

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD VENOSA:

¿EN DÓNDE ESTAMOS?

Martha Ofelia Correa Posada, Md, Msc
Cirujana Vasculat, Mágister en Epidemiología.
Docente Cirugía General CES – Docente adscrito U de A.

RESUMEN

Los desórdenes venosos crónicos afectan entre el 60-83% de la población mundial. A pesar de ser una entidad tan frecuente muchos pacientes consultan en estadios avanzados o con complicaciones secundarias, lo cual lleva a un alto costo y consumo de los recursos en salud, y, además, a un gran impacto en la calidad de vida. La evidencia científica no ha sido suficiente para diseñar políticas de acceso temprano a los sistemas de salud. Con esta revisión se pretende actualizar la evidencia sobre la epidemiología de los desórdenes venosos, con el fin de facilitar el entendimiento sobre esta entidad y, por ende, mejorar los procesos para un enfoque y referencia tempranos al especialista vascular.

Palabras clave: Insuficiencia venosa, várices, epidemiología.

ABSTRACT

Chronic venous disorders affect 60-83% of the world's population. Despite their frequency, many patients consult in advanced stages of the disease and when complications have developed, altering the quality of their lives, causing higher health costs. The current knowledge of the benefits of early intervention in chronic venous disease should promote the implementation of policies for early access to prevention and treatment. This paper reviews the epidemiology of venous disorders to facilitate the understanding of these entities and to improve the

processes for an early and appropriate treatment.

Key words: Venous insufficiency; varicose veins; epidemiology.

LOS DESÓRDENES VENOSOS crónicos constituyen un espectro de entidades que afecta aproximadamente el 60-83% de las personas en el mundo (1). A pesar de los desarrollos en los tratamientos invasivos y de la amplia distribución en la población, se conoce poco sobre su comportamiento y su historia natural. Se han diseñado muchos estudios para tratar de entender la epidemiología y la búsqueda de los factores que esclarezcan la etiología de esta entidad, sin embargo, este conocimiento aún no ha sido suficiente para diseñar políticas de acceso temprano a los sistemas de salud, existiendo un pensamiento generalizado de subestimación de esta entidad, ignorando que puede llevar a una morbilidad importante, con el consecuente consumo de los recursos de la salud.

El objetivo de este trabajo es analizar los datos disponibles en cuanto a la epidemiología y los factores asociados al desarrollo de las várices, complementando con la evidencia más reciente para esclarecer esta relación.

DEFINICIONES

La diferencia de metodología, uso de encuestas autorrespondidas, el empleo de muestras no

representativas y la falta de uniformidad de la definición para los diferentes grados de la enfermedad, hace que los estudios sean difíciles de comparar (1). Esto llevó a la creación por un comité de expertos de la clasificación CEAP (Clínica, Etiológica, Anatómica y Patológica), que fue diseñada para unificar los términos y es la más usada a nivel mundial para referirse al estado de la enfermedad venosa, siendo la escala de elección para la presentación de estudios epidemiológicos. Fue presentada inicialmente en 1994 y ha sufrido modificaciones tratando de mejorar su precisión en 2004 y en 2020; sin embargo, la mayoría de los trabajos hasta ahora están presentados sin incluir las modificaciones del 2020 por lo cual no se hará referencia a esta (2).

El término desórdenes venosos crónicos (DVC) incluye todo el espectro de anormalidades morfológicas y funcionales que afectan el sistema venoso, independiente de si producen síntomas. La enfermedad venosa crónica (EVC) es un término que incluye cualquier alteración funcional o morfológica que afecte el sistema venoso, manifestado por síntomas y/o signos que indican la necesidad de investigación o tratamiento. La insuficiencia venosa crónica se reserva para los casos más avanzados, clasificados según (CEAP) como C3-C6. Como síntomas venosos se incluyen: dolor o molestias en las piernas, punzadas, opresión, pesadez, sensación de hinchazón, cansancio muscular, picazón, calambres, ardor, piernas inquietas, hormigueo o claudicación venosa, así como síntomas secundarios e insatisfacción cosmética. Los signos incluyen telangiectasias, reticulares y várices o edema, cambios en la piel como pigmentación, lipodermatoesclerosis, atrofia blanca, corona flebectásica, eczema o úlcera (3,4).

FACTORES ASOCIADOS

FACTORES DEMOGRÁFICOS

Existen diferentes factores que pueden influir en la prevalencia reportada de los desórdenes venosos crónicos, como la heterogeneidad en la población y la localización geográfica entre los diferentes estudios, número de pacientes estudiados, así como la falta de uniformidad en la metodología y en los criterios diagnósticos y el uso o no de imágenes.

en los países desarrollados. Mekky y cols, encontraron que en Inglaterra la prevalencia de várices en mujeres trabajadoras en fábricas de algodón fue mucho mayor que la encontrada en las trabajadoras de la misma industria en Egipto (32% vs 6%) (5). Beaglehole y cols, estudiaron la prevalencia en cinco diferentes regiones del pacífico sur para ver si había alguna relación con otros factores como edad, sexo, altura, peso e IMC. Encontraron mayor prevalencia entre los Maoris y Pakehas de Nueva Zelanda que en los habitantes de las islas Pakapuka y Tokelau; los primeros tienen un modo de vida similar a los países occidentales, sin poder encontrar otras variables en común, por lo cual apoyaron la teoría de la relación de las várices con la industrialización (6).

El estudio de San Diego tuvo en cuenta el análisis de la raza con otras variables, para la presencia de enfermedad venosa, analizando los blancos no hispanos, hispanos, afroamericanos y asiáticos. Encontraron que la prevalencia fue mayor entre los blancos no hispanos que entre las minorías, sin embargo, hubo una ligera mayoría para los hispanos en la presencia de varices visibles (26,3% vs 24%) y presencia de enfermedad funcional (22,8 %vs 20%) por encima de los blancos no hispanos (7).

Con el fin de eliminar los vicios de la mezcla racial, García - Duque y cols, realizaron un trabajo en una población indígena en una región rural de Colombia, (Cristianía, Antioquia) con raíces embera-chamí, los cuales tienen poca varianza genética 97.5% amerindio y 1.7% para los componentes europeo y africano. Se estudiaron 488 pacientes, 168 hombres y 320 mujeres con evaluación clínica y ecográfica para investigar enfermedad venosa. La prevalencia de várices encontrada fue del 27,5% y de la insuficiencia venosa crónica del 0,8%. La baja prevalencia en esta población puede deberse a la baja mezcla racial o a la diferencia de estilos de vida con respecto a los no indígenas (8).

El *Vein Consult* publicado en 2012, se llevó a cabo como iniciativa de la Unión Internacional de Flebología (UIP). Participaron los países de cinco regiones geográficas, para un total de

Varios estudios sugieren una mayor prevalencia



20 países con 91.545 individuos estudiados: Europa occidental (Francia, España), Europa oriental y central (Georgia, Hungría, Rumania, Rusia, Serbia, República Eslovaca, Eslovenia, Ucrania), Latinoamérica (Colombia, Brasil, México, Venezuela), Oriente Medio (Paquistán, Emiratos); Lejano Oriente (Indonesia, Singapur, Tailandia Vietnam). Los 91.545 pacientes que cumplían con el protocolo fueron analizados en su totalidad. Encontraron que la prevalencia general para todos los grados de C, fue de 83% correspondiendo a pacientes C0 el 19,7%. La distribución según la clasificación del CEAP fue similar en todas las regiones, excepto en el Oriente Medio con una ligera mayoría en todas las clasificaciones. Encontraron también una tendencia al sobrepeso en el total de la población (9).

Ellos dividieron la presencia de várices según la clasificación CEAP, encontrando que para los agrupados con C0 y C1 fue mayor la prevalencia en el Oriente Medio donde estaba la población más joven del estudio. El 21,7% de la población total tenía várices C1, pero junto con el C2 había variación en cuanto a la región. En el lejano Oriente se encontró mayor prevalencia de C1 y C2 (25,1% y 24% respectivamente) y la menor prevalencia en el oriente medio (10,7% y 7% respectivamente). La prevalencia global de C3 fue de 14,7% con leves diferencias entre regiones. El grupo C4 fue más prevalente en Europa central y del este y en Latinoamérica, y no hubo diferencias en la distribución geográfica de C5 y C6 (C4-C6 19%). Por sus hallazgos, concluyen que los desórdenes venosos afectan una significativa parte de la población en el mundo entero y sugieren que es una condición universal que no es limitada sólo al mundo occidental, sino que puede afectar también a los países en desarrollo (9).

El sexo es un determinante importante relacionado con el hallazgo de desórdenes venosos. La mayoría de los estudios convergen en que la prevalencia es mayor entre mujeres que en hombres (9–11), sin embargo, algunos estudios ponen en duda estos hallazgos (12). Algunas de estas diferencias pueden deberse al análisis de los datos, ya que en el *Vein Consult* por ejemplo, los pacientes con C0 fueron más frecuentemente hombres, mientras que los pacientes C1-C3 fueron más mujeres, y los porcentajes, en estadios mayores, no difieren entre

hombres y mujeres.

Se cree que la mayor prevalencia en mujeres tiene que ver con el número de embarazos o con la mayor presencia de estrógenos. A pesar de una mayor presencia de várices en las mujeres, la severidad de la enfermedad y la relación con el género no es tan consistente. El estudio de Edimburgo muestra una mayor prevalencia en hombres siendo mayor para la enfermedad más severa. En el estudio de San Diego, aunque la prevalencia general fue mayor para mujeres, hubo una mayor proporción de hombres con cambios tróficos comparado con mujeres, y resultados similares fueron encontrados por Chiesa en Italia, con mayor severidad de la enfermedad en hombres que en mujeres (48,3% vs 33%) (7,12,13).

En cuanto a la edad, hay una gran evidencia que apoya el aumento de la presencia de enfermedad venosa con ella, que pudiera estar relacionada con la debilidad y el deterioro de la pared venosa y la bomba muscular con el tiempo (14). La consistencia de este hallazgo en la mayoría de los estudios determina que la prevalencia se aumenta linealmente con la edad. La presencia de IVC también aumenta con la edad, siendo mayor en los grupos mayores de 70 años en la mayoría de las series. Se realizó un estudio en niños de 10-12 años con seguimientos cada dos años por 20 años, 136 pacientes completaron el seguimiento y no presentaban várices ni reflujo al iniciar el estudio. A los dos años empezaron a tener cambios visibles y más frecuentemente reflujo troncular sin manifestación clínica; esta observación fue consistente durante el tiempo que duró el estudio, pero fue mayor en la pubertad y también en los que tenían historia familiar. Así concluyen que el reflujo puede no estar presente en el nacimiento como un defecto congénito y puede desarrollarse en el transcurso de la vida, siendo el reflujo el estado precedente al desarrollo de várices con un tiempo de transformación reflujo – várice, visible, de aproximadamente 4 años (15).

El número de embarazos también supone un aumento del riesgo de desarrollar várices. El embarazo desencadena una serie de cambios fisiológicos que pueden aumentar la probabilidad de sufrir várices. El aumento del flujo sanguíneo, el crecimiento fetal con el aumento de la presión

intrabdominal y el aumento en la presión de retorno venoso central, pueden desencadenar daño de las válvulas y progresión de las várices (16).

En 2016 Ismail y colaboradores, publicaron un metaanálisis para determinar el riesgo de desarrollar várices con el embarazo y encontraron que de 9 estudios que cumplían los criterio de inclusión, sólo el estudio de Edimburgo no pudo encontrar asociación positiva en este caso, y concluyen que la probabilidad de desarrollar várices en el embarazo es 1,82 veces mayor que en las no embarazadas ($P < .00001$) (17).

GENÉTICA - HERENCIA

La asociación entre la historia familiar y las várices ha sido encontrada por muchos autores, sin embargo, la evidencia genética apenas está siendo estudiada.

Un estudio realizado con algoritmos computarizados a partir de datos del UK Biobank, evaluó el potencial papel de la genética y la estatura como otro factor de riesgo, en el desarrollo de las várices. Encontraron que la estatura era un factor de riesgo independiente asociado con las várices (HR1,74, IC 95% 1,5-2,01), e identificaron 30 variantes genéticas independientes asociadas con la enfermedad, la más fuerte localizada en el cromosoma 1 en el gen CASZ1. A su vez, pudieron encontrar correlación genética entre la estatura y las várices (18,19).

ANOVULATORIOS ORALES

La evidencia sobre el uso de los anovulatorios orales se basa más en el mayor riesgo de desarrollo de tromboembolismo pulmonar que en el de várices. Una revisión sistemática publicada en 2016 trató de dar respuesta a si las mujeres con várices superficiales, usuarias de anovulatorios, tenían más riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, encontrando que era mayor el riesgo en quienes sí tenían várices, pero sólo dos artículos pudieron ser analizados según sus criterios de inclusión (20). Sin embargo, pocos estudios analizan el uso de los anovulatorios y el desarrollo de várices. En 2016 un estudio de cohorte con seguimiento a 5 años plantea que hay mayor riesgo con la edad y la paridad de desarrollar várices, pero no con el uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal en la población estudiada (21). Aún faltan más estudios que puedan encontrar una relación

entre el uso de los anticonceptivos y la enfermedad venosa.

OBESIDAD

El índice de masa corporal se ha encontrado también como factor asociado. Se piensa que puede ser debido al aumento de la presión intrabdominal al igual que sucede con el embarazo, también con una disminución en la función de la bomba muscular relacionada con la menor movilidad de estos pacientes. Sin embargo, esta asociación se ha encontrado más para las mujeres, por lo que pueden influir otros factores. La obesidad es un problema de salud pública que está en aumento en el mundo, y representa retos de tratamiento en múltiples entidades incluyendo las várices, por aumento en las complicaciones postoperatorias, mayor riesgo anestésico relacionado y en los manejos endovasculares mayores tasas de recanalización. Una revisión sistemática publicada en 2016 encontró que la población con obesidad era frecuentemente excluida de los estudios, por lo cual fue difícil su análisis, sin embargo, hay consistencia en que la obesidad se relaciona con mayor severidad de la enfermedad venosa (22). En 2017, Barber y cols, publicaron una revisión sistemática que mostró que las úlceras eran más frecuentes en los pacientes obesos, además que la obesidad puede jugar un papel en la cicatrización por la alteración en la inmunidad y un estado inflamatorio persistente (23). Uno de los primeros estudios que mostró esta asociación fue la cohorte de Framingham en donde se detectó predominancia en las mujeres para todos los grupos de edad, excepto en el grupo de 80-89 años (10). Más recientemente el estudio de Edimburgo también arrojó una relación entre la progresión y severidad de la enfermedad con el aumento del IMC (OR 1,85 IC 1,10-3,12) (24).

OCUPACIÓN

Algunos estudios sugieren que el trabajar en una sola posición, por el ortostatismo prolongado, pudiera aumentar la prevalencia de las várices y la severidad de la enfermedad. Sin embargo, no es posible encontrar una asociación directa ya que es difícil de demostrar el tiempo de trabajo con el inicio de la enfermedad o controlar otros factores asociados. En algunos países como Argentina es



considerada una enfermedad profesional cuando se puede demostrar la permanencia prolongada en posición de pie, estática y/o con movilidad reducida, por 2 a 3 horas consecutivas por un mínimo de 3 años (25,26).

En 2020 se publicó una revisión sistemática donde se revisaron 21 estudios para buscar una relación entre la posición de pie, prolongada o sentada, y el desarrollo de várices. Encontraron que el estar de pie se asocia a mayor riesgo de várices cuando se pasan más de 3-4/horas al día, pero no se pudo establecer la duración en años exacta para determinar esto, ni tampoco su relación con el tiempo sentado en el trabajo, el levantar peso o la exposición al calor (27).

DIETA

El consumo bajo de fibra se ha propuesto como un factor para el desarrollo de várices, posiblemente por el aumento de la presión abdominal que llevaría a una disminución del retorno venoso, hipótesis propuesta por Burkit en 1969 y que ha venido siendo comprobada para muchas enfermedades, pero no así para las várices (28).

También se han encontrado niveles bajos de vitamina D, C y zinc, desbalance en la ingesta de ácidos grasos por baja ingesta de omega 3, lo que puede verse relacionado con una alteración en la cicatrización en pacientes con úlcera venosa, pero su papel en la prevención de la enfermedad aún esta por esclarecerse (23).

Estudios como el de Edimburgo, en una publicación posterior, encontraron que había una mayor relación para várices tronculares en hombres y el esfuerzo al defecar, el consumo de fibra y el tiempo de tránsito intestinal, pero no encontraron esto entre las mujeres (29).

CALZADO

Poca evidencia del efecto del calzado sobre el efecto sobre las várices. Es bien sabido que el uso de tacones o calzado inadecuado puede aumentar las quejas de dolor, fatiga y pesadez, pero no hay una asociación causal definida entre las várices y el uso de tacones. Tedeschi y cols, estudiaron 30 mujeres asintomáticas y sin várices que usualmente usaban calzado adecuado con pletismografía

venosa de aire, y midieron cambios hemodinámicos descalzas y con el uso de tacones de diferente altura. Encontraron que el uso de tacones reduce la función de la bomba muscular (30). Un metaanálisis reciente muestra que el uso de zapatos con suela inestable, sandalias, zapatos atléticos o suaves, producen mayor mejoría en las variables hemodinámicas venosas que los zapatos de tacón, los de suela dura, los que inmovilizan el tobillo y andar descalzos. Estos cambios se pueden relacionar posiblemente con una mejor eficiencia de la bomba muscular, lo cual a su vez parece depender del tipo de calzado. Sin embargo, aunque hay evidencia de los cambios hemodinámicos, no hay ninguna que los relacione directamente con la aparición de várices (31).

USO DE PRENDAS APRETADAS

El uso de corsé y fajas como promotoras de la enfermedad por várices, se fundamenta en la posible disminución del retorno venoso y el aumento de la presión intrabdominal. Pocos estudios han estudiado este tema. Los estudios de Abramson y Mekky, ambos de finales de la década de los 60, mostraron una posible relación del uso de prendas ajustadas como corsé y medias con la presencia de várices (5,32). Sin embargo, luego de la popularización de las fibras de elastano (Lycra®), de menor rigidez, el aumento de la presión intrabdominal es poco probable.

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

La evidencia hasta ahora apoya que algunos factores relacionados con la severidad y progresión de la enfermedad tienen que ver fuertemente con la edad, el IMC, historia familiar de várices, la historia de trombosis venosa y la presencia de reflujo. El estudio Framingham mostró que la incidencia de várices fue de 2,6% en mujeres y 1,9% en hombres por año, y en el estudio Bonn Vein la incidencia alcanzada fue de 14% luego de seis años de estudio para ambos sexos, y encontraron que para el fin del seguimiento los pacientes iniciales C2 progresaron a C3-6. En el estudio de Edimburgo, al final de 13,4 años de seguimiento, la progresión fue del 4,3% anual y el 98% tuvo empeoramiento de su condición durante el seguimiento. No se encontró diferencia en el sexo, pero si se encontraron como factores asociados con la progresión la edad, la historia familiar (OR 1,85 IC 1,14-1,30), la historia de trombosis

venosa profunda (OR 4,1 IC 1,07-15,71) y el reflujo en el sistema venoso superficial (OR 2,27 IC 1,55-4,25) (9,24).

Otros factores han sido menos estudiados y aún no hay datos para describir su asociación, como el cigarrillo, el sedentarismo y más recientemente observaciones relacionadas con el hipotiroidismo. El tratamiento temprano de las várices sintomáticas y la enfermedad venosa crónica, así como un cambio

en los estilos de vida puede romper el ciclo inflamatorio y aliviar los síntomas (33). Hay muchos estudios dispersos sobre la epidemiología de la enfermedad venosa, y los grandes como el “Vein Consult” más recientemente, dejan por fuera muchos factores. Otros trabajos que involucran la genética abren la puerta a nuevas investigaciones y posibles nuevos enfoques terapéuticos más adelante. A pesar de los múltiples estudios, aún falta por dilucidar mucho sobre

el por qué y la historia natural de las várices, sin embargo, con la evidencia presente, se pueden empezar a diseñar políticas de educación a médicos y pacientes en la medicina general y ocupacional, sobre la consulta temprana y modificación de estilos de vida y factores modificables que influyen en la aparición y progresión de la enfermedad, para evitar el gran daño en la calidad de vida y en el gasto en salud de la enfermedad venosa avanzada. ■

REFERENCIAS

1. Duque J, Buitrago J. EPIDEMIOLOGÍA DE LOS DESÓRDENES VENOSOS CRÓNICOS. 2019. Disponible en https://www.researchgate.net/publication/331181645_EPIDEMIOLOGIA_DESORDENES_VENOSOS_ESTUDIANTES.
2. Porter JM, Moneta GL, An International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. Reporting standards in venous disease: An update. *J Vasc Surg.* 1995 Apr;21(4):635–45.
3. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *J Vasc Surg.* 2004 Dec;40(6):1248–52.
4. Eklof B, Perrin M, Delis KT, Rutherford RB, Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg.* 2009 Feb;49(2):498–501.
5. Mekky S, Schilling RSF, Walford J. Varicose Veins in Women Cotton Workers. An Epidemiological Study in England and Egypt. *BMJ.* 1969 Jun 7;2(5657):591–5.
6. Beaglehole R, Prior IAM, Salmond CE, Davidson F. Varicose Veins in the South Pacific. *Int J Epidemiol.* 1975;4(4):295–9.
7. Criqui MH. Chronic Venous Disease in an Ethnically Diverse Population: The San Diego Population Study. *Am J Epidemiol.* 2003 Sep 1;158(5):448–56.
8. García-Pineda AF, Duque-Botero J, Cardona-Arias JA, Naranjo-González CA, Rua-Molina DC, Montoya-Granda E, et al. Epidemiología de los desórdenes venosos crónicos y factores asociados en amerindios nativos embera-chamí, Antioquia. *Rev Fac Nac Salud Pública [Internet].* 2019 May 31 [cited 2021 May 1];37(2). Available from: <http://revistas.udea.edu.co/index.php/fnsp/article/view/329708>
9. Rabe E, Quesada FF. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol.* 2012;31(2):11.
10. Brand F, Dannenberg A, Abbott R, Kannel W. The epidemiology of varicose veins: The Framingham study. *Am J Prev Med.* 1988;4:96-101
11. Gesto-Castromil R, García JJ. Encuesta epidemiológica realizada en España sobre la prevalencia asistencial de la insuficiencia venosa crónica en atención primaria. Estudio DETECT-IVC. *Angiología.* 2001 Jan;53(4):249–60.
12. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health.* 1999 Mar 1;53(3):149–53.
13. Chiesa R, Marone EM, Limoni C, Volontè M, Petrini O. Chronic venous disorders: Correlation between visible signs, symptoms, and presence of functional disease. *J Vasc Surg.* 2007 Aug;46(2):322–30.
14. Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, Schottenfeld D. The Epidemiology of Chronic Venous Insufficiency and Varicose Veins. *Ann Epidemiol.* 2005 Mar;15(3):175–84.
15. Schultz-Ehrenburg U, Reich-Schupke S, Robak-Pawelczyk B, Rudolph T, Moll C, Weindorf N, et al. Prospective epidemiological study on the beginning of varicose veins: Bochum Study I–IV. *Phlebologie.* 2009;38(01):17–25.
16. Thornburg KL, Jacobson S-L, Giraud GD, Morton MJ. Hemodynamic changes in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2000 Feb;24(1):11–4.
17. Ismail L, Normahani P, Standfield NJ, Jaffer U. A systematic review and meta-analysis of the risk for development of varicose veins in women with a history of pregnancy. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2016 Oct;4(4):518-524.e1.
18. Fukaya E, Flores AM, Lindholm D, Gustafsson S, Zanetti D, Ingelsson E, et al. Clinical and Genetic Determinants of Varicose Veins: Prospective, Community-Based Study of ≈500 000 Individuals. *Circulation.* 2018 Dec 18;138(25):2869–80.
19. Shadrina AS, Sharapov SZ, Shashkova TI, Tsepilov YA. Varicose veins of lower extremities: Insights from the first large-scale genetic study. Cordell HJ, editor. *PLOS Genet.* 2019

- Apr 18;15(4):e1008110.
20. Tepper NK, Marchbanks PA, Curtis KM. Superficial venous disease and combined hormonal contraceptives: a systematic review. *Contraception*. 2016 Sep;94(3):275–9.
 21. Jukkola TM, Mäkivaara LA, Luukkaala T, Hakama M, Laurikka J. The effects of parity, oral contraceptive use and hormone replacement therapy on the incidence of varicose veins. *J Obstet Gynaecol*. 2006 Jan;26(5):448–51.
 22. Davies HO, Popplewell M, Singhal R, Smith N, Bradbury AW. Obesity and lower limb venous disease – The epidemic of phlebesity. *Phlebology J Venous Dis*. 2017 May;32(4):227–33.
 23. Barber GA, Weller CD, Gibson SJ. Effects and associations of nutrition in patients with venous leg ulcers: A systematic review. *J Adv Nurs*. 2018 Apr;74(4):774–87.
 24. Lee AJ, Robertson LA, Boghossian SM, Allan PL, Ruckley CV, Fowkes FGR, et al. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general population in the Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2015 Jan;3(1):18–26.
 25. Las várices son enfermedad laboral [Internet]. *Diario Judicial*. [cited 2021 May 1]. Available from: <http://www.diariojudicial.com/nota/87183>
 26. InfoLEG - Ministerio de Economía y Finanzas Públicas - Argentina [Internet]. [cited 2021 May 1]. Available from: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/225000-229999/225309/norma.htm>
 27. Huo Yung Kai S, Ferrières J, Carles C, Turpin M, Lapébie F-X, Dutheil F, et al. Lower limb venous and arterial peripheral diseases and work conditions: systematic review. *Occup Environ Med*. 2021 Jan;78(1):4–14.
 28. O’Keefe SJ. The association between dietary fibre deficiency and high-income lifestyle-associated diseases: Burkitt’s hypothesis revisited. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Dec;4(12):984–96.
 29. Lee AJ, Evans CJ, Hau CM, Fowkes FGR. Fiber intake, constipation, and risk of varicose veins in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Clin Epidemiol*. 2001;7.
 30. Tedeschi Filho W, Dezzotti NRA, Joviliano EE, Moriya T, Piccinato CE. Influence of high-heeled shoes on venous function in young women. *J Vasc Surg*. 2012 Oct;56(4):1039–44.
 31. Lerebourg L, L’Hermette M, Menez C, Coquart J. The effects of shoe type on lower limb venous status during gait or exercise: A systematic review. Jan Y-K, editor. *PLOS ONE*. 2020 Nov 25;15(11):e0239787.
 32. Abramson JH, Hopp C, Epstein LM. The epidemiology of varicose veins. A survey in western Jerusalem. *J Epidemiol Community Health*. 1981 Sep 1;35(3):213–7.
 33. Labropoulos N. How Does Chronic Venous Disease Progress from the First Symptoms to the Advanced Stages? A Review. *Adv Ther*. 2019 Mar;36(S1):13–9.