

Respuesta sintomática del polvo de *Vitis Vinifera* (VENATIL®) en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia venosa crónica

Martha Ofelia Correa Posada^a, Giovanni A Gomez^b, Andrés Cadavid^d

^a Cirujano Vascular Universidad de Antioquia- Docente Universidad CES, Cirujano Vascular Vía Vascular

^b Residente Cirugía Vascular Universidad de Antioquia

^d Residente de Cirugía General Universidad CES

Resumen. La insuficiencia venosa crónica (IVC) es la alteración más común del sistema vascular periférico. El espectro sintomático de los pacientes abarca desde sensación de cansancio, pesadez, edema, dolor o parestesias, hasta estadios más avanzados como la presentación de úlceras. Los medicamentos vasotónicos se utilizan para tratar síntomas en la IVC leve a moderada. Medicamentos a base de sustancias Flavonoides han demostrado ser seguros y eficaces al tener efectos benéficos en el manejo de esta entidad al mejorar el tono de la pared venosa y disminuir la permeabilidad del vaso lo que se traduce en mejoría del edema de los miembros inferiores y con él, los síntomas. **Métodos.** Se realizó un estudio de seguimiento de cohorte, longitudinal, prospectivo donde se analizó un grupo de pacientes con várices primarias C1-3 según la clasificación CEAP (Clínica, Etiológica, Anatómica y Patológica), tomando el mayor valor de C encontrado en alguna de las extremidades inferiores. Los pacientes recibieron tratamiento con 350mg de polvo de *Vitis Vinifera* (Venatil®) a una dosis de una tableta 3 veces al día por 3 meses. El objetivo principal fue determinar la mejoría en cuanto a síntomas relacionados con la enfermedad venosa luego del tratamiento. **Resultados.** Se ingresaron un total de 50 pacientes al estudio que cumplieron los criterios de inclusión. De estos 13 pacientes no terminaron el tratamiento, entrando para el análisis un total de 37 pacientes. Solo se reportaron como eventos adversos dos pacientes con cefalea. Al analizar los resultados se evidencia que hubo una mejoría subjetiva al evaluar la frecuencia de los síntomas más relevantes en el último mes, al igual que la intensidad del dolor luego del uso del tratamiento con el medicamento por tres meses. Se observó una mejoría en el porcentaje de pacientes que mejoraron su percepción de la capacidad de realizar tareas en el trabajo luego del tratamiento, así como para las actividades en casa y sociales. **Conclusiones.** El uso de el polvo de *Vitis Vinifera* (Venatil®), mejoro los síntomas de la insuficiencia venosa crónica de la población estudiada. Se requiere de más estudios aleatorizados con el medicamento para sacar mayores conclusiones.

Summary. Chronic venous insufficiency (CVI) is the most common alteration of the peripheral vascular system. The symptomatic spectrum of patients ranges from a feeling of fatigue, heaviness, edema, pain or paresthesia, to more advanced stages such as the presentation of ulcers. Vasotonic medications are used to treat symptoms in mild to moderate CVI. Medications based on flavonoid substances have proven to be safe and have beneficial effects in the management of this entity by improving the tone of the venous wall and reducing the permeability of the vessel, which translates into an improvement in the edema of the lower limbs and with it, the symptoms. **Methods.** A prospective, longitudinal, cohort follow-up study was conducted in which a group of patients with C1-3 primary varices was analyzed according to the CEAP classification (Clinical, Etiological, Anatomical and Pathological), taking the highest C value found in any of the lower extremities. The patients received treatment with 350 mg of vitis vinifera powder (Venatil®) at a dose of one tablet 3 times a day for 3 months. The main objective was to determine the improvement in terms of symptoms related to venous disease after treatment. **Results.** A total of 50 patients were entered into the study who met the inclusion criteria. Of these 13 patients did not finish the treatment, a total of 37 patients entered for the analysis. Only two patients with headache were reported as adverse events. When analyzing the results, it is evidenced that there was a subjective improvement when evaluating the frequency of the most relevant symptoms in the last month, as well as the intensity of pain after the use of treatment with the drug for three months. An improvement is projected in the percentage of patients who improved their perception of the ability to perform tasks at work after treatment, as well as for activities at home and social. **Conclusions.** The use of *Vitis Vinifera* powder (Venatil®) improved the symptoms of chronic venous insufficiency in the population studied. More randomized studies are required with it to draw greater conclusions.

Introducción

La insuficiencia venosa crónica (IVC) es la alteración más común del sistema vascular periférico y es además la principal causa de úlceras crónicas en los miembros inferiores con un amplio espectro sintomático. (70-90%).(1)(22) Medidas como pérdida de peso, movilización física, evitar sentarse o pararse de forma prolongada y frecuente, la elevación de las piernas, forman parte de la base del tratamiento, así como la reducción de la presión venosa para facilitar el retorno venoso en las zonas afectadas.(8)(19,20,25)

La terapia farmacológica es a menudo una buena opción de tratamiento en IVC leve a moderada, la mayoría de estos medicamentos son sustancias derivadas de plantas. (8)(24) que han sido denominadas flavonoides. Están presentes en frutas, verduras, trigo, legumbres, té, vino, cerveza, pimienta, chocolate, cacao y aceite de oliva. Los flavonoides tienen múltiples efectos como beneficios antivirales, antialérgicos, antiinflamatorios, propiedades anticancerígenas, y poseen un efecto protector contra los efectos nocivos de la radiación ultravioleta. Son antioxidantes, protegiendo lípidos y proteínas contra la peroxidación inducida por la transición de iones metálicos.

Dentro de estas sustancias, se encuentra el extracto de *vitis vinífera*, el cual proviene de la hoja de la vid roja. Esta disponible en presentación de cápsula y han estado en el mercado en Francia por más de 50 años para el tratamiento de los síntomas asociados con insuficiencia venosa.(4). Gracias a la concentración de flavonoides que posee, tiene efectos benéficos en el manejo sintomático de la IVC al mejorar el tono de la pared venosa y disminuir la permeabilidad del vaso lo que se traduce en mejoría del edema de los miembros inferiores y con él, los síntomas que este acarrea.(4)

La seguridad de este medicamento se ha demostrado en todos los ensayos realizados hasta ahora y ha sido confirmado por datos de vigilancia post comercialización, sin reporte de eventos adversos graves. Las quejas más comunes constituyen síntomas gastrointestinales menores, se resolvieron rápidamente durante el tratamiento o después de su interrupción.(8) A pesar de los beneficios anunciados, pocos estudios lo contienen y la evidencia aun no suficiente.

El objetivo de este estudio es evaluar el impacto del uso del extracto de *Vitis Vinífera* (VENATIL®) sobre el alivio sintomático de los pacientes con insuficiencia venosa crónica en estadios tempranos en una población a estudio.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, prospectivo en el que se incluyeron 50 pacientes diagnosticados por un especialista en cirugía vascular con insuficiencia venosa crónica (IVC). Los pacientes asistían a la consulta de cirugía vascular en un centro especializado en la ciudad de Medellín, Colombia, y si eran aptos se les solicitaba la participación en el estudio. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, várices primarias C0 a C3 por la clasificación de CEAP (18), y se excluyeron pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, terapia de remplazo hormonal, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia,

antecedente de cirugía de várices o escleroterapia en los últimos 3 meses, tratamiento con venotónico en las últimas 4 semanas, hipoalbuminemia, neoplasia activa y uso de diuréticos.

Se les administró una dosis de 350 mg de polvo criotriturado de Vitis Vinífera (Venatil® Reg INVIMA: PFM 2011-0001682) cada 8 horas por 12 semanas. Los pacientes incluidos durante el estudio se instruyeron para el no uso de compresión elástica de ningún tipo durante el tiempo del estudio.

Para asegurar la adherencia, a cada paciente se le administró el tratamiento para un mes durante cada revisión, con las cajas marcadas las cuales tenían que ser devueltas con el blíster vacío o con sobrante para la entrega del siguiente ciclo. Las entregas fueron supervisadas por el médico evaluando la adherencia y los posibles eventos adversos del tratamiento, mejoría subjetiva y evaluación de la suspensión del uso de medias de gradiente.

Se diseñó un cuestionario simple que incluía preguntas sobre síntomas y calidad de vida relacionada al inicio y al final del tratamiento, las cuales fueron aplicadas por el médico tratante. Tabla 1. Además se indagó por la intensidad y presencia de los síntomas por separado.

Los pacientes firmaban consentimiento de ingreso al estudio voluntariamente. Se obtuvo una muestra por conveniencia de 50 pacientes la cual se determinó por el número de tratamientos cedidos por el laboratorio. El protocolo fue aprobado por el comité de ética del centro donde se realizó el estudio, es una intervención sin riesgo.

Se realizó seguimiento cada 4 semanas a los pacientes para un total de 3 revisiones a cada uno.

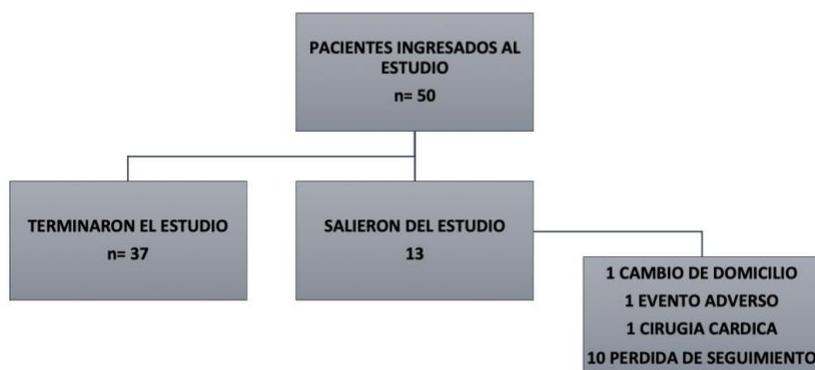
Tabla 1. Cuestionario aplicado a los pacientes antes y después del tratamiento

¿Con que frecuencia en el último mes ha presentado alguno de estos síntomas: pesadez, dolor, cansancio, hinchazón, calambres, ardor o quemazón en sus piernas? <ol style="list-style-type: none">1. Todos los días2. Ocasional3. Nunca
¿Cuál de estas actividades se ha visto afectada o limitada por los síntomas en el último mes? <ol style="list-style-type: none">1. Actividades en casa: si o no2. Actividades en el trabajo: si o no3. Actividades sociales: si o no
¿Qué tanto dolor ha sentido en el último mes? <ol style="list-style-type: none">1. Ninguno2. Poco3. Moderado4. Severo

Resultados

Se ingresaron un total de 50 pacientes al estudio que cumplieron los criterios de inclusión. De estos, 13 pacientes no terminaron el tratamiento, entrando para el análisis un total de 37 pacientes. Figura 1. De los pacientes que no terminaron, uno tuvo cambio de domicilio y no fue posible continuar las entregas ni el seguimiento, un paciente presentó cefalea asociada con la ingesta del medicamento y se retiró voluntariamente del estudio; otro paciente durante el seguimiento tuvo una intervención de cirugía cardíaca por enfermedad previa no relacionada con el tratamiento y 10 pacientes no acudían a las citas de entrega perdiendo la continuidad del tratamiento por lo cual se descartaron. Solo reportaron eventos adversos dos pacientes con cefalea (uno salió del estudio), el otro paciente suspendió la toma por 5 días, la reanudó sin repetir el evento y terminó el tratamiento. Otro paciente refirió acidez inicial la cual cedió en los primeros días espontáneamente y no le impidió terminar el tratamiento completo.

Figura 1. Flujo de ingreso de pacientes



La adherencia se midió por la cantidad de producto sobrante en el blíster en cada visita, y ésta en general fue muy buena con las 3 tomas al día, un paciente suspendió el tratamiento por 5 días por una hospitalización por causa respiratoria no asociada al medicamento y lo reanudó sin interrupciones posteriores, ningún otro paciente tuvo olvidos o suspensión del tratamiento por más de 2 días consecutivos y solo se reportaron olvidos ocasionales en la toma que no afectaron el tratamiento. Después del primer mes 8 pacientes presentaron sobrante (3 pacientes 2 pastillas, y 5 pacientes entre 5 y 10 pastillas sobrantes). Para el segundo mes de toma la adherencia mejoró, donde solo 4 pacientes olvidaron 3, 6, 10 y 15 pastillas respectivamente. Para el último mes solo 2 pacientes presentaron sobrantes de 3 y 2 pastillas por olvido. Llama la atención que la dosis que más se olvidaba era la de la media tarde.

De los 37 pacientes solo uno fue del sexo masculino, el promedio de edad encontrado fue de 52,06 años (DS 12.6; Min 26 – Max 73). Se calculó el índice de masa corporal de todos los pacientes y se clasificaron según el resultado en bajo peso (IMC <18.5) 2 pacientes (5.4%), peso normal (IMC 18.5-24.9) 14 pacientes (37.8%), sobrepeso (IMC 25-29.9) 11 pacientes 29,74%, obesidad (IMC >30) 10 pacientes (27%).

En cuanto a la clasificación CEAP la mayoría se encontraron con clasificación CEAP 1 y 2 con 17 (45.9%) pacientes y 13 (35.1%) pacientes respectivamente, y en el CEAP 3 solo 7 pacientes (18.9%).

La distribución de las respuestas del cuestionario se encuentra resumidas en la tabla 2.

Tabla 2. Resumen de los resultados antes del tratamiento y después de su terminación.

Ítem	Antes n (%)		Después n (%)	
Frecuencia de síntomas en el último mes				
Todos los días	9 (24,3%)		0	
Ocasional	28 (75,7%)		4 (10,33%)	
Nunca	0		33 (89,2%)	
Limitación de actividades en el último mes	Si	No	Si	No
En casa	14 (37,8%)	23 (62,2%)	3 (8,1%)	34 (91,9%)
En trabajo	5 (13,5%)	14 (37,8%)	0	19 (51,4%)
Sociales	20 (54,1%)	17 (45,9%)	9 (24,3%)	28 (75,7%)
Intensidad del dolor en el último mes				
Ninguno	0		18 (48,6%)	
Poco	6 (16,2%)		13 (35,1%)	
Moderado	13 (35,1%)		6 (16,2%)	
Severo	18 (48,6%)		0	

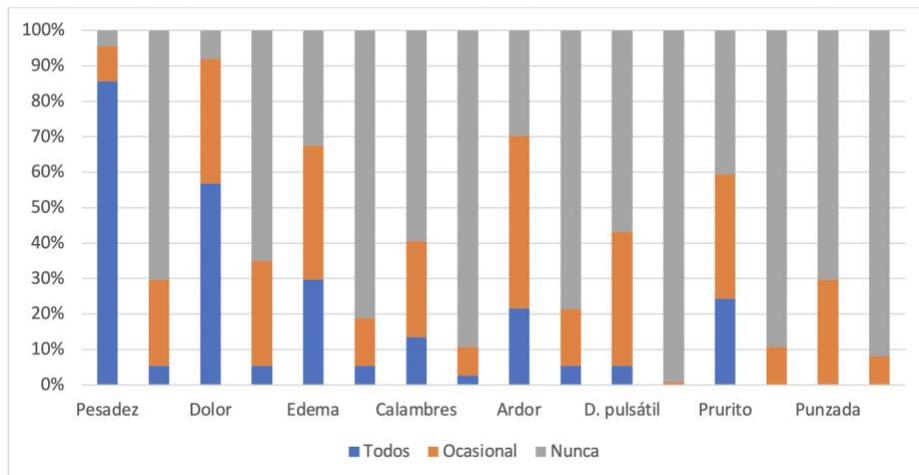


Figura 1. Distribución del porcentaje de la presencia de síntomas en los pacientes antes y después del tratamiento con vitis vinifera.

Al analizar los resultados se evidencia que hubo una mejoría subjetiva al evaluar la frecuencia de los síntomas mas relevantes en el último mes, al igual que la intensidad del dolor luego del uso del tratamiento con el medicamento por tres meses. Dentro de los pacientes que trabajaban también se observa una mejoría en el porcentaje de pacientes que mejoraron su percepción de la capacidad de realizar tareas en el trabajo luego del tratamiento, así como para las actividades en casa y sociales. (Fig. 2)

Frecuencia	Pesadez		Dolor		Edema		Calambres		Ardor		D. pulsátil		Prurito		Punzada	
	I	P	I	P	I	P	I	P	I	P	I	P	I	P	I	P
Todos	19 (51,4)	2 (5,4%)	21 (56,8)	2 (5,4%)	11 (29,7)	2 (5,4%)	5 (13,5)	1 (2,7%)	8 (21,6)	2 (5,4%)	2 (5,4%)	0	9 (24,3)	0	0	0
Ocasional	17 (5,9%)	9 (24,3)	13 (35,1)	11 (29,7)	14 (37,8)	5 (13,5)	10 (27%)	3 (8,1%)	18 (48,6)	6 (16,2)	14 (37,8)	4 (10,8)	13 (35,1)	4 (10,8)	11 (29,7)	3(8,1)
Nunca	1 (2,7%)	26 (70,3)	3 (8,1%)	24 (64,9)	12 (32,4)	30 (81,1)	22 (59,5)	33 (89,2)	11 (29,7)	29 (78,9)	21 (56,8)	33 (89,2)	37 (40,5)	33 (89,2)	26 (70,3)	34 (91,9)

Frecuencia de la presencia de síntomas en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con vitis vinífera y después.

Discusión

Este estudio muestra un beneficio en cuanto a la reducción de síntomas y mejoría en algunos parámetros de calidad de vida con el uso del medicamento en la población estudiada. Kiesewetter y colaboradores en un estudio multicéntrico en 260 pacientes con estadios 1 y 2 de IVC que no fueron tratados con compresión, diuréticos ni otras drogas, mostraron mejoría subjetiva de los síntomas a las 6 semanas. Los pacientes tratados con el extracto de hoja de vid roja mostraron una disminución del volumen medio de la extremidad como una disminución en la circunferencia del tobillo comparado con el grupo placebo control. ($p < 0,001$). Otros estudios también muestran eficiencia en la disminución del edema como el de Kalus y colaboradores. Su estudio doble ciego con 71 pacientes mostró luego de 6 semanas de tratamiento un aumento del flujo micro vascular y en la entrega de oxígeno con disminución en la circunferencia de la pierna en pacientes comparado con el placebo estadísticamente significativa. (14)

Schaefer et al. evaluaron en 65 pacientes la tolerancia y la eficacia del extracto de la hoja de Vid. Solo se presentaron 6 (9.2%) pacientes con eventos adversos, y clasificaron el tratamiento como bueno en un 47.7%, satisfactorio en 30.8%, no satisfactorio en 18.5% y malo en un 1.5%. Todos los pacientes tuvieron una mejoría en su sintomatología en términos globales, como también se evidenció una mejoría porcentual en frecuencia, limitación e intensidad en cada uno de los síntomas expuestos en un cuestionario. (15)

Azhdari et al. en una revisión sistemática publicada en 2020 concluyó que el extracto de vid roja, mejoraba el volumen de miembros inferiores, la circunferencia del tobillo, dolor, microcirculación cutánea, y la presión transcutánea de oxígeno con buena tolerancia. (17)

Cochrane en el 2015 realizó una actualización de una revisión publicada por primera vez en el 2005 acerca de la eficacia y seguridad de los flebotónicos administrados tanto por vía oral como tópica para el tratamiento de los signos y síntomas en los miembros inferiores con IVC.

Se evaluó la eficacia de varios medicamentos. Se incluyeron 66 Ensayos clínicos aleatorizados de flebotónicos orales, pero solo 53 proporcionaron datos cuantificables (6013 participantes; edad promedio 50 años). Se encontró evidencia de calidad moderada en cuanto a la reducción del edema en la parte inferior de las piernas en comparación con el placebo al igual que la circunferencia del tobillo. Evidencia de baja calidad no mostró diferencia en la proporción de úlceras curadas con estos medicamentos en comparación con placebo. Esto es muy similar al comportamiento en esta serie donde la mejoría global y la mejoría sintomática fue significativa en los pacientes antes y después del tratamiento.

En cuanto a los eventos adversos, el estudio demostró con evidencia de calidad moderada un mayor riesgo de eventos adversos no graves que el grupo de placebo, siendo los trastornos gastrointestinales los de mayor frecuencia.

Al finalizar el estudio con evidencia de calidad moderada se comprobó que los flebotónicos tienen efectos benéficos sobre el edema y sobre algunos signos y síntomas relacionados con la IVC en comparación con placebo, pero puede producir más efectos adversos, sugiriendo más estudios. (16).

En este estudio además de mostrar un beneficio en cuanto a la reducción de síntomas y mejoría en algunos parámetros de calidad de vida también mostró que los eventos adversos fueron pocos y leves, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura referenciada en el presente artículo. Este estudio puede servir como preámbulo para el desarrollo de más estudios con mejor diseño metodológico

Conclusión

En los pacientes evaluados con insuficiencia venosa crónica en estadios tempranos, se pudo ver un cambio positivo en la mejoría global de los síntomas y en la calidad de vida de los pacientes luego del tratamiento con el polvo criotriturado de *Vitis Vinífera* (Venatil) con buena tolerancia y mínimos efectos adversos luego de tres meses de tratamiento. Esta es una aproximación inicial, y hacen falta más estudios con uso de escalas validadas que puedan apoyar los beneficios del uso de este medicamento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses. Los tratamientos fueron donados por el laboratorio, pero ellos no se incluyeron en ninguna parte de la investigación, ni los investigadores tenemos ninguna afiliación con el laboratorio.

Referencias

1. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, et al. Human Skin Wounds: A Major Snoballing Threat to Public Health and Economy. *Wound Repair Regen* 2009. 2010;17(6):763–71.
2. Wolinsky CD, Waldorf H. Chronic Venous Disease. *Med Clin North Am.* 2009;93(6):1333–46.
3. Kiesewetter H, Koscielny J, Kalus U, Jean-Michel V, Peil H, Petrini O, et al. Efficacy of orally administered extract of red vine leaf as 195 (folia vitis viniferae) in chronic venous insufficiency (stages I-II): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2000;50(2):109–17.
4. Lichota A, Gwozdziński L, Gwozdziński K. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency. *Eur J Med Chem [Internet].* 2019;176:68–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.075>
5. Lamping DL, Schroter S, Kurz X, Kahn SR, Abenham L. 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(2):410–9.
6. Pascarella L, Shortell CK. Medical management of venous ulcers. *Semin Vasc Sur.* 2015;28(1):21–8.
7. S Raju PN. Chronic venous insufficiency and varicose veins. *N Engl J Med.* 2009;
8. Rgn MB, Hsw D, Mhs C. A review of evidence on red vine leaf extract in the prevention and management of venous disease. *J Wound Care.* 2006;15(9):393–6.
9. O'Donnell TF, Passman MA, Marston WA, Ennis WJ, Dalsing M, Kistner RL, et al. 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):3S-59S.
10. Rabe E, Stücker M, Esperester A, Schäfer E, Ottilinger B. Efficacy and tolerability of a red-vine-leaf extract in patients suffering from chronic venous insufficiency - Results of a double-blind placebo-controlled study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41(4):540–7.
11. Vasquez MA, Rabe E, McLafferty RB, Shortell CK, Marston WA, Gillespie D, et al. Revision of the venous clinical severity score: Venous outcomes consensus statement: Special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. *J Vasc Surg.* 2010;52(5):1387–96.
12. Je J, Ea N, Je J, Ea N. Skin grafting for venous leg ulcers (Review). 2013;
13. Nees S, Weiss DR, Reichenbach-Klinke E, Rampp F, Heilmeyer B, Kanbach J, et al. Protective effects of flavonoids contained in the red vine leaf on venular endothelium against the attack of activated blood components in vitro. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2003;53(5):330–41.
14. Kalus U, Koscielny J, Grigorov A, Schaefer E, Peil H, Kiesewetter H. Improvement of cutaneous microcirculation and oxygen supply in patients with chronic venous insufficiency by orally administered extract of red vine leaves AS 195: A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Drugs R D.* 2004;5(2):63–71.
15. Schaefer E, Peil H, Ambrosetti L, Petrini O. Oedema Protective Properties of the Red Vine Leaf Extract AS 195 (Folia vitis viniferae) in the Treatment of Chronic Venous Insufficiency. *Arzneimittelforschung.* 2003;53(04):243-246.
16. Martinez-Zapata, M. J., Vernooij, R. W., Uriona Tuma, S. M., Stein, A. T., Moreno, R. M., Vargas, E., Capellà, D., & Bonfill Cosp, X. (2016). Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(4).
17. Azhdari M, Zilae M, Karandish M, Hosseini S, Mansoori A, Zendehe M et al. Red vine leaf extract (AS 195) can improve some signs and symptoms of chronic venous insufficiency, a systematic review. *Phytotherapy Research.* 2020;34(10):2577-2585.
18. Lurie, F., Passman, M., Meisner. (2020). The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 8(3), 342–352
19. Ibegbuna V, Delis K, Nicolaides A, Aina O. Effect of elastic compression stockings on venous hemodynamics during walking. *Journal of Vascular Surgery.* 2003;37(2):420-425.
20. Raju S, Hollis K, Neglen P. Use of Compression Stockings in Chronic Venous Disease: Patient Compliance and Efficacy. *Annals of Vascular Surgery.* 2007;21(6):790-795.
21. Monsieur R, Van Snick G. Action de l'extrait de feuilles de vigne rouge AS 195 dans l'insuffisance veineuse chronique. *Praxis.* 2006;95(6):187-190.
22. Raju S, Neglén P. Chronic Venous Insufficiency and Varicose Veins. *New England Journal of Medicine.* 2009;360(22):2319-2327.
23. Wrona M, Jöckel K, Pannier F, Bock E, Hoffmann B, Rabe E. Association of Venous Disorders with Leg

- Symptoms: Results from the Bonn Vein Study 1. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2015;50(3):360-367.
24. Eberhardt R, Raffetto J. Chronic Venous Insufficiency. *Circulation*. 2014;130(4):333-346.
 25. Baliyan V, Tajmir S, Hedgire S, Ganguli S, Prabhakar A. Lower extremity venous reflux. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2016;6(6):533-543.