

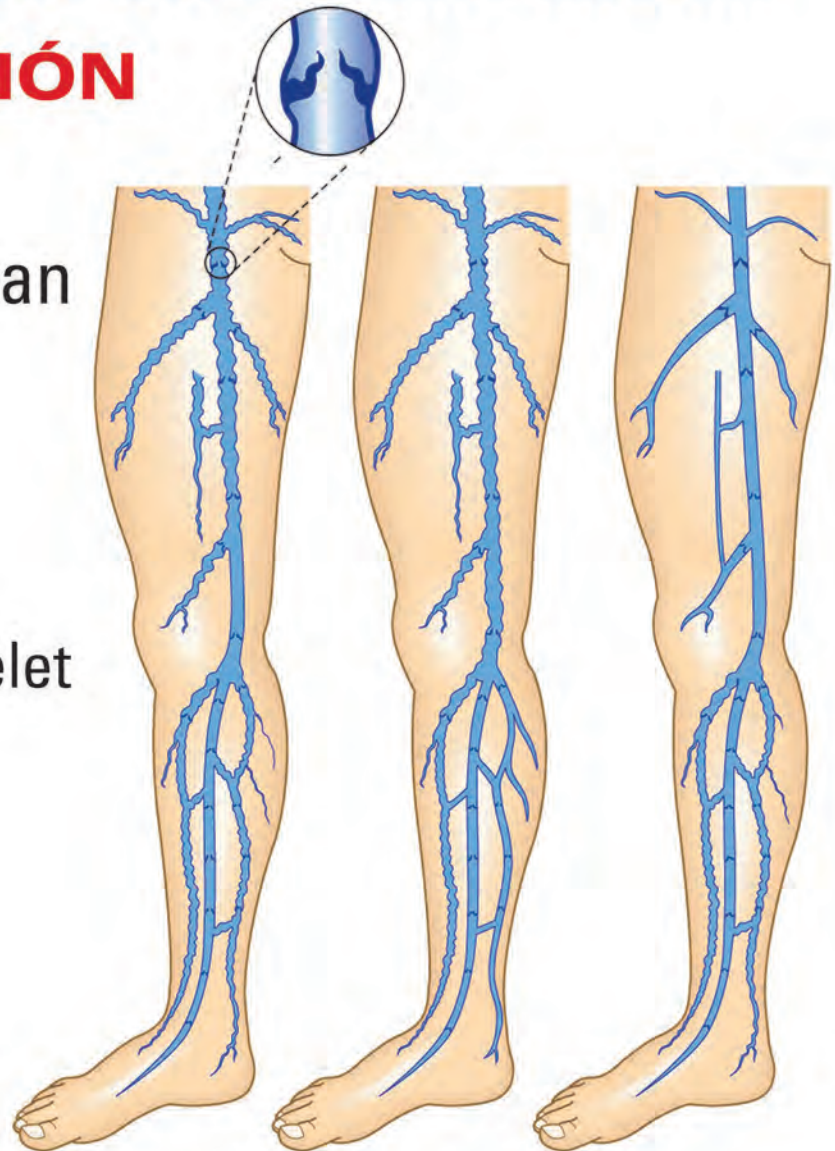
INCLUYE acceso a  
contenidos ONLINE

# ESCLEROTERAPIA

Tratamiento de las venas varicosas  
y telangiectásicas del miembro inferior

**SEXTA EDICIÓN**

Mitchel P. Goldman  
Robert A. Weiss  
Jean-Jérôme Guex  
Hugo Partsch  
Michel R. Perrin  
Albert-Adrien Ramelet  
Stefano Ricci  
Oscar Maleti  
Marzia Lugli



  
AMOLCA

# ESCLEROTERAPIA

Sexta edición

## TRATAMIENTO DE LAS VENAS VARICOSAS Y TELANGIECTÁSICAS DEL MIEMBRO INFERIOR

### EDITORES:

#### **Mitchel P. Goldman, MD**

Profesor voluntario de Dermatología y Medicina  
de la Universidad de California en San Diego;  
Director médico y fundador de Cosmetic Laser Dermatology  
y West Dermatology, CA, EE. UU.

#### **Robert A. Weiss, MD**

Instituto Maryland de láser cutáneo y venoso, LLC,  
Edificio profesional de Aspen Mill, Hunt Valley, MD, EE. UU.

### COLABORADORES:

#### **Jean-Jérôme Guex, MD FACPh**

Profesor de la Universidad de Niza, Niza, Francia

#### **Hugo Partsch**

Profesor emérito de Dermatología, Universidad Médica de Viena, Viena, Austria

#### **Michel R. Perrin, MD**

Cirujano vascular del Departamento de la Unidad de Patología Vascular Jean Kunlin,  
Clinique du Grand Large, Chassieu, Francia

#### **Albert-Adrien Ramelet, MD**

Consultor y conferencista de la Universidad de Berna, Lausana, Suiza

#### **Stefano Ricci, MD**

Flebólogo con Práctica Privada en Corso Trieste, Roma, Italia

#### **Oscar Maletti, MD**

Jefe de Cirugía Vascular y Endovascular, y director del Centro de Cirugía  
Venosa Profunda en el Hospital de Hesperia, Modena, Italia;  
Director de Investigación, Matemáticas para Tecnología, Medicina y Biociencia  
en el Centro Interuniversitario de la Universidad de Ferrara, Italia

#### **Marzia Lugli, MD**

Cirujano vascular y endovascular, en el Centro de Cirugía Venosa Profunda,  
Hospital de Hesperia, Modena, Italia

2019



# Contenido

Contenido en video, vi

Prólogo, vii

Colaboradores adicionales, viii

Introducción, ix

- 1 Anatomía, 1**  
Stefano Ricci
  - 2 Complicaciones y secuelas de la hipertensión venosa, 27**  
Mitchel P. Goldman, con colaboración de Joanna Bolton
  - 3 Fisiopatología de las venas varicosas, 55**  
Mitchel P. Goldman, con colaboración de Lisa Zaleski-Larsen
  - 4 Fisiopatología de las telangiectasias, 81**  
Mitchel P. Goldman, con colaboración de Lisa Zaleski-Larsen
  - 5 Exploración no invasiva del paciente antes de la escleroterapia, 100**  
Mitchel P. Goldman, Jean-Jerôme Guex, con colaboración de Monique Vanaman Wilson
  - 6 Uso de terapia de compresión, 137**  
Hugo Partsch
  - 7 Mecanismo de acción de la escleroterapia, 173**  
Mitchel P. Goldman, Jean-Jerôme Guex, con colaboración de Joanna Bolton
  - 8 Complicaciones y secuelas adversas de la escleroterapia, 200**  
Mitchel P. Goldman, con colaboración de Douglas Wu
  - 9 Métodos clínicos para la escleroterapia de las venas varicosas, 262**  
Mitchel P. Goldman, Jean-Jerôme Guex, con colaboración de Joanna Bolton y Lisa Zaleski-Larsen
  - 10 Papel de la cirugía en el tratamiento de las várices, 313**  
Oscar Maleti, Marzia Lugli, Michel R. Perrin
  - 11 Abordaje intravenoso en el tratamiento de las venas varicosas: radiofrecuencia, láseres y otros, 347**  
Mitchel P. Goldman, Jean-Jerôme Guex, con colaboración de Misha Heller
  - 12 Métodos clínicos para la escleroterapia de telangiectasias, 365**  
Mitchel P. Goldman, Jean-Jerôme Guex, con colaboración de Douglas Wu
  - 13 Tratamiento de las telangiectasias del miembro inferior con láser y luz pulsada de alta intensidad, 388**  
Mitchel P. Goldman, con colaboración de Cindy Chambers
  - 14 Fármacos venoactivos, 426**  
Albert-Adrien Ramelet
- Índice, 435

# Contenido en video

0.1 Escleroterapia moderna

## 5 Exploración no invasiva del paciente antes de la escleroterapia

5.1 Visualización infrarroja mejorada

5.2 Polarización cruzada para la visualización de telangiectasia fina

5.3 Digital PPG

## 8 Complicaciones y efectos adversos de la escleroterapia

8.1 Microescleroterapia de entramado (Matting)

## 9 Métodos clínicos para escleroterapia de las várices

9.1 Espuma-cómo hacerlo

9.2 Escleroterapia de la mano y el tórax

## 10 Rol de la cirugía en el tratamiento de las várices

10.1 Flebectomía ambulatoria

10.2 Drenaje de hematoma intravascular postratamiento

## 11 Abordaje intravascular en el tratamiento de venas varicosas: radiofrecuencia, láser y más

11.1 Ablación endovenosa con RF Original Closure

11.2 Ablación endovenosa con RF Closure Fast

11.3 Teoría del pegamento endovenoso para las várices

## 13 Tratamiento de las telangiectasias del miembro inferior con láser y luz pulsada de alta intensidad

13.1 Tratamiento de las venas en las extremidades con láser Nd\_YAG

13.2 Ablación endovenosa CoolTouch



# Complicaciones y secuelas de la hipertensión venosa

Mitchel P. Goldman, con colaboración de Joanna Bolton

## PATOGÉNESIS

La insuficiencia venosa crónica, que debe distinguirse semánticamente de la enfermedad o trastorno venoso, se define como impedancia relativa del reflujo venoso al corazón, responsable de las consecuencias clínicas. Cuando esto ocurre en las extremidades inferiores, se deteriora la reabsorción normal de fluidos perivasculares por gradientes osmóticos y de presión, lo que causa acumulación de líquido perivascular y linfático. Esto produce edema y compromete la oxigenación de los tejidos circundantes (Figs. 2.1 y 2.2). Esta alteración de la función vascular y del flujo linfático normal de las extremidades inferiores puede resultar en dolor, calambres (especialmente durante la noche), inquietud, cambios pigmentarios, dermatitis y ulceración (Fig. 2.3).<sup>1-3</sup> Durante siglos ha sido observada la asociación entre el flujo venoso anormal con varios signos y síntomas: primero por Hipócrates en el siglo cuatro a. C. y también por Wiseman en Inglaterra, en el año 1676.<sup>4</sup> Se estima que la insuficiencia venosa crónica se desarrollará en casi el 50 % de los pacientes con que presentan várices.<sup>5,6</sup>

Varias alteraciones del flujo venoso normal causan hipertensión venosa. La hipertensión en las extremidades inferiores se debe generalmente a una pérdida o interrupción de la vía normal, en una dirección del sistema valvular. Esto puede ocurrir debido a trombosis venosa profunda (DVT, por sus siglas en inglés), a tromboflebitis o a dilatación de las venas por otras causas.<sup>7,8</sup> Cuando la función valvular de las venas perforantes se vuelve incompetente, puede haber desviación (*shunting*) del flujo sanguíneo desde el sistema venoso profundo hasta el sistema venoso superficial a través de estas venas, con efectos adversos.<sup>9-11</sup> Las venas superficiales responden dilatándose para adaptarse al aumento del flujo sanguíneo, lo que produce insuficiencia valvular superficial que conduce al desarrollo de las várices.<sup>12</sup> Además, con el movimiento muscular de las extremidades inferiores, la presión venosa alta que normalmente ocurre dentro de la pantorrilla se transmite directamente a las venas superficiales y a los tejidos subcutáneos.<sup>13,14</sup> La presión venosa en las vénulas cuticulares puede superar ampliamente el valor normal de 100 mmHg en bipedestación.<sup>15</sup> Esto provoca dilatación venular sobre toda el área, lo que resulta en dilatación capilar, mayor permeabilidad<sup>16-19</sup> y aumento en el lecho capilar subcutáneo.<sup>17,20</sup> Esto se manifiesta como telangiectasia y venectasia (Fig. 2.4). También se demostró que la hipertensión venosa destruye las válvulas venosas presentes en el sistema vascular subcuticular.<sup>21</sup> Esta destrucción promueve la persistencia y los cambios progresivos en el sistema de drenaje venoso de la piel y los tejidos subcutáneos. Cuanto mayor sea el grado de hipertensión venosa, mayor es

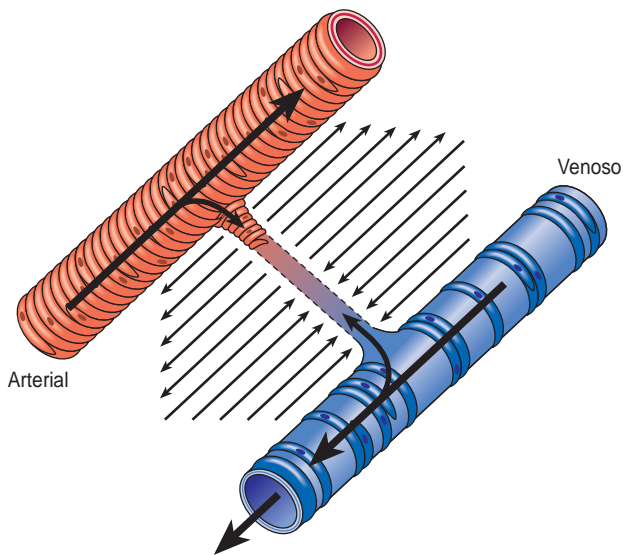
el riesgo de desarrollar úlcera venosa.<sup>22,23</sup> Afortunadamente, tanto la escleroterapia como el tratamiento quirúrgico son capaces de normalizar la hipertensión venosa.

La hipertensión venosa y la consecuente insuficiencia también derivan de la obstrucción venosa, ya sea a nivel de los miembros inferiores o a nivel ilioacava, usualmente relacionada con el reflujo.<sup>24</sup>

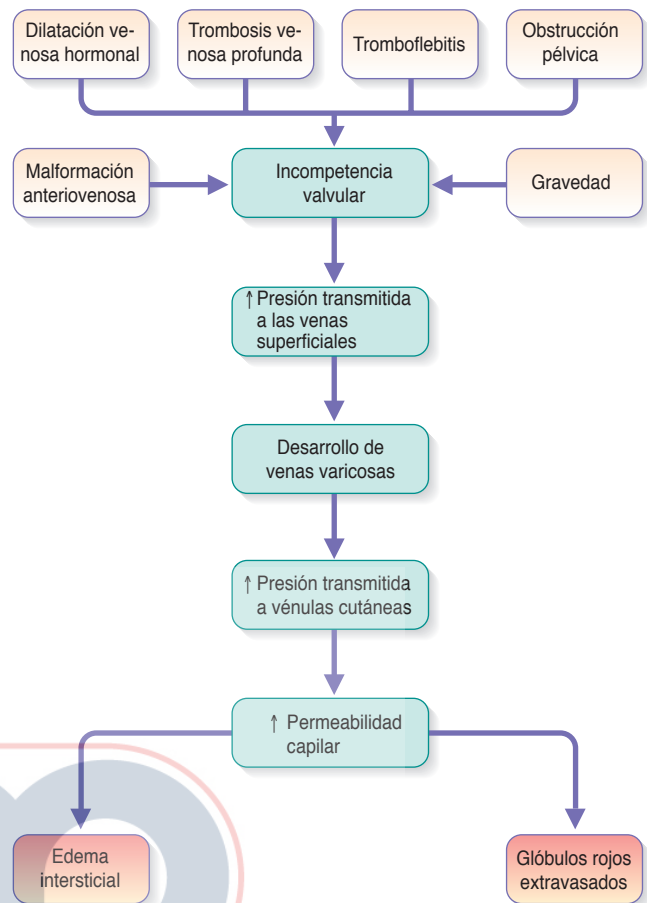
## MECANISMOS MOLECULARES

Los mecanismos moleculares implicados en la adhesión y activación de leucocitos en la enfermedad venosa crónica (CVD, por sus siglas en inglés) están empezando a esclarecerse. Los leucocitos circulantes y las células endoteliales vasculares expresan moléculas de adhesión en la membrana. Por ejemplo, la unión de L-selectina sobre la superficie de leucocitos a la E-selectina en las células endoteliales puede estar implicada en la migración de leucocitos sobre la superficie endotelial (Fig. 2.5A). Entonces, cuando los leucocitos se activan, liberan L-selectina en el plasma y expresan moléculas de la familia de las integrinas, incluyendo CD11b, que se une firmemente a la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1). La unión a la integrina puede favorecer la adhesión firme de los leucocitos, el punto de partida para su desgranulación<sup>8</sup> y la migración a través del endotelio.

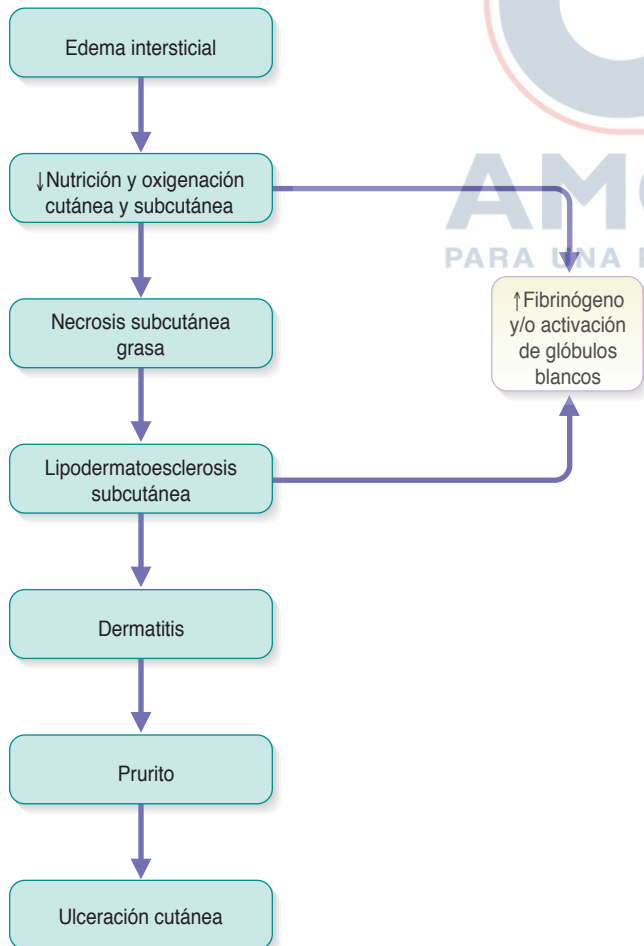
Varios estudios han investigado los marcadores de adhesión y activación endotelial de leucocitos en la CVD. Después de que la hipertensión venosa se indujo por la bipedestación durante 30 minutos, disminuyeron los niveles de L-selectina e integrina CD11b en neutrófilos y monocitos circulantes en pacientes con CVD, reflejando el atrapamiento de estas células en la microcirculación. Al mismo tiempo, los niveles plasmáticos de L-selectina soluble aumentaron, reflejando el desprendimiento de estas moléculas de la superficie de los leucocitos durante la adhesión leucocito-endotelial.<sup>24</sup> De manera similar, los niveles plasmáticos basales de las moléculas de adhesión ICAM-1, molécula 1 de adhesión de leucocitos endoteliales (ELAM-1) y molécula 1 de adhesión celular vascular (VCAM-1) fueron mayores en pacientes con CVD que en los controles, y aumentó significativamente en respuesta a la hipertensión venosa provocada por la bipedestación.<sup>25</sup> Los niveles basales del factor von Willebrand plasmático, un marcador de daño endotelial, también fueron mayores en pacientes con lipodermatoesclerosis que en aquellos sin cambios en la piel.<sup>26</sup> La lactoferrina y la elastasa son enzimas liberadas por los gránulos de neutrófilos. Los niveles plasmáticos de estas moléculas son marcadores de la activación de los neutrófilos y se encontró que ambos eran mayores en pacientes con CVD que en los controles clasificados por edad y sexo.<sup>27</sup>



**Figura 2.1** Diagrama esquemático que muestra la reabsorción normal del líquido pericapilar en respuesta a la presión precapilar, post-capilar e intersticial.



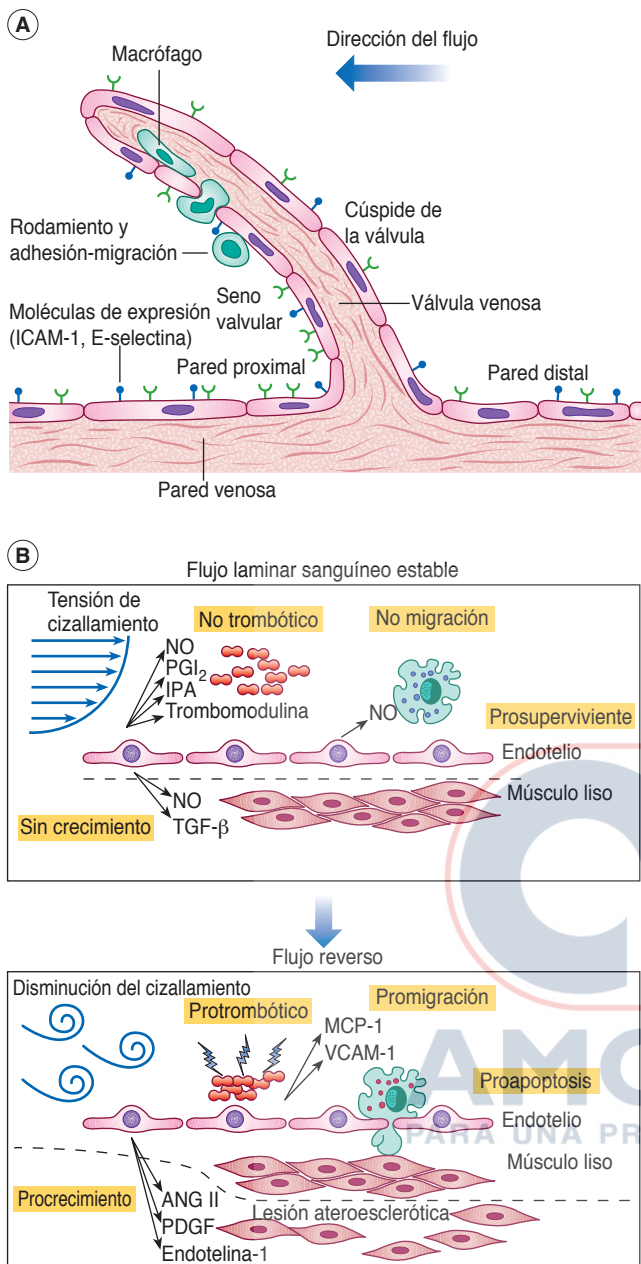
**Figura 2.2** Diagrama de flujo que muestra la etiología de la hipertensión venosa cutánea.



**Figura 2.3** Diagrama de flujo que muestra etiología de manifestaciones cutáneas de hipertensión venosa.



**Figura 2.4** Telangiectasia en el área del tobillo/pie medial en un paciente con insuficiencia venosa crónica, referida como corona flebectásica.



**Figura 2.5** **A**, Interacciones entre el leucocito y el endotelio sobre una válvula venosa. *ICAM-1*, molécula de adhesión intercelular de clase-1. **B**, Resumen de los efectos contrarios del flujo laminar, estable (*panel superior*) y flujo reverso o turbulento (*panel inferior*) en la pared venosa. *ANG II*, angiotensina II; *MCP-1*, proteína quimiotáctica de monocitos-1; *NO*, óxido nítrico; *PDGF*, factor de crecimiento derivado de plaquetas; *PGI<sub>2</sub>*, protaciclina; *TGF-β*, factor transformante de crecimiento beta; *T-PA*, activador de plasminógeno tisular; *VCAM-1*, molécula de adhesión de células vasculares de clase-1. (**A**, Modificado de Takase S, Bergan JJ, Schmid-Schombein GW, *Ann Vasc Surg* 2000;14:427 y de Coleridge Smith PD, Bergan JJ. *Inflammation in venous disease*; En: Schmid-Schombein GW, Granger N. editores. *Molecular basis, or microcirculatory disorders*. Paris: Springer-Verlag; 2003, pp 489-500, con permiso. **B**, Modificado de Traub O, Berk BC. *Arterioscler, Thromb, Vasc Biol*. 1998;18:677, con permiso).

En la mayoría de estos estudios, la bipedestación prolongada indujo hipertensión venosa. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia venosa crónica, el aumento de los niveles plasmáticos de *ICAM-1* y *VCAM-1* se puede inducir por la marcha,<sup>28</sup> presumiblemente debido a que los aumentos de presión hidrodinámicos generados por

la bomba musculovenosa se transmiten a los vasos cutáneos y subcutáneos pequeños a través de venas perforantes incompetentes.

Además de los factores locales que actúan en relación a la hipertensión arterial, los pacientes con CVD tienen una tendencia sistemáticamente elevada de adhesión leucocitaria. La hipertensión venosa en la extremidad superior (donde los vasos y tejidos locales se presumen normales) producida por medio de un manguito de presión causa mayor acumulación de leucocitos en pacientes con úlceras venosas de pierna que en sujetos normales.<sup>29</sup> Existe evidencia de un factor de activación en el plasma de pacientes con CVD.<sup>15</sup> El plasma que se obtiene de los pacientes con CVD induce mayores grados de activación –que se comprueba por la producción de radicales libres de oxígeno y la formación de pseudópodos en granulocitos saludables– que en el plasma tomado de sujetos sanos. Además, hubo tendencia hacia mayor activación en casos más severos de insuficiencia venosa crónica. La naturaleza del factor plasma responsable de la adhesión leucocitaria y activación se desconoce actualmente.

## INFLAMACIÓN Y CAMBIOS DE PIEL

También se ha avanzado en la relación entre el estado inflamatorio crónico que se observa en pacientes con CVD con los cambios específicos de piel típicos de la condición. En la lipodermatoesclerosis, los capilares de la piel se elongan y se vuelven tortuosos, dando la apariencia en cortes histológicos de densidad capilar elevada.<sup>30</sup> En la enfermedad de piel avanzada, especialmente en los estados ulcerativos, los capilares pueden tomar una apariencia glomerular,<sup>31</sup> y es claro que ocurre la proliferación considerable de los capilares del endotelio. Muchos factores contribuyen a la proliferación endotelial; sin embargo, el candidato obvio es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés). Se conoce que el VEGF está involucrado en los procesos inflamatorios y de cicatrización de la piel, y se ha demostrado que aumenta la permeabilidad microvascular de forma tanto aguda como crónica.<sup>32</sup> Los niveles plasmáticos de VEGF aumentan durante la hipertensión venosa inducida por la bipedestación durante 30 minutos tanto en pacientes normales como en los pacientes con CVD. Tanto en bipedestación como en sedestación, los niveles de VEGF son mayores en pacientes que con los controles normales.<sup>33</sup> Además, los niveles plasmáticos de VEGF son mayores en pacientes con CVD con cambios cutáneos que en pacientes con CVD con piel normal.<sup>34</sup>

Otra característica de los cambios de piel relacionados con la CVD es la fibrosis del tejido cutáneo. El factor de crecimiento transformante  $\beta_1$  (*TGF-β<sub>1</sub>*, por sus siglas en inglés) es una conocida citoquina fibrogénica. El análisis detallado de las muestras de biopsia por punción muestra que la piel de la porción inferior de la pantorrilla de los pacientes con CVD presenta elevación significativa de *TGF-β<sub>1</sub>* activo en comparación con la piel normal. Adicionalmente, esto era relativo en la piel tomada de la porción inferior del muslo de los mismos pacientes.<sup>35</sup> La inmunohistoquímica y la marcación inmunológica mostró que el *TGF-β<sub>1</sub>* se localiza en los leucocitos, fibroblastos y sobre fibrillas colágenas. Pappas y cols.<sup>36</sup> propusieron que los leucocitos activos migran fuera de la vasculatura y liberan *TGF-β<sub>1</sub>*, lo que estimula un aumento en la producción de colágeno por fibroblastos dérmicos. En un periodo prolongado, este proceso contribuye a la típica fibrosis cutánea observada en la CVD.

Se ha reportado la alteración en la síntesis de colágeno por los fibroblastos dérmicos tomados aparentemente de áreas saludables de la piel de pacientes con las venas varicosas.<sup>37</sup> Ha sido posible correlacionar los niveles alterados y distribución de factores

de crecimiento, como el factor de crecimiento para fibroblasto básico (bFGF, por sus siglas en inglés), factor de crecimiento transformante-3 (TGF-3, por sus siglas en inglés) y el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGF, por sus siglas en inglés), con diferentes tipos de cambios de piel, entre los cuales tenemos eczema venoso, hiperpigmentación, lipodermatoesclerosis y ulceración.<sup>38</sup>

Los cambios cutáneos avanzados de lipodermatoesclerosis muestran una placa eritematosa, telangiectásica, edematosa con hiperpigmentación moteada, característica del signo de botella de champaña invertida. Se relaciona mayormente con daño vascular, más notable por la hipertensión/insuficiencia venosa y en menor grado con isquemia arterial.<sup>39</sup> La evaluación histológica muestra cambios estáticos avanzados, incluyendo zonas de necrosis isquémica en la parte central de los lóbulos de tejido graso. La fibrosis septal, los macros y microquistes grasos, necrosis membranosa de tejido adiposo, calcificación de adipocitos y la esclerosis ocurren más tarde. En un estudio clinicopatológico de 25 casos, existía mínima o ninguna inflamación crónica dentro de los lóbulos de tejido adiposo, que se compone principalmente de linfocitos, células plasmáticas y unos pocos eosinófilos, y no se observó vasculitis.<sup>39</sup> Este avance en el cambio clinicohistopatológico se denominó *paniculitis esclerosante*.<sup>40</sup> Los cambios histológicos en la apariencia de los capilares con insuficiencia venosa superficial aislada son moderados. La combinación de la insuficiencia venosa profunda, con o sin insuficiencia venosa superficial, provoca cambios más profundos.<sup>41,42</sup>

La hipertensión venosa no es una condición benigna. Se cree que los eventos cutáneos que son consecuencia del inicio de la estasis venosa ocurren en el siguiente orden temporal: edema localizado, induración, hiperpigmentación, dermatitis, atrofia blanca, y en casos no tratados, ulceración eventual, infección, cicatrización, obstrucción linfática y sensibilización a medicación aplicada.

Labropoulos y cols.<sup>43</sup> estudiaron 255 extremidades en 217 pacientes. Las extremidades presentaban insuficiencia venosa superficial aislada, con venas perforantes y venas profundas normales. Los investigadores emplearon técnicas por imágenes de flujo a color-dúplex y concluyeron que el dolor, el edema en los tobillos y los cambios cutáneos en las extremidades con reflujo confinado al sistema venoso superficial se relacionaban predominantemente con el reflujo de las venas por debajo de la rodilla. Un hallazgo importante fue que ocurrió ulceración solo cuando estaba involucrada toda la vena safena mayor (GSV, por sus siglas en inglés) o cuando el reflujo era extenso tanto en el sistema safeno menor como en el mayor.

## CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD VENOSA

El comité internacional ad hoc del Foro Venoso Americano desarrolló la clasificación CEAP para la CVD en 1994. La meta era estratificar los niveles clínicos de insuficiencia venosa. Las cuatro categorías seleccionadas para clasificación fueron: clase clínica (C), etiología (E), anatomía (A) y fisiopatología (P, por sus siglas en inglés). La clasificación CEAP ha sido avalada a nivel mundial a pesar de sus reconocidas deficiencias, y permanece como el *gold standard* para clasificar los trastornos venosos crónicos actuales.<sup>44</sup> Se ha adoptado en Europa, Asia y Suramérica, y se considera el único método moderno para reportar datos en los Estados Unidos.<sup>45-47</sup>

La enfermedad venosa es compleja; sin embargo, se puede describir. El primer paso para evaluar un paciente con CVD es establecer su clase clínica. La clase clínica de los pacientes establecerá la necesidad de evaluación adicional. La clasificación CEAP se muestra

### Cuadro 2.1 Clasificación CEAP

#### C: Hallazgos clínicos

**C0:** Sin signos visibles ni palpables de enfermedad venosa.

**C1:** Telangiectasias o venas reticulares.

**C2:** Várices, separadas de las venas reticulares con un diámetro mayor de 3 mm como límite superior del tamaño de la vena reticular.

**C3:** Edema.

**C4:** Cambios de la piel y del tejido subcutáneo causados por enfermedad venosa crónica. Se dividen en dos subclases para definir mejor la diferencia en la severidad de la enfermedad venosa:

C4a: Hiperpigmentación o eczema (ocurren normalmente y no predicen necesariamente la aparición de la úlcera)

C4b: Lipodermatoesclerosis o atrofia blanca (comúnmente predice el desarrollo de una úlcera)

**C5:** Cambios cutáneos con úlcera cicatrizada.

**C6:** Úlcera venosa activa.

**S:** Sintomática. Incluye dolor, tensión, irritación cutánea, pesadez y calambres musculares, y otras dolencias atribuibles a la disfunción venosa.

**A:** Asintomática.

#### E: Etiología

**Ec:** Congénita (presente en el nacimiento).

**Ep:** Primaria.

**Es:** Secundaria.

#### A: Hallazgos anatómicos

**As:** Sistema venoso superficial

1. Telangiectasias
2. Safena mayor sobre la rodilla
3. Safena mayor bajo la rodilla
4. Safena menor
5. Vena no safena

**Ad:** Sistema venoso profundo

6. Vena cava inferior
7. Vena iliaca común
8. Vena iliaca interna
9. Vena iliaca externa
10. Pélvicas: gonadas, venas de ligamento ancho, otra
11. Vena femoral común
12. Vena femoral profunda
13. Vena femoral
14. Vena poplítea
15. Crural: vena tibial anterior, tibial posterior, venas peroneas (todas pareadas)
16. Venas musculares gastrocnemio, sóleo, otras

**Ap:** Venas perforantes

17. Muslo
18. Gemelos

#### P: Fisiopatología

**Pr:** Reflujo

**Po:** Obstrucción

**Pr,o:** Reflujo y obstrucción

**Pn:** No se identifica patología venosa

Adaptado de Fronek HS, Bergan JJ. The fundamentals of phlebology; venous disease for clinicians. 2008. pp 85-87.



en el Cuadro 2.1. Cada clase clínica (C) se caracteriza adicionalmente por la suscripción de la presencia de síntomas (S, sintomática) o su ausencia (A, asintomática). Entre los síntomas se encuentran dolor, tensión, irritación de piel, pesadez y calambres musculares, así como también otros problemas atribuibles a disfunción venosa. Se sugiere aplicar la CEAP básica, aplicando solo la clase C y su mayor descriptor (por ejemplo, C3s en vez de C2-3sE...A...P...). Para el médico que ejerce, la CEAP es un instrumento para hacer un diagnóstico correcto, guiar el tratamiento y evaluar el pronóstico. En la práctica de la flebología moderna, la gran mayoría de los pacientes se someterán a una exploración dúplex del sistema venoso de la pierna, lo que proporcionará datos de E, A y P. En la CEAP básica donde se realiza una exploración dúplex se debe utilizar E, A y P. Se deben permitir múltiples descriptores en los cuatro componentes en la CEAP básica; por ejemplo, un paciente puede clasificarse como C234s Ep As<sup>-1,2,3</sup> d<sup>-14,15</sup> Pr. Se aconseja el uso de todos los componentes. Las definiciones diagnósticas actuales que aplican a la clasificación CEAP se muestran en el Cuadro 2.2. Con una incidencia reportada tan alta como de 1 en 10 pacientes, Cafasso y cols. propusieron que cualquier modificación futura de la clasificación CEAP debe considerar incluir la osificación subcutánea heterotópica (flebolitos) para reconocer mejor esta seria complicación de la insuficiencia venosa crónica de larga data.<sup>48</sup>

Sin embargo, la CEAP básica es una descripción de la enfermedad, no una evaluación de su severidad. Sirve para clasificar, no para evaluar. Por esta razón, se han añadido múltiples puntuaciones a la CEAP, como la puntuación clínica de la severidad venosa, (VCSS, por sus siglas en inglés).<sup>49</sup> No obstante, un resultado médico reportado como la VCSS está influenciado por el “efecto de la expectativa del experimentador”, por lo que ahora se reconoce la necesidad de la aplicación de los resultados reportados del paciente (PRO, por sus siglas en inglés) en los ensayos clínicos.<sup>50</sup> Revicki resume: “... la perspectiva del paciente y la HRQL (calidad de vida relacionada con la salud) reportada es el último resultado para la intervención en atención médica.”<sup>51</sup> Básicamente, el PRO aumentará la validez de los ensayos clínicos aleatorios (RCT, por sus siglas en inglés), especialmente cuando no pueden ser doble ciegos o ciego simple. La influencia de la opinión del experimentador acerca de la eficacia de un tratamiento cambia significativamente los resultados de RCT en muchos campos diferentes de la medicina.<sup>52</sup> Una precaución adicional para la evaluación de los resultados podría ser el uso de una evaluación externa, pero esto no tomará en cuenta el punto de vista del paciente y su autoevaluación.

La opinión de un paciente es un factor que, aunque obvio, ha sido ignorado por mucho tiempo. Varios cuestionarios de calidad de vida, genéricos (por ejemplo, SF12<sup>53</sup>) y específicos (por ejemplo, CIVIQ<sup>54</sup>, AVVQ) ya existen y han sido aplicados exitosamente.<sup>55</sup> Sin embargo, no han tomado en cuenta la única certeza que podemos afirmar: *si el paciente no está feliz con el resultado del tratamiento, significa que el tratamiento (usted) ha fallado*. Por lo tanto, la necesidad de valorar la evaluación del paciente en detalle, con sensibilidad y especificidad satisfactoria, parece lo más importante. Guex y cols. abordaron este punto y observaron que los pacientes con CVD tenían una preocupación principal que pertenecía a uno de los siguientes cinco grupos: incomodidad/dolor, apariencia/atractivo, riesgo/amenaza para la salud, restricción del movimiento/actividades, estrés emocional.<sup>56</sup> Por ello, construyeron un nuevo PRO (el SQOR-V), especialmente dedicado a la CVD y basado en estas cinco preocupaciones de los pacientes.<sup>57</sup> Se evalúa en rango de 20 a 100, siendo normal de 20 a 30, consecuencias moderadas de CVD de 30 a 50, y CVD severa > 50. Este cuestionario es libre para usar y

## Cuadro 2.2 Definiciones CEAP

**Telangiectasia:** Confluencia de vénulas intradérmicas dilatadas con menos de 1 mm de calibre. Un sinónimo es “arañas vasculares”.

**Venas reticulares:** Venas intradérmicas azuladas, por lo general mayores de 1 mm de diámetro y menores de 3 mm. Generalmente son tortuosas. Esto excluye las venas normales visibles en personas con piel transparente. Sinónimos: venas azuladas, várices intradérmicas y venulectasias.

**Venas varicosas:** Venas subcutáneas dilatadas iguales o mayores de 3 mm de diámetro en posición recta. Las venas varicosas son por lo general tortuosas, pero las venas tubulares con reflujo también se pueden clasificar como várices. Estas involucran venas safenas, tributarias safenas o diferentes a las safenas. Sinónimos: várices, varicosidad.

**Corona flebectásica:** Patrón en forma de ventilador de venas intradérmicas pequeñas en la porción medial y lateral del tobillo y el pie. Su significado no es claro, pero comúnmente se cree que es un signo precoz de enfermedad venosa avanzada. Sinónimos: ráfaga maleolar y ráfaga de tobillo.

**Edema:** Aumento perceptible del volumen de líquido en la piel y el tejido subcutáneo caracterizado por la depresión al tacto. El edema venoso generalmente ocurre en la región del tobillo, pero se puede extender a la pierna y el pie. Puede ser difícil diferenciarlo del linfedema, el cual por lo general involucra los dedos.

**Hiperpigmentación:** Oscurecimiento pardo de la piel iniciado por la extravasación de sangre, la cual ocurre por lo general en la región del tobillo, pero puede extenderse al pie o a la pierna.

**Eczema:** Dermatitis eritematosa, la cual progresa hacia una erupción ampollar o escamosa de la piel del miembro inferior. Con frecuencia se localiza cerca de la vena varicosa; sin embargo, también puede localizarse en cualquier otra parte. El eczema por lo general es causado por la enfermedad venosa crónica (CVD) o por sensibilización a una terapia local. Sinónimo: dermatitis venosa y dermatitis por éxtasis.

**Lipodermatoesclerosis:** Inflamación crónica localizada y fibrosis de la piel y de los tejidos subcutáneos, algunas veces asociados a la cicatrización o contractura del tendón de Aquiles. Algunas veces es precedido por el edema inflamatorio difuso de la piel, el cual puede ser doloroso y con frecuencia se refiere como hipodermatitis. La ausencia de linfagitis, lifadenitis y fiebre diferencia esta condición de la erisipela o celulitis. La dermatoesclerosis es un signo de CVD severa.

**Atrofia blanca:** Circunscrita con frecuencia circular, áreas de piel atrófica y blanquecina rodeada por puntos de capilares dilatados y a veces hiperpigmentación. Este es un signo de CVD severa. Las cicatrices de la úlcera sana se excluyen de esta definición.

**Úlcera venosa:** Defecto crónico de la piel más frecuente alrededor del tobillo que no cicatriza espontáneamente debido a la CVD.

está disponible en múltiples idiomas, incluyendo el francés, el inglés y el español.

Pittaluga y cols. establecieron la clasificación de reflujo venoso con base en la extensión del reflujo de la vena safena.<sup>58</sup> Ellos notaron una correlación positiva entre la edad y la progresión de la insuficiencia venosa superficial.

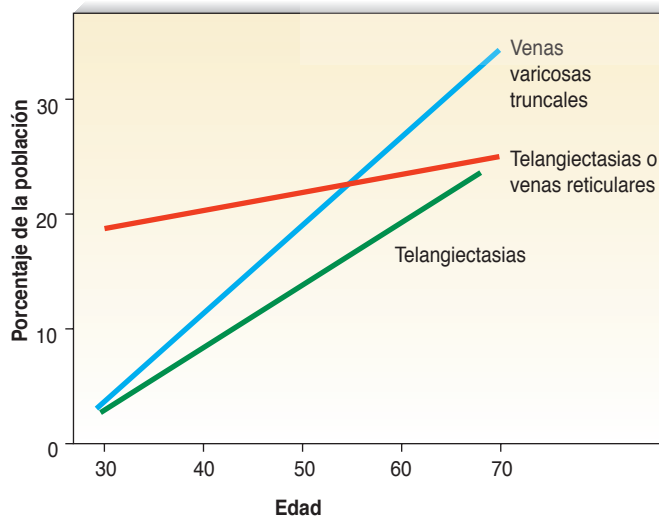
Para denotar la severidad de los síntomas, Fronek y Bergan sugieren un número adicional que podría seguir la “s” (sintomático), cuando se evalúan los hallazgos clínicos (“C”) empleando la clasificación CEAP. Estas puntuaciones recomendadas de discapacidad clínica para la insuficiencia venosa crónica son: 0 (asintomática), 1 (sintomática,

pero funciona con un dispositivo de ayuda), 2 (sintomática, funciona 8 horas al día solo con dispositivo de asistencia), 3 (sintomática, incapaz de trabajar, incluso con dispositivo de asistencia).<sup>59</sup>

## INCIDENCIA

La enfermedad venosa de los miembros inferiores es un problema de salud mundial que cuesta millones de dólares.<sup>60</sup> Se ha notado un incremento de la incidencia de venas varicosas con la edad y se estima que ocurre entre el 7 % al 60 % de la población adulta en los Estados Unidos.<sup>5,15,61-65</sup> Estudios epidemiológicos en Francia y Hungría mostraron prevalencia de venas varicosas en extremidades inferiores de entre 30 y 57 %. Las várices ocurren en el 8 % de las mujeres con una edad comprendida entre los 20 y 29 años, y aumentan a 41 % en la quinta década de vida, y a un 72 % en la séptima.<sup>62,68,69</sup> Una tasa similar de incremento en la incidencia de várices ocurre en hombres: 1 % en la tercera década, aumentando a 24 % en la cuarta década y 43 % en la séptima década.<sup>62,68</sup> El estudio Basle III encontró que la mayor correlación entre la edad y la incidencia de várices ocurría solo en aquellos con venas varicosas, en vez de aquellos que presenten telangiectasias (telarañas) o venas reticulares (Fig. 2.6).<sup>5</sup> El estudio Framingham,<sup>70</sup> curiosamente, no mostró diferencia en la incidencia de venas varicosas con la edad. La telangiectasia afecta entre el 30 % y 60 % de los hombres y las mujeres entre los 16 y 64 años de edad, y la mayoría de los estudios reportan una incidencia mayor en las mujeres que en los hombres.<sup>60</sup> De manera interesante, un estudio realizado en las afueras de Budapest verificó los factores de riesgo de la edad avanzada, embarazo, trabajos que ameritan tiempo prolongado en bipedestación, trabajadores de cuello azul (obreros) y exceso de peso; sin embargo, ni el género femenino ni el uso de anticonceptivos orales o la terapia de reemplazo hormonal se identificaron como factores contribuyentes.<sup>67</sup>

Las várices en la infancia son raras, ocurriendo casi exclusivamente asociadas a malformaciones vasculares congénitas (véase Capítulo 3). Cuando se presentan várices, por lo general aparecen como un hallazgo sutil físico, como un ligero bulto en la fosa poplítea (Fig. 2.7). Oster y Nielsen realizaron una estimación de la incidencia de



**Figura 2.6** Riesgo de várices por edad. El avance de la edad se correlaciona mejor con el desarrollo de las várices o venas reticulares. (De Widmer L. *Peripheral venous disorders; prevalence and socio-medial importance: observations in 4529 apparently healthy persons*, Basle Study III. Bern, Switzerland; Hans Huber:1978).

telangiectasias en niños en Dinamarca. De 2.171 escolares daneses examinados, el 46,2 % de las niñas y el 35,1 % de los niños presentaban telangiectasias en la porción posterior del cuello; 1 % de estos niños tenían telangiectasias pronunciadas en otras partes como los hombros, tórax, mejillas y oídos. No mencionaron nada sobre la ocurrencia de telangiectasias en los miembros inferiores. Una evaluación de 403 niños en la antigua Alemania del Este, con edades comprendidas entre los 8 y 18 años, mostró una incidencia del 50 % de anomalías venosas “muy discretas” en los miembros inferiores. De los niños examinados, 15 % presentaba síntomas claros (sin várices visibles) que pudieran asignarse a una enfermedad varicosa prospectiva. Solo entre las edades de 17 y 18 años se identificaron venas reticulares. En los 403 niños estudiados con doppler venoso, 2,3 % presentaron incompetencia de las venas comunicantes, y 3,2 % incompetencia en la unión safenofemoral.<sup>72</sup> Un estudio epidemiológico realizó evaluación clínica y fotopleletismografía digital a 419 niños checoslovacos con edades comprendidas entre los 8 y 13 años, y mostró que había várices clínicamente aparentes en 8,7 % y alteración de la función venosa en el 14,3 % de las extremidades examinadas.<sup>73</sup>

Los estudios más recientes y completos de 518 niños con edades comprendidas entre 10 a 20 años, empleando fotopleletismografía adicional al doppler venoso, son el Bochum I, II y III. Esta investigación continúa inicialmente demostrando una incidencia de 10,2 % de venas varicosas reticulares sin otras anomalías venosas en niños de entre 10 y 12 años de edad.<sup>74</sup> Cuando estos niños fueron evaluados 4 años más tarde, la incidencia de venas reticulares era de 30,3 %; 2 % de los niños desarrollaron venas varicosas y 4 % desarrolló venas comunicantes incompetentes. Cuando se examinaron



**Figura 2.7** Várice sutil, asintomática de la vena safena mayor en la unión a nivel de la fosa poplítea de una niña de 11 años de edad. Sin antecedentes familiares de várices.

otros 4 años después, la frecuencia de reflujo safeno y grandes várices todavía aumentaba (19,8 % reflujo safeno, 3,3 % várices troncales, 5 % várices tributarias y 5,2 % perforantes incompetentes). La incidencia de venas reticulares aumentó a 35,5 %, y la incidencia de telangiectasia aumentó un 12,9 %.<sup>75</sup> Por lo tanto, se demuestra enfermedad venosa en una cantidad pequeña de niños, su progresión puede registrarse, y el reflujo safeno es un factor de riesgo para el desarrollo de várices troncales.

## SÍNTOMAS Y SIGNOS

Las venas varicosas pueden ser asintomáticas, además de grandes y desagradables (Cuadro 2.3). Resultan en dolor, edema, prurito, calambres, y si no se trata, conduce con frecuencia a signos más avanzados de insuficiencia venosa crónica (CVI, por sus siglas en inglés), incluyendo el desarrollo de úlceras venosas en el miembro inferior (VLUs, por sus siglas en inglés).

Un estudio de 4.280 habitantes de la ciudad y del campo de Tübingen, Alemania, encontró síntomas en el 98 % de los pacientes con alteraciones venosas clínicamente relevantes.<sup>76</sup> Una encuesta de salud americana encontró que cerca del 50 % de los sujetos con várices presentaban síntomas desagradables de vez en cuando, y el 18 % reportó síntomas continuos frecuentes.<sup>77</sup> Galen<sup>78</sup> describió los síntomas de las várices como un “dolor intenso y deprimente”. El dolor se relaciona más frecuentemente con la presión sobre la red densa de las fibras nerviosas somáticas presentes en los tejidos subcutáneos adyacentes al nervio afectado. Alternativamente (o adicionalmente), el dolor se produce por la compresión de las venas dilatadas adyacentes a los nervios o por la acumulación de ácido láctico que resulta del aclaramiento del flujo sanguíneo venoso retrógrado, circular o enlentecido. Los síntomas preceden la apariencia clínica de las várices y son proporcionales a la presencia de edema intermitente. En este punto, las molestias por lo general ocurren durante las temperaturas cálidas, cuando el paciente está de pie por prolongado periodo de tiempo.<sup>79</sup> Estos pacientes responden a hidroxi-rutósidos sistémicos, lo que disminuye la inflamación de la pared venosa.<sup>80-82</sup> Se ha reportado que 250 mg de Paroven —una mezcla que se compone principalmente de mono-, di-, tri-, y tetra-O-β-hidroxietil-rutósidos conteniendo al menos 45 % de troxerutina (Zyma, UK)— tres o cuatro veces al día disminuye los síntomas.<sup>83</sup> La reducción de la hipertensión venosa o esclerosis de los segmentos involucrados por lo general causa alivio rápido del dolor.<sup>4</sup>

Casi todos los pacientes con obstrucción posttrombótica se quejan de dolor “urente” en la pantorrilla que se exacerba con el ejercicio.<sup>84</sup> La claudicación venosa es un término apropiado para usar en esta situación, pues enfatiza la relación entre el ejercicio y el

dolor. El dolor durante el ejercicio es causado por estimulación de nociceptores de la pared venosa distendida.<sup>85</sup> Alternativamente, el dolor por el ejercicio está causado por una acumulación de metabolitos en los tejidos o por un incremento en la presión intersticial. Los pacientes con DVT aguda presentan un incremento en la presión intersticial que es proporcional al grado de trombosis.<sup>86,87</sup>

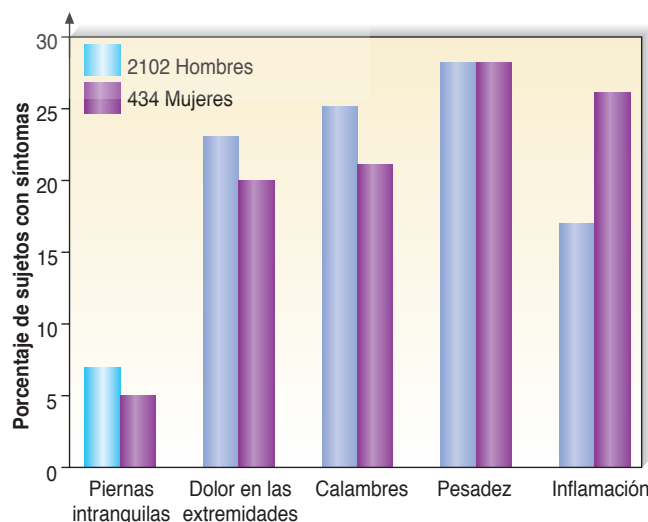
Kistner<sup>88</sup> encontró que la incompetencia de las perforantes conduce a induración de la piel con ulceraciones, mientras la incompetencia del sistema tibial, poplíteo o femoral produce dolor e inflamación en la pierna. Existen pacientes con una gran cantidad de válvulas incompetentes sin síntomas. Los síntomas clínicos varían con base en la efectividad de la bomba del músculo gastrocnemio para compensar la hipertensión venosa. Los pacientes más jóvenes, atléticos y delgados tienen menores síntomas que los pacientes obesos y de mayor edad.

Los dolores de las piernas varicosas se describen por lo general como un dolor ligero en los miembros inferiores, particularmente después de bipedestación prolongada o durante ciertos periodos del ciclo menstrual (especialmente durante la menstruación).<sup>89</sup> Una pequeña cantidad de mujeres además experimenta dolor en las várices después de las relaciones sexuales.<sup>90</sup> Se ha propuesto que el aumento en la presión venosa con distensión de la vena varicosa contribuye a la pesadez y la tensión de los miembros inferiores.<sup>4,91</sup> El estudio Basel III encontró un rango similar de síntomas tanto en hombres como en mujeres (Fig. 2.8) y un incremento en la incidencia entre mujeres y pacientes de mayor edad.<sup>5</sup> Muchos pacientes en el estudio Basel III presentaban síntomas sin evidencia de enfermedad vascular periférica. Strandness y Thiele<sup>4</sup> sugieren que los síntomas, específicamente los causados por venas varicosas, mejoraron con la edad a medida que la actividad declinaba.

Los síntomas de las várices son con frecuencia desproporcionados al grado de cambio patológico presente. Los pacientes con várices en estadio temprano pueden referir más síntomas que aquellos con várices grandes de larga data.<sup>92-96</sup> Una encuesta a 350 pacientes tratados con escleroterapia con menos de 1 mm de diámetro reportaron que 53 % de estos pacientes refirieron inflamación, dolor urente, palpitante y calambres en los miembros inferiores

### Cuadro 2.3 Síntomas de enfermedad por estasis venosa/várices (insuficiencia venosa crónica)

- Dolores
- Calambres nocturnos
- Inflamación
- Hiperpigmentación cutánea
- Dermatitis
- Úlceras
- Hemorragia
- Tromboflebitis superficial



**Figura 2.8** Tipos de síntomas de acuerdo con el sexo. Excepto por un aumento en el síntoma de inflamación en los tobillos, los hombres con várices tienen síntomas y signos similares a las mujeres. (De Widmer L: *Peripheral venous disorders: prevalence and socio-medical importance: observations in 4529 apparently healthy persons Basle Study III*. Bern, Switzerland; Hans Huber:1978).

adicionalmente a un “sentimiento de cansancio”.<sup>97</sup> Un análisis retrospectivo de 401 pacientes sometidos a tratamiento por telangiectasias aisladas mostró que 69 % presentaba diversos síntomas como dolor, calambres, dolor urente, palpitations y pesadez.<sup>98</sup> Estos síntomas son tan insidiosos que la mayoría de los pacientes fracasaron en darse cuenta del bienestar de sus piernas después del tratamiento de estos vasos sanguíneos, tanto con escleroterapia de compresión como por el uso de medias de compresión ligera graduadas (20 mmHg).<sup>64</sup> Los pacientes con reflujo diferente al safeno tenían doble incidencia de dolor en las piernas (43 %) que los pacientes con reflujo safeno (22 %).<sup>99</sup>

El incremento en la incidencia de várices sintomáticas en mujeres posiblemente tenga una etiología hormonal. Se ha estimado que el 27,7 % de mujeres con várices presenta dolor premenstrual en las várices.<sup>100</sup> Las várices durante el embarazo parecen ser más sintomáticas que las que no se asocian con embarazo. En un estudio de 150 mujeres embarazadas con venas varicosas, 125 notaron dolor y 26 eran incapaces de estar de pie por más de 1 o 2 horas debido al dolor.<sup>101</sup>

El clima cálido tiende a aumentar la severidad del dolor, de igual manera que la bipedestación prolongada. Enfriar las piernas con agua o compresas, o elevar las extremidades, alivia los síntomas.

El diagnóstico diferencial del dolor en los miembros inferiores es amplio y no necesariamente se atribuye a las várices de los pacientes (Cuadro 2.4). Los síntomas derivados de las várices por lo general pueden diferenciarse de los síntomas arteriales. Los dolores relacionados con enfermedades arteriales con frecuencia desaparecen con el reposo y se exacerban con la marcha. El dolor relacionado con várices es insidioso, vago y localizado en la porción medial de las piernas. Por lo general, se alivia al caminar. Adicionalmente al dolor insidioso, las venas varicosas asociadas a hipertensión venosa producen calambres o espasmos dolorosos de las piernas, e incrementan la fatiga y las piernas inquietas, especialmente en las noches. Desafortunadamente, la percepción del paciente y reporte del dolor es subjetivo por naturaleza, lo que dificulta su registro. Browse y cols.<sup>102</sup> recomiendan el uso de medias de compresión como prueba diagnóstica para determinar si el dolor es de origen venoso. Los autores encontraron que, si los síntomas del paciente se alivian con medias de compresión graduadas a 20 mmHg, el tratamiento de escleroterapia también aliviaría los síntomas.

#### Cuadro 2.4 Diagnóstico diferencial de dolor en el miembro inferior

- Venas varicosas
- Tromboflebitis
- Osteoartritis
- Artritis reumatoide
- Neoplasia
- Osteomielitis
- Desgarro del menisco
- Tendinitis de Aquiles o desgarro
- Claudicación intermitente (arterial)
- Claudicación venosa
- Claudicación espinal
- Mialgia
- Neuropatía periférica
- Linfedema

De Browse NL, Burnand KG, Thomas ML. Disease of the veins: pathology, diagnosis, and treatment. London: Eduard Arnol; 1988.

En un estudio que comparó grupos emparejados por edad, así como también géneros, se encontró que los sujetos con enfermedades venosas eran especialmente sintomáticos en comparación con los individuos control. Se encontró que los síntomas específicos de la enfermedad venosa se correlacionaron con la presencia de enfermedad tanto en venas pequeñas como en venas de mayor tamaño. El tamaño de la vena no era un predictor de la presencia o severidad de los síntomas.<sup>103</sup> Un estudio de 1.366 personas en Edimburgo, RU, encontró que era más probable que las mujeres reportaran un amplio rango de síntomas en los miembros inferiores que los hombres.<sup>104</sup> En los hombres, solo se relacionó significativamente el prurito con la presencia de venas varicosas. En mujeres, hubo una relación significativa entre la presencia de venas varicosas y la pesadez o aumento de la tensión, dolor y prurito.

Se estudió una cohorte prospectiva de 137 pacientes empleando el cuestionario de várices de Aberdeen, y los resultados fueron comparados con los aceptados ampliamente versión corta (SF-536). Los dos cuestionarios se correlacionaron de manera importante. Ambos mostraron que los pacientes presentaban peor salud preoperatoria que postoperatoria. Después de cirugía, todos los dominios relacionados con salud mejoraron, siendo significativos principalmente los de salud mental. La conclusión de los autores de este estudio fue que las personas con várices presentan menor calidad de vida (QOL, por sus siglas en inglés) en comparación con la población general y que esa discrepancia mejora significativamente 6 semanas después de la cirugía.<sup>105</sup>

Dos estudios de QOL se condujeron en personas con várices. Un análisis de 5.688 pacientes ambulatorios consecutivos en Bélgica, Canadá, Francia e Italia encontró que la QOL en pacientes con várices se relaciona con enfermedad venosa concomitante, en vez de con las várices mismas.<sup>106</sup> Sesenta y cinco por ciento de los pacientes con várices además tenían enfermedad venosa como edema, cambios cutáneos o úlceras. Un estudio de 2.404 empleados del Centro Médico San Diego en la Universidad de California encontró un efecto adverso en la QOL de los pacientes con CVD.<sup>107</sup> El efecto de la enfermedad venosa está más relacionado a una escala funcional (lo que una persona puede hacer) y parece no afectar las características de bienestar (lo que siente la persona). Por consiguiente, la enfermedad venosa es más que un simple problema cosmético para la mayoría de los pacientes.

La ausencia de una manera adecuada y centrada de evaluar en el paciente el alivio de los síntomas posterior al tratamiento de las venas varicosas condujo al desarrollo del reciente instrumento de reporte VVSymQ.<sup>108</sup> Este instrumento electrónico de resultado reportado por el paciente (EPRO, por sus siglas en inglés) es una herramienta de cinco ítems que evalúa los síntomas más importantes de los pacientes con várices (pesadez, dolor, edema, palpitations y prurito). La herramienta se empleó en un estudio de validación en 40 pacientes a los que se les realizó seguimiento quirúrgico y postquirúrgico, y posteriormente un diario electrónico registrado diariamente en un ensayo clínico fase 3 aleatorizado, controlado con espuma de polidocanol para ablación de la GSV. Los pacientes eran altamente obedientes ( $\leq 97$  % en el estudio de validación) completando sus diarios, y el instrumento demostró capacidad de detectar cambios generales y significativos en los pacientes en comparación con otros cuestionarios médicos ampliamente utilizados (esto es, VEINES-Qol/Sym [VQS], VCSS).

Además, de los síntomas directos relacionados con las venas varicosas y telangiectasias, existe un marcador cutáneo para la insuficiencia venosa que se presenta en más del 50 % de los pacientes (Cuadro 2.5).<sup>109-112</sup> Evidentemente, la insuficiencia venosa profunda

### Cuadro 2.5 Signos de enfermedad por estasis venosa

- Edema en tobillos
- Venas y vénulas dilatadas
- Telangiectasia
- Corona flebectásica
- Hiperpigmentación
- Dermatitis venosa
- Atrofia blanca
- Úlcera

que es resultado de incompetencia valvular es el factor etiológico principal de las manifestaciones cutáneas de CVI. De hecho, cuando se emplea la venografía descendente para examinar pacientes con CVI, el reflujo ocurría en el sistema venoso superficial en solo el 2 % de las 644 extremidades evaluadas. Dieciocho por ciento de las extremidades presentaba una combinación de reflujo profundo y superficial.<sup>113</sup> Los estudios que emplearon la venografía ascendente mostraron que más del 20 % de los pacientes con insuficiencia venosa crónica tenían incompetencia aislada de las perforantes como la única anomalía demostrable.<sup>114</sup> Sin embargo, un grupo significativo de pacientes presentó insuficiencia venosa superficial aislada (13-38 %) o combinada con insuficiencia venosa profunda (28-78 %).<sup>112,115-120</sup> Adicionalmente, Walsh y cols.<sup>121</sup> encontraron que el tratamiento de la incompetencia del sistema venoso superficial mediante ligadura y extirpación de la GSV en la rodilla con avulsión aguda de las várices distales restauraba la competencia de la vena femoral. Por consiguiente, es importante identificar a los pacientes con insuficiencia venosa superficial debido a que responden a la escleroterapia o tratamiento quirúrgico del sistema venoso superficial aislado.

Se estima que entre el 17 % y el 50 % de la población con venas varicosas presentan hallazgos cutáneos.<sup>2,122</sup> Aproximadamente el 70 % de los miembros inferiores con CVI tienen hallazgos clínicos.<sup>116</sup> Existe una fuerte asociación entre la severidad de los signos clínicos (descritos más adelante en este capítulo) y la incompetencia venosa superficial.<sup>116</sup> Casi todos los pacientes con anomalías cutáneas tienen o presentan incompetencia de las venas perforantes, y todos los pacientes con úlceras venosas activas o cicatrizadas tienen evidencia de incompetencia de las perforantes.<sup>122</sup> Las manifestaciones cutáneas descritas son edema, hiperpigmentación, dermatitis o ulceración. En el 2011, de un aproximado de 226 millones de habitantes de los Estados Unidos que tenían al menos 20 años de edad, se estimó que 23 % sufrían de venas varicosas y CVD, con 6 % (casi un cuarto del total) presentando CVI más severa (C4-6 de las clases CEAP).<sup>123</sup> En otras palabras, existen actualmente más de 50 millones de adultos americanos con venas varicosas sintomáticas que con frecuencia afectan sus actividades diarias y estilo de vida, y al menos 13 millones presentan signos de CVI (cambios de piel, úlceras venosas cicatrizadas o activas). Por lo tanto, las venas varicosas y telangiectásicas del miembro inferior no son una preocupación solamente cosmética, sino que representan un problema médico serio generalizado con importante carga psico-socioeconómica.

## EDEMA Y LIPODERMATOESCLEROSIS

El edema en el tobillo por lo general es la primera manifestación de CVI y se caracteriza por inflamación que puede llevar a cambios de la piel, pliegues cutáneos exagerados, úlceras, exudados y celulitis recurrente, no solo en el tobillo sino que con el tiempo comprometerá mayores porciones del miembro inferior.<sup>124</sup> Es un síntoma

### Cuadro 2.6 Diagnóstico diferencial de edema en tobillo

- Insuficiencia cardíaca
- Insuficiencia renal
- Trombosis venosa profunda
- Obstrucción venosa por otras causas
- Hipoalbuminemia
- Síndrome de retención de líquidos
- Linfedemas
- Lipodistrofia
- Hemihipertrofia (síndrome Klippel-Trénaunay)
- Agenesia valvular venosa
- Bloqueadores de los canales del calcio

crónico doloroso resultado de varias condiciones que incluyen la CVD, pero no se limitan a esta; también incluyen el sedentarismo, la obesidad, la diabetes y la artritis. Recientemente, se estima que en el RU 3,99:1.000 de la población está afectada por edema crónico.<sup>125</sup> Esta prevalencia aumenta a 10,31:1.000 en pacientes mayores de 75 años y 28,57:1.000 en aquellos mayores de 85, y es más elevada entre las mujeres de todas las edades. El aumento del tamaño y el peso de las extremidades causa dolor, y afecta la movilidad y la capacidad de usar cierta ropa y zapatos, lo que resulta en disminución de la autoestima, alteración de la imagen corporal y reducción de las oportunidades de empleo.<sup>126</sup>

El edema en el tobillo tiende a empeorar en ambientes cálidos<sup>2</sup> y hacia el final del día.<sup>64</sup> Es especialmente común en personas que se mantienen de pie por largo tiempo.<sup>64</sup> El edema con fovea es raro,<sup>92</sup> tal vez resulta del incremento de fibrosis dérmica presente en la lipodermatoesclerosis. El edema con frecuencia encontrado está restringido a un área limitada drenada por capilares que desembocan directamente dentro de las venas varicosas o perforantes incompetentes.<sup>127</sup> Esta área ha sido denominada el área de la polaina, y se refiere al tobillo y a la pantorrilla inferior (en el siglo XIX era común cubrir con un material de cuero o tela [polaina] para proteger el tobillo y la porción interna de los elementos ambientales. Dicha protección aún la utilizan los esquiadores). El edema del tobillo causado por hipertensión venosa y las várices debe diferenciarse del causado por otras condiciones (Cuadro 2.6). No obstante, como se describió previamente, el edema linfático puede estar presente en pacientes con úlceras venosas crónicas.<sup>128</sup>

La incidencia del edema en el miembro inferior puede no relacionarse con la extensión de la enfermedad venosa. Un estudio estadístico de 9.100 funcionarios públicos en las ciudades de Alemania de Dusseldorf y Essen mostró un aumento estadísticamente significativo solo en el edema de los miembros en aquellos con venas en las extremidades menores de 1 mm de diámetro en comparación con aquellos sin estas venas.<sup>129</sup> No hubo diferencia en los calambres musculares, piernas inquietas y el prurito. No se evaluó el dolor.

El líquido rico en proteína del edema estimula la actividad fibroblástica, que enreda los vasos sanguíneos y linfáticos en una masa fibrosa.<sup>130</sup> Histológicamente, se observa microedema alrededor de los capilares.<sup>131</sup> El edema, que contiene fibrina (forma manguitos de fibrina pericapilares), proteínas y polisacáridos neutrales, es probablemente la principal razón de la insuficiente nutrición de la piel.<sup>132,133</sup> El linfoedema resultante y la hipertrofia de la piel y del tejido subcutáneo alteran el flujo de la nutrición cutánea. Las mujeres con tobillos con estasis venosa, tejido adiposo, sin vellos y eritrocianoides, resultantes de la disminución en la nutrición de tejido adiposo subcutáneo de gran tamaño y la disminución en el oxígeno tisular local causa pronta y masiva necrosis grasa del

### Cuadro 2.7 Contraindicaciones de la terapia de compresión

- Celulitis aguda
- Trombosis venosa profunda aguda
- Insuficiencia cardíaca congestiva inestable
- Enfermedad arterial periférica severa
- Neuropatía periférica severa
- Troncal no tratado o edema genital

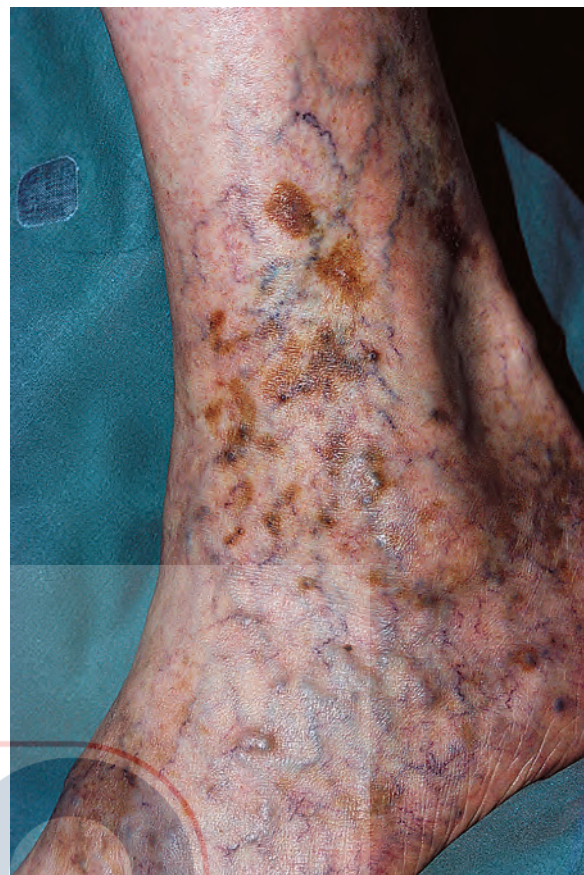
Adaptado de Todd M. Venous disease and Chronic oedema: treatment and patient concordance. *Vr J Nurs* 2014;23:466.

tejido subcutáneo.<sup>2,15</sup> El área afectada luce eritematosa, indurada y sensible a la palpación, progresando a un estado más severo de la lipodermatoesclerosis. Los cambios histopatológicos avanzados relacionados con lipodermatoesclerosis fueron descritos anteriormente en este capítulo.

Guex y cols. correlacionaron la circunferencia del tobillo, síntomas y la puntuación de QOL en 1.036 pacientes con síntomas venosos.<sup>134</sup> Los investigadores mostraron la relevancia del edema moderado de tobillo como consecuencia de la CVI.

El tratamiento del edema del tobillo causado por el incremento de la presión venosa, con o sin lipodermatoesclerosis, se dirige principalmente hacia la prevención del trauma y mejora de la hipertensión venosa superficial.<sup>19</sup> Se deben temporizar los tratamientos con la elevación de los miembros inferiores, empleo de diuréticos y vendaje de compresión graduado.<sup>19</sup> El vendaje de compresión graduado puede normalizar el reflujo linfático con el tiempo. De hecho, la terapia de compresión continúa siendo el pilar del manejo de la CVD, edema y VLU, con pocas contraindicaciones a considerar (Cuadro 2.7).<sup>125</sup> En consecuencia, el tratamiento "conservador" es al mismo tiempo terapéutico (véase Capítulo 6).

La lipodermatoesclerosis se relaciona con dolor severo, disminuyendo la tolerancia a la terapia de compresión en los pacientes que la presentan. Se estudió la mejora fibrinolítica con estazonolol, un esteroide anabólico con propiedades fibrinolíticas, y se encontró que es exitoso en la reducción de los síntomas de dolor, induración y engrosamiento de la piel en pacientes con lipodermatoesclerosis, particularmente en la fase aguda, desde un reporte reciente en el año 1970.<sup>135</sup> Los autores de ese reporte usaron estanozolol (5 mg oral, dos veces al día) en 14 pacientes con lipodermatoesclerosis de larga data como consecuencia de enfermedad venosa. De estos 14 pacientes, 11 refirieron mejoría a los 3 meses. El mecanismo de acción exacto del estanozolol es desconocido, pero este esteroide disminuye el nivel del inhibidor del activador de plasminógeno en el tejido.<sup>136</sup> En los últimos 40 años, se han realizado varios estudios adicionales para mejorar el tratamiento con estanozolol.<sup>136-139</sup> Con frecuencia se reportan dosis con un rango entre 2 mg y 10 mg, dos veces al día, con una diversa duración, desde las 8 semanas hasta los 6 meses. La duración del tratamiento en pacientes con lipodermatoesclerosis aguda raramente excede los 6 meses debido a que en semanas existe una reducción importante del dolor, y a los 2 o 3 meses la piel disminuye la induración. Las bajas dosis de estanozolol, 2 mg, dos veces al día, parece ser más favorable si existe respuesta positiva a las 3 o 4 semanas, porque incluso en esta dosis se observa en una gran cantidad de pacientes elevación asintomática de las transaminasas y depresión de las lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés).<sup>139</sup> Como resultado de la naturaleza del estanozolol (esteroidea), se debe realizar un número de exámenes de laboratorio antes de iniciar el tratamiento.<sup>136</sup> Se debe



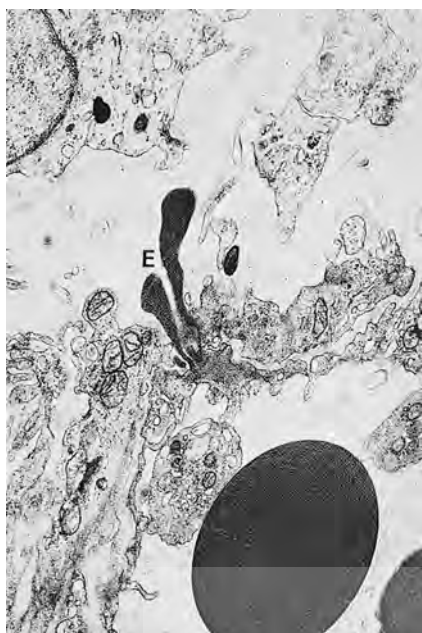
**Figura 2.9** Hiperpigmentación alrededor de las telangiectasias dilatadas y vénulas en un hombre de 70 años de edad. Sin antecedentes de traumatismo cutáneo.

medir la presión arterial durante la terapia (semanalmente por 2-3 semanas, y luego mensualmente), y vigilar la función hepática cada 3 a 4 semanas. Después del tratamiento exitoso, muchos pacientes son capaces de tolerar la terapia de compresión. La recaída de la lipodermatoesclerosis aguda es poco común si se usan regularmente las medias de compresión.

### HIPERPIGMENTACIÓN

La hiperpigmentación (Fig. 2.9) es un signo de la enfermedad por estasis venosa. Los miembros inferiores afectados con CVD presentan cambios en la piel desde pequeñas áreas de color a grandes úlceras.<sup>45</sup> Se considera que la hemosiderina es la causa de la hiperpigmentación parduzca típica de la CVD. El creciente interés en el papel de la hemosiderina en la patogénesis de la enfermedad venosa ocurrió por la demostración de propiedades proinflamatorias de los iones férricos, y la conexión entre la úlcera venosa y los errores innatos del metabolismo de hierro.<sup>140-143</sup> De hecho, la mayoría de los datos recientes apoya que los cambios cutáneos severos no suceden en los miembros inferiores con CVD hasta que ocurre la sobrecarga de hierro.<sup>144</sup> La sobrecarga de hierro no está presente en los cambios cutáneos menos severos que son consecuencia de la CVD, pero la lipodermatoesclerosis y las VLU siempre se acompañan de la deposición de hemosiderina.

El sistema vascular distendido y elongado subyacente a las áreas de estasis es más susceptible al traumatismo que las venas normales. Incluso las heridas menores con objetos romos causan ruptura de la pared vascular con extravasación de los eritrocitos dentro



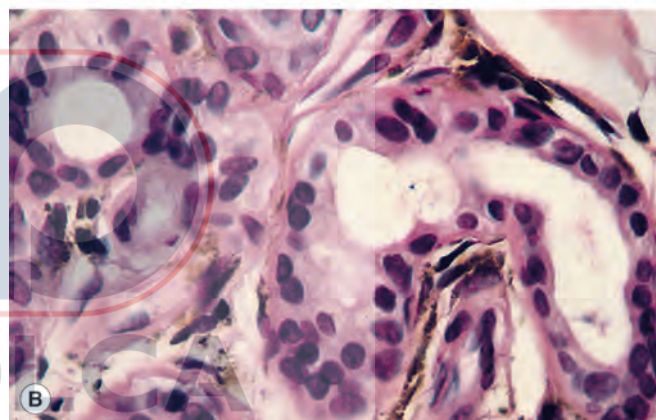
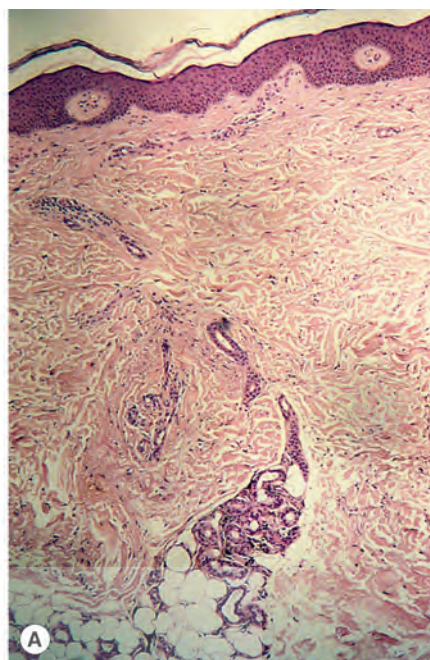
**Figura 2.10** Dos eritrocitos deformes se desplazan del espacio intercelular (E) hacia el tejido pericapilar. (Osmio-cacodilato  $\times 18.100$ .) (De Wernner A, Leu HJ, Spycher M, Brunner U. *Exp. Cell. Biol.* 1980;48;1).

de la piel.<sup>12,18,130</sup> Histológicamente, la hiperpigmentación cutánea representa aumento de la melanina inicial en los eritrocitos extravasados y los macrófagos cargados con hemosiderina intercalados entre los capilares tortuosos y dilatados en los estadios avanzados y estados inflamatorios.<sup>12,145,146</sup> Los eritrocitos se encuentran intactos o fragmentados durante su transición (Fig. 2.10). La extravasación parece estar causada por un aumento de la presión intravascular y no por la quimiotaxis, como ocurre con los glóbulos blancos.<sup>145</sup>

Los eritrocitos extravasados se encuentran en la dermis profunda alrededor de las estructuras adyacentes (Fig. 2.11). Cuando se presentan clínicamente, son una guía confiable de la existencia de microangiopatía. También se evidencia hiperpigmentación cutánea más aguda y “eruptiva”, como la “infiltración aguda” de los eritrocitos dentro de la dermis como resultado del aumento de la presión posterior dentro de la microvasculatura cutánea.<sup>147</sup> Este fenómeno se atribuye como la causa del liquen aureus (Fig. 2.12).<sup>148</sup> El único tratamiento para esta condición es corregir la hipertensión venosa subyacente (escleroterapia y/o cirugía), incluyendo las medias de compresión graduadas y elevación de los miembros inferiores. Afortunadamente, cuando se trata la hipertensión venosa, la hiperpigmentación oscura se desvanece gradualmente. Después de la corrección de la etiología de la hipertensión venosa, también se puede usar un láser Q-switched nanosegundo o picosegundo específico para hemosiderina, para eliminar o disminuir la hiperpigmentación (véase Capítulo 8). Adicionalmente, se ha demostrado que una fuente de luz pulsada intensa no coherente aclara la hiperpigmentación.<sup>149</sup>

### DERMATITIS VENOSA (ESTASIS)

La siguiente manifestación dermatológica que ocurre en la cadena de eventos de la hipertensión-estasis venosa es la dermatitis por “estasis”. Se ha denominado de muchas maneras a esta dermatitis, incluyendo eczema por estasis, eczemas varicosos, síndrome de estasis, eczema hipostático, eczema congestivo y dermatitis hipostática.



**Figura 2.11** Muestra de biopsia de piel del área medial del maléolo de un hombre de 38 años de edad con telangiectasias en el tobillo y el pie, y venulectasia asociada a hiperpigmentación. Nótese los macrófagos cargados con hemosiderina intercalados a lo largo de las glándulas eccrinas en la dermis profunda (hematoxilina-eosina; A,  $\times 50$ ; B,  $\times 200$ ).

Dado que no existe una verdadera “estasis” del miembro inferior con insuficiencia venosa, pero sí hipertensión venosa, esta condición se identifica mejor como dermatitis “venosa”. Aunque se ha descrito en detalle un número de proinflamatorios celulares y mediadores moleculares, y mecanismos bioquímicos y cambios estructurales que conducen a hipertensión venular, la patogénesis de la dermatitis venosa aún no se entiende completamente.<sup>150,151</sup>

La dermatitis venosa se presenta con más frecuencia en mujeres, personas obesas, hombres y mujeres de mediana edad y en aquellos con historia de DVT y tromboflebitis.<sup>3</sup> El edema es el precursor de esta dermatitis, debido a que causa el cambio de la circulación cutánea venosa normal a un sistema de mayor presión con el aumento de la permeabilidad capilar.<sup>148,149,152-154</sup>

Una muestra aleatorizada de 476 personas mayores de 65 años de edad en Sheffield, RU, reportó una incidencia de dermatitis venosa del 21 % en hombres y 25 % en mujeres.<sup>15</sup> En Dinamarca, la incidencia en una muestra aleatoria de personas de edad avanzada (55-



**Figura 2.12** Mujer de 52 años de edad con hiperpigmentación cutánea con 1 a 2 años de evolución en la porción anterior de la tibia y del maléolo medial. La exploración con doppler venoso diagnosticó incompetencia de las venas comunicantes.



**Figura 2.13** Eczema venoso incipiente que aparenta un eczema numular suprayacente a las vénulas dilatadas prominentes y venas reticulares en una mujer de 58 años.

106 años; edad promedio de 80 años) en refugios fue de 6,9%.<sup>156</sup> Los autores especularon que la diferencia se debía a una mejor nutrición en la población danesa. Una incidencia similar de dermatitis venosa (5,9%) se reportó en una evaluación de voluntarios no institucionalizados con edades comprendidas entre los 50 y 91 años (promedio de edad de 74 años) en Boston, MA.<sup>157</sup> Interesantemente, una encuesta de pacientes dermatológicos mayores de 60 años de edad en la población de Filipinas reveló una incidencia del 12% en dermatitis venosa, con 49% de todos los pacientes presentando várices.<sup>69</sup> Esto contradice la creencia popular (véase Capítulo 3) de que existe una incidencia más baja de enfermedad venosa en razas no occidentales.

La dermatitis por lo general comienza en la región medial paramaleolar. Esta región es particularmente vulnerable debido a que la irrigación vascular, nutrición cutánea y tejido subcutáneo son menos abundantes aquí que en otras áreas de la extremidad inferior.<sup>158</sup> La dermatitis venosa parece clínicamente como una placa delimitada, eritematosa, con costra (Fig. 2.13). Con el tiempo y por el traumatismo cutáneo resultante del prurito, ocurre la liquenificación suprayacente,<sup>3</sup> así como también exudación, dependiendo de la extensión de la inflamación relacionada al edema. Sin embargo, un reflujo venoso indolente induce palidez cutánea con menos humedad.<sup>159</sup> El color de la piel se oscurece como resultado del incremento en hiperpigmentación melanocítica postinflamatoria y hemosiderina dérmica (Fig. 2.14).<sup>2,160</sup> La dermatitis además puede complicarse por hipersensibilidad sistémica generalizada o reacción "ID".<sup>2</sup>

La dermatitis venosa puede manifestarse como una lesión solitaria en 7% de pacientes y puede mimetizar neoplasma, entre los cuales tenemos carcinoma de células basales y de células escamosas.<sup>161</sup> La detección temprana de la lesión solitaria de la dermatitis venosa debe conducir al tratamiento adecuado de la hipertensión venosa, lo que puede evitar la morbilidad adicional.

Recientemente, se ha reportado una asociación entre la dermatitis venosa con amlodipina (un bloqueador de los canales de calcio de larga duración empleado en el tratamiento de la hipertensión, angina estable crónica y angina vasoespástica).<sup>162</sup> Se cree que el uso de amlodipina predispone a los pacientes con insuficiencia venosa a edema e hipertensión venosa. Por lo tanto, es prudente preguntar a los pacientes con esta dermatitis por el uso de fármacos.

La evaluación histológica (Fig. 2.15) de la dermis muestra la homogenización difusa de colágeno, fragmentación o ausencia de fibras elásticas, engrosamiento y oclusión parcial de arteriolas, y cambios atróficos de los apéndices.<sup>12,163</sup> Además, existe una asociación entre la acantosis y la hiperqueratosis de la epidermis, lo que raramente resulta en hiperplasia pseudoepitelioma.<sup>3</sup> Los vasos linfáticos por lo general están engrosados y fibróticos, y pueden estar asociados con infiltración inflamatoria cutánea.<sup>3</sup> Debido a que estos cambios son encontrados en dermatitis no específicas, el diagnóstico histológico de la dermatitis venosa puede ser certero solo con la correlación clínica.

Se deben descartar otras condiciones cuyas manifestaciones clínicas son similares a la dermatitis venosa; se reportaron tres casos



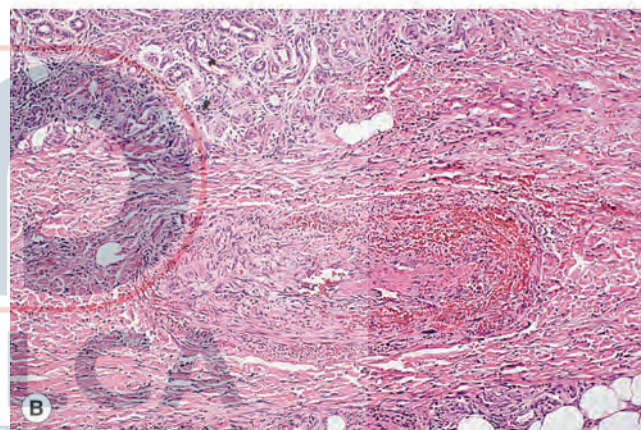
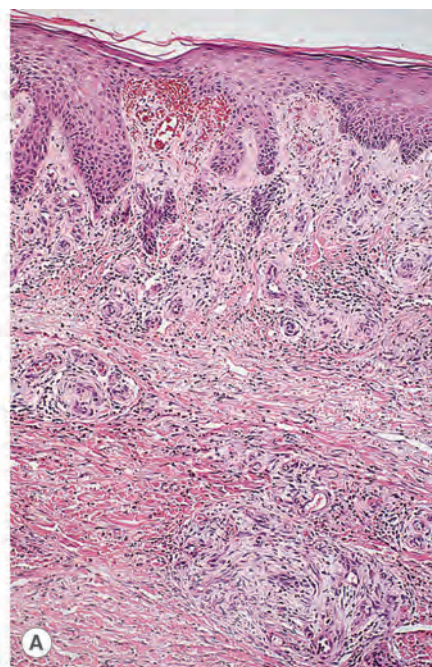


**Figura 2.14** Apariencia típica de dermatitis venosa. El área afectada se encuentra eritematosa, delimitada y escamosa con hiperpigmentación y excoriaciones.

de leucemia mielógena cutánea con lo que parecía ser dermatitis venosa.<sup>164-166</sup> Similarmente, se reportaron tres casos de linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes, tipo pierna, cada uno de los cuales presentó grandes placas delgadas/parches de infiltración eritematosa atípicas en vez de placas ulceradas o tumores, lo que planteó dificultad diagnóstica debido a la localización y apariencia.<sup>167</sup> Clínicamente los tres presentaron cambios de piel sugestivos de posible estasis venosa/dermatitis. La biopsia de piel hizo el diagnóstico correcto en estos casos, resaltando la importancia de la toma de biopsia de placas con parches inusuales/delgados o lesiones anulares sobre los miembros inferiores del paciente que no responden a tratamiento convencional. Se reportó un caso de acroangiadermatitis, un trastorno benigno poco común y proliferativo que afecta las extremidades inferiores, causado por CVI.<sup>168</sup> En este caso, la biopsia fue el estudio principal para ayudar a descartar sarcoma de Kaposi, lo que la presentación clínica mimetiza.

### ATROFIA BLANCA

La atrofia blanca es el nombre descriptivo dado a la apariencia de cicatrices similares a la porcelana que se observan en las extremidades inferiores como resultado de infartos cutáneos (Fig. 2.16). Esta condición se atribuyó originalmente a la sífilis o tuberculosis en 1929.<sup>169</sup> Las placas blancas presentan hiperpigmentación y telangiectasias. Histológicamente, los capilares serpenteantes se detectan en el borde de la lesión, con su punta orientada hacia el centro vascular.<sup>170</sup>



**Figura 2.15** Examen histológico de un paciente con hipertensión venosa de larga data y dermatitis venosa suprayacente (véase descripción en el texto) (hematoxilina-eosina); A, x50; B, 200).

Este proceso por lo general ocurre en las mujeres de mediana edad que presentan venas varicosas y signos de insuficiencia venosa. Sin embargo, este término descriptivo representa una secuela de muchos procesos patológicos como la dermatitis venosa, arterioesclerosis, disproteinemia, diabetes mellitus, hipertensión, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, artritis reumatoide juvenil y vasculitis hialinizante segmentaria idiopática. Por lo tanto, se considera este hallazgo físico como un estado intermedio entre la dermatitis venosa y la úlcera varicosa; el término atrofia blanca se reserva mejor para los casos de vasculitis idiopática.

Existen estudios que comparan a los pacientes con atrofia blanca con los pacientes que presentan insuficiencia venosa severa, pero sin atrofia blanca. En cambio, esto se ha comparado con 10 controles saludables. Se empleó la imagen de perfusión con láser doppler, y también se midió la tensión transcutánea de oxígeno. Los resultados generales mostraron que la perfusión de sangre en reposo era mayor en las áreas de atrofia blanca que en controles sanos, y la respuesta venoarterial era significativamente mayor en estas



**Figura 2.16** Mujer de mediana edad con insuficiencia venosa y atrofia blanca en el maléolo medial. (Cortesía de Kim ButterWick, MD).



**Figura 2.17** Insuficiencia venosa crónica con úlcera cutánea en un hombre de 68 años de edad antes del tratamiento.

áreas. Por su parte, hubo una disminución en los valores de presión de oxígeno transcutáneo en áreas de lesión con atrofia blanca y en la piel de pacientes con insuficiencia venosa crónica sin atrofia blanca. Los autores de este estudio concluyeron que el reflujo en reposo básico en la atrofia blanca era mayor en comparación con la piel normal y en pacientes con incompetencia venosa crónica, pero existe además disminución importante de reflujo en respuesta a la oclusión venosa en estas áreas afectadas.<sup>171</sup> Además de tratar la hipertensión venosa, se ha demostrado que los antifibrinolíticos (esto es, aspirina, dipiridamol), los agentes antiinflamatorios (esto es, dapsona) y la pentoxifilina son útiles especialmente en pacientes con formas idiopáticas.<sup>172</sup>

## ÚLCERAS

Las úlceras cutáneas representan la manifestación final de la enfermedad venosa. Esta relación se ha observado por milenios, siendo Hipócrates el primero en registrarla.<sup>173</sup> Hace más de 300 años, Wiseman<sup>174</sup> observó que la incompetencia valvular causada por trombosis venosa resultaba en un defecto circulatorio que conducía a una úlcera en la piel.

La prevalencia de várices o úlceras post-tromboflebíticas se estima ser tan alta como 1 % de la población de Estados Unidos y 2 % de la población sueca (Fig. 2.17).<sup>3,175-177</sup> Aunque las VLU comienzan en los adultos jóvenes, aumentan su frecuencia con la edad con su

mayor pico a los 70 años.<sup>176-179</sup> Se ha estimado que afectan entre el 1 % y el 3 % de la población anciana (edades comprendidas entre los 65-95) en los Estados Unidos y Europa,<sup>177</sup> y los números actuales son probablemente mayores debido a los diagnósticos equivocados y los subreportes. La relación entre mujeres y hombres es de aproximadamente 3:1 después de los 40 años, con una incidencia similar antes de los 40 años.<sup>178</sup>

Se conocen setenta y dos causas diferentes de úlceras en los miembros inferiores, y se agrupan en tres categorías.<sup>179</sup> Entre el 75 % y el 90 % son de etiología venosa,<sup>3,180,181</sup> 40 % a 60 % de las cuales se relacionan con venas varicosas,<sup>181-183</sup> y 35 % a 90 % se relacionan con antecedentes de DVT.<sup>3,181-185</sup> Las causas no venosas de úlceras en los miembros inferiores incluyen enfermedad arterial (8 %) y úlceras causadas por traumatismos o aquellas de origen bacteriológico, micótico, hematológico, neoplásico, neurológico o sistémico (2 %).<sup>180</sup> La herida crónica más común de los miembros inferiores es la VLU, contabilizando para aproximadamente 80 % de todas las úlceras venosas,<sup>186</sup> seguido por úlceras de pie diabético, úlceras de presión y úlceras arteriales en orden de frecuencia.

Se estimó que el costo del tratamiento de los miembros inferiores en los Estados Unidos en 1991 era de 775 millones de dólares y 1 billón de dólares con base en los costos anuales de cuidados de la úlcera en Suecia.<sup>187</sup> Entre el 2007 y el 2011, se estimó que la única carga anual del pagador en los Estados Unidos para tratar las VLU aisladas era de 14,9 billones de dólares.<sup>188</sup> Los datos recientes

del RU sugieren que el manejo de las VLU cuesta asombrosamente £400 millones (~627 millones de dólares) por año y contabilizan 13 % de todas las visitas médicas en ancianos.<sup>125</sup> Adicionalmente a este costo, existe una pérdida estimada de 2 millones de días laborales anualmente en los Estados Unidos debido a las úlceras del miembro inferior.<sup>189</sup> Por lo tanto, optimizar el tratamiento, o aún mejor, prevenir la patología, es importante. Curiosamente, a pesar de su importancia, se asigna muy poca financiación gubernamental al tratamiento de la úlcera. Los pacientes con diagnóstico de úlceras en los miembros inferiores pasan, en promedio, 12,1 días en el hospital.<sup>190</sup> Debido a que las úlceras en las piernas con frecuencia toman mucho tiempo para cicatrizar con reposo en cama y cuidado especializado, esta forma de terapia es poco práctica y no se reembolsa adecuadamente.

Las investigaciones con dúplex a color de los miembros con reflujo y úlcera muestran que el reflujo venoso distal tiene una influencia importante en los cambios de la piel, y el reflujo en las venas superficiales parece ser más dañino que el confinado en las venas profundas, incluso cuando ese reflujo venoso profundo se extiende a través de la longitud del miembro.<sup>191</sup> El reflujo en el área local cerca de la úlcera beneficia además la ulceración. El reflujo local está influenciado por la incompetencia de las venas perforantes y el flujo anterógrado. El flujo anterógrado aislado de las venas perforantes se observa en el 4 % al 6 % de los miembros con úlcera.<sup>192</sup> Existe mucha controversia acerca del rol de la cirugía en el tratamiento de este reflujo. Sin embargo, la mayoría de los datos disponibles sugieren que la ablación del reflujo venoso superficial y la ablación del flujo anterógrado a través de las venas perforantes es un método adecuado para el manejo de los pacientes con úlcera venosa primaria en los miembros inferiores.<sup>193</sup>

Entre el 20 % y el 25 % de las úlceras por insuficiencia venosa presentan incompetencia venosa superficial aislada o con incompetencia de las venas perforantes, o como un componente importante combinado con insuficiencia venosa profunda.<sup>101,105,106,194,195</sup> En una evaluación de más de 20 mil pacientes, se estimó que cerca del 15 % de ellos presentaba venas varicosas importantes y desarrollaron úlceras.<sup>6</sup> Aunque las úlceras son más comunes en pacientes con DVT, el 13 % de todas las úlceras venosas se observan en extremidades con insuficiencia venosa superficial aislada.

La úlcera cutánea con frecuencia ocurre de 10 a 35 años (promedio de 24 años) después del comienzo de las venas varicosas<sup>196</sup> y se asume comúnmente que están específicamente relacionadas con la incompetencia de las venas perforantes de las pantorrillas (véase Capítulo 9).<sup>15,197-199</sup> Dodd y Cockett<sup>15</sup> exploraron quirúrgicamente 135 miembros inferiores con úlceras en los tobillos y encontraron que las lesiones más severas siempre se asociaron con la incompetencia de las venas perforantes. Lawrence y cols.<sup>198</sup> estudiaron pacientes con várices, con y sin úlceras asociadas, empleando el ultrasonido dúplex. Encontraron reflujo retrógrado mantenido en venas incompetentes en 8 de los 9 pacientes con úlceras, pero solo encontraron 1 de los 7 pacientes con venas varicosas sin úlceras. Sin embargo, un estudio reciente con sonografía dúplex mostró que no existía correlación directa entre las perforadoras incompetentes y la úlcera venosa. La exploración pletismográfica indicó que la hipertensión venosa en venas superficiales era el factor más importante.<sup>200</sup> Un estudio de 213 pacientes consecutivos con úlceras venosas demostró que el 90 % de los pacientes presentaba cicatrización sostenida de la úlcera (con un periodo promedio de seguimiento de 3,4 años) cuando se trataban con ligadura aislada de la safena, sin tratar las venas perforantes, incluso cuando se demostraba

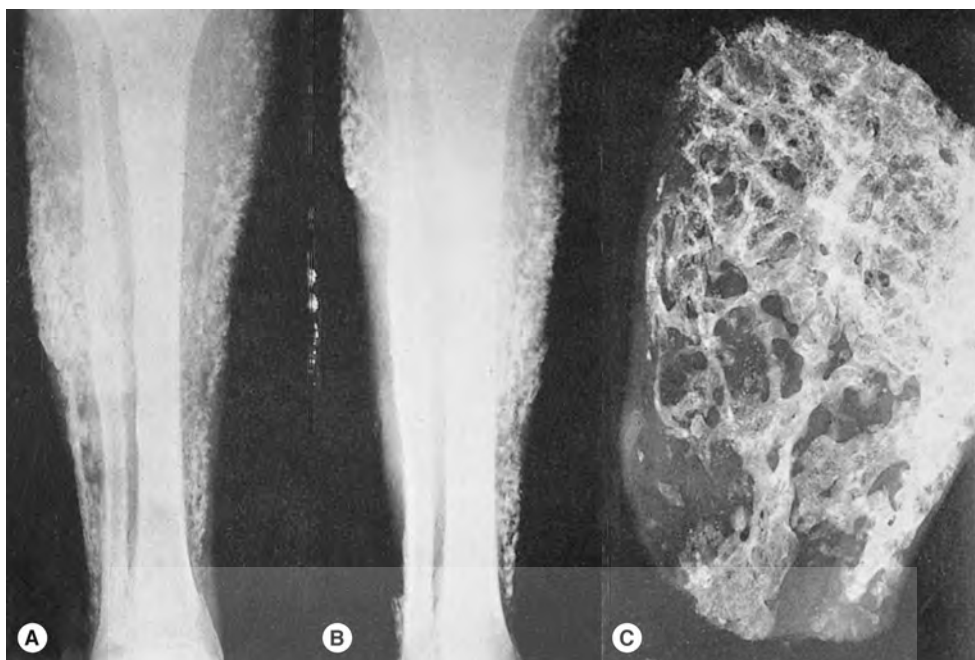
la incompetencia de estas últimas.<sup>201</sup> Por esto, cualquier procedimiento quirúrgico de las úlceras varicosas debe corregir las venas perforantes o comunicantes superficiales anormales subyacentes. Cabe destacar que no reportaron evidencia o antecedentes de DVT en 24 % de los pacientes con úlcera venosa crónica;<sup>183,202</sup> por lo tanto, la etiología puede ser multifactorial, con la mayoría de los pacientes presentando un evento inicial similar: hipertensión venosa superficial. Esta puede surgir por incompetencia de las venas perforantes aisladas, relacionada con un sistema venoso profundo anormal, o con un sistema venoso superficial incompetente.<sup>203,204</sup>

Las úlceras por estasis, a diferencia de la mayoría de las otras causas de úlceras cutáneas, aparecen en el área de las polainas.<sup>183,205</sup> Las úlceras tienen un aspecto cianótico, edematoso y friable. El fondo generalmente está cubierto con abundante tejido de granulación que raramente penetra la fascia profunda. Los bordes de la piel se encuentran indolores, engrosados y sangran fácilmente. La piel adyacente presenta edema e inflamación con vénulas dilatadas, cambios eczematosos e hiperpigmentación.<sup>185,206</sup> Además, con frecuencia ocurre la calcificación del tejido subcutáneo, incluso los que no están cerca de la úlcera en un número significativo de pacientes;<sup>152,207,208</sup> hasta el 25 % en un estudio (Fig. 2.18).<sup>209</sup> El calcio, actuando como un cuerpo extraño, perpetúa la úlcera o en realidad es una causa fundamental de lesión. La calcificación probablemente es causada por insuficiencia venosa y representa el último estadio de la respuesta inflamatoria. Casi siempre precede a la úlcera.<sup>152</sup>

Al contrario de la úlcera por estasis venosa, las úlceras por isquemia ocurren con mayor frecuencia sobre la extremidad en su porción anterior y/o lateral, y en el tobillo. Sin embargo, las úlceras del tobillo lateral surgen de la incompetencia de la vena safena menor.<sup>210</sup> El fondo de la úlcera isquémica con frecuencia es oscurecida por un exudado purulento de color amarillo pálido. Frecuentemente los bordes están pobremente epitelializados, con apariencia de sacabocado, y son necróticos con islas de piel gangrenosa. La fascia profunda y el tendón pueden estar expuestos en el fondo, con poco o ningún tejido de granulación espontánea.

Las úlceras de las extremidades individuales pueden además tener múltiples causas, lo que dificulta más su clasificación. En el 2006 se reportaron dos casos de úlceras de piel mal diagnosticadas como pioderma gangrenoso y úlcera reumatoide que se trataron exitosamente con la inyección guiada con ultrasonido de microesponja de polidocanol.<sup>211</sup>

Diversas condiciones médicas ocurren comúnmente en pacientes (definidas en > 10 % de los pacientes) que desarrollan VLU.<sup>212</sup> Estas comprenden anemia, asma, celulitis de la extremidad inferior, depresión, diabetes, edema del miembro, hipertensión, osteoartritis, neumonía e infecciones del tracto urinario. Las condiciones adicionales asociadas con el desarrollo de la VLU incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, historia de trombosis venosa profunda y consecuente síndrome posttrombótico, enfermedad arterial periférica del miembro inferior, artritis reumatoide, historia de cirugía de cadera, antecedentes de ligadura/cirugía venosa, género femenino y edad avanzada. Muchas de estas condiciones médicas tienen sentido biológico y anatómico, y están relacionadas con una disminución de la capacidad en la cicatrización de la herida. La relación entre la cirugía venosa del miembro inferior y el desarrollo de VLU no se esperaba, debido a que esto con frecuencia se discute como tratamiento para los pacientes con esta patología,<sup>213</sup> lo que sugiere un factor contribuyente. El mensaje importante es que los médicos, enfermeras y otros profesionales de la salud que traten a un paciente con VLU deben estar alertas de las muchas condiciones



**Figura 2.18** Mujer de 65 años de edad con venas varicosas, dermatitis por estasis y úlcera en el maléolo medial bilateral. **A**, Miembro inferior derecho; **B**, Miembro inferior izquierdo; **C**, Una vista de cerca de la pantorrilla medial izquierda que muestra abundantes depósitos de calcio subcutáneos.



**Figura 2.19** Carcinoma de células basales (tipo queratinizante) presentándose en una úlcera producto de insuficiencia venosa crónica en una mujer de 77 años de edad. La úlcera ha estado presente por al menos 6 años. Se encontró una vena perforante incompetente en el fondo de la úlcera.

médicas concomitantes que pueden promover el desarrollo de úlceras, impedir la cicatrización de la herida, y contribuir al desafío del tratamiento y al control a largo plazo.

## DEGENERACIÓN MALIGNA

La degeneración maligna es un cambio secundario afortunadamente poco común de la úlcera venosa (Fig. 2.19). Existen más de 100 casos reportados de degeneración maligna en úlcera por estasis en la literatura mundial.<sup>199,214-222</sup> Para determinar la frecuencia del cáncer de piel relacionado con úlceras crónicas del miembro inferior (CLU, por sus siglas en inglés), con presunción de origen vascular, y fracaso en la cicatrización a pesar de 3 meses de tratamiento

adecuado, se realizó en Francia un estudio prospectivo, multicéntrico, transversal.<sup>223</sup> Las biopsias revelaron cáncer de piel en 16 de las 154 CLU (10,4%). El estudio concluyó que la biopsia sistemática de una herida refractaria con 3 meses o más de tratamiento adecuado está justificada con base en los hallazgos.

Los tipos más comunes de cáncer reportados son carcinoma (células escamosas y basales) y sarcomas (fibrosarcomas, osteosarcoma y angiosarcoma). Incluso se ha reportado que el melanoma maligno ocurre en la úlcera venosa crónica.<sup>224</sup> En un estudio francés se reportaron 9 carcinomas de células escamosas (SCC, por sus siglas en inglés), 5 carcinomas de células basales (BCC, por sus siglas en inglés), un melanoma y un leiomiomasarcoma; el 56,3% persistió por al menos 3 años.<sup>223</sup> La incidencia de degeneración maligna de la úlcera estática venosa es de 0,4% a 1%.<sup>221,225-227</sup> El promedio de duración de la úlcera antes del crecimiento del tumor es 21 años, con un lapso reportado entre 10 y 40 años.<sup>227</sup> El inicio del cambio maligno generalmente ocurre como crecimiento rápido de una masa exuberante similar al coliflor, incremento del dolor o, en un menor número de casos, una rápida extensión del cráter de la úlcera.<sup>227</sup> También se sospecha en casos en que existe aumento de la induración de los bordes de la úlcera y los tejidos circundantes, y ausencia de respuesta al tratamiento conservador prolongado.<sup>228</sup> Se cree que la transición al crecimiento maligno está estimulado por muchos factores como dermatitis crónica, irritación e infección.<sup>228,229</sup> Las células epiteliales implantadas producen una reacción crónica de cuerpo extraño y posteriormente el desarrollo de la neoplasia.<sup>230</sup> La cicatrización crónica de la secuela de la úlcera mencionada anteriormente puede obliterar los canales linfáticos, conduciendo a una disminución de la vigilancia inmunológica de la cicatriz por células inmunes competentes. Esta deficiencia inmunológica relativamente local proporciona menor protección en contra de la mutación celular, lo que permite la progresión celular a neoplasia.<sup>231</sup> Por lo tanto, parece prudente realizar la biopsia de las áreas del fondo y del borde de las úlceras con estas características o en úlceras que persistan por más de 4 meses. Esto es particularmente importante

cuando se corrige la úlcera quirúrgicamente con un colgajo de piel. Un paciente desarrolló carcinoma de células escamosas después de un injerto de piel de espesor parcial, y a pesar de la amputación y la radioterapia, murió de metástasis múltiple.<sup>199</sup>

Aunque la apariencia de degeneración maligna en úlceras no cicatrizadas de las extremidades con frecuencia es característica, el BCC en la úlcera puede aparecer como un tejido de granulación exuberante y traslúcido, o puede no tener características clínicas que sugieran malignidad.<sup>216,219,232</sup>

Un estudio reveló algunos hechos interesantes sobre el SCC como complicación de úlcera venosa crónica en las extremidades. La edad promedio en el diagnóstico de cáncer fue de 78,5 años; la media de supervivencia fue de 1 año. De estos tumores, 11 eran bien diferenciados, 10 moderadamente diferenciados, y 4 pobremente diferenciados. Todos los pacientes con tumores pobremente diferenciados murieron al año. La metástasis ocurrió en 8 casos.<sup>233</sup> La enfermedad fue letal en 10 casos, los cuales incluyeron todos los casos pobremente diferenciados. Esto sugiere que cuando se diagnostica SCC en las CLU, la evaluación integral debe incluir el grado de diferenciación y definir la extensión. El tratamiento agresivo está indicado ya que los tumores pobremente diferenciados y algunos moderadamente diferenciados son fatales.

## COMPLICACIONES SECUNDARIAS DE HIPERTENSIÓN-ESTASIS VENOSA

Adicionalmente a la úlcera varicosa y a las anomalías dermatológicas ya discutidas, las tres complicaciones más severas y agudas de las várices son la hemorragia externa, la tromboflebitis superficial y la DVT.

### HEMORRAGIA

La hemorragia de las venas varicosas no es un evento extraño. Tretbar<sup>234</sup> reportó el tratamiento de 18 episodios de hemorragia en las várices de 12 pacientes en 3 años. Todos los pacientes excepto dos presentaban várices desde hace más de 20 años. El área de sangrado normalmente consistía en una maraña de vesículas oscuras, cada una de 1 a 2 mm de diámetro, sobre el tobillo medial. La evaluación doppler por lo general mostró una vena comunicante incompetente subyacente. Ninguno de los pacientes de Tretbar desarrolló secuelas graves de los episodios de hemorragia y todos fueron tratados exitosamente con escleroterapia de compresión de las venas afectadas. Sin embargo, la hemorragia puede ser profusa y, si pasa desapercibida o se trata inadecuadamente, es fatal.<sup>15,235-237</sup> Un reporte de la mortalidad de las venas varicosas de Australia entre 1997 y el 2000 evidenció 51 muertes donde las várices eran la primera causa de muerte.<sup>238</sup> En un tercio de estos casos, causada por hemorragia.

La hemorragia por lo general es espontánea, pero también puede ocurrir cuando se traumatiza o erosiona la piel suprayacente a las várices. La mayoría de los casos descritos en la literatura ocurrieron en pacientes con úlceras sobre las várices, pero el sangrado profuso también está causado por las várices con 1-2 mm de diámetro (Fig. 2.20). Veintitrés casos fatales de hemorragia fueron reportados en Inglaterra y Gales en 1971.<sup>235</sup> Los pacientes con mayor riesgo son individuos solitarios, ancianos, con várices de larga data. Estos pacientes por lo general viven solos y son incapaces de aplicar presión en la várice sangrante o buscar ayuda debido a su incapacidad física. Inexplicablemente, los pacientes pueden no tener historia de várices de larga data o úlceras suprayacentes. La hemorragia en estas condiciones especiales, por lo general, se le



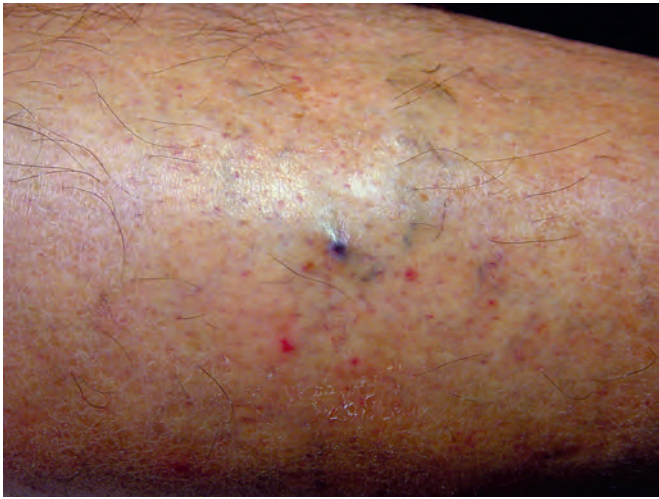
**Figura 2.20** Venulectasia en un hombre de 90 años de edad que sangró profusamente cuando se encontraba de pie. La escleroterapia originó cicatrización rápida.

atribuye al rápido desarrollo de la hipertensión venosa que ocurre en DVT.<sup>239</sup>

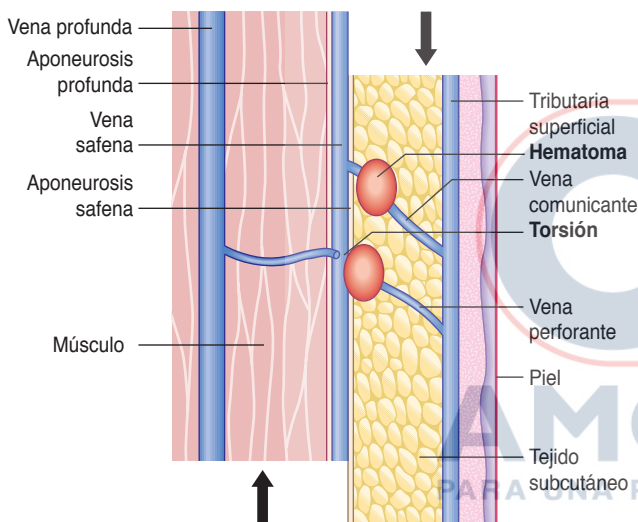
Si la vena varicosa se encuentra bajo presión alta por la insuficiencia venosa, como generalmente es, la hemorragia aguda puede parecer arterial al comienzo. Esto resulta en la inadecuada aplicación de un torniquete, lo que solo aumentará la hipertensión venosa. Si se reconoce adecuadamente, la hemorragia de origen venoso se controla fácilmente al elevar el área afectada sobre el nivel del corazón y aplicando presión localizada a la vena hemorrágica. La elevación de los miembros inferiores detiene la hemorragia en segundos o minutos. La escleroterapia o ligadura de la vena afectada es curativa, pero puede no prevenir episodios adicionales de hemorragia en otras várices.

La presión directa sobre el área de hemorragia detiene el sangrado, y mantener esa presión por 5 a 7 días permite la completa cicatrización de la epidermis sobre el área de la hemorragia.<sup>240</sup> Se reporta que la sutura del área de la hemorragia, por lo general realizada en la emergencia del hospital, causa úlcera venosa. Por esta razón, se debe evitar la sutura directa.

La inyección de potenciales venas hemorrágicas es obligatoria (Fig. 2.21). En estos casos, las preocupaciones estéticas comunes no aplican y es lógico inyectar las vénulas frágiles al comienzo del tratamiento antes de la reducción necesaria de la hipertensión venosa. Las inyecciones esclerosantes de las venas hemorrágicas aportan una solución elegante al problema; proporcionan que el agente esclerosante induzca espasmo (polidocanol, tetradecil sulfato de sodio), detiene la hemorragia y por lo general previene la



**Figura 2.21** Es obligatoria la inyección de las venas potencialmente hemorrágicas.



**Figura 2.22** Durante un rápido movimiento de la extremidad inferior, la inercia del tejido muscular y adiposo crea un desplazamiento relativo de las diferentes capas anatómicas.

recurrencia. La extremidad debe elevarse durante la inyección, y a menudo se requiere mayor concentración de solución de esclerosante a las usuales. Las espumosas esclerosantes además ayudan a detener más rápido el sangrado.

Debido a que la responsabilidad de la abrasión de la piel y la hemorragia posterior depende mayormente de los mismos pacientes, se debe aconsejar el corte cuidadoso de las uñas y el uso de medias nocturnas (e incluso también guantes). Además, es un prerrequisito evitar el rascado de la piel, ya que existen menores complicaciones causadas por cremas con corticoesteroides que por las úlceras y hemorragias causadas al rascar.

El fenómeno de “ruptura” (*“shear off” phenomenon*) puede explicar los dolores agudos espontáneos de la pantorrilla, conocidos en la literatura francesa como dolores en latigazo de la pantorrilla. Durante un rápido movimiento del miembro inferior, la inercia de los tejidos musculares y adiposos crean un desplazamiento relativo de las diferentes capas anatómicas (Fig. 2.22) responsables

de la ruptura de las venas comunicantes o perforantes, lo que resulta en dolor, hematoma y equimosis. Esta lesión atraumática es más común en las várices debido a la remodelación y displasia de la pared venosa, y a la hipertensión venosa. El ultrasonido dúplex muestra edema y un pequeño hematoma, y por lo general no hay signos de tromboflebitis superficial. La compresión local y el masaje con cremas antiinflamatorias no esteroideas es el único tratamiento.

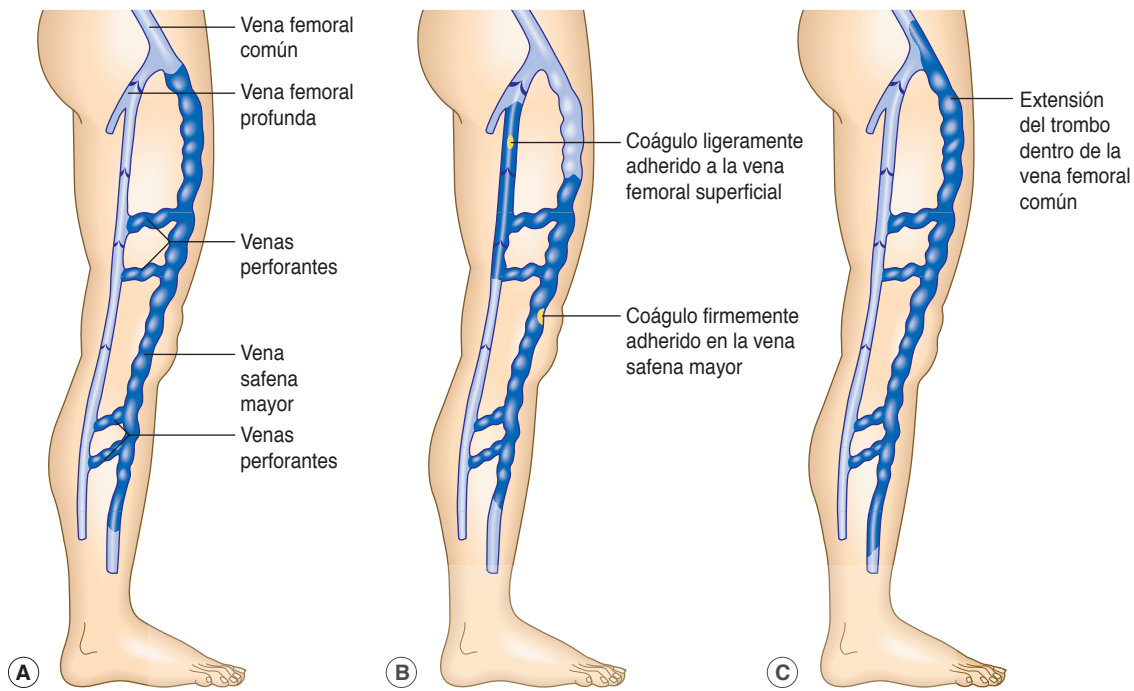
### TROMBOFLEBITIS SUPERFICIAL

La tromboflebitis superficial (ST, por sus siglas en inglés) es una condición dolorosa que afortunadamente resulta, en raras ocasiones, en complicaciones embólicas graves. En ausencia de malignidad, la tromboflebitis del miembro inferior se relaciona casi exclusivamente con las várices.<sup>4,241-243</sup> Los pacientes con ST de las venas varicosas son más jóvenes y tienen una menor incidencia de DVT coexistente (9,75 % versus 43,75 %).<sup>242</sup> La condición resulta del desarrollo de un coágulo en la várice causado por uno o más de los siguientes factores: traumatismo de la várice, estasis de flujo sanguíneo u oclusión de flujo sanguíneo. Cincuenta por ciento de los casos ocurren espontáneamente.<sup>241,244</sup> Una evaluación de 51 pacientes consecutivos con trombosis venosa y venas varicosas encontró que el 8 % presentaba malignidad subyacente, 7 % tenían síndrome antifosfolípido, y un total de 26 % otras enfermedades sistémicas.<sup>245</sup> Por lo tanto, se recomienda investigar la causa subyacente.

El sistema de la safena mayor es el sitio más común de ST ascendente. Clínicamente el paciente nota una inflamación dolorosa, sensible, eritematosa y caliente a lo largo del trayecto de la vena, con una cantidad variable de edema perivasculoso. El dolor relacionado con ST es con frecuencia severo, probablemente como resultado de la inflamación de la red densa de fibras de nervios somáticos en el tejido subcutáneo relacionado.<sup>4</sup>

La incidencia de ST, independientemente de la presencia de venas varicosas, aumenta con el avance de la edad y el sedentarismo, el reposo en cama como resultado de cirugía, alumbramiento o enfermedad cardíaca.<sup>246,247</sup> En pacientes en quienes no se ha establecido la incidencia de venas varicosas, se estima que la ST ocurre en 0,7 % de las mujeres en la cuarta década de vida, y aumenta a 2,6 % de mujeres en la séptima década.<sup>62</sup> En hombres, se ha estimado la incidencia de ST es 0,4 % en la cuarta década, y aumenta a 1,7 % en la séptima.<sup>62</sup> El número actual de pacientes con ST en los Estados Unidos se estimó en 1973 que era de 123 mil anualmente. La incidencia de ST es sustancialmente mayor cuando se relaciona con la presencia de venas varicosas.<sup>4</sup> Una revisión del trabajo de toda la vida de un médico con más de 20 mil pacientes mostró una incidencia de ST en el 20 % de ellos con várices importantes prominentes.<sup>6</sup> Estudios anteriores a este han estimado un 50 % de incidencia durante toda la vida de tromboflebitis en pacientes con venas varicosas.<sup>248</sup> Fegan<sup>90</sup> estimó que la ST ocurre en aproximadamente el 4 % de los pacientes con várices.

Aunque la condición por lo general se trata como una complicación benigna de las várices, el desarrollo de DVT, hipertensión venosa y embolia pulmonar ocurre en un porcentaje significativo de pacientes.<sup>241,244,249-253</sup> Una revisión de 340 casos de ST en un hospital universitario mostró un 10 % de incidencia de embolia pulmonar con 5 muertes,<sup>244</sup> y este riesgo ha sido confirmado por otros autores.<sup>254</sup> El desarrollo de la embolia pulmonar además se relaciona en algunos casos con una DVT coexistente.<sup>4,255,256</sup> Un estudio de 44 pacientes consecutivos con ST encontró la coexistencia con DVT en 23 % de los casos. Todos estos sujetos no presentaban hallazgos clínicos, con el sitio de la ST no predictivo de DVT.<sup>243</sup> Por



**Figura 2.23** Representación diagramática de tres métodos de propagación de la tromboflebitis superficial. **A**, La tromboflebitis se limita al sistema superficial con bloqueo de las válvulas de las venas perforantes y en la unión safenofemoral. **B**, La extensión del trombo dentro del sistema profundo a través de la destrucción e incompetencia de las venas perforantes. **C**, Extensión directa del trombo dentro de la vena femoral en la unión safenofemoral. (Redibujado de Totten HP, *Angiologi* 1965;16:37).

consiguiente, se recomiendan los estudios venosos profundos no invasivos en todos los pacientes con ST.

La embolia pulmonar y la DVT, por definición, se supone que no complican la ST a menos que el trombo progrese dentro del sistema venoso profundo, pero se ha observado que la DVT ocurre en otras redes venosas. Esto puede suceder por la progresión de las venas perforantes o el compromiso ascendente de la vena femoral común en la unión safenofemoral (Fig. 2.23), o simplemente debido a la presencia de un estado de hipercoagulabilidad.<sup>257</sup> Cuando ocurre cualquiera de estos eventos, se desarrolla hipertensión venosa profunda o superficial como resultado de destrucción valvular.<sup>247</sup> La propagación del proceso trombótico dentro del sistema profundo ocurre, según lo reportado, entre el 6 %<sup>258</sup> y el 32 %<sup>249</sup> de todos los casos del ST. En una serie retrospectiva de 11 años, 17 % de 133 pacientes presentaron una extensión del coágulo dentro del sistema profundo.<sup>259</sup> Se ha promovido la exploración quirúrgica de la unión safenofemoral, seguida por la ligadura, trombectomía y extirpación limitada de la vena, particularmente si los signos clínicos de tromboflebitis alcanzan el muslo medio. Nosotros recomendamos anticoagulación completa. La eliminación quirúrgica de los segmentos venosos trombosados y las várices relacionadas acortan la convalecencia y mitigan la recurrencia.<sup>258,260,261</sup> Desafortunadamente, esta forma tardía de tratamiento por lo general resulta en mayor cicatrización. Finalmente, debido a que la DVT se manifiesta en parte como una ST, los pacientes se deben examinar cuidadosamente.

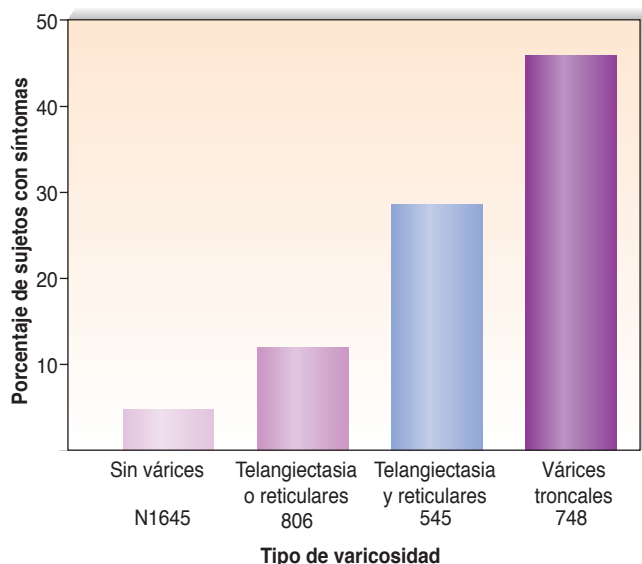
El tratamiento quirúrgico de la ST predomina cuando la ST afecta la GSV y asciende hacia la unión safenofemoral. Se cree que la incidencia de DVT es tres veces mayor que la de los individuos normales, y en el pasado se recomendaba la anestesia local para ligar y dividir la vena en caso de tromboflebitis ascendente de la GSV.<sup>262</sup> Sin embargo, gradualmente, el tratamiento anticoagulante ha dominado

la práctica clínica. La ventaja, por supuesto, es que la ST se trata simultáneamente con la anticoagulación, compresión y reposo. Se recomienda el tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, pero pueden tener efectos secundarios potencialmente graves. Debido a que la ST se ha relacionado con un mayor riesgo de DVT y dado que cuando asciende la ST de la GSV a la unión conduce la progresión del coágulo dentro de la vena femoral, debe considerarse el uso de heparina de bajo peso molecular, profilácticamente por 2 semanas cuando el coágulo no amenace el sistema profundo, pero terapéuticamente, como para la DVT, cuando sí lo afecte.<sup>263</sup> Se recomienda la compresión elástica externa por la mayoría de las autoridades en esta materia.<sup>257</sup>

### TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Las venas varicosas, gracias a su flujo sanguíneo bajo, se consideran un factor de riesgo elevado de DVT.<sup>4</sup> Sin otros factores predisponentes, los pacientes con venas varicosas tienen una incidencia de DVT de nueve veces mayor que la población normal.<sup>264</sup> Se cree que la agregación plaquetaria ocurre detrás de las cúspides valvulares, especialmente en las válvulas incompetentes de las várices.<sup>265,266</sup> La trombosis de la cúspide de las válvulas inicia la cascada de la coagulación y resulta en la propagación del coágulo.

La estasis del reflujo sanguíneo causa la activación de los factores XII, XI y IX, lo que comienza la actividad de la trombina para propagar la formación del trombo a través de la formación de la fibrina y agregación plaquetaria.<sup>267</sup> La estasis además resulta en una cantidad significativa de desprendimiento endotelial, con exposición del colágeno subendotelial y, en consecuencia, activación de las plaquetas.<sup>268</sup> Una razón adicional del aumento del riesgo de DVT en pacientes con insuficiencia venosa crónica (la cual se asocia comúnmente con la presencia de venas varicosas) puede relacionarse



**Figura 2.24** Complicaciones de acuerdo con el tipo de várices. *N* representa el número de personas en el grupo. (Redibujado de Widmer L. *Peripheral venous disorders; prevalence and socio-medial importance: observations in 4529 apparently healthy persons, Basle Study III*. Bern, Switzerland; Hans Huber:1978).

con un sistema fibrinolítico defectuoso correlacionado con la deposición pericapilar de fibrina.<sup>269</sup> Esta hipótesis se ha cuestionado debido a que hasta el 70 % de los pacientes con DVT idiopática presenta una disminución del activador de plasminógeno en los tejidos que probablemente refleja la disfunción endotelial y una disminución de la eliminación de los factores del coágulo.<sup>269-272</sup>

Se ha reportado un incremento en la incidencia de DVT en el periodo postoperatorio.<sup>273-277</sup> Esto puede relacionarse con el aumento de la incidencia de tromboflebitis en las várices durante el periodo postoperatorio, con una incidencia estimada en 6 % versus la incidencia normal de 0,5 % a 0,7 %.<sup>278</sup> Esto es particularmente importante en pacientes menores de 60 años de edad. Con la evaluación del fibrinógeno, la DVT ocurre en 56 % de los pacientes mayores de 60 años con várices versus 41 % en pacientes mayores de 60 años sin várices. Esto puede compararse con el 56 % de los pacientes menores de 60 años con várices versus el 19 % de los pacientes menores de 60 años sin várices.<sup>279</sup> Por lo tanto, todos los pacientes con várices que deben someterse a cirugía, embarazadas o postrados en cama deben recibir profilaxis trombótica, como el uso de medias de compresión graduadas para prevenir esta potencialmente fatal, aunque rara, complicación de las várices.

En resumen, las venas varicosas se relacionan con un número de problemas médicos graves y no son solo una preocupación cosmética. El estudio Basle III<sup>5</sup> encontró que la incidencia de las complicaciones importantes de las várices —insuficiencia venosa crónica, flebitis y embolismo pulmonar— aumenta con la severidad de las várices (Fig. 2.24). Incluso los pacientes con telangiectasias menores y venas reticulares en combinación demostraron un incremento significativo de estas complicaciones médicas graves cuando se comparaban con los pacientes sin este tipo de venas.

**Tabla 2.1** Clasificación de las várices del miembro inferior

Grupo	Várices	Sistema safeno
1	Arañas vasculares, telangiectasias	Competente
2	Várices de leves a moderadas	Competente
3	Várices leves, moderadas o notables	Incompetente

De Heyerdale WW, Stalker LK. *Ann Surg* 1941;114:1042.

**Cuadro 2.8** Ventajas de la ligadura de la vena safena incompetente

- La continuidad de la vena se interrumpe en el punto más proximal
- La necesidad de canulización se reduce al mínimo
- El número de inyecciones locales necesarias para su obliteración disminuye
- Acortamiento del periodo de tratamiento
- Se obtiene trombosis completa con mayor facilidad
- Es menos frecuente que ocurra émbolo pulmonar

De Heyerdale WW, Stalker LK. *Ann Surg* 1941;114:1042.

## CLASIFICACIÓN

La clasificación de venas debe basarse en las consideraciones terapéuticas anatómicas o subsecuentes. La primera clasificación anatómica fue propuesta por Heyerdale y Stalker<sup>280</sup> en 1941 (Tabla 2.1). Esta clasificación es útil al determinar cuándo la ligadura quirúrgica de la GSV es ventajosa antes de realizar la escleroterapia. La lista de ventajas presentadas por Heyerdale y Stalker aún se mantiene vigente (Cuadro 2.8). El estudio Basle<sup>5</sup> clasificó las venas varicosas en tres grupos:

1. Venas safenas dilatadas (tronculares)
2. Ramas superficiales dilatadas (venas reticulares)
3. Vénulas dilatadas (telarañas)

Duffy<sup>281</sup> propuso una clasificación más completa de “venas indeseadas en los miembros inferiores”. Debido a que uno de los propósitos de la clasificación es proporcionar un mecanismo para evaluar la fisiopatología y el tratamiento, una modificación de la clasificación de Duffy parece útil, ya que proporciona entendimiento clínico y criterio terapéutico en un esfuerzo de optimizar el tratamiento (Cuadro 2.9 y Figs. 2.25-2.30).

Las venas varicosas se pueden clasificar en cuatro estadios de desarrollo. El primer estadio aparece como una vena algo dilatada en relación con las venas safenas menor y mayor. Este estado por lo general ocurre en adolescentes con historia familiar de várices. Es asintomática.

El segundo estadio aparece como una vena moderadamente dilatada, palpable, abultada, generalmente en relación con la vena safena mayor. La evaluación con el doppler venoso es normal.



**Cuadro 2.9 Clasificación de los vasos****Tipo 1: Telangiectasia, “arañas vasculares”**

- 0,1 a 1,0 mm de diámetro
- Rojizas a cianóticas

**Tipo 1A: Entramado (*matting*) telangiectásico**

- 0,2 mm de diámetro
- Roja

**Tipo 1B: Telangiectasia comunicante**

- Tipo 1 Venas en directa comunicación con las várices del sistema safeno

**Tipo 2: Mezcla de venas telangiectásicas/várices**

- No existe comunicación directa con el sistema safeno
- 1-6 mm de diámetro
- De cianóticas a azules

**Tipo 3: Venas varicosas no safenas (venas reticulares)**

- 2-8 mm de diámetro
- De azul a verde azulado

**Tipo 4: Vena safena varicosa**

- Generalmente mayor a 8 mm de diámetro
- De azul a verde azulado

Modificado de Duffy DM. Small vessel sclerotherapy: and overview. In Callen JP et al., editors. Advance in dermatology. Volt 3. Chicago; Gear book; 1988.



**Figura 2.25** Clasificación de Duffy tipo 1 (telangiectasia) sobre el muslo interno de una mujer de 58 años de edad.



**Figura 2.26** Clasificación de Duffy tipo 1A (Matting telangiectásico) 6 semanas después del tratamiento escleroterápico sobre la pantorrilla lateral. Observe las venas reticulares asociadas, hiperpigmentación y hematoma postescleroterapia.



**Figura 2.27** Clasificación de Duffy tipo 1B (Telangiectasia comunicante) en una mujer de 20 años de edad.



**Figura 2.28** Clasificación de Duffy tipo 2 (combinación de venas varicosas y telangiectasias sin comunicación directa con el sistema safeno) en una mujer de 54 años de edad. No hubo evidencia (doppler venoso) de incompetencia de la unión safenofemoral o safenopoplítea o de las venas perforantes.



**Figura 2.30** Clasificación de Duffy tipo 4 (vena varicosa safena). Vena safena mayor varicosa con función valvular incompetente en todo su trayecto y con incompetencia importante de la unión safenofemoral en un hombre de 32 años de edad.



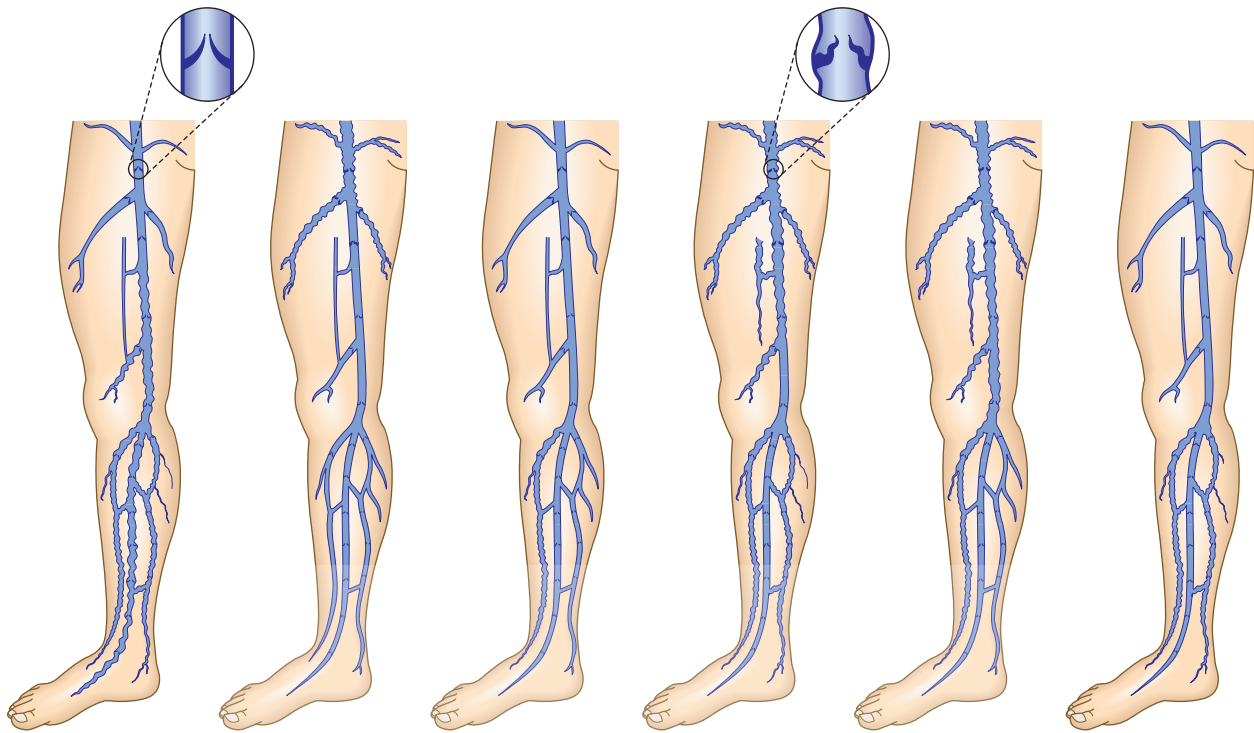
**Figura 2.29** Clasificación de Duffy tipo 3 (venas varicosas reticulares diferentes a la safena) localizadas sobre la porción proximal anterolateral del muslo de una mujer de 24 años de edad.

La exploración con dúplex muestra unión safenofemoral y/o safenopoplítea dilatada pero competente. Estas venas pueden ser sintomáticas después de inmovilización o bipedestación prolongada.

El tercer estadio representa el establecimiento de la enfermedad varicosa. La safena mayor y/o menor está dilatada en todo su trayecto. Existen venas varicosas asociadas sobre el muslo y la pierna, con vénulas y arañas vasculares acompañantes. Las várices mismas pueden no ser incompetentes, pero la incompetencia obvia está presente en las uniones safenofemoral y/o safenopoplítea.

El estadio final o cuarto consiste en las complicaciones que surgen de la insuficiencia venosa crónica y las várices. La incompetencia de las venas perforantes está presente junto con manifestaciones cutáneas de estasis venosa, incluyendo las úlceras.

El desarrollo de la enfermedad varicosa es generalmente progresivo. Se describen seis patrones diferentes de várices de la GSV.<sup>122</sup> Estas se relacionan con la duración de la enfermedad varicosa (Fig. 2.31). Ciertos pacientes experimentan estabilización espontánea de la enfermedad en los estadios tempranos. El tratamiento de la enfermedad en el estadio temprano previene la progresión y causa regresión del proceso patológico. El entendimiento completo de la anatomía y la fisiopatología del sistema venoso en relación con la várice permite el desarrollo de un plan de tratamiento.



**Figura 2.31** Patrones de incompetencia de la vena safena mayor en 296 extremidades con várices primarias. (Modificado de Almgren B, Eriksson I. Acta Chir Scand 1990;156:69. ©British Journal of Surgery Society Ltd. Reproducido con permiso. Permiso otorgado por John Wiley and Sons LTD en nombre de Vjss LTD).

## REFERENCIAS

1. Baron HC. Varicose veins. Consultant 1983;May:108.
2. Hobbs JT. The problem of the post-thrombotic syndrome. Postgrad Med J 1973;(Aug Suppl.):48.
3. Beninson J, Livingood CS. Stasis dermatitis. In: Demis DJ, editor. Clinical dermatology, vol. 2. Philadelphia: Harper & Row; 1985.
4. Strandness DE Jr, Thiele BL. Selected topics in venous disorders. Mt Kisco, NY: Futura; 1981.
5. Widmer LK. Peripheral venous disorders: prevalence and socio-medical importance: observations in 4529 apparently healthy persons, Basle study III. Bern, Switzerland: Hans Huber; 1978.
6. Gallagher PG. Major contributing role of sclerotherapy in the treatment of varicose veins. J Vasc Surg 1986;20:139.
7. Homans J. The operative treatment of varicose veins and ulcers, based upon a classification of these lesions. Surg Gynecol Obstet 1916;22:143.
8. Haeger KHM, Bergman L. Skin temperature of normal and varicose veins and some reflections on the etiology of varicose veins. Angiology 1963;14:473.
9. Linton R. The post-thrombotic ulceration of the lower extremities: its etiology and surgical treatment. Ann Surg 1953;138:415.
10. Burnand KG, O'Donnell TF Jr, Thomas ML, et al. The relative importance of incompetent communicating veins in the production of varicose veins and venous ulcers. Surgery 1977;82:9.
11. Warren R, White EA, Belcher CB. Venous pressure in the saphenous system in normal, varicose, and post-phlebotic extremities. Surgery 1949;26:435.
12. Farber EM, Batts EE. Pathologic physiology of stasis dermatitis. Arch Dermatol 1954;70:653.
13. Smith HG. Complicating factors in the surgical management of varicose veins. Surgery 1945;17:590.
14. Cockett FB, Jones BE. The ankle blow-out syndrome: a new approach to the varicose ulcer problem. Lancet 1953;261:17.
15. Dodd H, Cockett FB. The pathology and surgery of the veins of the lower limbs, 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 1976.
16. Landis EM. Factors controlling the movement of fluid through the human capillary wall. Yale J Biol Med 1933;5:201.
17. Burnand KG, Clemenson G, Whimster I, et al. The effect of sustained venous hypertension of the skin capillaries of the canine hind limb. Br J Surg 1982;69:41.
18. Ryan TJ, Wilkinson DS. Diseases of the veins: venous leg ulcers. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FTG, editors. Textbook of dermatology. 3rd ed. London: Blackwell Scientific; 1979.
19. Ryan TJ. Diseases of the skin: management of varicose ulcers and eczema. Br Med J 1974;1:192.
20. Whimster I, cited in Dodd H, Cockett FP. The pathology and surgery of the veins of the lower limbs. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1956.
21. Van Bemmelen SP, Hoyneck van Papendrecht AA, Hodde KC, et al. A study of valve incompetence that developed in an experimental model of venous hypertension. Arch Surg 1986;121:1048.
22. Nicolaides AN, Hussein MK, Szendro G. The relation of venous ulceration with ambulatory venous pressure measurements. J Vasc Surg 1993;17:414.
23. Christopoulos DG, Nicolaides AN, Szendro G, et al. Air-plethysmography and the effect of elastic compression on hemodynamics of the leg. J Vasc Surg 1987;5:148.
24. Saharay M, Shields DA, Porter JB, et al. Leukocyte activity in the microcirculation of the leg in patients with chronic venous disease. J Vasc Surg 1997;25:265.
25. Saharay M, Shields DA, Georgiannos SN, et al. Endothelial activation in patients with chronic venous disease. Eur J Vasc Endovasc Surg 1998;15:342.
26. Shields DA, Andaz SK, Abeyasinghe RD, et al. Plasma lactoferrin as a marker of white cell degranulation in venous disease. Phlebology 1994;9:55.
27. Shields DA, Andaz SK, Sarin S, et al. Plasma elastase in venous disease. Br J Surg 1994;81:1496.

28. Ciuffetti G, Lombardini R, Pasqualini L, et al. Circulating leucocyte adhesion molecules in chronic venous insufficiency. *Vasa* 1999;28:156.
29. Vanscheidt WQ, Kresse O, Hach-Wunderle V, et al. Leg ulcer patients: no decreased fibrinolytic response but white cell trapping after venous occlusion of the upper limb. *Phlebology* 1992; 7:92.
30. Takase S, Schmid-Schönbein G, Bergan JJ. Leukocyte activation in patients with venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1999;30:148.
31. Burnand KG, Whimster I, Clemenson G, et al. The relationship between the number of capillaries in the skin of the venous ulcer-bearing area of the lower leg and the fall in vein pressure during exercise. *Br J Surg* 1981;68:297.
32. Junger M, Hahn U, Bort S, et al. Significance of cutaneous microangiopathy for the pathogenesis of dermatitis in venous congestion due to chronic venous insufficiency. *Wien Med Wochenschr* 1994;144:206.
33. Bates DO, Curry FE. Vascular endothelial growth factor increases hydraulic conductivity of isolated perfused microvessels. *Am J Physiol* 1996;271:H2520.
34. Shoab SS, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Increased plasma endothelial growth factor among patients with chronic venous disease. *J Vasc Surg* 1998;28:535.
35. Shoab SS, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Plasma VEGF as a marker of therapy in patients with chronic venous disease treated with oral micronised flavonoid fraction – a pilot study. *Eur J Endovasc Surg* 1999;18:334.
36. Pappas PJ, You R, Rameshwar P, et al. Dermal tissue fibrosis in patients with chronic venous insufficiency is associated with increased transforming growth factor  $\beta_1$  gene expression and protein production. *J Vasc Surg* 1999;30:1129.
37. Sansilvestri-Morel P, Rupin A, Jaisson S, et al. Synthesis of collagen is dysregulated in cultured fibroblasts derived from skin of subjects with varicose veins as it is in venous smooth muscle cells. *Circulation* 2002;106:479.
38. Peschen M, Grenz H, Grothe C, et al. Patterns of epidermal growth factor receptor, basic fibroblast growth factor and transforming growth factor-3 expression in skin with chronic venous insufficiency. *Eur J Dermatol* 1998;8:334.
39. Walsh SN, Santa Cruz DJ. Lipodermatosclerosis: A clinicopathological study of 25 cases. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:1005.
40. Jorizzo JL, White WL, Zanolli MD, et al. Sclerosing panniculitis: a clinicopathologic assessment. *Arch Dermatol* 1991;127:554.
41. Fagrell B. Local microcirculation in chronic venous incompetence and leg ulcers. *Vasc Surg* 1979;13:217.
42. Speiser DE, Bollinger A. Microangiopathy in mild chronic venous incompetence (CVI): morphological alterations and increased transcapillary diffusion detected by fluorescence video-microscopy. *Int J Microcirc Clin Exp* 1991;10:55.
43. Labropoulos N, Leon M, Nicolaidis AN, et al. Superficial venous insufficiency: correlation of anatomic extent of reflux with clinical symptoms and signs. *J Vasc Surg* 1994;20:953.
44. Rabe E, Pannier F. Clinical, aetiological, anatomical and pathological classification (CEAP): gold standard and limits. *Phlebology* 2012;27(Suppl. 1):114.
45. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification: Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40:1248.
46. American Venous Forum. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs. A consensus statement. Ad Hoc Committee, American Venous Forum. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1997;38:437.
47. Rutherford RB, Padberg FT Jr, Comerota AJ, et al. Venous severity scoring: an adjunct to venous outcome assessment. *J Vasc Surg* 2000;31:1307.
48. Cafasso DE, Bowen DK, Kinkennon SA, et al. Heterotopic ossifications in chronic venous insufficiency: a new consideration for clinical, aetiology, anatomy and pathophysiology staging. *Phlebology* 2013;28:361.
49. Rutherford RR, Moneta GL, Padberg FT, et al. Outcome assessment in chronic venous disease. In: Glociczki P, editor. *Handbook of venous disorders*. 3rd ed. London: Hodder Arnold; 2009. p. 684–93.
50. Vasquez MA, Munschauer CE. Venous clinical severity score and quality-of-life assessment tools: application to vein practice. *Phlebology* 2008;23:259.
51. Revicki DA. Seven interesting things I've learned about health outcomes research. President's award address, 2007, Available at <<http://www.isoqol.org>>. Accessed August 14, 2015.
52. Wigal JK, Stout C, Kotse H, et al. Experimenter expectancy in resistance to respiratory air flow. *Psychosom Med* 1997;59:318.
53. Ware JE Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996;34:220.
54. Launois R, Reboul-Marty J, Henry B. Construction and validation of a quality of life questionnaire in chronic lower limb venous insufficiency (CIVIQ). *Qual Life Res* 1996;5:539.
55. Guex JJ, Myon E, Didier L, et al. Chronic venous disease: health status of a population and care impact on this health status through quality of life questionnaires. *Int Angiol* 2005;24:258.
56. Guex JJ, Zimmet SE, Boussetta S, et al. Construction and validation of a patient reported outcome dedicated to chronic venous disorders: SQOR-V (Specific Quality of Life & Outcome Response – Venous). *J Mal Vasc* 2007;32:135.
57. Guex JJ, Zimmet SE, Boussetta S, et al. Patient-reported SQOR-V quality of life questionnaire in venous disorders. In: Preedy V, Watson RR, editors. *Handbook of disease burdens and quality of life measures*. New York: Springer Verlag; 2009.
58. Pittaluga P, Chastanet S, Rea B, et al. Classification of saphenous refluxes: implications for treatment. *Phlebology* 2008;23:2.
59. Fronek HS, Bergan JJ. *The Fundamentals of Phlebology: Venous disease for clinicians*. 2nd ed. American College of Phlebology. London: Royal Society of Medicine Press Ltd; 2008.
60. Weiss MA, Hsu JTS, Neuhaus I, et al. Consensus for Sclerotherapy. *Dermatol Surg* 2014;40:1309.
61. Strandness DE Jr. *Varicose veins*. In: Dermis DJ, editor. *Clinical dermatology*. Philadelphia: Harper & Row; 1985.
62. Coon WW, Willis PW III, Keller JB. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh community health study. *Circulation* 1973;48:839.
63. Engel A, Johnson ML, Haynes SG. Health effects of sunlight exposure in the United States: results from the first national health and nutrition examination survey, 1971–1974. *Arch Dermatol* 1988;124:72.
64. Dinn A, Henry M. Value of lightweight elastic tights in standing occupations. *Phlebology* 1989;4:45.
65. Langer RD, Criqui MH, Denenberh J, et al. The prevalence of venous disease by gender and ethnicity in a balanced sample of four ethnic groups in southern California. *Phlebology* 2000;15:99.
66. Carpentier PH, Maricq HR, Biro C, et al. Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: A population-based study in France. *J Vasc Surg* 2004;40:650.
67. Bihari I, Tornoci L, Bihari P. Epidemiological study on varicose veins in Budapest. *Phlebology* 2012;27:77.
68. Lake M, Pratt GH, Wright IS. Arteriosclerosis and varicose veins: occupational activities and other factors. *JAMA* 1942;119:696.
69. Tianco EAV, Buendia-Teodosio G, Alberto NL. Survey of skin lesions in the Filipino elderly. *Int J Dermatol* 1992;31:196.
70. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, et al. The epidemiology of varicose veins: the Framingham study. *Am J Prev Med* 1988;4:96.
71. Oster J, Nielsen A. Nuchal naevi and intrascapular telangiectasies. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:416.
72. Heede G. Prevaricose epidemiological symptoms in 8 to 18 aged pupils. In: Davy A, Stemmer R, editors. *Phlébologie '89*. Montrouge, France: John Libbey Eurotext; 1989.
73. Strejcek J. The first experience with using digital photoplethysmography in epidemiological study of children (Bohemian Study I). *Prakt Flebol* 1992;2:5.
74. Schultz-Ehrenburg U, Weindorf N, von Usler D, et al. Prospective epidemiological investigations on early and preclinical stages of

- varicosis. In: Davy A, Stemmer R, editors. *Phlébologie '89*. Montrouge, France: John Libbey Eurotext; 1989.
75. Schultz-Ehrenburg U, Weindorf N, Matthes U, et al. New epidemiological findings with regard to initial stages of varicose veins (Bochum Study I-III). In: Raymond-Martimbeau P, Prescott R, Zummo M, editors. *Phlébologie '92*. Paris: John Libbey Eurotext; 1992.
  76. Fischer H. Socio-epidemiological study on distribution of venous disorders among a residential population. *Int Angiol* 1984;3:89.
  77. Wilder CS. Prevalence of selected chronic circulatory conditions. *Vital Health Stat* 1974;94:1.
  78. Galen. Galen, on the affected parts. Translated by Rudolph E Siegel. Basel, Switzerland: Karger; 1976.
  79. Delater G, Hugel R. Aperçu de pathologie veineuse le système veineux périphérique superficiel. *Rev Gen Clin Ther* 1927;41:166.
  80. Neumann HAM, van den Broek MJTB. Evaluation of O-( $\beta$ -hydroxy-ethyl)-rutosides in chronic venous insufficiency by means of non-invasive techniques. *Phlebology* 1990;5(Suppl. 1):13.
  81. De Jongste AB, Jonker JJC, Huisman MV, et al. A double-blind trial on the short-term efficacy of HR in patients with the post-thrombotic syndrome. *Phlebology* 1990;5(Suppl. 1):21.
  82. Nocker W, Diebschlag W, Lehman W. Clinical trials of the dose-related effects of O-( $\beta$ -hydroxyethyl)-rutosides in patients with chronic venous insufficiency. *Phlebology* 1990;5(Suppl. 1):23.
  83. Conrad P. Painful legs: the GP's dilemma. *Aust Fam Physician* 1980;9:691.
  84. Negus D. Calf pain in the post-thrombotic syndrome. *Br Med J* 1968;2:156.
  85. Cockett FB, Lea Thomas M. The iliac compression syndrome. *Br J Surg* 1965;52:816.
  86. Qvarfordt P, Eklof B, Ohlin P. Intramuscular pressure in the lower extremity in deep venous thrombosis and phlegmasia cerulea dolens. *Ann Surg* 1983;197:450.
  87. Qvarfordt P, Eklof B, Ohlin P, et al. Intramuscular pressure, blood flow and skeletal muscle metabolism in patients with venous claudication. *Surgery* 1984;95:191.
  88. Kistner RL. Primary venous valve incompetence of the leg. *Am J Surg* 1980;140:218.
  89. McPheeters HO. The value of oestrogen therapy in the treatment of varicose veins complicating pregnancy. *Lancet* 1949;69:2.
  90. Fegan G. *Varicose veins*. London: William Heinemann; 1967.
  91. Sumner DS. Hemodynamics and pathophysiology of venous disease. In: Rutherford RB, editor. *Vascular surgery*. Philadelphia: Saunders; 1984.
  92. Lofgren KA. Varicose veins: their symptoms, complications, and management. *Postgrad Med* 1979;65:131.
  93. Colgan MP, Dormandy JA, Jones PW, et al. Oxypentifylline treatment of venous ulcers of the leg. *Br Med J* 1990;300:972.
  94. Allen JC. The micro-circulation of the skin of the normal leg in varicose veins and in the post-thrombotic syndrome. *S Afr J Surg* 1972;10:29.
  95. Sumner DS. Venous dynamics – varicosities. *Clin Obstet Gynecol* 1981;24:743.
  96. Burnand KG. Management of varicose veins of the legs. *Nurs Mirror* 1977;144:45.
  97. Weiss R, Weiss M. Resolution of pain associated with varicose and telangiectatic leg veins after compression sclerotherapy. *J Dermatol Surg Oncol* 1990;16:333.
  98. Murray RY. A retrospective analysis of varying symptoms in patients presenting for sclerotherapy of telangiectasia. *J Dermatol Surg Oncol* 1994 (abstract);20:70.
  99. Parish TD. Varicosis, aesthetics, and pain. *Am J Cosmetic Surg* 1998;15:143.
  100. Fegan WG, Lambe R, Henry M. Steroid hormones and varicose veins. *Lancet* 1967;290:1070.
  101. MacCausland AM. Varicose veins in pregnancy. *Cal West Med* 1939;50:258.
  102. Browse NL, Burnand KG, Thomas ML. *Diseases of the veins: pathology, diagnosis, and treatment*. London: Edward Arnold; 1988.
  103. Isaacs MN. Symptomatology of vein disease. *Dermatol Surg* 1995;21:321.
  104. Bradbury A, Evans C, Allan P, et al. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *BMJ* 1999;318:353.
  105. Smith JJ, Garratt AM, Guest M, et al. Evaluating and improving health-related quality of life in patients with varicose veins. *J Vasc Surg* 1999;30:710.
  106. Kurz X, Lamping DL, Kahn SR, et al. Do varicose veins affect the quality of life? Results of an international population-based study. *J Vasc Surg* 2001;34:641.
  107. Kaplan RM, Criqui MH, Denenberg JO, et al. Quality of life in patients with chronic venous disease: San Diego population study. *J Vasc Surg* 2003;37:1047.
  108. The VVSymQ<sup>TM</sup> instrument: Use of a new patient-reported outcome measure for assessment of varicose vein symptoms. *Phlebology* 2015;pii: 0268355515595193; [ePub ahead of print].
  109. Veal JR, Hossey H. The pathologic physiology of the circulation in the post-thrombotic syndrome. *Am Heart J* 1942;23:390.
  110. Gay J. *On varicose disease of the lower extremities*. London: J Churchill; 1868.
  111. Pleuss J. Contribution a l'étude etiopathogénique des ulcères de jambe. *Bull Soc Fr Phlebol* 1952;4:137.
  112. McEnroe CS, O'Donnell TF Jr, Mackey WC. Correlation of clinical findings with venous hemodynamics in 386 patients with chronic venous insufficiency. *Am J Surg* 1988;156:148.
  113. Morano JU, Raju S. Chronic venous insufficiency: assessment with descending venography. *Radiology* 1990;174:441.
  114. Train JS, Schanzer H, Peirce EC II, et al. Radiological evaluation of the chronic venous stasis syndrome. *JAMA* 1987;258:941.
  115. Darke SG, Andress MR. The value of venography in the management of chronic venous disorders of the lower limb. In: Greenhalgh RM, editor. *Diagnostic techniques and assessment procedures in vascular surgery*. London: Grune & Stratton; 1985.
  116. Moore DJ, Himmel PD, Sumner DS. Distribution of venous valvular incompetence in patients with postphlebotic syndrome. *J Vasc Surg* 1986;3:49.
  117. Mastroberroto M, Chello M, Marchese AR. Distribution of valvular incompetence in patients with venous stasis ulceration. *J Vasc Surg* 1992;14:307.
  118. Hanrahan LM, Kechejian GJ, Cordts PR, et al. Patterns of venous insufficiency in patients with varicose veins. *Arch Surg* 1991; 126:687.
  119. Schanzer H, Peirce EII. A rational approach to surgery of the chronic venous stasis syndrome. *Ann Surg* 1982;195:25.
  120. Raju S, Fredericks R. Evaluation of methods for detecting venous reflux. *Arch Surg* 1990;125:1463.
  121. Walsh JC, Bergan JJ, Beeman S, et al. Femoral venous reflux is abolished by greater saphenous vein stripping. *J Dermatol Surg Oncol* 1994;20:65.
  122. Almgren B, Eriksson I. Valvular incompetence in superficial, deep and perforator veins of the limbs with varicose veins. *Acta Chir Scand* 1990;156:69.
  123. Schul MW, King T, Kabnick LS. Inequalities of health insurance guidelines for the treatment of symptomatic varicose veins. *Phlebology* 2014;29:236.
  124. Allen EV, Barker NW, Hines EA Jr. *Peripheral vascular diseases*. Philadelphia: Saunders; 1946.
  125. Todd M. Venous disease and chronic oedema: treatment and patient concordance. *Br J Nurs* 2014;23:466.
  126. Todd M. Chronic edema: impact and management. *Br J Nurs* 2013;22:623.
  127. Hojensgard IC, Sturup H. On the function of the venous pump and the venous return from the lower limbs. *Acta Derm Venerol Suppl (Stockh)* 1952;29(Suppl.):169.
  128. Bull RH, Gane JN, Evans JE, et al. Abnormal lymph drainage in patients with chronic venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:585.
  129. Kroger K, Ose C, Rudofsky G, et al. Symptoms in individuals with small cutaneous veins. *Vasc Med* 2002;7:13.

130. Ryan TJ. Microvascular injury: vasculitis, stasis, and ischemia. London: Saunders; 1976.
131. Fagrell B. Vital microscopy in the pathophysiology of deep venous insufficiency. In: Eklof B, editor. Controversies in the management of venous disorders. London: Butterworth; 1989.
132. Burnand KG, Whimster I, Naidoo A, et al. Pericapillary fibrin in the ulcer-bearing skin of the leg: the cause of lipodermatosclerosis and venous ulcerations. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:1071.
133. Fagrell B. Microcirculatory disturbances: the final cause for venous leg ulcers? *Vasa* 1982;11:101.
134. Guex JJ, Enrici E, Boussetta S, et al. Correlations between ankle circumference, symptoms, and quality of life demonstrate the clinical relevance of minimal leg swelling reduction: results of a study in 1,036 Argentinean patients. *Dermatol Surg* 2008;34:1666.
135. Browse NL, Jarrett PE, Morland M, et al. The treatment of liposclerosis of the leg by fibrinolytic enhancement: a preliminary report. *Br Med J* 1977;2:434.
136. Helfman T, Falanga V. Stanozolol as a novel therapeutic agent in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:254.
137. McMullin GM, Watkin GT, Coleridge PD, et al. Efficacy of fibrinolytic enhancement with stanozolol in the treatment of venous insufficiency. *Aust N Z J Surg* 1991;61:306.
138. Vesic S, Vukovic J, Medenica LJ, et al. Acute lipodermatosclerosis: an open clinical trial of stanozolol in patients unable to sustain compression therapy. *Dermatol Online J* 2008;14:1.
139. Carson P, Hong CJ, Otero-Vinas M, et al. Liver enzymes and lipid levels in patients with lipodermatosclerosis and venous ulcers treated with a prototypic anabolic steroid (stanozolol): a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Int J Low Extrem Wounds* 2015;14:11.
140. Eklof B, Bergan JJ, Gloviczki P, et al. American venous forum international Ad Hoc committee for revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40:1248.
141. Wenk J, Foitzik A, Achterberg V, et al. Selected pick-up of increased iron by deferoxamine-coupled cellulose abrogates the iron-driven induction of matrix degrading metalloproteinase 1 and lipid peroxidation in human dermal fibroblasts in vitro: a new dressing concept. *J Invest Dermatol* 2001;116:833.
142. Zamboni P, Izzo M, Fogato L, et al. Urine haemosiderin: a novel marker to assess the severity of chronic venous disease. *J Vasc Surg* 2003;37:132.
143. Zamboni P, Izzo M, Tognazzo S, et al. The overlapping of local iron overload and HFE mutation in venous leg ulcer pathogenesis. *Free Radic Biol Med* 2006;40:1869.
144. Caggiati A, Rosi C, Casini A, et al. Skin iron deposition characterizes lipodermatosclerosis and leg ulcer. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:777.
145. Wenner A, Leu HJ, Spycher M, et al. Ultrastructural changes of capillaries in chronic venous insufficiency. *Exp Cell Biol* 1980;48:1.
146. Caggiati A, Rosi C, Franceschini M, et al. The nature of skin pigmentations in chronic venous insufficiency: a preliminary report. *Eur J Endovasc Surg* 2008;35:111.
147. Hobbs JT. The post-thrombotic syndrome. In: Hobbs JT, editor. The treatment of venous disorders. Philadelphia: JB Lippincott; 1977.
148. Shelley WB, Swaminathan R, Shelley ED. Lichen aureus: a hemosiderin tattoo associated with perforator vein incompetence. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:260.
149. Pimentel CL, Rodriguez-Salido MJ. Pigmentation due to stasis dermatitis treated successfully with a noncoherent intense pulsed light source. *Dermatol Surg* 2008;34:950.
150. Meissner MH, Moneta G, Burnand K, et al. The hemodynamics and diagnosis of venous disease. *J Vasc Surg* 2007;46:45.
151. Bergan JJ, Schmid-Schombein GW, Smith PD, et al. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006;355:488.
152. Burton JL, Rook A, Wilkinson DS. Gravitational eczema. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, et al., editors. Textbook of dermatology. 4th ed. Melbourne: Blackwell Scientific; 1986.
153. McPheeters HO, Anderson JK. Injection treatment of varicose veins and hemorrhoids. Philadelphia: FA Davis; 1943.
154. Zimmerman LM, Rattner H. Infra-red photography of subcutaneous veins. *Am J Surg* 1935;27:502.
155. Droller H. Dermatologic findings in a random sample of old persons. *Geriatrics* 1955;10:421.
156. Weismann K, Krakauer R, Wanscher B. Prevalence of skin disease in old age. *Acta Derm Venerol* 1980;60:352.
157. Beauregard S, Gilchrist BA. A survey of skin problems and skin care in the elderly. *Arch Dermatol* 1987;123:1638.
158. Larsen WG, Maibach HI. Dermatitis and eczema. In: Mosschella SL, Hurley HJ, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1985.
159. Biegeleisen HI. Varicose veins, related diseases, and sclerotherapy: a guide for practitioners. London: Eden; 1984.
160. Jeghers H, Edelstein L. Skin color in health and disease. In: MacBryde CM, Blackslow RS, editors. Signs and symptoms. 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1983.
161. Weaver J, Billings SD. Initial presentation of stasis dermatitis mimicking solitary lesions: a previously unrecognized clinical scenario. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:1028.
162. Gosnell AL, Nedorost ST. Stasis dermatitis as a complication of amlodipine therapy. *J Drugs Dermatol* 2009;8:135.
163. Kulwin MH, Hines EA Jr. Blood vessels of the skin in chronic venous insufficiency: clinical pathologic studies. *Arch Derm Syphilol* 1950;62:293.
164. Braverman IM. Skin signs of systemic disease. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 134.
165. Butler DF, Berger TG, Rodman OG. Leukemia cutis mimicking stasis dermatitis. *Cutis* 1985;35:47.
166. Chang HY, Wong KM, Bosenberg M, et al. Myelogenous leukemia cutis resembling stasis dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:128.
167. Massone C, Fink-Puches R, Wolf I, et al. Atypical clinicopathologic presentation of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:1016.
168. Palmer B, Xia Y, Cho S, et al. Acroangiokeratosis secondary to chronic venous insufficiency. *Cutis* 2010;86:239.
169. Miliian G. Les atrophies cutanees syphilitiques. *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1929;36:865.
170. Bollinger A. Transcapillary and interstitial diffusion of Na-fluorescein in chronic venous insufficiency with white atrophy. *Int J Microcirc Clin Exp* 1982;1:5.
171. Maessen-Visch MB, Sommer A, De Paepe JA, et al. Change in microcirculation in patients with atrophie blanche visualized by laser Doppler perfusion imaging and transcutaneous oxygen measurement. *Phlebology* 1998;13:45.
172. Amato L, Chiarini C, Berti S, et al. Idiopathic atrophie blanche. *Skinmed* 2006;5:151.
173. Anning ST. Leg ulcers: their causes and treatment. London: J & A Churchill; 1954.
174. Wiseman R. Several surgical treatises. London: Royston & Took; 1676.
175. Dale WA, Foster J. Leg ulcers: comprehensive plan of diagnosis and management. *Med Sci* 1964;15:56.
176. Callam MJ, Ruckley CV, Harper DR, et al. Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. *Br Med J* 1985;290:1855.
177. Margolis DJ, Bilker W, Santanna J, et al. Venous leg ulcer: incidence and prevalence in the elderly. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:381.
178. Baker SR, Stacey MC, Jopp-McKay AG, et al. Epidemiology of chronic venous ulcers. *Br J Surg* 1991;78:864.
179. Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A, et al. Chronic leg ulcers: an underestimated problem in primary health care among elderly patients. *J Epidemiol Community Health* 1991;45:1847.
180. Haeger K, editor. Venous and lymphatic disorders of the leg. Lund, Sweden: Bokforlaget Universitet och Skola; 1966.
181. Sicard JA, Forestier J, Gaugier L. Treatment of varicose ulcers. *Proc R Soc Med* 1929;21:1837.
182. Sigg K. Varizen, ulcus cruris, und thrombose. Berlin: Springer-Verlag; 1958.
183. Ruckley CV, Dale JJ, Callam MJ, et al. Causes of chronic leg ulcer. *Lancet* 1982;2:615.

184. Bauer G. Heparin as a therapeutic against thrombosis: results of a one-year treatment at Mariestal Hospital. *Acta Chir Scand* 1942;86:217.
185. Dodd H, Cockett FB. The pathology and surgery of the veins of the lower limbs. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1956.
186. Kirsner RS, Vivas AC. Lower-extremity ulcers: diagnosis and management. *Br J Dermatol* 2015;doi:10.1111/bjd.13953 [ePub ahead of print].
187. Gjores JE. Symposium on venous ulcers: opening comments. *Acta Chir Scand* 1988;544(Suppl.):7.
188. Rice JB, Desai U, Cummings AK, et al. Burden of venous leg ulcers in the United States. *J Med Econ* 2014;17:347–56.
189. Browse NL, Burnand KG. The postphlebotic syndrome: a new look. In: Bergan JJ, Yao JST, editors. *Venous problems*. Chicago: Year Book; 1978.
190. Neldner KH. The management of venous leg ulcers. *Curr Concepts Skin Disord* 1987;8:5.
191. Labropoulos N, Leon M, Nicolaidis AN, et al. Venous reflux in patients with previous deep venous thrombosis: correlation with ulceration and other symptoms. *J Vasc Surg* 1994;20:20.
192. Labropoulos N, Giannoukas AD, Nicolaidis AN, et al. New insights into the pathophysiologic condition of venous ulceration with color-flow duplex imaging: implications for treatment? *J Vasc Surg* 1995;22:45.
193. Yamaki T, Nozaki M, Sasaki K. Color duplex ultrasound in the assessment of primary venous leg ulceration. *Dermatol Surg* 1998;24:1124.
194. Gooley NA, Sumner DS. Relationship of venous reflux to the site of venous valvular incompetence: implications for venous reconstructive surgery. *J Vasc Surg* 1988;7:50.
195. Hanrahan LM, Araki CT, Rodriguez AA, et al. Distribution of valvular incompetence in patients with venous stasis ulceration. *J Vasc Surg* 1991;13:805.
196. Hoare MC, Nicolaidis AN, Miles CR, et al. The role of primary varicose veins in venous ulceration. *Surgery* 1982;92:450.
197. Editorial: Venous ulcers. *Lancet* 1977;309:522.
198. Lawrence D, Fish PJ, Kakkar VV. Blood-flow in incompetent perforating veins. *Lancet* 1977;309:117.
199. Negus D. Prevention and treatment of venous ulceration. *Ann R Coll Surg Engl* 1985;67:144.
200. Koyano K, Sakaguchi S. Ultrasonographic detection and the role of the perforating veins in primary varicose veins. In: Raymond-Martimbeau P, Prescott R, Zummo M, editors. *Phlébologie '92*. Paris: John Libbey Eurotext; 1992.
201. Darke SG, Penfold C. Venous ulceration and saphenous ligation. *Eur J Vasc Surg* 1992;6:4.
202. Burnand K, Thomas ML, O'Donnell T, et al. Relation between post-phlebotic changes in the deep veins and results of surgical treatment of venous ulcers. *Lancet* 1976;307:936.
203. Van Rij AM, Solomon C, Christie R. Anatomic and physiologic characteristics of venous ulceration. *J Vasc Surg* 1994;20:759.
204. Bergqvist D, Lindholm C, Nelzen O. Chronic leg ulcers: the impact of venous disease. *J Vasc Surg* 1999;29:752.
205. Falanga V, Moosa HH, Nemeth AJ, et al. Dermal pericapillary fibrin in venous disease and venous ulceration. *Arch Dermatol* 1987;123:620.
206. Lofgren EP. Leg ulcers: symptoms of an underlying disorder. *Postgrad Med* 1984;76:51.
207. Lippman HI. Subcutaneous ossification in chronic venous insufficiency, presentation of 23 cases: preliminary report. *Angiology* 1957;8:378.
208. Ward WH. Leg ulcers. *Australas J Dermatol* 1960;5:145.
209. Lippman HI, Goldin RR. Subcutaneous ossification of the legs in chronic venous insufficiency. *Radiology* 1960;74:279.
210. Ceulen RPM, Kessels A, Veraart JCM, et al. Lateral venous ulceration and incompetence of the small saphenous vein. *Dermatol Surg* 2007;33:727.
211. Lloret P, Redono P, Sierra A, et al. Mixed skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum and rheumatoid ulcer: successful treatment with ultrasound-guided injection of polydocalol microfoam. *Dermatol Surg* 2006;32:749.
212. Margolis DJ, Knauss J, Bilker W. Medical conditions associated with venous leg ulcers. *Br J Dermatol* 2004;150:267.
213. Argen MS, Stromberg HE. Topical treatment of pressure ulcers: a randomized comparative trial of Varidase and zinc oxide. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1985;19:97.
214. Michael. *Über der primären krebs der extremitäten*. Tübingen, Germany: Inaug Diss; 1890.
215. Balestrino E, Clerico D, Emmolo I, et al. Malignant degeneration of chronic venous ulcer (Marjolin's ulcer). *Minerva Chir* 1983;38:211.
216. Phillips TJ, Salman SM, Rogers GS. Nonhealing leg ulcers: a manifestation of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:47.
217. Kaufmann R, Klein CE, Sterry W. Neoplastic diseases associated with leg ulcers. In: Raymond-Martimbeau P, Prescott R, Zummo M, editors. *Phlébologie '92*. Paris: John Libbey Eurotext; 1992.
218. Igarzabal C, Feisilberg D. Secondary malignant degeneration of chronic leg ulcers. In: Raymond-Martimbeau P, Prescott R, Zummo M, editors. *Phlébologie '92*. Paris: John Libbey Eurotext; 1992.
219. Harris B, Eaglstein WH, Falanga V. Basal cell carcinoma arising in venous ulcers and mimicking granulation tissue. *J Dermatol Surg Oncol* 1993;19:150.
220. Kofler H, Pichler E, Romani N, et al. Hemangiosarcoma in chronic leg ulcer. *Arch Dermatol* 1988;124:1080.
221. Hassan SA, Cheatle TR, Fox JA. Marjolin's ulcer: a report of three cases and review of the literature. *Phlebology* 1993;8:34.
222. Lagattolla NRF, Burnand KG. Chronic venous disease may delay the diagnosis of malignant ulceration of the leg. *Phlebology* 1994;9:167.
223. Senet P, Combemale P, Debure C, et al. Malignancy and chronic leg ulcers: The value of systematic wound biopsies: a prospective, multicenter, cross-sectional study. *Arch Dermatol* 2012;148:704.
224. Andrews BT, Stewart JB, Allum WH. Letter to the editor: malignant melanoma occurring in chronic venous ulceration. *Dermatol Surg* 1997;23:598.
225. Tenopyr J, Silverman T. The relation of chronic varicose ulcer to epithelioma. *Ann Surg* 1932;95:754.
226. Yang D, Stacey MC, Morrison B, et al. Malignancy in patients presenting with chronic leg ulcers. In: Negus D, editor. *Phlebology '95*. 1995;1(Suppl):758.
227. Knox LC. Epithelioma and the chronic varicose ulcer. *JAMA* 1925;85:1046.
228. Pannell TC, Hightower F. Malignant changes in post-phlebotic ulcers. *South Med J* 1965;58:779.
229. Grusser M. Cancer of leg. *Arch Klin Chir* 1923;JAMA 81:2156, 1923 (abstract);127:529.
230. Neumann Z, Ben-Hur N, Shulman J. Trauma and skin cancer: implantation of epidermal elements and possible causes. *Plast Reconstr Surg* 1963;32:649.
231. Bostwick J, Prendergast WJ, Vasconez LO. Marjolin's ulcer: an immunologically privileged tumour. *Plast Reconstr Surg* 1975;57:66.
232. Patel NP, Kim SH, Padberg FT. Venous ulceration and basal cell carcinoma: coincident or synergistic? *J Vasc Surg* 2006;44:208.
233. Baldursson BT, Hedblad MA, Beitner H, et al. Squamous cell carcinoma complicating chronic venous leg ulceration: a study of the histopathology, course, and survival in 25 patients. *Br J Dermatol* 1999;140:1148.
234. Tretbar LI. Bleeding from varicose veins, treatment with injection sclerotherapy. In: Davy A, Stemmer R, editors. *Phlébologie '89*. Montrouge, France: John Libbey Eurotext; 1989.
235. Evans GA, Evans DM, Seal RM, et al. Spontaneous fatal hemorrhage caused by varicose veins. *Lancet* 1973;302:1359.
236. Harman RRM. Haemorrhage from varicose veins. *Lancet* 1974;303:363.
237. Du Toit DF, Knott-Craig C, Laker L. Bleeding from varicose veins – still potentially fatal. *S Afr Med J* 1985;67:303.
238. Jenkins D. Mortality from varicose veins in Australia (1997–2000). *Aust N Z J Phlebol* 2003;7:22.
239. Teitelbaum GP, Davis PS. Spontaneous rupture of a lower extremity varix: case report. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1989;12:101.

240. Bergan JJ. Management of external hemorrhage from varicose veins. *Vasc Surg* 1997;31:413.
241. Husni EA, Williams WA. Superficial thrombophlebitis of the lower limbs. *Surgery* 1982;91:70.
242. Prountjos P, Bastounis E, Hadjinikolaou L, et al. Superficial venous thrombosis of the lower extremities co-existing with deep venous thrombosis. *Int Angiol* 1991;10:63.
243. Jorgensen JO, Hanel KC, Morgan AM, et al. The incidence of deep venous thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the lower limbs. *J Vasc Surg* 1993;18:70.
244. Zollinger RW, Williams RD, Briggs DO. Problems in the diagnosis and treatment of thrombophlebitis. *Arch Surg* 1962;85:18.
245. Unno N, Mitsuoka H, Uchiyama T, et al. Superficial thrombophlebitis of the lower limbs in patients with varicose veins. *Surg Today* 2002;32:397.
246. Raso AM, Durando R, Zucchelli A, et al. Studio su 357 casi di flebite degli arti inferiori su due campioni interregionali. *Minerva Chir* 1979;34:553.
247. Totten HP. Superficial thrombophlebitis: observations on diagnosis and treatment. *Geriatrics* 1967;22:151.
248. Edwards EA. Thrombophlebitis of varicose veins. *Gynecol Obstet* 1938;60:236.
249. Gjores JE. Surgical therapy of ascending thrombophlebitis in the saphenous system. *Angiology* 1962;13:241.
250. Husni EA, Pena LI, Lenhert AE. Thrombophlebitis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967;97:901.
251. Osius EA. Discussion of Hermann's paper. *AMA Arch Surg* 1952;64:685.
252. Bergqvist D, Jaroszewski H. Deep vein thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the leg. *Br Med J* 1986;292:658.
253. Galloway JMD, Karmody AM, Mavor GE. Thrombophlebitis of the long saphenous vein complicated by pulmonary embolism. *Br J Surg* 1969;56:360.
254. Guilmot JL, Wolman F, Lasfargues G. Thromboses veineuses superficielles. *Rev Prat* 1988;38:2062.
255. Plate G, Eklof B, Jensen R, et al. Deep venous thrombosis, pulmonary embolism and acute surgery in thrombophlebitis of the long saphenous vein. *Acta Chir Scand* 1985;151:241.
256. Skillman JJ, Kent KC, Porter DH, et al. Simultaneous occurrence of superficial and deep thrombophlebitis in the lower extremity. *J Vasc Surg* 1990;11:818.
257. Guex JJ. Thrombotic complications of varicose veins: a literature review of the role of superficial venous thrombosis. *Dermatol Surg* 1996;22:378.
258. Zollinger RW. Superficial thrombophlebitis. *Surg Gynecol Obstet* 1967;124:1077.
259. Hafner CD, Cranley JJ, Krause RJ, et al. A method of managing superficial thrombophlebitis. *Surgery* 1964;55:201.
260. Lofgren EP, Lofgren KA. The surgical treatment of superficial thrombophlebitis. *Surgery* 1981;90:49.
261. Mazuch J, Mistuna D, Golian D. Treatment of thrombophlebitis varicose of the lower limbs. *Acta Phlebol* 2001;2:7.
262. Mazuch K, Géc L, Machan L, et al. The surgical treatment of thrombophlebitis of varicose veins of the lower limbs. In: Negus D, editor. *Phlebology '95*. 1995;1(Suppl):717.
263. Perrin M, Guex J-J, Gillet JL. Traitement chirurgical des thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs. *Encycl Méd Chir, Editions médicales et scientifiques, Techniques chirurgicales - Chirurgie vasculaire*. Paris: Elsevier; 2000. p. 43-165.
264. Widmer LK, Stähelin HB, Nissen C, et al. Venen, Arterien-Krankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen. Bern: Hans Huber; 1981.
265. Stead RB. The hypercoagulable state. In: Goldhaber SZ, editor. *Pulmonary embolism and deep venous thrombosis*. Philadelphia: Saunders; 1985.
266. Siegel B, Ipsen J, Felix WR. Epidemiology of lower extremity deep venous thrombosis in surgical patients. *Ann Surg* 1974;179:278.
267. Hume M, Sevitt S, Thomas DP. Venous thrombosis and pulmonary embolism. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1970.
268. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation. In: Bick RL, editor. *Disseminated intravascular coagulation and related syndromes*. Boca Raton, FL: CRC; 1983.
269. Falanga V, Bontempo FA, Eaglstein WH. Protein C and protein S plasma levels in patients with lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Arch Dermatol* 1990;126:1195.
270. Samlaska CP. Protein C and protein S plasma levels in patients with lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Arch Dermatol* 1991;127:908.
271. Samlaska CP, James WD. Superficial thrombophlebitis. I. Primary hypercoagulable states. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:975.
272. Samlaska CP, James WD. Superficial thrombophlebitis. II. Secondary hypercoagulable states. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1.
273. Barrow DW. The clinical management of varicose veins. 2nd ed. New York: Paul H Hoeber; 1957.
274. Foote RR. Varicose veins. St Louis: CV Mosby; 1949.
275. Clayton JK, Anderson JA, McNicol GP. Preoperative prediction of post-operative deep vein thrombosis. *Br Med J* 1976;2:910.
276. Lowe GD, Osborne DH, McArdle BM, et al. Prediction and selective prophylaxis of venous thrombosis in elective gastrointestinal surgery. *Lancet* 1982;319:409.
277. Rakoczi I, Chamone D, Collen D, et al. Prediction of postoperative leg-vein thrombosis in gynecological patients. *Lancet* 1978;311:509.
278. Matyas M. The clinical management of varicose veins. 2nd ed. New York: Paul H Hoeber; 1957.
279. Kakkar VV, Howe CT, Nicolaides AN, et al. Deep vein thrombosis of the leg. Is there a 'high risk' group? *Am J Surg* 1970;120:527.
280. Heyerdale WW, Stalker LK. The management of varicose veins of the lower extremities. *Ann Surg* 1941;114:1042.
281. Duffy DM. Small vessel sclerotherapy: an overview. In: Callen JP, Dahl MV, Golitz LE, et al., editors. *Advances in dermatology*, vol. 3. Chicago: Year Book; 1988.