2 y la prueba de Wilcoxon para ninguno de los tratamientos. **Cuadro. VIII**

EFICACIA

Evaluación de la Sintomatología de la Insuficiencia Venosa Crónica.

Según los resultados se muestran en la **figura 4**. Los dos tratamientos resultaron efectivos para disminuir la sintomatología del padecimiento, en ambos casos hubo una reducción importante del dolor de piernas después de caminar, en la pesadez, fatiga y en los calambres. Prácticamente todos estos síntomas se redujeron de 100% a un 30% hacia el término de los tratamientos; para estos cuatro síntomas el cambio ocurrido a lo largo de los tratamientos fue estadísticamente significativo $p < 0.001$ con la prueba de Friedman para ambos grupos.

Las venas varicosas disminuyeron ligeramente a lo largo del tratamiento en ambos grupos, en los pacientes del Gpo 1, 49 de los 53 pacientes evaluados en la visita inicial presentaban venas varicosas, lo que corresponde al 92.5%, este porcentaje aumentó ligeramente en la segunda evaluación a 95.8% y disminuyó a 82.2% en la visita final; esta disminución resultó mayor que con el (Gpo2) siendo estadísticamente significativa con $p=0.026$ ($p<0.05$) con la prueba de Friedman. En el Gpo 2 la totalidad de los pacientes presentó venas varicosas en la visita inicial de evaluación (100%), disminuyó al 95.1% en la segunda evaluación y a 94.9% en la tercera evaluación, es decir disminuciones inferiores a las reportadas en el Gpo 1

Con respecto a la presencia de venas varicosas, el medicamento administrado al Gpo 1 mostró ventaja sobre el medicamento administrado al Gpo 2 , reduciendo más la presencia de las venas varicosas hacia el final del tratamiento.

DISCUSION

Los resultados de este estudio muestran que la combinación de DDH (Dobesilato de calcio/Diosmina/hesperidina) a dosis bajas reduce significativamente la sintomatología de la IVC, comparado con la combinación diosmina/hesperidina (DH).

La Eficacia Clínica (de acuerdo a la opinión de los médicos tratantes) fue mejor para los pacientes tratados con DDH, observando desaparición de los síntomas en un 31.1% a diferencia de un 5.1 % en el grupo tratado con DH.

El dobesilato de calcio por si solo ha mostrado eficacia clínica en la IVC con dosis de 500mg a 1000mg en 24 horas. Así como la diosmina hesperidina ha mostrado eficacia con dosis de 600mg en 24 horas. ¹⁰ En nuestro estudio demostramos que con dosis por debajo de las habituales, tanto de dobesilato de calcio, como de diosmina/hesperidina poseen eficacia clínica.

Con referencia a la seguridad se encontró que ambas combinaciones mostraron seguridad, no reportándose ningún evento adverso serio a lo largo del período de tratamiento, por otro lado los resultados de la BH no evidenciaron la presencia de agranulomatosis, (la cual es caracterizada por una reducción severa y selectiva de los neutrófilos circulantes) y que frecuentemente ocurre como reacción adversa a medicamentos como el dobesilato de calcio

En relación a la toma del ácido úrico, está documentado que diosmina tiene cierta acción uricosúrica, ^{11,12} la cual no fue observada en el presente estudio, ya que los niveles de ácido úrico se encontraron dentro de los normales.

Está documentado (lo cual se menciona al principio de este artículo) que dobesilato de calcio posee utilidad en pacientes diabéticos con IVC^{3,14}, así como también en el tratamiento de hemorroides y otras patologías, lo cual no objeto del presente estudio.

Una de nuestras limitantes fue el periodo de tiempo, ya que la IVC es un padecimiento crónico, por lo que valdría la pena realizar otro estudio a largo plazo para corroborar los beneficios a nivel vascular y endotelial esperados de la combinación de DDH.

Con los resultados encontrados se concluye que la combinaciones fijas con dosis bajas Diosmina/hesperidina es eficaz al igual que la combinación Dobesilato de calcio / diosmina/hesperidina, contando esta ultima además con la ventaja del efecto antioxidante del dobesilato de calcio principalmente agonista de los radicales hidroxilos, además de mejorar la disfunción endotelial, reducción de la apoptosis y la disminución de la proliferación celular a nivel vascular.

REFERENCIAS

1-Dr. Miguel Ángel rosas, Dr. Julio A Serrano et al. Calidad de vida en pacientes con insuficiencia venosa crónica. Cirujano General Vol. 28 Num 3 2006

2-José A. Rodrigo, Rubén Villa et al Insuficiencia venosa crónica Guías clínicas 2002 2(21)

3-Wollina U A review of the microcirculation in skin in patients with chronic venous insufficiency: the problem and the evidence available for therapeutic options. Int J Low Extrem Wounds. 2006 Sep;5(3):169-80.

4-Lyseng-Williamson KA , Perry CM Fracción Flavonoide Micronizada Purificada. Revisión de su Uso en la Insuficiencia Venosa Crónica, Ulceras Venosas y Hemorroides. Drugs 63(1):71-100, 2003

5-Jorge Espinosa . Carlos A. Giannone Tratamiento de la insuficiencia venosa crónica con calcio dobesilato. Un meta- análisis Vol 44 N° 2 abril-junio 2005

6-Casley-Smith, JR. A double-blind trial of calcium dobesilate (Doxiurn) in chronic venous insufficiency. Angiology 1988;39:853-7.

7-Patricia Banchemo, Ggiachetto Agranulocitosis inducida por medicamentos. Arch Pediatría Urug 2002; 73(2): 76-7

8-Cova D, De Angelis L. Pharmacokinetics and metabolism of oral diosmin in healthy volunteers, nt J Clin Pharmacology Ther Toxicol. 1992 Jan;30(1):29-33

9-Ribeiro ML, Seres AI Effect of calcium dobesilate on progression of early diabetic retinopathy: a randomised double-blind study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006 Dec;244(12):1591-600

75

10-Garay RP, Hannaert P, Calcium dobesilate in the treatment of diabetic retinopathy. Treat Endocrinol. 2005;4(4):221-32 Garay RP, Hannaert P, Calcium dobesilate in the treatment of diabetic retinopathy. Treat Endocrinol. 2005;4(4):221-32

25

CUADROS

Tabla 1

DISOMINA /HESPERIDINA y DOBESILATO DE CALCIO

DISOMINA /HESPERIDINA Aumenta el tono venoso, actuando directamente sobre la túnica muscular de la pared venosa mejorando debito venoso Disminuye éxtasis venosa.	DOBESILATO DE CALCIO Incrementa el flujo linfático de retorno obteniéndose un efecto antiedematoso
Prolonga la actividad de la noradrenalina sobre la pared venosa. no sólo activa el retorno venoso, sino también eestimulando y mejorando el drenaje linfático.	Inhibe las sustancias vaso activas responsables de la contractura o acortamiento de las células endoteliales: bradicinina, histamina y serotonina. Normalizando la permeabilidad capilar.
Evita la liberación de radicales libres y prostaglandinas. Protegiendo la pared venosa de la inflamación.	Facilita la reticulación de sustancias colagenoides de la membrana basal por enlaces covalentes dobesilato de calcio-colágeno. Normalizando la resistencia capilar. Antiagregante eritrocitario mejora viscosidad sanguínea.
Disminuye la permeabilidad capilar. Disminuye el edema	Incrementa el flujo linfático de retorno con lo cual se obtiene un efecto antiedematoso. Acción sobre el flujo linfático.
Al aumentar la resistencia capilar. Acción antihemorrágica capilar.	Normaliza la resistencia capilar. Inhibiendo las enzimas que degradan los mucopolisacáridos.

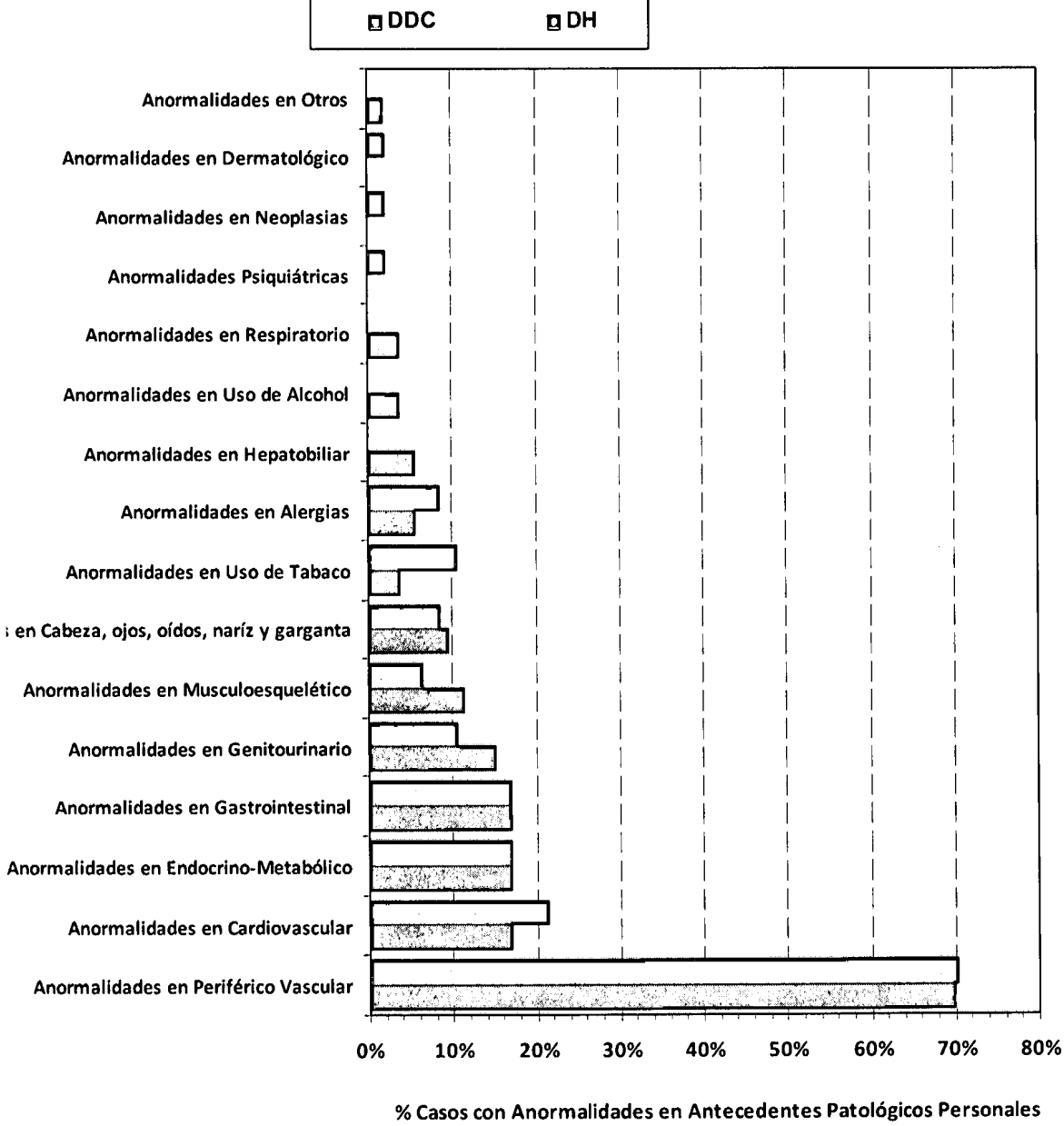
Cuadro I

Grupo de Edad	Masculino		Femenino		Total	
	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%	Número de Pacientes	%
Menores de 30 años	0	0.0%	14	14.4%	14	14.0%
De 30 a 39 años	0	0.0%	36	37.1%	36	36.0%
De 40 a 49 años	2	66.7%	25	25.8%	27	27.0%
De 50 a 59 años	1	33.3%	17	17.5%	18	18.0%
60 años y mayores	0	0.0%	5	5.2%	5	5.0%
Total	3	100.0%	97	100.0%	100	100.0%
$\chi^2(4)= 3.907$; $p=0.401$; N.S.						
Promedio $\pm$ Desv. Est.	48.0 $\pm$ 6.1		41.1 $\pm$ 11.3		40.6 $\pm$ 10.9	
(Mínimo - Máximo)	(44 - 55)		(18 - 71)		(18 - 71)	
Mediana	45		39		39.5	
Prueba t de Student entre sexos	$t(98)=1.053$; $p=0.295$; N.S.					

Cuadro I Distribución por edad y sexo de 100 pacientes con Insuficiencia Venosa. Promedio, Desviación estándar, mínimo y máximo y mediana de la edad por sexo y total, Prueba t de Student entre sexos.

28

Figura 1. Porcentaje de casos que presentaron anomalías en los antecedentes patológicos personales por aparatos y sistemas según tratamiento recibido en 100 pacientes con Insuficiencia



28

Cuadro Ila

Anormalidades en el Examen Físico en Pacientes Tratados con DDH	Visita Inicial (día 1) (n=53)		2a. Visita (día 30) (n=48)		3a. Visita (día 60) (n=45)		p
	No.	%	No.	%	No.	%	
Extremidades	12	22.6%	9	18.8%	8	17.8%	0.222
Abdomen	4	7.5%	4	8.3%	3	6.7%	1.000
Cardiovascular	3	5.7%	3	6.3%	2	4.4%	1.000
Apariencia General	3	5.7%	2	4.2%	2	4.4%	1.000
Pulmonar	2	3.8%	2	4.2%	1	2.2%	1.000
Cabeza, ojos, oídos, nariz y garganta	2	3.8%	2	4.2%	1	2.2%	0.778
Cuello	0	0.0%	0	0.0%	1	2.2%	1.000
Pulsaciones aorticas	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1.000
Palpación de pulsos	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1.000

Anormalidades en el examen físico en 53 pacientes con Insuficiencia Venosa tratados durante 60 días con DDH Se anota la significancia estadística con la Prueba de Friedman (p), para evaluar el cambio en la incidencia de anormalidades entre las visitas para cada aparato/Sistema.

Cuadro II b

Anormalidades en el Examen Físico en Pacientes Tratados con DH	Visita Inicial (día 1) (n=47)		2a. Visita (día 30) (n=41)		3a. Visita (día 60) (n=39)		p
	No.	%	No.	%	No.	%	
Extremidades	12	25.5%	11	26.8%	10	25.6%	1.000
Abdomen	5	10.6%	5	12.2%	4	10.3%	1.000
Cardiovascular	2	4.3%	2	4.9%	2	5.1%	1.000
Apariencia General	2	4.3%	2	4.9%	2	5.1%	1.000
Pulmonar	1	2.1%	1	2.4%	1	2.6%	1.000
Cabeza, ojos, oídos, nariz y garganta	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1.000
Cuello	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1.000
Pulsaciones aorticas	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1.000
Palpación de pulsos	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1.000

Cuadro 5b. Anormalidades en el examen físico en 47 pacientes con Insuficiencia Venosa tratados durante 60 días con DH evaluados en tres ocasiones, en una visita inicial al día 1, en una segunda visita al día 30 y en una tercera visita al día 60. Se anota la significancia estadística con la Prueba de Friedman (p), para evaluar el cambio en la incidencia de anormalidades entre las visitas para cada aparato/Sistema.

Cuadro 3

Tratamiento: DDH				
P A R A M E T R O S d e	Visita Inicial	2a. Visita	3a. Visita	p
ESTADISTICAS VITALES	(día 1)	(día 30)	(día 60)	
Talla (m)	1.58 ± 0.07	1.58 ± 0.07	1.58 ± 0.07	1.000
Peso (Kg)	73.2 ± 12.4	73.5 ± 12.4	73.2 ± 12.8	0.446
Presión Arterial Sistólica (mm de Hg)	121.2 ± 9.6	120.0 ± 12.3	120.1 ± 10.4	0.769
Presión Arterial Diástólica (mm de Hg)	74.1 ± 8.2	75.6 ± 8.6	77.0 ± 7.4	0.207
Frecuencia Cardíaca (Pulso/min)	77.5 ± 7.9	75.4 ± 7.0	74.1 ± 7.0	0.111
Frecuencia Respiratoria (Resp./min)	17.9 ± 1.0	18.2 ± 0.8	18.2 ± 0.7	0.305
Tratamiento: DH				
P A R A M E T R O S d e	Visita Inicial	2a. Visita	3a. Visita	p
ESTADISTICAS VITALES	(día 1)	(día 30)	(día 60)	
Talla (m)	1.58 ± 0.06	1.57 ± 0.07	1.58 ± 0.07	1.000
Peso (Kg)	74.1 ± 15.4	73.9 ± 16.0	74.5 ± 16.2	0.037*
Presión Arterial Sistólica (mm de Hg)	120.3 ± 12.3	119.5 ± 10.1	121.7 ± 9.6	0.394
Presión Arterial Diástólica (mm de Hg)	72.3 ± 9.4	75.9 ± 7.1	77.5 ± 8.6	0.007**
Frecuencia Cardíaca (Pulso/min)	75.3 ± 8.4	74.7 ± 6.8	75.1 ± 7.3	0.747
Frecuencia Respiratoria (Resp./min)	17.8 ± 0.8	18.1 ± 0.7	18.3 ± 0.9	0.094

* p<0.05 ** p<0.01

Cuadro 7. Promedio ± Desviación Estándar de parámetros de Estadísticas Vitales en pacientes con Insuficiencia Venosa que recibieron: DDH o DH durante 60 días.

72

Cuadro IV

Medicamentos Concomitantes en la 1a. Visita (día 1)	DDH (n=53)		DH (n=47)		p
	No.	%	No.	%	
ATENOLOL	1	1.9%	2	4.3%	0.488
METFORMINA	3	5.7%	0	0.0%	0.098
CALCIO	1	1.9%	1	2.1%	0.932
GLUCOSAMINA	0	0.0%	2	4.3%	0.129
HIDROCLOROTIAZIDA	1	1.9%	1	2.1%	0.932
METOPROLOL	1	1.9%	1	2.1%	0.932
NIFEDIPINO	1	1.9%	1	2.1%	0.932
VALSARTAN	2	3.8%	0	0.0%	0.179
VITAMINAS	0	0.0%	2	4.3%	0.129
ACIDO ACETIL SALICILICO	1	1.9%	0	0.0%	0.344
ACIDO FOLICO	0	0.0%	1	2.1%	0.286
BROMURO IPATROPIO	1	1.9%	0	0.0%	0.344
CAPTOPRIL	1	1.9%	0	0.0%	0.344
CLOPIDOGREL	1	1.9%	0	0.0%	0.344
ENALAPRIL	0	0.0%	1	2.1%	0.286
FLUTICASONA	1	1.9%	0	0.0%	0.344
GLIBENCLAMIDA	1	1.9%	0	0.0%	0.344
LEVOTIROXINA	0	0.0%	1	2.1%	0.286
LOSARTAN	1	1.9%	0	0.0%	0.344
OMEGA 3	0	0.0%	1	2.1%	0.286
PIOGLITAZONA	0	0.0%	1	2.1%	0.286
PSYLLIUM PLANTAGO	1	1.9%	0	0.0%	0.344
SALMETEROL	1	1.9%	0	0.0%	0.344
SERTRALINA	1	1.9%	0	0.0%	0.344
SOYA	1	1.9%	0	0.0%	0.344
TELMISARTAN	0	0.0%	1	2.1%	0.286
VERAPAMILO	1	1.9%	0	0.0%	0.344
No especificado	0	0.0%	1	2.1%	0.286

Medicamentos concomitantes consumidos por pacientes con Insuficiencia Venosa en su primera visita (día 1), según tratamiento. Significancia estadística con la prueba χ^2 entre tratamientos.

32

Cuadro V

Evento Adverso No - SERIO	DDH		DH		Total		p
	No.	%	No.	%	No.	%	
en la 2a. Visita (30 días)							
DOLOR INTENSO DE PIERNAS	2	4.2%	2	4.9%	4	4.5%	0.872
NAUSEAS	1	2.1%	2	4.9%	3	3.4%	0.467
COLON IRRITABLE	1	2.1%	1	2.4%	2	2.2%	0.910
CEFALEA	0	0.0%	1	2.4%	1	1.1%	0.277
EVACUACION DIARREICA	1	2.1%	0	0.0%	1	1.1%	0.353
GASTRITIS	1	2.1%	0	0.0%	1	1.1%	0.353
INSOMNIO	1	2.1%	0	0.0%	1	1.1%	0.353
LUMBALGIA	1	2.1%	0	0.0%	1	1.1%	0.353
MAREO	1	2.1%	0	0.0%	1	1.1%	0.353
PRURITO DE MIEMBROS INFERIORES	1	2.1%	0	0.0%	1	1.1%	0.353
REFLUJO OCASIONAL	1	2.1%	0	0.0%	1	1.1%	0.353
en la 3a. Visita (60 días)							
DOLOR INTENSO DE PIERNAS	0	0.0%	1	2.6%	1	1.2%	0.298
DISURIA	1	2.2%	0	0.0%	1	1.2%	0.331
DOLOR ABDOMEN	0	0.0%	1	2.6%	1	1.2%	0.298
RASH	1	2.2%	0	0.0%	1	1.2%	0.331
PARESTESIAS MS.PS.	1	2.2%	0	0.0%	1	1.2%	0.331

Cuadro V Eventos adversos No-SERIOS presentados en la segunda y en la tercera visitas en pacientes con Insuficiencia Venosa, según tratamiento recibido: DDH o DH. Se anota la significancia estadística (p) con la prueba c2 entre tratamientos.

Cuadro VI a

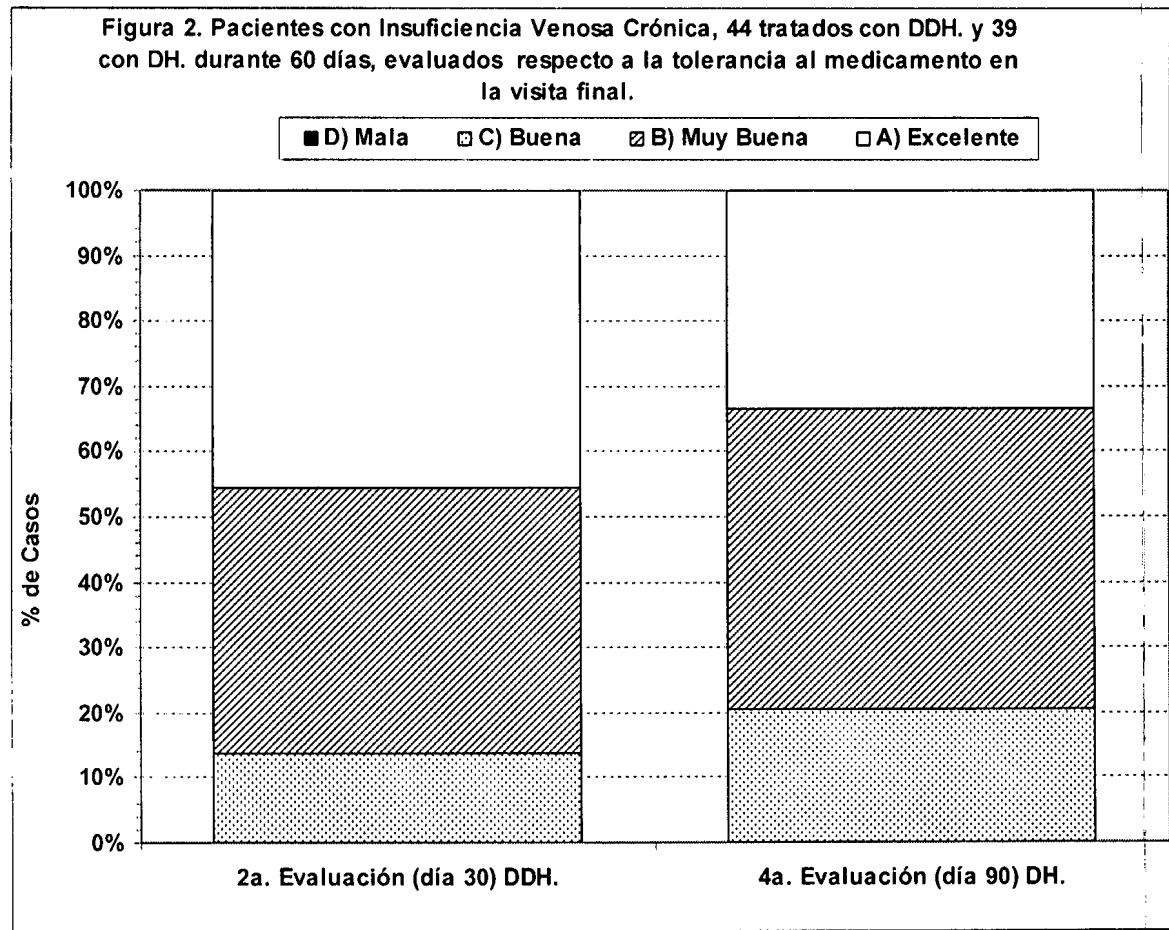
Apego al tratamiento evaluado a los 30 días	DDH (n=47)		DH (n=41)	
	No.	%	No.	%
A) Excelente (0 a 3 tabletas sobrantes)	45	95.7%	37	90.2%
B) Muy Bueno (4 a 6 tabletas sobrantes)	2	4.3%	4	9.8%
C) Bueno (7 a 9 tabletas sobrantes)	0	0.0%	0	0.0%
D) Malo (10 o mas tabletas sobrantes)	0	0.0%	0	0.0%

Cuadro VI a. Verificación del apego al tratamiento a través del recuento del material sobrante en la 2a. Visita (día 30) en pacientes IVC durante 60 días con DDH o con DC. Se comparan las diferencias entre los tratamientos con la prueba χ^2 .

Apego al tratamiento evaluado a los 60 días	DDH (n=45)		DH (n=44)	
	No.	%	No.	%
A) Excelente (0 a 3 tabletas sobrantes)	43	95.6%	43	97.7%
B) Muy Bueno (4 a 6 tabletas sobrantes)	2	4.4%	1	2.3%
C) Bueno (7 a 9 tabletas sobrantes)	0	0.0%	0	0.0%
D) Malo (10 o mas tabletas sobrantes)	0	0.0%	0	0.0%

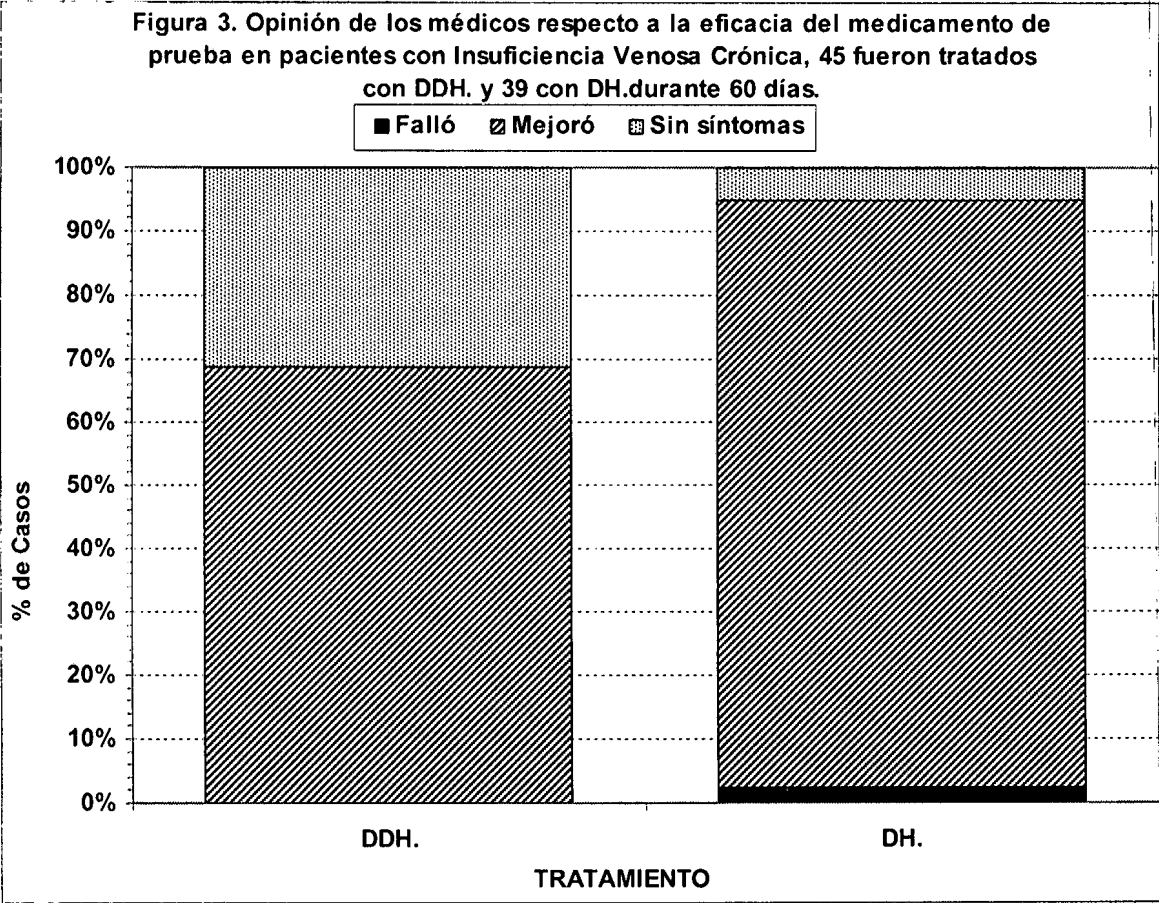
Cuadro VI b. Verificación del apego al tratamiento a través del recuento del material sobrante en la 3a. Visita (día 60) en pacientes con Insuficiencia Venosa Crónica, tratados durante 60 días con DDH o con DH. Se comparan las diferencias entre los tratamientos con la prueba χ^2 .

35



35

36



36

Cuadro VII.

Evento Adverso No - SERIO	DDH		DH		Total		p
	No.	%	No.	%	No.	%	
en la 2a. Visita (30 días)							
DOLOR INTENSO DE PIERNAS	2	4.2%	2	4.9%	4	4.5%	0.872
NAUSEAS	1	2.1%	2	4.9%	3	3.4%	0.467
COLON IRRITABLE	1	2.1%	1	2.4%	2	2.2%	0.910
CEFALEA	0	0.0%	1	2.4%	1	1.1%	0.277
EVACUACION DIARREICA	1	2.1%	0	0.0%	1	1.1%	0.353
GASTRITIS	1	2.1%	0	0.0%	1	1.1%	0.353
INSOMNIO	1	2.1%	0	0.0%	1	1.1%	0.353
LUMBALGIA	1	2.1%	0	0.0%	1	1.1%	0.353
MAREO	1	2.1%	0	0.0%	1	1.1%	0.353
PRURITO DE MIEMBROS INFERIORES	1	2.1%	0	0.0%	1	1.1%	0.353
REFLUJO OCASIONAL	1	2.1%	0	0.0%	1	1.1%	0.353
en la 3a. Visita (60 días)							
DOLOR INTENSO DE PIERNAS	0	0.0%	1	2.6%	1	1.2%	0.298
DISURIA	1	2.2%	0	0.0%	1	1.2%	0.331
DOLOR ABDOMEN	0	0.0%	1	2.6%	1	1.2%	0.298
RASH	1	2.2%	0	0.0%	1	1.2%	0.331
PARESTESIAS MS.PS.	1	2.2%	0	0.0%	1	1.2%	0.331

Cuadro VII. Eventos adversos No-SERIOS presentados en la segunda y en la tercera visitas en pacientes con Insuficiencia Venosa, según tratamiento recibido: DDH o DH .Se anota la significancia estadística (p) con la prueba χ^2 entre tratamientos.

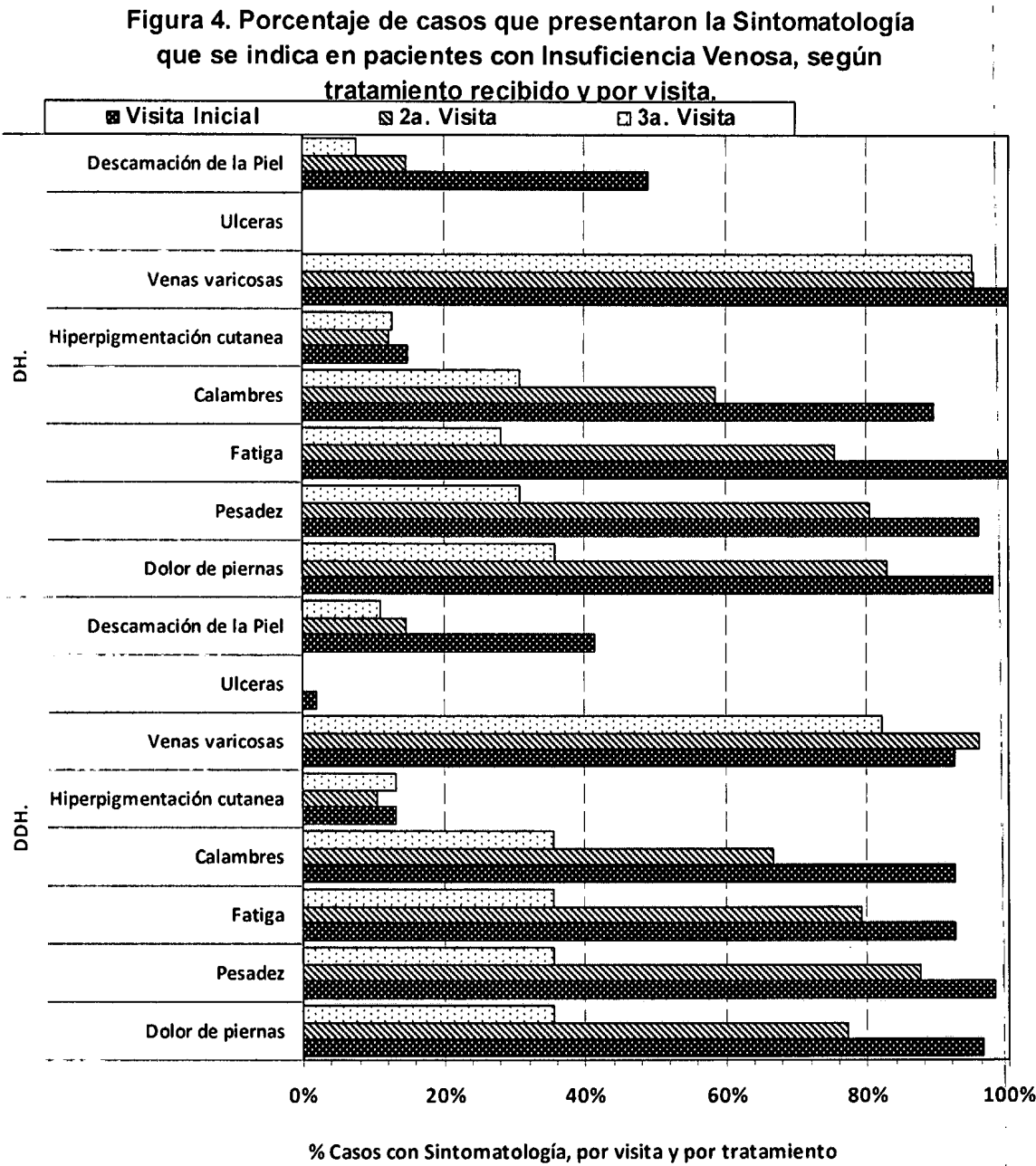
Cuadro VIII

Evaluación INICIAL (día 1) BIOMETRIA HEMATICA	DDH (n=10)	DH (n=10)	p
Leucocitos (x10 ³ /mm ³)	6.75 ± 0.81	6.07 ± 1.21	0.186
Eritrocitos (x10 ⁶ /mm ³)	4.85 ± 0.44	4.74 ± 0.40	0.448
Hemoglobina (g/dL)	14.22 ± 1.00	13.93 ± 0.77	0.495
Hematocrito (%)	42.10 ± 3.29	41.45 ± 2.91	0.762
Volumen Globular Medio (fl)	87.07 ± 3.59	88.00 ± 5.84	0.880
Hemoglobina Corpuscular Media (pg)	29.41 ± 1.50	29.72 ± 2.13	0.970
Concentrac. Media Hemoglobina Corpusc.(g/dL)	33.79 ± 0.81	33.66 ± 0.78	0.544
Ancho de la Distribución de Eritrocitos (%)	12.48 ± 1.34	12.17 ± 1.58	0.496
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	266.2 ± 36.1	279.2 ± 91.5	0.880
Volumen Plaquetario Medio (fl)	8.56 ± 0.62	8.27 ± 0.96	0.622
Segmentados (%)	58.4 ± 6.7	56.3 ± 6.9	0.448
Linfocitos (%)	38.1 ± 5.5	41.3 ± 7.0	0.448
Monocitos (%)	1.20 ± 1.32	0.50 ± 0.97	0.166
Eosinófilos (%)	1.80 ± 2.04	1.60 ± 1.71	0.877
Basófilos (%)	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.000
Acido Urico en Sangre (mg/dL)	4.03 ± 0.82	4.91 ± 1.16	0.041*

Evaluación FINAL (día 30) BIOMETRIA HEMATICA	DDH (n=8)	DH (n=8)	p
Leucocitos (x10 ³ /mm ³)	6.69 ± 1.87	7.01 ± 1.94	0.527
Eritrocitos (x10 ⁶ /mm ³)	4.48 ± 0.27 †	4.60 ± 0.33	0.396
Hemoglobina (g/dL)	13.29 ± 0.68 †	13.60 ± 0.71	0.370
Hematocrito (%)	39.69 ± 1.96	40.38 ± 2.10	0.495
Volumen Globular Medio (fl)	88.59 ± 2.60	88.95 ± 4.84	0.833
Hemoglobina Corpuscular Media (pg)	29.64 ± 0.68	30.38 ± 1.92	0.458
Concentrac. Media Hemoglobina Corpusc.(g/dL)	33.46 ± 0.48	33.59 ± 0.61	0.562
Ancho de la Distribución de Eritrocitos (%)	12.23 ± 0.60	12.64 ± 1.16	0.460
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	270.1 ± 74.3	249.9 ± 87.3	0.673
Volumen Plaquetario Medio (fl)	8.31 ± 0.92	8.25 ± 0.89	0.958
Segmentados (%)	56.8 ± 6.8	53.8 ± 5.7	0.460
Linfocitos (%)	41.8 ± 8.7	43.4 ± 6.1	0.711
Monocitos (%)	0.88 ± 1.13	0.88 ± 0.99	0.865
Eosinófilos (%)	1.63 ± 1.06	1.13 ± 0.83	0.350
Basófilos (%)	0.00 ± 0.00	0.38 ± 0.74	0.144
Acido Urico en Sangre (mg/dL)	4.23 ± 0.99	5.15 ± 1.24	0.082

79

Fig. 4.



39

~~40~~
40

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo
5 contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica caracterizada porque
10 consiste en la combinación de Diosmina en una concentración de 225.0 mg., Hesperidina en una concentración de 25.0 mg y Dobesilato de Calcio en una concentración de 250.0 mg., además de excipientes farmacéuticamente aceptables, mismos que se encuentran formulados en una sola unidad de
15 dosificación.

2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque está formulada para ser administrada por vía oral.

3. La composición farmacéutica de conformidad con
20 las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque está formulada en la forma farmacéutica de cápsulas o tabletas.

40