

Legactif

INTRODUCCIÓN

DESCRIPCIÓN

- El síndrome de las piernas cansadas
- Circulación sanguínea en las piernas
- Causas de los desórdenes circulatorios en las piernas

BOTÁNICA Y QUÍMICA

MECANISMO DE ACCIÓN

EFICACIA *IN VIVO*

PROPIEDADES Y APLICACIONES COSMÉTICAS

DOSIFICACIÓN RECOMENDADA

BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

Las piernas cansadas es un problema que afecta a una parte importante de la población y se debe, fundamentalmente, a problemas circulatorios. **LEGACTIF** es un nuevo complejo de ingredientes activos de origen vegetal destinado a aliviar la sensación de cansancio y la pesadez de las piernas. Para ello favorece la circulación y descongestiona las piernas, proporcionando una sensación de descanso y bienestar.

DESCRIPCIÓN

El síndrome de las piernas cansadas

Los trastornos circulatorios de las extremidades inferiores afectan un sector de la población cada vez más amplio. Se calcula que cerca de un 80% de la población adulta sufre a lo largo de la vida el síndrome de las piernas cansadas. Sus síntomas más comunes son:

- sensación de pesadez de piernas
- cansancio
- hinchazón de piernas y tobillos
- dolor
- picores, rampas y aparición de varices (en los casos más agudos)

Circulación sanguínea en las piernas

El sistema circulatorio de las extremidades inferiores es el que tiene mayor riesgo de desarrollar desórdenes ya que en dichas extremidades el retorno sanguíneo, realizado por las venas, debe hacerse en contra de la fuerza de gravedad.

El sistema circulatorio tiene diferentes mecanismos para garantizar un retorno sanguíneo eficiente.

- Los vasos sanguíneos están formados por tejido endotelial **elástico**.
- La musculatura que circunda estos vasos impulsa la sangre hacia arriba cuando se contrae.
- La circulación de retorno posee unas estructuras que funcionan como compuertas (válvulas) que sólo permiten la circulación **unidireccional** de la sangre.

El síndrome de las piernas cansadas parece estar asociado a una circulación sanguínea de retorno deficiente; dicha deficiencia es debida a la pérdida de elasticidad y de tono del tejido endotelial y muscular, respectivamente. Como consecuencia de todo ello, la **velocidad de circulación de la sangre disminuye** llegando a producirse un **estancamiento** de la misma a nivel de las pantorrillas y de los tobillos. El aumento de la presión hidrostática en estas zonas favorece la salida de líquido del sistema circulatorio hacia el espacio tisular dando lugar a una hinchazón o **edema**.

Causas de los desordenes circulatorios en las piernas

Los desordenes circulatorios en las piernas no se deben a una sola causa sino que dicho trastorno se debe a una combinación de diversos factores.

- Factores extrínsecos:
 - temperatura del ambiente. La sensación de piernas cansadas se agrava con el calor y por eso en verano es una época en la que dicha sensación se manifiesta de forma sensible. Tomar el sol en las piernas, las saunas o baños calientes empeoran el proceso.
 - una dieta no adecuada
 - uso de ropa ajustada
 - sedentarismo, estar de pie o sentado durante largos periodos

- Factores intrínsecos:
 - sexo. En general, las mujeres están más predispuestas a causa de factores hormonales y los embarazos
 - la edad. Existe un aumento de la incidencia de piernas cansadas con la edad
 - factores hereditarios: antecedentes familiares con problemas circulatorios
 - patologías: obesidad, enfermedades cardíacas, hipertensión, diabetes

Existen diversos estudios que demuestran la influencia de estos factores sobre la circulación sanguínea en las piernas. Callejas, J.M. et al., publicaron en 2004 un estudio realizado sobre un total de 606 centros de asistencia primaria distribuidos por toda España. La tabla 1 muestra los resultados obtenidos:

Porcentaje de pacientes afectados (%)						
Síntomas del síndrome de las piernas cansadas						
	Pesadez	Pícores	Dolor	Rampas	Edema	Cambios en la piel
Influencia de la edad						
< 45 años	83,1	50,2	38,3	32,3	38,3	10,9
45-65 años	86,7	56,7	51,4	44,2	53,1	20,7
> 65 años	86,0	56,1	51,5	42,2	61,0	30,1
Antecedentes familiares						
Presencia	88,0	57,7	51,3	41,5	55,6	23,5
Ausencia	83,1	51,9	42,6	37,0	46,4	17,0
Índice de Masa Corporal (Kg/m²)						
< 25	83,3	51,1	38,0	33,8	38,6	13,1
25-30	85,6	56,1	48,9	41,8	53,4	29,9
> 30	89,2	58,5	55,1	46,5	63,4	27,7
Actividad física						
Poca	87,9	55,0	47,8	39,6	54,5	22,4
Moderada/intensa	82,2	53,7	44,6	38,6	45,7	15,8

Tabla. 1. Estudio de la influencia de diversos factores sobre los síntomas del síndrome de las piernas cansadas.

Como se puede observar, los síntomas eran más frecuentes en aquellos sujetos con baja actividad física, con mayor índice de masa corporal, con edad más avanzada y con historial familiar de mala circulación.

BOTÁNICA Y QUÍMICA

LEGACTIF es un complejo elaborado a partir de tres ingredientes de origen vegetal, **Vara de Oro**, **Limón y Brusco** desarrollado para ofrecer un ingrediente activo cosmético eficaz para tratar las piernas cansadas.

Vara de Oro

Solidago virgaurea L. Es una planta herbácea, vivaz, perteneciente a la familia de las Compuestas, caracterizada por presentar una altura cercana al metro.

Presenta un tallo erguido cilíndrico de color rojizo, con estrías longitudinales y pocas ramificaciones. Las hojas son alternas y dentadas; las de la base miden de 2 a 10 cm, de oblanceoladas a obovadas; las del tallo son agudas, de linear-lanceoladas a elípticas y decrecen en tamaño hacia la parte superior del tallo.



Las flores son amarillas, se reúnen en capítulos y éstos en una inflorescencia en panícula. De la Vara de Oro se emplean las partes aéreas.

Esta planta crece en claros de bosque y matorrales sobre suelos ligeros, fértiles, no calcáreos, hasta los 2800 m de altitud en climas subhúmedos o húmedos. Difundida por Europa, Asia, norte de África y Norteamérica.

Su composición química se caracteriza por la presencia de flavonoides, siendo la **rutina** la principal representante de este grupo. La estructura química de la rutina está formada por un flavonol unido a un disacárido (rutinosa).

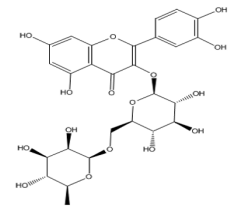


Figura 1. Rutina

Limón



Citrus limonum Risso (= *Citrus limon* (L.)Burm.) pertenece a la familia de las Rutáceas.

Árbol pequeño (3-6 m de altura), perenne, cuyo fruto es un hesperidio carnoso conocido como *limón*. Morfológicamente, en el hesperidio diferenciamos tres partes: el exocarpo, el mesocarpo y el endocarpo. En el exocarpo hay carotenos y flavonoides que son los que dan el color característico al fruto. El exocarpo también está lleno de glándulas oleosas hundidas que dan al fruto su olor característico. Inmediatamente después del exocarpo, se encuentra el mesocarpo que es una capa blanca, espesa y de textura acorchada formada por largas células parenquimáticas ricas en pectinas y hemicelulosa. El conjunto de exocarpo y mesocarpo se denomina pericarpo, más comúnmente conocido como corteza o piel. La porción más interna es el endocarpo o pulpa. La parte empleada del limón es la corteza.

La corteza o piel del limón es rica en flavonoides. Entre los flavonoides cítricos más abundantes encontramos la **hesperidina** y la **naringina**. Ambas sustancias tienen una estructura química similar, formada por una flavona unida a un disacárido.

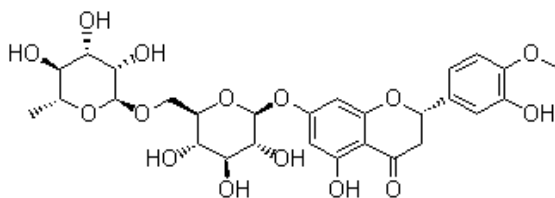


Figura 2. Estructura química de la hesperidina

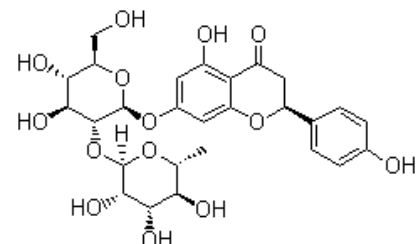


Figura 3. Estructura química de la naringina

Brusco



Ruscus aculeatus L. pertenece a la familia de las Liliáceas.

Se trata de un arbusto perenne caracterizado por presentar una altura entre 30-90 cm. Está formado por un rizoma rugoso subterráneo de unos 10 cm y de estructura fibrosa. A partir de él se crean ramas aéreas de hasta 1 m de altura, de color verde oscuro, persistentes y muy ramificadas. Las hojas son muy pequeñas y en su encuentro con los tallos originan otras ramas en forma de hoja, lanceoladas y puntiagudas, llamadas filóclados, con una longitud cercana a los 4 cm. A partir de ellas nacen las flores, frecuentemente solitarias, de color blanquecino-rosadas. El fruto es una baya globulosa de color rojo.

Este arbusto es nativo de la Europa mediterránea y África. Crece hasta alturas cercanas a los 600-1000 metros, sobre tierras ásperas, bosques, matorrales y zonas montañosas.

El extracto de brusco se obtiene a partir del rizoma de *Ruscus aculeatus*, ya que es la parte de la planta que contiene los principios activos más importantes.

Las acciones del brusco se deben, principalmente, a su contenido en saponinas esteroídicas entre las que se encuentra la **ruscogenina**. Otros activos presentes en el brusco y que complementan su acción son flavonoides como la rutina y la hesperidina.

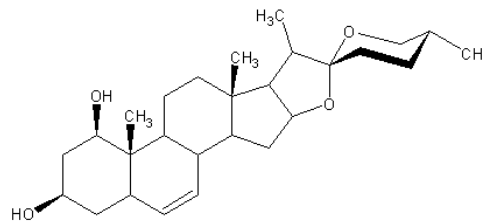


Figura 4. Estructura química de la ruscogenina

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de **LEGACTIF** se basa en la acción combinada de sus principios activos. En la tabla 2 se explican las actividades biológicas de la naringina, hesperidina, rutina y ruscogenina, así como su influencia en el alivio de las piernas cansadas.

	Componente	Principio activo	Acción principal
LEGACTIF	Vara de Oro	Rutina	Anti-edema
	Limón	Naringina y Hesperidina	Anti-edema
	Brusco	Ruscogenina	Activador de la circulación

Tabla 2. Mecanismo de acción de **LEGACTIF**.

Actividad estimulante de la circulación

Se considera que una sustancia estimula o activa la circulación cuando mejora la elasticidad vascular y el tono de su musculatura circundante. Como consecuencia, se activa la circulación sanguínea de retorno.

El brusco está considerado como uno de los mayores activadores de la circulación de origen vegetal. Esta acción estimulante de la **ruscogenina** se ejerce por un mecanismo de tipo adrenérgico (= que responde a neurotransmisores del tipo adrenalina) (Alonso, J., 2004).

El efecto general de la ruscogenina ha sido evaluado en diversos estudios:

- En un estudio realizado sobre 100 voluntarios con diversos síntomas como por ejemplo, varices y hematomas, el resultado global tras 2 meses de tratamiento con 2-3 aplicaciones diarias de ruscogenina sobre las zonas afectadas mostró una mejoría promedio del 82%.
- Un estudio reciente demostró, tras 3 meses de tratamiento, la eficacia de la ruscogenina sobre 148 voluntarios que presentaban mala circulación en las piernas (Alonso, J., 2004).

Por todo ello, el brusco es de gran utilidad a la hora de formular productos cosméticos con actividad estimulante de la circulación.

Actividad anti-edema

Se considera que una sustancia posee actividad anti-edema o descongestiva cuando actúa sobre los vasos sanguíneos, aumentando su resistencia y disminuyendo su permeabilidad. Esta acción combinada produce un efecto defatigante.

Se ha observado que los **flavonoides cítricos (naringina y hesperidina)** poseen actividad descongestiva; dichos flavonoides han demostrado una actividad biológica frente a la fragilidad de los vasos sanguíneos. De hecho, estos flavonoides fueron denominados *vitamina P* durante mucho tiempo debido a su efecto sobre la permeabilidad capilar.

Se sabe que en casos de deficiencias de hesperidina se producen problemas de circulación en las extremidades inferiores, como edema, dolores y rampas nocturnas. Numerosos estudios han demostrado que la ingestión diaria de hesperidina mejora la circulación (Garg, A., 2001).

El efecto anti-edema de los flavonoides se debe a la elevada afinidad de estos principios activos con las proteínas ricas en prolina tales como el colágeno y la elastina. Estas proteínas son componentes estructurales de los vasos sanguíneos. La degradación de estas proteínas, por la acción de enzimas proteolíticas, debilita éstos vasos, induciendo la formación de edema y de hinchazón de las extremidades inferiores.

Se ha observado que la **hesperidina** incrementa la resistencia capilar gracias a su acción inhibitoria de la enzima hialuronidasa (Garg, A., 2001)

La **rutina**, perteneciente también a la familia de los flavonoides, ha sido utilizada en preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de la fragilidad capilar (Raj Narayana, K. Raj., 2001) y se ha mostrado útil frente a los edemas venosos. Diversos estudios han demostrado que la rutina tiene una eficacia significativa en la disminución del edema asociado a mala circulación de retorno en las piernas (PDR health).

La **ruscogenina**, a parte de una importante acción estimulante de la circulación, también ha demostrado tener cierta actividad descongestiva. Distintos ensayos han mostrado que la ruscogenina disminuye la permeabilidad capilar y aumenta la resistencia de los vasos, determinando así un efecto vitamínico P

característico. El mecanismo de acción de la ruscogenina está relacionado con la actividad antielastasa que dicha sustancia ha demostrada *in vitro* (Alonso, J., 2004).

Efectos anti-inflamatorios y calmantes

A parte de las acciones directas sobre los vasos sanguíneos, los activos de **LEGACTIF** presentan otras propiedades complementarias que son positivas para la mejora del síndrome de las piernas cansadas.

Ciertos **flavonoides cítricos**, como la **naringina** y la **hesperidina**, han mostrado un papel protector frente a desordenes inflamatorios, tanto en estudios *in vivo* como *in vitro*, (Garg, A., 2001). Asimismo, estudios *in vivo* en rata y ratón han mostrado que la **hesperidina** tiene una acción calmante (Garg, A., 2001), (Galati, E.M., 1994).

El potencial antiinflamatorio de la **rutina** ha sido demostrado en diversos estudios en animales (PDRhealth). La Vara de Oro ha mostrado efectos antiinflamatorios y calmantes en varios modelos experimentales, por ejemplo en edema plantar inducido mediante carragenina y dextrano en ratas (ESOP, 2003) (Alonso, J., 2004).

Entre los efectos conocidos desde hace años de la **ruscogenina**, se encuentra el correspondiente a la actividad antiinflamatoria. Este efecto ha sido demostrado en ratones mediante el test de edema plantar inducido mediante carragenina (Alonso, J., 2004).

EFICACIA *IN VIVO*

El objetivo del ensayo ha sido evaluar la eficacia *in vivo* de **LEGACTIF** como activo cosmético que alivie o elimine la sensación de malestar característica de las piernas cansadas bajo condiciones normales de uso.

La eficacia se evaluó objetivamente con medidas instrumentales (Láser Doppler y ultrasonografía), con medidas centimétricas, y subjetivamente mediante un cuestionario. Se compararon las medidas tomadas en un grupo de 10 voluntarios tratados con una formulación que contenía **LEGACTIF** con un grupo de 10 voluntarios tratados con una formulación Placebo. En la tabla 3 se detallan los componentes de dichas formulaciones:

	Formulación activa	Placebo
Aqua (Water)	c.s.p.	c.s.p.
Acrylates C/10-30 Alkyl-Acrylate Crosspolymer	0,4%	0,4%
Glycerin	5%	5%
Triethanolamine (99%)	0,375%	0,35%
LEGACTIF	1,5%	---
Oleth-20	0,65%	0,65%
Parfum	0,15%	0,15%
Preservative	0,8%	0,8%

Tabla 3. Formulaciones utilizadas en el estudio *in vivo*

Las áreas experimentales fueron la pantorrilla y el tobillo. Cada voluntario se aplicó el producto en una pierna y en un tobillo, dejando la respectiva zona contra-lateral sin tratar como control. Los productos fueron aplicados dos veces al día durante un periodo de tiempo de 2 semanas consecutivas.

Medidas objetivas-Láser Doppler

La cuantificación del flujo sanguíneo se realizó mediante el equipo Periflux 5010 (Perimed, Estocolmo, Suecia). Este equipo da los resultados en unidades de perfusión sanguínea (BPU= "Blood Perfusion Units") y se basa en la cuantificación del efecto Doppler aplicado a la microcirculación. Cuanto mayor es el valor de BPU obtenido, mayor es el flujo sanguíneo de la zona.

El tipo de medidas realizadas consistieron en el valor medio de varias lecturas instantáneas, realizadas tras obtener un registro local estable. Dichos registros se realizaron en todos los voluntarios al inicio y al final del estudio (D0 y D14).

La tabla 4 muestra los valores medios obtenidos y la figura 5 ilustra estos resultados.

Día de Estudio	% de variación respecto al Control	
	LEGACTIF al 1,5%	Placebo
D0	2,27	1,27
D14	30,94	- 3,38

Tabla. 4. Resultados obtenidos con la flujometría con Láser Doppler.

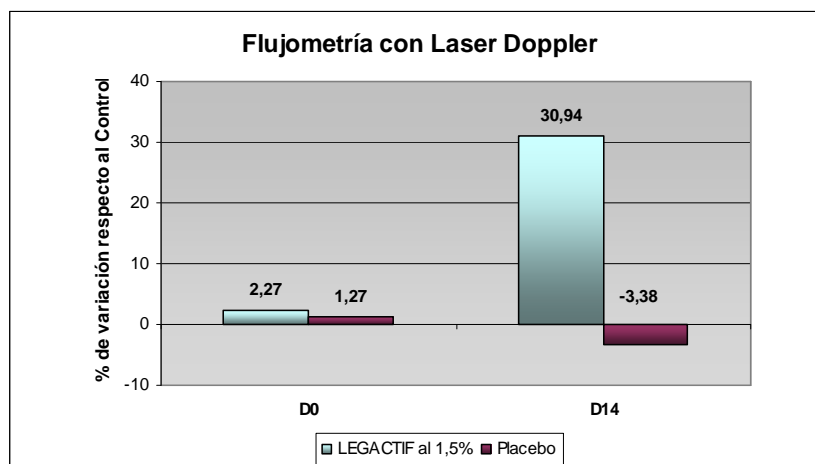


Figura 5. Representación gráfica de los resultados (Láser Doppler).

Como podemos observar los voluntarios del grupo Placebo experimentaron una ligera disminución de los valores durante el estudio, mientras que los voluntarios tratados con **LEGACTIF** mostraron **una clara mejoría de la circulación sanguínea**. En éstos últimos, los valores de flujometría obtenidos en la pierna tratada con **LEGACTIF** fueron un 31% superiores a los valores de flujometría tomados en pierna Control.

Medidas objetivas-Sonografía de alta resolución

Las imágenes sonográficas de la piel fueron obtenidas con el equipo Dermascan C® (Cortex Technology, Dinamarca) en la zona del tobillo. Una imagen sonográfica se forma por la emisión y detección de una onda de ultrasonido con una frecuencia de 17 Mhz. Los resultados obtenidos indican el grosor de la piel en mm. En el caso del síndrome de las piernas cansadas, el grosor de la piel está directamente relacionado con el grado de edema.

Las imágenes más significativas a D14 fueron registradas y comparadas con las imágenes obtenidas a D0. De esta forma pudo registrarse una reducción del edema. Esta cuantificación se realizó únicamente en aquellos voluntarios en los que el edema sub-cutáneo era evidente en el momento de la inclusión de los mismos en el estudio. En el caso del grupo Placebo se incluyeron 6 voluntarios y en el caso del grupo tratado con **LEGACTIF** se incluyeron 4 voluntarios. La tabla 5 nos muestra los valores medios obtenidos.

Área experimental	Grosor de la piel (mm)	
	LEGACTIF al 1,5%	Placebo
Tratada (D14-D0)	-0,582	-0,082
Control (D14-D0)	-0,135	-0,104
Tratada-Control	-0,447	0,022

Tabla 5. Resultados de la sonografía de alta resolución.

La grafica 6 ilustra dichos resultados. En la figura 13 podemos observar las imágenes resultantes de un voluntario del grupo tratado con **LEGACTIF**.

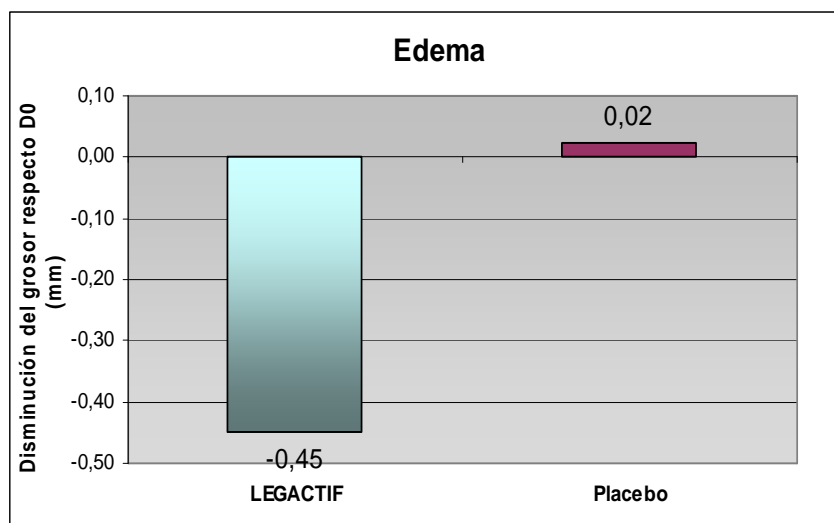


Figura 6. Representación gráfica de los resultados de la sonografía de alta resolución.

Como podemos observar en los voluntarios del grupo Placebo no se apreció una variación destacable del edema de la piel. Mientras que los voluntarios del grupo tratado con **LEGACTIF** mostraron una clara disminución del grosor de la piel, lo cual denota un **efecto anti-edema** de dicho activo.

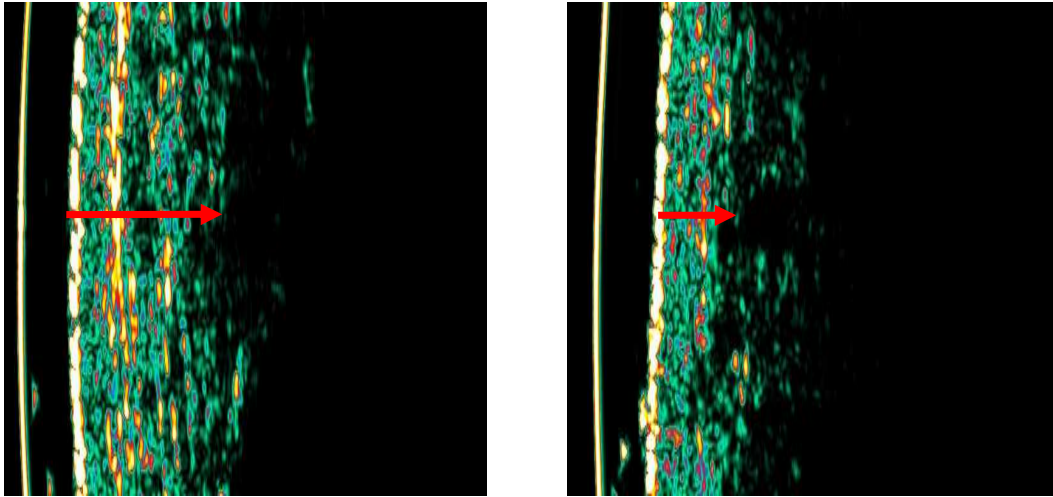


Figura 7. Imágenes de un voluntario del grupo tratado con **LEGACTIF**. La imagen de la izquierda muestra la situación inicial y la de la derecha la final. Se observa una reducción del edema de la piel.

Medidas objetivas-Medidas centimétricas

El edema también fue calculado mediante medidas centimétricas en dos zonas de cada área experimental: en la pantorrilla y en el tobillo. Estas medidas se realizaron en todos los voluntarios al inicio y al final del estudio (D0 y D14). La tabla 6 muestra los valores medios obtenidos.

Área experimental	Valor centimétrico (cm)	
	LEGACTIF al 1,5%	Placebo
Pantorrilla (Tratada-Control)	-0,50	0,00
Tobillo (Tratada-Control)	-0,30	0,05

Tabla 6 .Valores centimétricos.

Las gráficas 8 y 9 ilustran dichos resultados para las pantorrillas y el tobillo, respectivamente. Mientras que la figura 10 ilustra los resultados de un voluntario tratado con **LEGACTIF**.

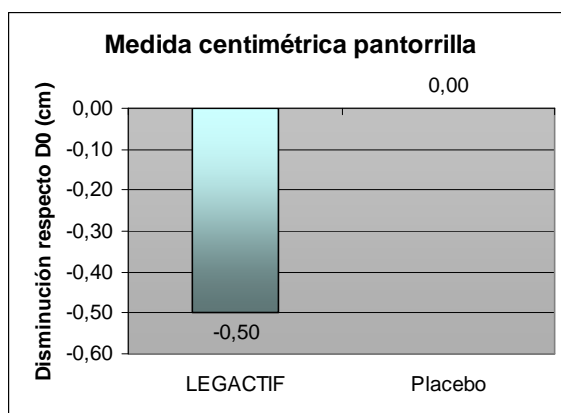


Figura 8. Representación gráfica de los resultados centimétricos obtenidos para la pantorrilla.

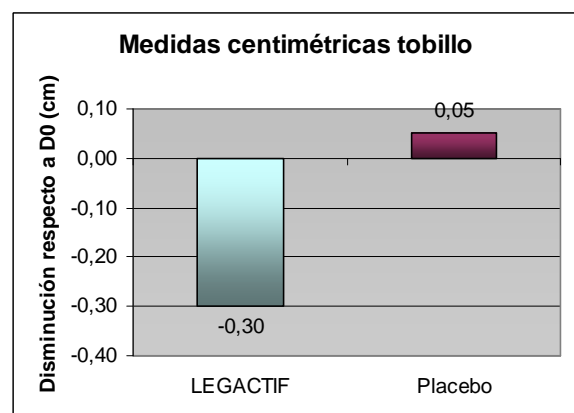


Figura 9. Representación gráfica de los resultados centimétricos obtenidos para el tobillo.

Podemos observar que en el grupo Placebo no se apreció una variación destacable del volumen de la pantorrilla ni del tobillo durante los 14 días que duró el estudio. Por el contrario, el grupo tratado con **LEGACTIF** mostró una clara disminución del edema tanto en la pantorrilla como en el tobillo.

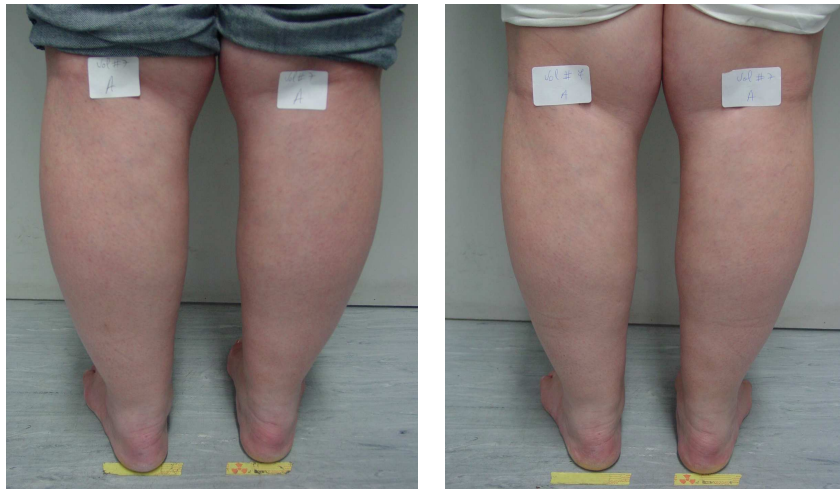


Figura 10. Fotografías de un voluntario del grupo tratado con **LEGACTIF**. La imagen de la izquierda muestra la situación inicial y la de la derecha la final.

Medidas subjetivas-Cuestionario

Una vez finalizado el periodo de tratamiento, los voluntarios completaron un cuestionario sobre las cualidades cosméticas y la eficacia del producto ensayado. Las gráficas 17 y 18 ilustran los resultados obtenidos.

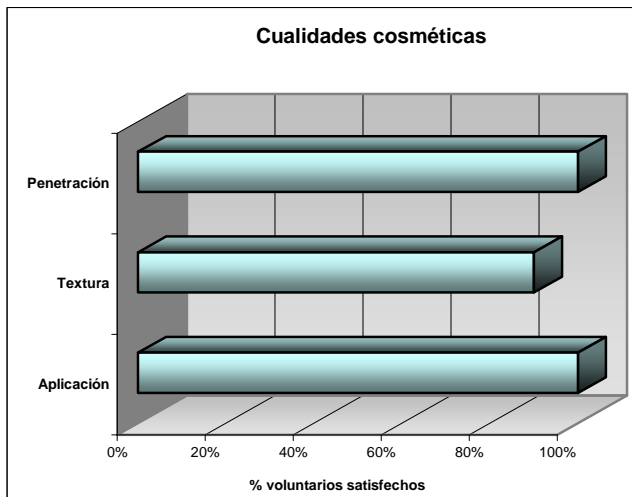


Figura 11. Cualidades cosméticas de **LEGACTIF**.

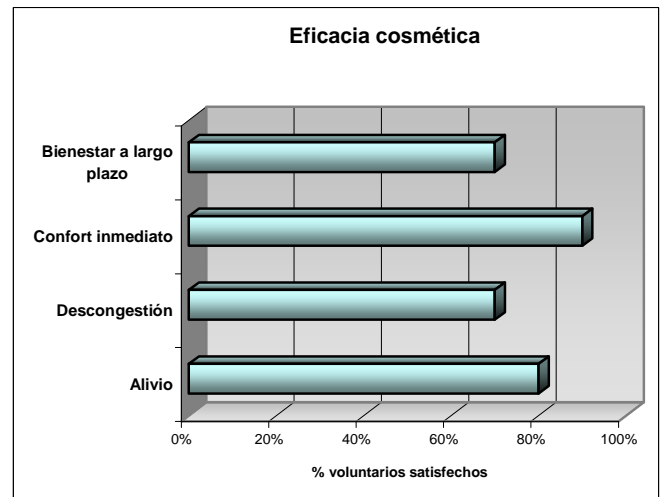


Figura 12. Eficacia cosmética de **LEGACTIF**.

El producto **LEGACTIF** fue muy bien valorado por los voluntarios, tanto en sus cualidades cosméticas como en su eficacia. En su eficacia destaca lo siguiente:

- **90%** de los voluntarios registró un **confort inmediato** tras su uso.
- **80%** de los voluntarios registró un **alivio de la sensación de cansancio** en las piernas.
- **70%** de los voluntarios registró un **efecto descongestivo**.
- **70%** de los voluntarios registró **sensación de bienestar a largo plazo**.

PROPIEDADES Y APLICACIONES COSMÉTICAS

LEGACTIF es un nuevo ingrediente activo de origen vegetal para el alivio de la sensación de cansancio y pesadez de las piernas.

Propiedades cosméticas	Eficacia	Aplicaciones cosméticas
Activador de la circulación	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incremento de un 31% en la circulación sanguínea (flujometría con Laser Doppler) 	<ul style="list-style-type: none"> -Estimulante de la circulación -Alivio de la pesadez de piernas -Tónico revitalizante de las piernas
Anti-edema	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reducción del edema: disminución de 0,45 mm en el grosor de la piel (imágenes sonográficas) ▪ Reducción del edema: disminución centimétrica de 0,5 cm en la pierna y 0.3 cm en el tobillo 	<ul style="list-style-type: none"> -Descongestivo -Defatigante -Calmante

Tabla 7. Resumen de las propiedades, eficacia y aplicaciones cosméticas de **LEGACTIF**.

Estas acciones hacen que **LEGACTIF** pueda incorporarse a formulaciones cosméticas destinadas al tratamiento de las piernas cansadas (geles, emulsiones).

Actividad facial, contorno de ojos

Los ojos son el termómetro que marca el estado general de la persona: la salud, el insomnio y el estrés quedan reflejados en la piel que los rodea. La piel de la franja periorbital (alrededor de los ojos) es la más frágil y sensible del cuerpo, está desprotegida de glándulas sebáceas necesarias para mantener el manto hidrolipídico cutáneo y se ve sometida al movimiento constante de los párpados (10.000 veces al día). Por todo ello, la piel del contorno de ojos es la que envejece antes y presenta problemas específicos, como bolsas, ojeras y arrugas popularmente conocidas como patas de gallo.



El origen principal de las bolsas es la retención de líquidos o un drenaje insuficiente, lo cual provoca una hinchazón de los tejidos. Esta retención de líquidos se ocasiona por una mala circulación y la solución global incluye descongestionar, drenar y calmar la zona.

El origen de las ojeras puede ser variado e incluye desde hiperpigmentación de la piel, mala circulación sanguínea, falta de sueño, estrés, congestión nasal y deshidratación hasta una falta de hierro en el organismo (más frecuente en mujeres) o simplemente genética. Las ojeras denotan la pérdida de tono vascular y la disminución de microcirculación venosa y linfática, lo cual lleva a la sangre a acumularse y aparece una tonalidad gris, roja o azulada poco atractiva. Sea cual sea el origen directo, su mejora pasa por tonificar, estimular, hidratar y mejorar la circulación de la zona, que facilitará la llegada de más nutrientes y oxígeno y dará un aspecto más saludable a la piel.

La acción calmante, drenante y estimulante del Legactif tiene también aplicación en la zona del contorno de ojos, mejorando los problemas específicos de esta área especialmente sensible al envejecimiento.

DOSIFICACIÓN RECOMENDADA

La dosis recomendada es entre 0,5 y 1,5%.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso, J. *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*, Barcelona: Corpus, 2004.
- Callejas, J.M., Manasanch J. *Epidemiology of chronic venous insufficiency of the lower limbs in the primary care setting*. *International Angiology*, 2004; 23:154-163.
- ESCOP Monographs, *Solidaginis virgaureae herba*, Second edition, 2003;: 487-489.
- Galati, E.M., Monforte M.T., Kirjavainen S., Forestieri A.M., Trovato A. and Tripodo M. M. *Biological effects of hesperidin, a citrus flavonoid. (note I): Antiinflammatory and analgesic activity*. *Il Farmaco*, 1994; 49 (11): 709-712.
- Garg, A., Garg, S., Zaneveld, L.J.D. and Singla, A.K. *Chemistry and Pharmacology of the Citrus Bioflavonoid Hesperidin*. *Phytother. Res.* 2001; 15: 655-669.
- Muñoz, L.M. *Vara de Oro (Solidago virgaurea L.). Aspectos botánicos y terapéuticos*. *Revista de Fitoterapia* 2003; 3(1): 35-42.
- Raj Narayana, K. et al. *Bioflavonoids Classification, Pharmacological, Biochemical Effects and Therapeutic Potential*. *Indian Journal of Pharmacology*, 2001, 33:2-16.
- PDR Health (http://www.pdrhealth.com/drug_info/nmdrugprofiles/nutsupdrugs/rut_0230.shtml)

Webs:

<http://www.mensencia.com/piel-y-manos/el-contorno-de-ojos-bolsas-ojeras-y-patas-de-gallo>