



Revisión

La trombosis venosa superficial ¡no es una enfermedad benigna!

Superficial venous thrombosis is not a benign disease!

Francisco S. Lozano Sánchez¹, José R. González Porras², José A. Torres Hernández¹, José A. Carnicero Martínez¹

Servicios de ¹Angiología y Cirugía Vasculard, y ²Hematología. Unidad de Trombosis y Hemostasia. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Universidad de Salamanca (USAL). Salamanca.

Palabras clave:

Trombosis venosa superficial.
Tromboflebitis superficial.
Trombosis de la vena safena.
Tromboflebitis.
Heparinas de bajo peso molecular.
Antitrombóticos.

Resumen

La trombosis venosa superficial es una enfermedad frecuente, no siempre benigna. Nuevos conocimientos, aparecidos en la última década, refuerzan aún más si cabe que esta entidad, tradicionalmente considerada como una patología banal de fácil diagnóstico y sencillo tratamiento, presenta cada día más evidencia de ser todo lo contrario; es decir, una patología potencialmente grave (al poder asociarse a TVP y embolias pulmonares [EP] o ser un marcador de otras situaciones patológicas) que precisa de forma casi sistemática de exploraciones complementarias de diagnóstico (eco Doppler, estudios de trombofilia, etc.) para instaurar un tratamiento específico, en cuyo contexto puede estar indicado un determinado fármaco anticoagulante.

Keywords:

Superficial venous thrombosis.
Superficial thrombophlebitis.
Saphenous vein thrombosis.
Thrombophlebitis.
Low molecular weight heparins.
Antithrombotic.

Abstract

Superficial venous thrombosis is a common disease, not always benign. New knowledge, appeared in the last decade, reinforces even more if this entity is classically considered as a banal pathology of easy diagnosis and simple treatment, every day presents more evidence of being everything else, that is to say a potentially serious pathology (to power be associated with DVT and pulmonary embolisms-EP or be a marker of other pathological situations), which requires almost systematically complementary diagnostic examinations (echo-Doppler, thrombophilia studies, etc.), to establish a specific treatment, in whose context a certain anticoagulant drug may be indicated.

Recibido: 06/01/2020 • Aceptado: 29/01/2020

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Lozano Sánchez FS, González Porras JR, Torres Hernández JA, Carnicero Martínez JA. La trombosis venosa superficial ¡no es una enfermedad benigna! *Angiología* 2020;72(3):135-144.
DOI: 10.20960/angiologia.00112

Correspondencia:

Francisco S. Lozano Sánchez. Servicio de Angiología y Cirugía Vasculard. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Paseo de San Vicente, 182.
37007 Salamanca
e-mail: lozano@usal.es

INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa superficial (TVS) es una trombosis localizada en una vena del sistema venoso superficial que se acompaña de una reacción inflamatoria perivenosa, mucho más intensa que en la trombosis venosa profunda (TVP).

Aproximadamente hace una década publicamos en esta misma revista un artículo con el título "La trombosis venosa superficial: ¿es una enfermedad benigna? *Angiología* 2011;63:25-30". Esta revisión fue durante muchos años el artículo más leído de la revista, a tenor de los miles de descargas que hubo en la página web, lo que se tradujo un interés por este tema.

El objetivo de la presente revisión es reactualizar los conocimientos sobre el diagnóstico y tratamiento de la TVS. Esta entidad, que tradicionalmente se consideraba como una patología banal de fácil diagnóstico y sencillo tratamiento, cada día presenta más evidencia de ser todo lo contrario; es decir, una patología potencialmente grave (al poder asociarse a TVP y embolias pulmonares-EP) que precisa de forma casi sistemática de exploraciones complementarias de diagnóstico (eco Doppler, estudios de trombofilia, etc.) para instaurar un tratamiento específico, en cuyo contexto puede estar indicado un determinado anticoagulante.

Como en la anterior revisión, la presente se ocupará únicamente de las TVS que afectan a las extremidades inferiores, excluyendo otras localizaciones (cuello, extremidades superiores, etc.). Tampoco nos ocuparemos de las trombosis venosas por infusión, químicas, traumáticas o iatrogénicas (inyección de contrastes, escleroterapia, etc.).

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La TVS es una afección frecuente. Su incidencia se estima entre el 0,3-0,6 casos por 1000 personas/año en personas jóvenes y entre el 0,7-1,5 por 1000 en personas mayores/año (1,2). La prevalencia de la TVS es superior a la TVP en las consultas de Atención Primaria, tanto para hombres como para mujeres y en todas las épocas de la vida; mientras la prevalencia media fue del 3,2% y del 4,4% para las TVP, dichos porcentajes

aumentaron al 4,9% y 10,8% para las TVS en hombres y mujeres, respectivamente (3).

Las TVS son más frecuentes en venas varicosas (70%), pero también afectan a las venas aparentemente normales. En el 60-80% de las veces, las TVS se localizan a nivel de la safena interna; el 10-20%, en la safena externa, y el 10-20%, en otra vena superficial de la pierna. La bilateralidad de una TVS ocurre en el 5-10% de los casos (4).

Los factores de riesgo de TVS son similares a los de TVP. La aparición de una TVS es un factor de riesgo independiente para desarrollar una TVP (5,6). Por otro lado, la aparición de una TVP es un factor de riesgo para la TVS (7). La explicación es sencilla: la mayoría de factores de riesgo, incluyendo la trombofilia, son los mismos para ambas entidades (8).

¿POR QUÉ LA TVP NO ES UNA PATOLOGÍA BANAL?

1. La TVS no siempre es una patología benigna. Primero, porque existe una importante frecuencia de TVP concomitante con la TVS, cifrada en el 6-53% (9-11) (probablemente alrededor del 20%) (12). Habitualmente, la TVP asienta en la extremidad ipsilateral a la TVS (73%), pero también puede afectar a la contralateral (9%) o de forma bilateral (18%) (13).
2. La segunda condición que hace de la TVS una entidad no benigna es la significativa frecuencia de EP concomitante. La práctica sistemática de TAC torácico en las TVS llegó a detectar un 33% de EP (14). Son EP sintomáticas entre un 0,5 y 11% (7,8), probablemente entre el 2-4% (12).
3. La trombosis proximal aislada de la vena safena interna (a menos de 5 cm del cayado), aunque es poco habitual (menos del 20% de las TVS de la safena interna), con frecuencia puede progresar a TVP y ocasionar EP (15).
4. Según el estudio ICARO (16), el riesgo a largo plazo de TVP/EP después de interrumpir el tratamiento anticoagulante de la TVS aislada es clínicamente relevante, especialmente en hombres y en presencia de cáncer activo. El riesgo es insignificante en pacientes sin cáncer. Conjuntamente, en el estudio OPTIMED (17)

los resultados informan de que los pacientes con cáncer y TVS tienen un pobre pronóstico, similar a los pacientes con TVP relacionados con el cáncer. La alta tasa de recurrencia de TVP-EP sugiere que estos pacientes pueden necesitar una mayor duración del tratamiento anticoagulante. El estudio epidemiológico POST (18), uno de los más extensos sobre la TVS (incluyó 844 casos consecutivos sintomáticos), confirma la no benignidad de muchas TVS. Así, 210 pacientes (24,9%) presentaron una TVP o EP sintomática concomitante. Entre 600 pacientes sin TVP o EP a la inclusión del estudio, 58 (10,2%) desarrollaron alguna complicación a los tres meses del seguimiento. Entre las más significativas se encontraron: 3 EP (0,5%), 15 TVP (2,8%), 18 extensiones de la TVS (3,3%) y 10 recurrencias de la TVS (1,9%), teniendo en cuenta que 540 pacientes (90,5%) habían recibido anticoagulación como tratamiento de la TVS. Dos mecanismos explican la asociación TVS + TVP/EP: 1) la propagación del trombo del sistema venoso superficial al profundo, a través de los cayados safenos o una perforante, y 2) la existencia de un estado de hipercoagulabilidad que afecta a ambos sistemas venosos por igual. Dicha asociación es más frecuente en

caso de TVS sobre vena sana (19). También es muy elevada en las TVS que afectan a la safena externa (65,6%) (20).

5. La importancia de diferenciar una TVS sobre vena sana o patológica (varicosa). Las TVS sobre vena sana son mucho menos frecuentes que sobre vena varicosa (12% frente al 88%), pero son mucho más graves (21). La gravedad de la TVS sobre venas sanas se relaciona con una mayor asociación con TVP y EP. Diversos estudios (22-24) han demostrado una significativa mayor prevalencia de factores de riesgo genéticos (mutación del factor V Leiden, mutación G2021A del gen de la protrombina, MTHFR o asociaciones) en pacientes con TVS y TVP concomitante, máxime cuando la TVS asentaba sobre venas previamente sanas. En situaciones de deficiencias de la coagulación más infrecuentes, pero más graves (déficit de las proteínas S y C o de antitrombina), sucede algo similar. Lo mismo podríamos decir ante la presencia de neoplasias ocultas (22,25).

A la luz de estos resultados, es importante resaltar que la distinción entre una TVS sobre vena varicosa (VV) y vena no varicosa (VNV) es muy relevante desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico (Tabla I).

Tabla I. Trombosis venosa superficial. Tipo de vena afectada (varicosa o sana) y localización de la trombosis (proximal o distal)

| Característica | Varicosa/distal | Varicosa/proximal | Normal/proximal |
|------------------------------|-----------------|-------------------|------------------|
| Frecuencia | +++ | ++ | + |
| Coexistencia con TVP/EP | + | ++ | +++ |
| Trombofilia oculta | + | + | ++ |
| Neoplasia oculta | + | + | ++ |
| Eco Doppler | No necesario | Obligatorio | Obligatorio |
| Estudio trombofílico | No necesario | No necesario | Obligatorio |
| Búsqueda de neoplasia oculta | No necesario | No necesario | Muy recomendable |
| Tratamiento | Conservador | Anticoagulantes | Anticoagulantes |
| Pronóstico | Benigno | Posible TVP/EP | Posible TVP/EP |

*TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolia pulmonar.
Modificado de Lozano y cols. (26).*

DIAGNÓSTICO

La clínica suele ser de aparición repentina. Localmente el paciente refiere dolor más o menos intenso; a la exploración se aprecia dolor, enrojecimiento, calor y discreto edema sobre una vena superficial. Posteriormente, la vena se convierte en un cordón sólido y los síntomas inflamatorios desaparecen bien por el tratamiento o de forma espontánea. En ocasiones se asocian manifestaciones generales inespecíficas, tales como febrícula y malestar general.

La TVS sobre vena varicosa (varicoflebitis) también se manifiesta de forma súbita, como un nódulo varicoso doloroso, indurado, caliente y enrojecido. La variz afectada pierde su reductibilidad y se convierte en un "bultoma" lleno de sangre coagulada.

El diagnóstico clínico de TVS, sin más, es relativamente sencillo mediante la referida clínica y exploración física. No obstante, un paciente con inflamación superficial a lo largo del trayecto de la vena safena, sobre todo si esta no es varicosa, puede confundirse con otros procesos (linfangitis, celulitis) (26,27).

Hasta hace pocos años, aquí finalizaba el proceso diagnóstico. Sin embargo, los actuales cocimientos obligan a profundizar en él, pues, como se ha referido, la TVS ya no se considera de forma sistemática un proceso banal.

Entre las exploraciones complementarias, el eco Doppler (ED) es el método diagnóstico de elección (26-28). El ED está indicado en TVS: a) muy extensas, b) sobre VNV, y c) proximales a los cayados safenos (tanto en VV como VNV). El ED debe ser: a) urgente, b) completo (tanto del sistema venoso superficial como del profundo) y c) bilateral (ambas extremidades inferiores). Dicha exploración nos informará: 1) de la presencia o ausencia de TVS; 2) de la extensión del trombo (confinado al sistema venoso superficial, distal o proximal a los cayados, o con progresión al sistema venoso profundo); 3) de la concomitancia de una TVP ipsilateral o contralateral, y 4) de si permite realizar un seguimiento de la extensión del trombo. Solo un ED fiable permite un correcto enfoque terapéutico.

Para evitar recidivas (e incluso para predecir futuras TVP), el enfoque diagnóstico debe buscar los factores de riesgo que desencadenaron la TVS. En la etiopatogenia de la TVS también es válida la triada

de Virchow: estasis sanguínea, alteración de la coagulación y el trauma local (lesión de la pared venosa). Es decir, los factores de riesgo son similares a los propios de la TVP (trombofilias, neoplasias, etc.).

En este orden de ideas también sabemos que las trombofilias se asocian al 20-35% de los pacientes con TVS (la mutación del factor V Leiden es la más frecuente). La presencia de una trombofilia es más frecuente en el grupo TVS con VNV (21). Por ello, la recomendación es hacer estudios de trombofilia sistemáticos en el subgrupo TVS-VNV y selectivos (historia personal o familiar) en el subgrupo TVS-VV.

La asociación con neoplasias (la clásica tromboflebitis migratoria) está menos investigada y su búsqueda, al igual que otras enfermedades sistémicas (por ejemplo, enfermedades autoinmunes), debe hacerse según la historia y el estado del paciente. La búsqueda de neoplasia oculta es más recomendable y rentable en las TVS sobre VNV.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la TVS no está bien establecido. Un documento de expertos (29) menciona una ingente cantidad de posibilidades terapéuticas que inducen confusión (Tabla II). En cualquier caso, los objetivos del tratamiento deben ser: a) prevenir la extensión del trombo; b) prevenir las complicaciones embólicas; c) tratar los síntomas, y d) disminuir el riesgo de recurrencia.

Durante mucho tiempo el tratamiento de la TVS consistía en la administración por vía oral de un antiinflamatorio no esteroideos (AINE) y una media elástica para la pierna afectada; en caso de intenso dolor, podía realizarse una trombectomía venosa local. Pasado el episodio agudo, solía indicarse cirugía de las varices, y generalmente se practicaba un *stripping* de la safena afecta. Más recientemente, se propuso, en caso de TVS de la safena interna proximal al cayado, la ligadura de dicho cayado indicada como cirugía urgente: el objetivo era evitar la progresión del trombo al sistema venoso profundo.

En los casos de TVS y TVP asociada (ipsilateral o contralateral), no cabe duda de que se debe tratar la TVP y sus posibles consecuencias, independientemente de las características de la TVS. La hepari-

Tabla II. Trombosis venosa superficial. Opciones terapéuticas disponibles

| |
|---|
| <p>Médico</p> <ul style="list-style-type: none"> – Deambulaci3n / reposo excepcionalmente – Terapia de compresi3n (vendaje / media elástica) – Antibióticos (excepcionalmente) |
| <p>Farmacol3gico</p> <ul style="list-style-type: none"> – Antiinflamatorios no esteroideos: t3picos y sistémicos – Heparinas/heparinoides locales: cremas, spray (forma liposomal) – Heparinas no fraccionadas (HNF) – Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) – Pentasacárido (fondaparinux) – Inhibidores directos del factor X (rivaroxabán) |
| <p>Cirugía</p> <ul style="list-style-type: none"> – Flebectomías – Ligadura profiláctica de cayado safeno-femoral – Trombectomías – <i>Stripping</i> venas safenas – Otras técnicas sobre las varices |
| <p><i>Modificado de Lozano y cols. (26).</i></p> |

na de bajo peso molecular (HBPM) es el fármaco de elecci3n, puesto que los AINE o la ligadura del cayado son inefectivos.

La aparici3n de las HBPM cambi3 el paradigma terapéutico de la TVS. Los distintos ensayos clínicos (30-44), resumidos en sucesivas revisiones sistemáticas y/o metaanálisis (45-53) (Tabla III), modifican periódicamente las recomendaciones (y grados de evidencia) de las guías de práctica clínica.

En el tratamiento de las TVS con antitromb3ticos existen las siguientes preguntas:

1. ¿Ligadura del cayado o antitromb3ticos? Los dos estudios disponibles no muestran diferencias entre ambos tratamientos (31,33).
2. ¿AINE o HBPM? En tres ensayos el resultado es más favorable al tratamiento con HBPM (30,35,41).
3. ¿Terapia combinada? Un ensayo muestra mayor efectividad de una HBPM + AINE respecto a la HBPM aislada (38).
4. ¿Otros antitromb3ticos? Fondaparinux es más efectivo respecto de placebo (39). Rivaroxabán frente a fondaparinux muestra similares resultados de eficacia y seguridad (43).
5. ¿Dosis? Se dispone de un ensayo (32) que compara dos dosis diferentes de heparina no frac-

cionada, y cinco (30,35,36,40,42) que comparan diferentes dosis de HBPM. En estos últimos, la HBPM fue similar tanto a dosis profilácticas (intermedias) como terapéuticas. Las dosis empleadas de otros antitromb3ticos son: fondaparinux (2,5 mg/día) (39) y rivaroxabán (10 mg/día) (43).

6. ¿Duraci3n? Con las HBPM existe una gran disparidad: desde 6 (30), 8-12 (35) o 16 días (44), hasta 3 meses (31), si bien la mayoría mantiene el tratamiento 28-30 días (32,33, 36). Con fondaparinux el tratamiento se mantuvo 45 días (39), al igual que con rivaroxabán (44). Para mayor confusi3n, el ensayo Steflux (44) investiga grupos con una HBPM a diferente dosis y distinta duraci3n de tratamiento.

Con todos estos datos, la última revisi3n Cochrane (año 2018) (50), de las cuatro existentes al respecto, concluye:

1. Que las dosis profilácticas de fondaparinux (2,5 mg/día), durante 45 días, parecen ser la opci3n terapéutica más óptima en prevenir eventos tromboemb3licos (TVP y EP) y reducir la extensi3n de la TVS y las recurrencias, sin aumentar el riesgo de sangrado respecto del placebo. En el mismo sentido se informa en la revisi3n de Scovell y cols. (52) y el metaanálisis de Dufflet y cols. (53).

Tabla III. Tratamiento antitrombótico de la trombosis venosa superficial.
Ensayos clínicos y revisiones sistemáticas / metaanálisis

| Ensayos clínicos | | | | |
|--------------------------------------|----------|------|----------------------------------|---|
| Autores (referencia) | Ensayo | Año | Revista | Tratamientos recibidos |
| Titon y cols. (30) | | 1994 | Ann Cardiol Angeiol (París) | Nadroparina (diferentes dosis) frente a placebo |
| Belcaro y cols. (31) | | 1999 | Angiology | HBPM + MC frente a MC |
| Marchiori y cols. (32) | | 2002 | Haematologica | HNF (diferentes dosis) |
| Lozano y Almazán (33) | | 2003 | Vasc Endovasc Surg | Enoxaparina frente a desconexión safeno-femoral |
| Katzenschlager y cols. (34) | | 2003 | J Kardiol | Enoxaparina frente a gel de heparina (espray) |
| Stenox group (35) | STENOX | 2003 | Arch Intern Med | Enoxaparina (diferentes dosis) frente a placebo |
| Prandoni y cols. (36) | VESALIO | 2005 | J Thromb Haemost | Nadroparina (diferentes dosis) |
| Gorski y cols. (37) | | 2005 | Angiology | Enoxaparina frente a gel de heparina (spray) |
| Uncu H (38) | | 2009 | Phlebology | Nadroparina frente a nadroparina + AINE |
| Decousus y cols. (39) | CALISTO | 2010 | N Engl J Med | Fondaparinux frente a placebo |
| Cosmi y cols. (40) | STEFLEX | 2012 | J Thromb Haemost | Parnaparina (diferentes dosis) |
| Rathbun y cols. (41) | | 2012 | J Thromb Haemost | Dalteparina frente a AINE |
| Spiroska y cols. (42) | | 2015 | Angiology | Dalteparina (diferentes dosis) |
| Beyer-Westendorf y cols. (43) | SURPRISE | 2017 | Lancet-Hematol | Rivaroxabán frente a Fondaparinux |
| Giannoukas y cols. (44) | SeVEN | 2018 | Phlebology | Tinzaparina (diferente duración) |
| Revisiones sistemáticas/metaanálisis | | | | |
| Autor/s (referencia) | | Año | Revista | Ensayos incluidos (n.º de pacientes) |
| Wichers y cols. (45) | | 2005 | Haematologica | 5 (no referido) |
| Di Nisio y cols. (47) | | 2007 | Cochrane Database Syst Rev | 24 (2469) |
| Di Nisio y cols. (48) | | 2012 | Cochrane Database Syst Rev | 26 (5521) |
| Di Nisio y cols. (49) | | 2013 | Cochrane Database Syst Rev | 30 (6507) |
| Di Nisio y cols. (50-51) | | 2018 | Cochrane Database Syst Rev/JAMA | 33 (7296) |
| Scovell y cols. (52) | | 2018 | JVasc Surg Venous Lymphat Disord | 6 (4312) |
| Dufflett y cols. (53) | | 2019 | Thromb Haemost | 17 (6862) |

HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; MC: media de compresión; AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

2. Que las HBPM y AINE también reducen la extensión y la recurrencia de la TVS; con respecto a las HBPM, son necesarias más investigaciones para conocer las dosis óptimas y la duración del tratamiento y, conjuntamente, si una terapia combinada puede ser más efectiva que un tratamiento único.
3. Que se necesita más investigación para evaluar el papel del rivaroxabán y otros inhibidores directos del factor x o de la trombina.
4. Que la evidencia sobre el tratamiento tópico o la cirugía es limitada y no informa a la práctica clínica sobre los efectos de estos tratamientos en términos de TVP/EP.

En opinión de Di Nisio y cols. (51), son futuras áreas de investigación sobre el tratamiento de las TVS (preguntas a contestar): conocer la óptima dosis y duración del tratamiento con HBPM, confirmar la eficacia y la seguridad de los inhibidores directos del factor X y la trombina y analizar la duración del tratamiento en pacientes de alto riesgo. Otro aspecto relevante que debe considerarse son los estudios de coste-efectividad, que no fueron positivos en el caso de fondaparinux con un tratamiento de 45 días (54).

Con esta información (ensayos + revisiones), el American College of Chest Physicians, en la 7.ª y 8.ª ediciones de sus guías (55,56), “sugería” emplear HBPM (o heparina no fraccionada) a dosis intermedias durante 4 semanas en pacientes con TVS

espontáneas. La 9.ª edición (57) incrementa la recomendación a fondaparinux o HBPM a dosis profilácticas durante 6 semanas (45 días).

En nuestro país, disponemos de un documento de consenso realizado entre la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria y el Capítulo Español de Flebología y Linfología de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul ar con similares recomendaciones a las ya referidas (58).

Por lo tanto, el tratamiento clásico de la TVS solo está indicado en casos de trombosis muy localizadas, distales (a los cayados) y una vez excluida la afectación del sistema venoso profundo. La deambulación precoz con una contención elástica (media clase 2: 20-30 mm Hg) continúa siendo imprescindible. El reposo en cama no está indicado nunca, incluso en la TVS localizada y distal, pues puede permitir la progresión y extensión del proceso. La TVS no está producida por bacterias y por lo tanto no están indicados los antibióticos. El empleo de antiinflamatorios orales es útil si el dolor es importante y no es aliviado por el vendaje compresivo; no obstante, es preciso recordar que pueden dar lugar a efectos secundarios. Los antiinflamatorios locales (heparina o heparinoides) también pueden ser de utilidad al mejorar la sintomatología local.

En resumen, el concepto de banalidad de la TVS ha cambiado y, por tanto, también su diagnóstico y tratamiento (Fig. 1).

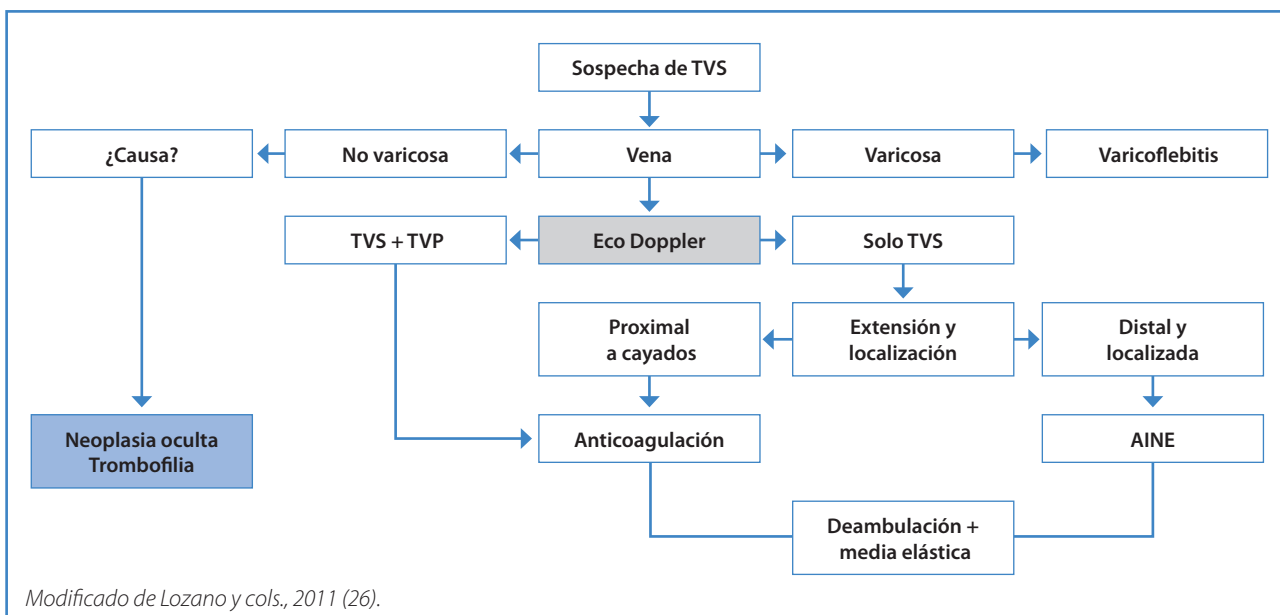


Figura 1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la trombosis venosa superficial. TVS: trombosis venosa superficial; TVP: trombosis venosa profunda; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

CONCLUSIONES

1. La TVS es una enfermedad frecuente y no siempre benigna.
2. Importancia del eco Doppler en la decisión terapéutica.
3. En los pacientes con TVS espontáneas, extensas o proximales a los cayados se aconseja tratamiento antitrombótico: fondaparinux, HBPM o rivaroxabán.
4. El tratamiento local es útil para aliviar la sintomatología local.
5. La cirugía ocupa un lugar secundario en el tratamiento de la TVS en fase aguda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frappe P, Buchmuller-Cordier A, Bertolotti L, Bonithon-Kopp C, Couzan S, Lafond P, et al; STEPH Study Group. Annual Diagnosis Rate of Superficial Vein Thrombosis of the Lower Limbs: The STEPH Community-Based Study. *J Thromb Haemost* 2014;12:831-8.
2. Beyer-Westendorf J. Controversies in Venous Thromboembolism: To Treat or Not to Treat Superficial Vein Thrombosis. *Hematology* 2017;1:223-30.
3. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, Palareti G, Moia M, Baccaglini U, et al. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005;3:1459-66.
4. Decousus H, Leizorovicz A. Superficial thrombophlebitis of the legs: still a lot to learn. *J Thromb Haemost* 2005;3:1149-51.
5. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001;86:452-63.
6. Schönauer V, Kyrle PA, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. Superficial thrombophlebitis and risk for recurrent venous thromboembolism. *J Vasc Surg* 2003;37:834-8.
7. Barrellier MT. Superficial venous thromboses of the legs. *Phlebologie* 1993;46:633-9.
8. De Moerloose P, Wutschert R, Heinzmann M, Perneger T, Reber G, Bounameaux H. Superficial vein thrombosis of lower limbs: influence of factor V Leiden, factor II G20210A and overweight. *Thromb Haemost* 1998;80:239-41.
9. Bounameaux H, Reber-Wasem MA. Superficial thrombophlebitis and deep vein thrombosis. A controversial association. *Arch Intern Med* 1997;157:1822-4.
10. Blumenberg RM, Barton E, Gelfand ML, Skudder P, Brennan J. Occult deep venous thrombosis complicating superficial thrombophlebitis. *J Vasc Surg* 1998;27:338-43.
11. León L, Giannoukas AD, Dodd D, Chan P, Labropoulos N. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:10-7.
12. Decousus H, Epinat M, Guillot K, Quenet S, Boissier C, Tardy B. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:393-7.
13. Binder B, Lackner HK, Salmhofer W, Kroemer S, Custovic J, Hofmann-Wellenhof R. Association between superficial vein thrombosis and deep vein thrombosis of the lower extremities. *Arch Dermatol* 2009;145:753-7.
14. Verlato F, Zucchetta P, Prandoni P, Camporese G, Marzola MC, Salmistraro G, et al. An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg* 1999;30:1113-5.
15. Kim SH, Patel N, Thapar K, Pandurangadu AV, Bahl A. Isolated proximal greater saphenous vein thrombosis and the risk of propagation to deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Vasc Health Risk Manag* 2018;14:129-35.
16. Barco B, Pomeroy F, Di Minno G, Tamborini Permunian E, Malato A, et al. Clinical Course of Patients With Symptomatic Isolated Superficial Vein Thrombosis: The ICARO Follow-Up Study. *J Thromb Haemost* 2017;15:2176-83.
17. Galanaud JP, Blaise S, Sevestre MA, Terrisse H, Pernod G, Gaillard C, et al; OPTIMEV-SFMV investigators. Long-term outcomes of isolated superficial vein thrombosis in patients with active cancer. *Thromb Res* 2018;171:179-86.
18. Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, et al; POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2010;152:218-24.
19. Gorty S, Patton-Adkins J, DaLanno M, Starr J, Dean S, Sattani B. Superficial venous thrombosis of the lower extremities: analysis of risk factors, and recurrence and role of anticoagulation. *Vasc Med* 2004;9:1-6.
20. Ascher E, Hanson JN, Salles-Cunha S, Hingorani A. Lesser saphenous vein thrombophlebitis: its natural history and implications for management. *Vasc Endovasc Surg* 2003;37:421-7.
21. Gillet JL, Perrin M, Cayman R. Superficial venous thrombosis of the lower limbs: prospective analysis in 100 patients. *J Mal Vasc* 2001;26:16-22.
22. Gillet JL, Allaert FA, Perrin M. Superficial thrombophlebitis in non varicose veins of the lower limbs. A prospective analysis in 42 patients. *J Mal Vasc* 2004;29:263-72.
23. Milio G, Siragusa S, Minà C, Amato C, Corrado E, Grimaudo S, et al. Superficial venous thrombosis: prevalence of common genetic risk factors and their role on spreading to deep veins. *Thromb Res* 2008;123:194-9.
24. Milio G, Siragusa S, Malato A, Grimaudo S, Pinto A. Superficial venous thrombosis: role of inherited deficiency

- of natural anticoagulants in extension to deep veins. *Int Angiol* 2009;28:298-302.
25. Mouton WG, Kienle Y, Muggli B, Naef M, Wagner HE. Tumors associated with superficial thrombophlebitis. *Vasa* 2009;38:167-70.
 26. Lozano Sánchez FS, González-Porras JR, Zarco Castillo J, Alberca Silva I. La trombosis venosa superficial: ¿es una enfermedad benigna?. *Angiología* 2011;63:25-30.
 27. Evans NS, Ratchford EV. Superficial vein thrombosis. *Vasc Med* 2018;23:187-9.
 28. Solimeno G, Valitutti P. A haemodynamic concept in the management of superficial non-saphenous vein thrombosis. *Phlebology* 2019 Jul 27;268355519861462.
 29. Cesarone MR, Belcaro G, Agus G, Georgiev M, Errichi BM, Marinucci R, et al. Management of superficial vein thrombosis and thrombophlebitis: status and expert opinion document. *Angiology* 2007;58 Suppl 1:75-145.
 30. Titon JP, Auger D, Grange P, Hecquet JP, Remond A, Ulliac P, et al. Therapeutic management of superficial venous thrombosis with calcium nadroparin. Dosage testing and comparison with a non-steroidal anti-inflammatory agent. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1994;43:160-6.
 31. Belcaro G, Nicolaidis AN, Errichi BM, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, et al. Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomized, controlled, follow-up study. *Angiology* 1999;50:523-9.
 32. Marchiori A, Verlato F, Sabbion P, Camporese G, Rosso F, Mosena L, et al. High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study *Haematologica* 2002;87:523-7.
 33. Lozano FS, Almazán A. Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. *Vasc Endovasc Surg* 2003;37:415-20.
 34. Katzenschlager R, Ugurluoglu A, Minar E, Hirschl M. Liposomal Heparin-Spraygel in Comparison with Subcutaneous Low Molecular Weight Heparin in Patients with Superficial Venous Thrombosis. A Randomized, Controlled, Open Multicentre Study *J Kardiol* 2003;10:375-8.
 35. Superficial Thrombophlebitis Treated By Enoxaparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003;163:1657-63.
 36. 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: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:1152-7.
 37. Gorski G, Szopiński P, Michalak J, Marianowska A, Borkowski M, Geremek M, et al. Liposomal heparin spray: a new formula in adjunctive treatment of superficial venous thrombosis. *Angiology* 2005;56:9-17.
 38. Uncu H. A comparison of low-molecular-weight heparin and combined therapy of low-molecular-weight heparin with an anti-inflammatory agent in the treatment of superficial vein thrombosis. *Phlebology* 2009;24:56-60.
 39. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al; CALISTO Study Group. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010;363:1222-32.
 40. Cosmi B, Filippini M, Tonti D, Avruscio G, Ghirarduzzi A, Bucherini E, et al; STEFLUX Investigators. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum). *J Thromb Haemost* 2012;10:1026-35.
 41. Rathbun SW, Aston CE, Whitsett TL. A randomized trial of dalteparin compared with ibuprofen for the treatment of superficial thrombophlebitis. *J Thromb Haemost* 2012;10:833-9.
 42. Spirkoska A, Jezovnik MK, Poredos P. Time course and the recanalization rate of superficial vein thrombosis treated with low-molecular-weight heparin. *Angiology* 2015;66:381-6.
 43. Beyer-Westendorf J. Controversies in venous thromboembolism: to treat or not to treat superficial vein thrombosis. *Hematology* 2017;2017:223-30.
 44. Giannoukas A, Karathanos C, Nikolakopoulos K, Georgiadis GS, Maltezos C, Ioannou C, et al; SeVEN Collaborators. Tinzaparin in intermediate dose for the treatment of superficial vein thrombosis: Results from an observational multicenter study-SeVEN study. *Phlebology* 2018;33:636-45.
 45. Wichers IM, Di Nisio M, Buller HR, Middeldorp S. Treatment of superficial vein thrombosis to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Haematologica* 2005;90:672-7.
 46. Marchiori A, Mosena L, Prandoni P. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:737-43.
 47. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD004982.
 48. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD004982.
 49. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD004982.
 50. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD004982.
 51. Di Nisio M, Wichers I, Middeldorp S. Treatment of Lower Extremity Superficial Thrombophlebitis. *JAMA* 2018;320:2367-8.
 52. Scovell SD, Ergul EA, Conrad MF. Medical management of acute superficial vein thrombosis of the saphenous vein. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2018;6:109-17.

53. Duffett L, Kearon C, Rodger M, Carrier M. Treatment of Superficial Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost* 2019;119:479-89.
54. Blondon M, Righini M, Bounameaux H, Veenstra DL: Fondaparinux for Isolated Superficial Vein Thrombosis of the Legs: A Cost-Effectiveness Analysis. *Chest* 2012;141:321-9.
55. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):401S-28S.
56. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
57. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S-e96S.
58. Frías M, García O, Vázquez N, Rial R, Carrasco E, Moñux G, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria y Capítulo Español de Flebología y Linfología de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul: trombosis venosa superficial de miembros inferiores en Atención Primaria. *Medicina de Familia (SEMergen)* 2019;45:187-96.