

Trombosis venosa: aspectos particulares

Selected topics in venous thrombosis

Trombosis venosa superficial: ¿son todas iguales? Aspectos terapéuticos

Superficial vein thrombosis: are they all the same?
Therapeutic aspects

Pombo G

Sanatorio Mater Dei

gpombo58@hotmail.com



SIMPOSIO 1

HEMATOLOGÍA

Volumen 20 • Número Extraordinario

XII Congreso del Grupo CAHT: 37-43

Septiembre 2016

Palabras clave: Enfermedad venosa superficial,
Tromboembolismo venoso,
Terapia.

Keywords: Superficial venous disease,
Venous thromboembolism,
Therapy.

Tradicionalmente la trombosis venosa superficial (TVS) ha sido considerada como una condición benigna y auto limitada, siendo terreno prácticamente de los flebólogos, al contrario de lo que ocurre con la trombosis venosa profunda (TVP). Sin embargo, en los últimos años, algunos aspectos que involucran a este sistema venoso superficial (SVS), han hecho que los hematólogos compartiéramos con nuestros colegas cirujanos venosos, conductas en el manejo de los pacientes con compromiso de este sistema en cuestión. La mayoría de los estudios, tanto epidemiológicos como aquéllos enfocados en el tratamiento de los pacientes con TVS, son muy heterogéneos, en lo que respecta a: centros de estudio (atención primaria, secundaria y terciaria), territorios venosos comprometidos, factores de riesgo, metodología de estudio y modalidades terapéuticas.

Como se define a la TVS

Es aquel trombo que se desarrolla en una vena o sistema venoso superficial, a nivel supraponeurótico.

En general suele verse en pacientes ambulatorios, predominio por el sexo femenino, con una edad promedio de 60 años, con un índice de masa corporal elevado, e historia de territorio varicoso.

La mayoría de los casos de TVS asientan en territorios varicosos (80 %), siendo la safena interna o vena safena mayor (VSMY) la más frecuentemente involucrada (60 - 80 %), mientras que la externa, menos afectada, lo hace en 10 - 20 %, siendo el compromiso bilateral 5 - 10 %. La TVS espontánea de la VSMY no varicosa se asocia a neoplasia en el 5 - 13 %.

La migración de trombos del SVS al SVP se realiza a través de las uniones safeno femoral (USF), safeno

poplítea (USP), y a través de las venas perforantes. Se considera que la extensión del material trombótico en la vena safena interna dentro de los 3 cm (5 cm) de la unión safeno femoral es un factor de riesgo para TVP (17.5 % en el meta-análisis), y se la considera tan riesgosa como una TVP.

Epidemiología

La incidencia de TVP y TEP en la población general ha sido valorada en distintos estudios epidemiológicos, es así que TVP se reporta en 0,5 - 1,2 % personas/año, mientras que TEP afecta 0,3 - 0,6 % personas/año, con incremento progresivo a medida que avanza la edad.

No ocurre lo mismo con la incidencia de TVS. Reportes de la década del 70 - 80, de cuestionada metodología, citan una incidencia de 3 - 11 %, y de aproximadamente 123.000 casos por año en un estudio de comunidad. Sin embargo, no se cuenta con estudios epidemiológicos, prospectivos al respecto, estimándose que es más frecuente que la TVP. Sin embargo, esto no ha podido ser demostrado aún.

El estudio STEPH, descriptivo, multicéntrico, realizado en centros de atención primaria, evaluando una comunidad francesa de 265.000 habitantes, a lo largo de un año, reporta una incidencia de TVS en miembros inferiores, objetivamente confirmada, de 0.64 % / año. Interesante es la concomitancia en la población estudiada, de 24.6 % de TVP, y de 4.7 % de TEP.

Cannegieter y col⁽¹⁾ en su estudio danés, deja en evi-

dencia la importancia de saber administrar una base de datos. Analiza la incidencia de eventos TEV y arterial (IAM, SK y muerte), en una población de más de 10.000 pacientes con TVS (cohorte control 515.000), en un seguimiento medio de 7 años, incidencia de 18 % / año TEV (95% IC:17.2-17.9), siendo el mayor riesgo dentro de los 3 primeros meses: 3.4 % (95% IC:3-3.7). En comparación con la población general, la posibilidad de riesgo de TEV (HR) es 70 veces mayor durante este periodo, y se mantiene 5 veces mayor en los 5 años posteriores al episodio de TVS.

Diferencias en la prevalencia de TVP concomitante pueden darse en parte por el tipo de población analizada, es así que en los estudios OPTIMEV, PoST y STEPH, que incluyen pacientes ambulatorios e internados, se reportan prevalencias mayores: 28.8, 23.5, 24.6 % respectivamente (Tabla 1).

Un meta análisis reciente, con todo lo que implica desde punto de vista metodológico, evalúa la prevalencia de TVP y TEP en pacientes con TVS. De 22 ensayos (4358 pacientes), en 11 de ellos se evaluó TEP. Reportan un prevalencia media ponderada (PMP), al diagnóstico, de 18 % de TVP (95% CI: 13.9, 23.3%), y 6.9 % de TEP (95% IC: 3.9, 11.8%). Cuando se realiza la selección de los pacientes ambulatorios los resultados son similares.

La prevalencia ha sido mayor en estudios prospectivos que retrospectivos.

Tabla 1. Tromboembolismo venoso concomitante en primera TVS.

Estudios	POST	OPTIMEV	STEPH
TVS n	844	788	171
TVP o TEP concomitantes n (%)	210 (24.9)	232 (29.4)	45 (26.3)
TVP concomitantes n (%)	198 (23.5)	227 (28.8)	42 (24.6)
- proximal	82		20
- distal	114	128 (16.2)	23
- no contigua (*)	83		19
TEP sintomático concomitante n (%)	33 (3.9)	54 (6.8)	8 (4.7)

(*): 40 - 50 %

El estudio POST (Prospective Observarional Superficial Thrombophebitis), de cohorte, epidemiológico, prospectivo, multicéntrico, observacional, tuvo por

objetivos evaluar la prevalencia de TEV en pacientes con TVS e incidencia de eventos TE a 3 meses.

Se realizó sobre 844 pacientes consecutivos con

TVS de MMII, sintomática, aislada (no TVP ni TEP a la presentación), de al menos 5 cm por ecodoppler. 210 fueron considerados la población control, por presentar TVP o TEP concomitante al diagnóstico de la TVS. De los 634 pacientes (aunque 34 fueron excluidos por razones varias), se analizaron 586, pues 14 fueron perdidos en el seguimiento. La edad promedio: 65 años, sexo femenino representó el 65%. Casi un 30 % eran obesos. La VS mayor estuvo comprometida en un 64 %. El 90 % recibió alguna droga anticoagulante [63 % HBPM dosis terapéuticas, por una media de 11 días, 37% dosis profilácticas (media 11 d), 17 % aVK (media 80 d)]. Empleo de MCG en el 98 %, AINES tópicos en 47 % e intervención quirúrgica venosa se realizó en el 10 %.

Resultados. De los 586: 10.2 % tuvieron complicaciones tromboembólicas, a saber: 2.1 % asintomáticas (por eco a día 10), mientras que 8.3 % fueron sintomáticas (TVP: 2.8 %, TEP: 0.5 %, extensión de TVS: 3.3 %, recurrencia de TVS: 1.9 %).

A pesar de que casi el 60 % recibía drogas anticoagulantes a dosis terapéuticas y la mayoría MCG, 210 pacientes con TVS al diagnóstico (210/844: 24.9 %), tuvieron TVP o TEP sintomático.

Objeciones: centro francés especializado en medicina vascular. Estudio interrumpido precozmente por reclutamiento lento de pacientes (pues asumiendo

un 3 % de incidencia de eventos TEV a 3 meses requiere 1200 pacientes).

Etiología de las tromboflebitis superficiales (TBF)

Desde el punto de vista clínico se las clasifica como sigue: estériles, traumáticas, infecciosas, migratorias, inflamatorias / inmunológicas, síndrome de Mondor, o bien asociadas a trombofilia (**Tabla 2**). Se describen los siguientes factores de riesgo relacionados con las TVS: venas varicosas, cirugía reciente, embarazo, terapia hormonal, viaje prolongado, neoplasias (5 - 20%).

No hay estudios que demuestren relación causal entre hipercoagulabilidad y TVS. En ausencia de factor de riesgo, las principales trombofilias asociadas son: FV Leiden (16%), mutaciones gen de la protrombina (10%), déficit de proteína C, S (10%).

La relación del TEV idiopático con las neoplasias "ocultas" es bien reconocido, y debe ser tenido en cuenta como una posibilidad por encima de los 40 años, algo similar debe considerarse para la TVS, más aun si tiene una carácter recurrente o migratriz (Trousseau 1865, asociación a cáncer de páncreas). La enfermedad de Mondor, puede afectar a la vena dorsal del pene o a las venas superficiales de la mama, cuando se localiza en éstas últimas (n: 63), un 12.7 % puede asociarse a cáncer de mama (Cattania 1992)⁽²⁾.

Tabla 2. Etiología de las tromboflebitis superficiales (TBF)

TIPO	CARACTERÍSTICAS
Estériles	Las más frecuentes y relacionadas a terreno varicoso
Traumáticas	Secundarias a injuria vascular (canulación venosa e infusiones irritantes, esclerosantes)
Infecciosas	Consecuencia de canulación venosa prolongada (supurativas / sépticas)
Migratorias	En ausencia de causa local, se las encuentra vinculadas a neoplasias (síndrome de Trousseau)
Inflamatorias Inmunológicas	Enfermedad de Behcet
Síndrome de Mondor	Mamario o dorsal del pene
Trombofilia	

Diagnóstico de TVS

Se presenta clínicamente con signo sintomatología local: área flogótica, con rubor, calor, dolor, induración siguiendo un trayecto venoso.

El diagnóstico de TVS es clínico, el US permite confirmar diagnóstico, valorar su extensión y de-

tectar compromiso de SVP. Al parecer, el dímero D tiene menor sensibilidad y especificidad que para TEV, careciendo de utilidad en el algoritmo, pues el diagnóstico de la TVS es clínico, como se mencionó más arriba.

La investigación semiológica muchas veces subestima su extensión, motivo por el cual el ecodoppler es recomendable a tal fin.

Aspectos terapéuticos

La mayoría de los casos requieren sólo tratamiento sintomático. Evidencia actual hace que terapias más agresivas sean implementadas en algunas circunstancias, careciéndose de recomendaciones consensuadas al respecto.

Se mencionan a continuación los objetivos del tratamiento: aliviar los síntomas, prevenir la propagación del trombo y la recurrencia, intentar la recanalización vascular y prevenir la extensión al SVP y la EP. Contamos con las siguientes medidas terapéuticas:

1) médicas: anticoagulantes, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), gel (heparina o AINES), medias de compresión graduada (MCG).

2) quirúrgicas.

Los pacientes con TEV (TVP / TEP) que no reciben anticoagulación tiene un riesgo muy alto de recurrencia durante la fase aguda, requiriendo al menos tres meses de dicha terapia. Los pacientes con TVS, poseen menor riesgo y al parecer requieren un periodo más corto de anticoagulación y a dosis menores. En el Reino Unido se acepta que las TVS por debajo de la rodilla sin evidencia de TVP deben recibir AI-

NES y MCG. Si la trombosis se extiende a la USF o USP el empleo de HBPM a dosis profiláctica puede estar indicado. El tratamiento quirúrgico es controvertido, y se indica en aquellos casos que tengan contraindicación o no toleren la anticoagulación, y no está exento de riesgo de tromboembolismo.

El estudio VESALIO fue multicéntrico, randomizado, prospectivo, controlado, doble ciego y con doble evaluación. Se compararon en una población de 164 pacientes, con TVS aguda de VSM y hasta 3 cm de la USF, 2 esquemas: nadroparine en dosis profiláctica a 0.3 ml SC / día por 30 días (placebo dosis intermedia: I1/2), versus dosis intermedia de 31 U / kg, SC una vez al día durante 10 días, y a partir del día 11 reducción del 50 % de la dosis inicial por 20 días más. El seguimiento fue a 3 meses, por clínica y US. El objetivo (eficacia) fue valorar extensión de TVS, TVP asintomática o sintomática, TEP sintomático; mientras que el de seguridad fue el sangrado. Si bien a 3 meses no hubo diferencias entre los 2 grupos en cuanto a eficacia (8.6 para PFX % vs 7.2 % para I1/2, p .67), sí lo hubo en la extensión de la TVS dentro del mes (71% vs 33 %), en favor de la dosis I1/2 (Tablas 3 y 4). Algunas consideraciones merecen hacerse al respecto: 1) ausencia de grupo control placebo, 2) teniendo en cuenta la eficacia, un mes de tratamiento parece insuficiente.

Tabla 3. Estudios prospectivos, randomizados, placebo control en TVS.

	STENOX	CALISTO	STEFLEX
n	416	3002	663
	Internados o ambulatorios	Internados o ambulatorios	Ambulatorios
Inclusión	TVS MI \geq 5 cm	TVS MI \geq 5 cm	TVS VSM _y o VSM _n de 4 cm o TVS de colaterales
Exclusión	2 ó + venas con TVS TVS con escleroterapia TVP / TEP Anticoagulados TBF	TVS \leq 3 cm de USF Cáncer TVS con escleroterapia TVS < 3 meses TEV < 6 meses	TVS \leq 3 cm de USF o USP Cáncer TVS con escleroterapia TVP / TEP Anticoagulados TVS internados
Ecodoppler	Dx, d8 - d12, SOS	Dx.	Dx, d30, SOS
Seguimiento	Ex clínico d8 - d12	Ex clínico d10,30,45	Ex clínico d10,30

El estudio STEFLUX fue randomizado, prospectivo, placebo control. Se evaluó una población de 663 pacientes, con TVS de vena safena mayor o menor, de 4 cm de longitud, o TVS de colaterales, confirmada por US, en pacientes ambulatorios. Se compa-

raron 3 esquemas: A) parmaparina (PP) 8500 U / día, por 10 días, seguidos por 20 días de placebo (Pb), B) parmaparina 8500 U / día, SC por 10 días, seguidos por 6400 U / día por 20 días, C) parmaparina 4250 U / día, SC por 30 días. El seguimiento fue clínico

y US. Duración del tratamiento 30 días. El objetivo (eficacia) fue incidencia de TVP / TEP o nueva o extensión de TVS. Cuando se comparan los resultados de grupo A (PP seguido de Pb) vs grupo B (PP segui-

do de PP a menor dosis), se observa una diferencia significativa en favor del grupo B (15.6 vs 1.8 %, p <.001), y algo similar cuando se comparan grupo C (PP a dosis bajas) vs grupo A (7.8 % vs 15.6 %).

Tabla 4. Estudios prospectivos, randomizados, placebo control en TVS.

	STENOX	CALISTO	STEFLEX
n	416	3002	663
Ramas de tto	A: Enoxaparina 40 mg /d B: Exonaparina 1.5 mg /kg C: Tenoxicam D: Pb	A: Fondaparinux 2.5 mg /d B: Pb	Parmaparine A: 8500 U/d Pb B: 8500 U/d 6400 U/d C: 4250 U/d
Duración tto	14 d	45 d	A: 10 d 20 d B: 10 d 20 d C: 30 d
Eficacia	TVP A: 0.9 % (p.37 vs Pb) B: 1.0 % (p.37 vs Pb) C: 2.1 % (p.69 vs Pb) D: 3.6 %	TVP / TEP / extensión TVS A: 0.9 % B: 5.9 % p < .0001	A: 15.6 % (TVP / TEP / nueva TVS) B: 1.8 % p < .0001 (TVP / TEP / extensión TVS) C: 7.8 % (ídem anterior)

El estudio STENOX fue randomizado, prospectivo, placebo control. Se evaluó una población de 416 pacientes, con TVS aguda de al menos 5 cm de longitud, confirmada por US, en pacientes internados o ambulatorios. Se compararon 4 esquemas: A) enoxaparina 40 mg SC /día, B) enoxaparina 1.5 mg / kg SC /día, C) tenoxicam, D) placebo. El seguimiento fue clínico y US. Duración del tratamiento 14 días, El objetivo (eficacia) fue incidencia de TVP. No se halló diferencia entre las tres ramas activas vs Pb.

El estudio CALISTO fue multicéntrico, randomizado, prospectivo, placebo control y doble ciego. Se evaluó una población de 3002 pacientes, con TVS aguda de al menos 5 cm de longitud confirmada por US, en pacientes internados o ambulatorios. Se compararon 2 esquemas: fondaparinux (F) 2.5 mg SC / día por 45 días vs placebo. El seguimiento fue clínico, no requiriendo US de rutina, por 77 días. El objetivo (eficacia, compuesto) fue valorar: muerte por cualquier causa, extensión de TVS a USF, TVP / TEP sintomático o recurrencia a día 47; mientras que el de seguridad fue el sangrado mayor. Se excluyeron pacientes con cáncer y TVS a ≥ 3 cm de la USF. A día 45, la eficacia (compuesto) fue significativa para fondaparinux (0.9 % vs 5.9 %, p<.001), con un número neto a tratar (NNT) de 20. Esta diferencia se mantuvo al día 77 (fondaparinux 1.2 % vs Pb 6.3 %, p <.001). Si uno considera riesgo de TVP

/ TEP también lo fue (0.2 % vs 1.3 %, p <.001), y un NNT de 88. En cambio al día 77 no hubo diferencias entre ambos grupos, así como tampoco si la extensión fue ≤ 3 cm o > 3 cm de la USF. Y si uno considera sólo la posibilidad de TEP sintomático ídem (0 % vs 0.3 %, p .03) y un NNT 300. No hubo diferencias respecto a seguridad (sangrado mayor), 0.1 % para las 2 ramas evaluadas.

Si nos ajustamos a las guías internacionales, la escuela británica (BCSH: British Comitee for Standards in Haematology) aconseja el tratamiento anticoagulante clásico (heparina seguido de anticoagulantes orales), para aquellas TVS a menos de 3 cm de la USF (recomendación 2B). El American College of Chest Physicians (ACCP), con un grado de recomendación similar (2B), para TVS a más de 3 cm de la USF y aquéllos de más de 5 cm de longitud, sugiere fondaparinux 2,5 mg SC / día, en preferencia a HBPM, por el lapso de 45 días.

Como se puede ver en estos trabajos, todos consideran población de pacientes jerarquizados como de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas. A la vez utilizan heparinas de bajo peso molecular o pentasacárido, en dosis bajas (profilaxis) o intermedias, y sólo uno de ellos tiene una rama de terapéutica (STENOX), por lapsos variables de tiempo.

No hay estudios prospectivos que comparen heparinas y anticoagulantes orales, si bien en la práctica cotidiana es factible que adoptemos la conducta se-

guida para el TEV, muchas veces por razones económicas, deseo del paciente a no inyectarse por periodos largos, o evolución tórpida del evento, así como también por los factores de riesgo y/o antecedentes tromboticos del paciente, por citar algunas razones. Como mencionamos al inicio, estas variedades de TVS, que en la mayoría de las veces ocurren en un sistema venoso enfermo (terreno varicoso), y suelen manifestarse con importante componente inflamatorio, datos de observación y seguimiento clínico, nos enseñan que el empleo de heparina, sobre todo la forma de bajo peso molecular, en comparación con los anticoagulantes orales clásicos, aportan una mejoría rápida de la signo sintomatología, la cual puede atribuirse a su efecto antiinflamatorio, ya que el componente trombotico oclusivo tarda días - semanas en resolverse.

Reportes aislados, de escaso número de pacientes, comparan tratamiento anticoagulante con cirugía, en el contexto de una TVS aguda, sin evidenciar diferencias sustanciales entre ambos, e incluso con riesgo tromboembólico mayor para la rama quirúrgica.

Los AINES tienen, al parecer, un beneficio como terapia adyuvante a la heparina, siendo en oportunidades, el único tratamiento ofrecido a las TVS que no son de riesgo tromboembólico. Algo similar ocurre con las medidas tópicos locales, a base de AINES o heparina, en lo referente a adyuvancia.

Respecto de las medias de compresión graduada (MCG) o las vendas elásticas, ya sea disminuyendo la estasia venosa y/o aumentando el potencial fibrinolítico, suelen ser recomendadas en esta variedad de trombosis superficiales.

Los nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán, apixabán, rivaroxabán, edoxabán), han demostrado no ser inferiores al esquema clásico (heparina seguida de aVK), incluso en la fase aguda del TEV, sin embargo no hay evidencias aún de su impacto en el manejo de las TVS. El estudio SURPRAISE es multicéntrico, randomizado, prospectivo, abierto, ciego para adjudicación de eventos, se lleva a cabo en una población de 506 pacientes, con TVS de alto riesgo (TVS de más de 5 cm de longitud, o a más de 3 cm de USF, o trombosis supragenua confirmada por US, con 1 ó más de los siguientes factores de riesgo: mayores de 65 años, sexo masculino, antecedentes de TEV, cáncer activo o enfermedad autoinmune, ausencia de várices. Se comparan 2 esquemas

de profilaxis: fondaparinux 2.5 mg SC / día (dosis CALISTO) vs rivaroxabán 10 mg / día, vía oral x 45 días. El seguimiento es clínico, no requiriendo US de rutina, por 90 días, El objetivo (eficacia) es demostrar no inferioridad del rivaroxabán respecto de progresión del trombo, recurrencia de TVS, TVP, TEP y muerte; mientras que el de seguridad fue el sangrado mayor. El mismo se encuentra en curso.

Comentario final

Las TVS son un grupo heterogéneo de afecciones del sistema venoso que, al parecer, no son tan “benignas” ni tan “superficiales” como nos las presentaron antaño.

Algunos datos de los ensayos, también con ciertos cuestionamientos, nos permiten definir pacientes que merecen ser tratados con anticoagulación plena (los que tienen concomitancia con TVP, en su mayoría internados), mientras que en aquellas TVS de alto riesgo (extensas o cercanas a puntos de unión con SVP), no está bien definida su terapia (dosis profilácticas, intermedias o terapéuticas), sin embargo parece ser que la heparina y derivados, sin una relación clara con la dosis, cumple con la mayoría de los objetivos terapéuticos. Dejo algunos interrogantes para su meditación: ¿cuántos pacientes con TVS anticoagulamos realmente en nuestra práctica diaria?

¿De qué manera y con qué droga, esquema, periodo lo hacemos? ¿Cuál es el rol de los nuevos anticoagulantes orales en el manejo de la TVS?

Abreviaturas

AINES: anti-inflamatorios no esteroideos

aVK: anti-vitamina K

Dx: diagnóstico

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HR: hazard risk

IAM: infarto agudo de miocardio

MCG: medias de compresión graduada

MMII: miembros inferiores

Pb: placebo

PMP: prevalencia media ponderada

SC: subcutánea

SK: *stroke*

SVP: sistema venoso profundo

SVS: sistema venoso superficial

TEP: tromboembolismo pulmonar

TEV: tromboembolismo venoso

TVP: trombosis venosa profunda

TVS: trombosis venosa superficial
US: ultrasonido (ecodoppler venoso)
USF: unión safeno femoral
USP: unión safeno poplítea
VSMn: vena safena menor (externa)
VSMY: vena safena mayor (interna)

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés

Bibliografía

1. Cannegieter SC, Horvath-Puho E, Schmidt M y cols. Risk of venous and arterial thrombotic events in patients diagnosed with superficial vein thrombosis: a nationwide cohort study. *Blood*. 2016;125(2):229-235.
2. Catania S, Zurrida S, Veronesi P y cols. Mondor's disease and breast cancer. *Cancer*. 1992;69:2267-70.
3. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P y cols. CALISTO Study Group. Fondaparinux for the treatment of superficial vein thrombosis in the legs. *NEJM*. 2010;363(13):1222-32.
4. Decousus H, Quere I, Presles E y cols. Superficial Venous Thrombosis and Venous Thromboembolism. A large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med*. 2010;152:218-224.
5. Frappe P, Buchmuller Cordier A, Bertoletti L y cols. STEPH Study Group. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of lower limbs: the STEPH community-based study. *J Thromb Haemost*. 2014;12:831-8.
6. Galanaud JP, Genty C, Sevestre MA y cols. OPTIMEV SFMV Investigators. Predictive factors for concurrent deep vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Thromb Haemost*. 2011;105:31-9.
7. Heit RH. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:370-2.
8. Kundu S, Grassi CJ, Khilnami NM y cols. Multi-disciplinary Quality Improvement Guidelines for the Treatment of Lower Extremity Superficial Venous Insufficiency with Ambulatory Phlebectomy from the Society of Interventional Radiology, Cardiovascular Interventional Radiological Society of Europe, American College of Phlebology and Canadian Interventional Radiology Association. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21:1-13.
9. Mousa SA. Heparin, Low Molecular Weight Heparin, and Derivatives in Thrombosis, Angiogenesis, and Inflammation: Emerging Links. *Semin Thromb & Haemost*. 2007;33(5):525-33.
10. Naess JA, Christiansen SC, Romundstad P, y cols. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007;5:692-9.
11. Nasr H, Scriven LM. Superficial Thrombophlebitis. *BMJ*. 2015;350:1-4.
12. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBO Study Group. *Thromb Haemost*. 2000;83:657-60.
13. Prandoni P, Tormene D, Pesavento R, Vesalio Investigators Group. High vs low doses of low molecular weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: double blind, randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1152-7.
14. Raffetto JD, Eberhardt RT. Benefit of anticoagulation for the treatment of lower extremity superficial venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous and Lym Dis*. 2015;3:236-41.
15. Scott G, Mahdi AJ, Alikhan Re. Superficial vein thrombosis: a current approach to management. *BJH*. 2015;168:639-45.
16. Superficial Thrombophlebitis Treated by Enoxaparine Study Group. *Arch Intern Med*. 2003;163:1657-63.
17. The VESALIO Investigators Group. High vs low doses of low molecular weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double blind, randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2005;3(6):1152-7.
18. van Weert H, Dólar G, Wichers I y cols. Spontaneous superficial venous thrombophlebitis does it increase risk for thromboembolism? A historic follow-up study in primary care. *J Fam Pract*. 2006;55:52-7.
19. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:14-8.