

Parámetros de práctica clínica basados en evidencia en tromboprofilaxis: diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica en el paciente con cáncer

Parameters of evidence-based clinical practice in thromboprophylaxis: diagnosis and treatment of thromboembolic disease in cancer patients

Investigadores principales

Francisco Javier Ochoa Carrillo,¹ Raúl Carrillo Esper,² Pedro Mario Escudero de los Ríos,³ Luis Meillón García,³ Ricardo Martínez Zubieta.¹¹

Investigadores adjuntos

Sinuhé Barroso Bravo,¹ Patricia Baz Gutiérrez,¹ Raúl Antonio Castellanos Alejandre,⁴ Guillermo Castorena Arellano,² Gabriela Cesarman Maus,¹ Patricia Cortés Esteban,⁵ Alfonso Fajardo Rodríguez,³ Armando Fernández Orozco,⁵ Adolfo Fuentes Alburo,¹ Raúl Izaguirre Ávila,⁶ Miguel Lázaro León,⁷ Pedro León Arceo,⁸ Eucario León Rodríguez,⁹ Rafael Medrano Guzmán,¹⁰ Miguel

Ángel Monroy Ramírez,¹¹ María Nambo Lucio,³ Luis Fernando Oñate Ocaña,² César Ortega Gutiérrez,¹ Fernando Pérez Zincer,¹² Miguel Remolina Schling,² Jorge Alberto Robles Aviña,¹³ Jesús Robles Villa,¹⁴ Guillermo Rojas Reyna,⁷ Julia Sáenz de León,⁸ Ana Myryam Silva Uribe[‡],³ Pedro de Jesús Sobrevilla Calvo,¹ Jorge Tokunaga-Fujiyaki,¹⁵ Diego Armando Luna Lerma.¹⁶

1 Instituto Nacional de Cancerología. 2 Hospital Fundación Médica Sur. 3 Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. 4 Hospital Central Norte de PEMEX. 5 Hospital 20 de Noviembre, ISSSTE. 6 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. 7 Hospital American British Cowdray (ABC) 8 IMSS 25 Monterrey, Nuevo León. 9 Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán. 10 Centro Médico Naval. 11 Hospital Español de México. 12 Hospital

Central Militar. 13 Hospital Central de Alta Especialidad de PEMEX. 14 ISSSTE Torreón, Coahuila. 15 IMSS 30 Tijuana, Baja California. 16 Centro de Investigación Clínica Paracelsus, S.A. de C.V.
Correspondencia: Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo. Camino a Santa Teresa 1055 Col. Héroes de Padierna, Del. Magdalena Contreras. C.P. 10700, Torre antigua, 1er piso, consultorio 123. Correo electrónico: gpooncol@prodigy.net.mx

▷ RESUMEN

El tromboembolismo venoso (TEV) es un padecimiento común en la población general; en México se presentan cada año entre 150,000 y 200,000 casos nuevos. Se han descrito varios mecanismos para explicar la relación frecuente entre una malformación neoplásica y el TEV: invasión del tumor a vasos adyacentes, alto potencial para la emisión de metástasis, secreción de sustancias procoagulantes y efecto sinérgico de los tratamientos antineoplásicos. También se ha señalado que contribuyen la etapa avanzada de la tumoración y los cánceres de tipo adenocarcinoma.

La trombopprofilaxis juega un papel muy importante en el cuidado y el tratamiento de los pacientes oncológicos; ésta es una práctica bien documentada basada en principios sólidos y en evidencia científica. Es común que se presenten complicaciones relacionadas con episodios tromboticos en dichos sujetos. El objetivo de aplicar trombopprofilaxis es reducir el riesgo de tales complicaciones y proporcionar la mayor seguridad y eficacia posible con el tratamiento adecuado.

Métodos: Participó en la elaboración del documento un total de 33 médicos especialistas procedentes tanto de la Ciudad de México como del interior de la República. Los expertos se eligieron con base en criterios definidos, como su experiencia en el área y la metodología para el desarrollo de la guía. Los temas a evaluar fueron la *trombopprofilaxis en oncología*, la *trombopprofilaxis en cirugía* y el *diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica*. El objetivo primario fue la revisión y conclusión actualizadas sobre el manejo de la enfermedad tromboembólica en las distintas áreas ya mencionadas.

El grupo de expertos decidió tomar como válidas y como punto de partida las *Evidence-Based Clinical Practice Guidelines: American College of Chest Physicians (ACCP) Antithrombotic and Thrombolytic Therapy* (octava edición) y los lineamientos de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*.

Resultados: Se llevaron a cabo análisis con los especialistas en el tema para instituir la logística de la formación de la guía de recomendaciones. Los expertos definieron el alcance de la guía, los temas a evaluar y las preguntas relevantes que debían responderse.

Conclusiones: Los pacientes oncológicos tienen un elevado riesgo de presentar tromboembolismo venoso, lo cual depende de ciertas variables, entre ellas el tipo de tumoración, la extensión de la neoplasia y el tipo de tratamiento administrado; además, se sabe que el cáncer

▷ SUMMARY

Venous thromboembolism (VTE) is a common disease within the general population; in Mexico, there are between 150,000 and 200,000 new cases every year, and this pathology is more frequent in patients with oncological disorders. Several mechanisms for the more frequent association between tumors and VTE have been described: invasion of the tumor to adjoining vessels, high potential of metastatic development, release of procoagulant substances, and the additive effect of antineoplastic agents. Other contributors described are advanced-stage neoplasias as well as adenocarcinoma-type tumors.

Thromboprophylaxis plays an essential role in the care and treatment of oncological patients and is a well-documented practice based on solid principles and scientific evidence. It is common for these patients to present complications related to thrombotic events. The goal of applying thromboprophylaxis is to reduce the risk of thromboembolic complications while offering the maximum safety and efficacy possible through adequate treatment.

Methods: *A total of 33 medical specialists from Mexico (both from Mexico City, as well as from other States in the Republic) participated in the development of the document. These experts were chosen based on criteria such as their experience in relation to the subject matter, as well as to the methodology for the development of the guide. The themes evaluated were Thromboprophylaxis in oncology, Thromboprophylaxis in surgery, and Diagnosis and treatment of thromboembolic disease. The primary objective was innovative discussion and conclusions in regards to the management of thromboembolic disease within the areas previously mentioned.*

The group of experts concurred on the validity of the Evidence-Based Clinical Practice Guidelines: American College of Chest Physicians (ACCP) Antithrombotic and Thrombolytic Therapy (eighth edition), and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines, which they used as a starting point.

Results: *The experts held discussions on the subject for the implementation of the logistics of the development of the guidelines. They defined the scope of the guide, the themes to be evaluated and the relevant questions to be answered.*

Conclusions: *Oncological patients are at high risk of presenting venous thromboembolism, and this depends on variables such as: tumor type, extension of the malignancy, and type of treatment received. In addition, it is known that cancer associated with thrombosis has a poor prognosis and that these patients are more likely to present complications related with anticoagulant treatment.*

vinculado con trombosis tiene un mal pronóstico y estos pacientes son más susceptibles a presentar complicaciones relacionadas con el tratamiento anticoagulante.

Palabras clave: Tromboembolismo venoso, paciente oncológico, anticoagulación, heparinas, embolia pulmonar, tromboprofilaxis, México.

Key words: *Venous thromboembolism, oncological patient, anticoagulation, heparins, pulmonary embolism, thromboprophylaxis, Mexico.*

▷ EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

El tromboembolismo venoso (TEV) es una anomalía común que amenaza la vida en los pacientes con cáncer.¹ Los resultados de un estudio reciente retrospectivo de 66,106 pacientes adultos hospitalizados con cáncer mostraron que 2.74 a 12.10% de éstos, según fuera el tipo de tumoración, experimentaba TEV durante la primera hospitalización.¹

Las guías del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para TEV han establecido medidas para prevenir y tratar la TEV en pacientes adultos con diagnóstico de cáncer respecto de aquellos en quienes se sospecha clínicamente la enfermedad. Estas guías se caracterizan por valoraciones iterativas de avances terapéuticos y medidas farmacológicas de anticoagulación basadas en el riesgo percibido de sangrado y el estado del paciente oncológico.

La definición del TEV incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP). En estas guías, la TVP se divide en cuatro categorías, que se distinguen por la mortalidad adjunta, el tratamiento y los efectos a largo plazo. Tales categorías incluyen las extremidades superiores, extremidades inferiores bajas, vena cava superior/inferior y catéter venoso central relacionado con TVP.

La vinculación del TEV con una tumoración subyacente la reportó por primera vez Armand Trousseau en 1865 y se ha sustentado en los resultados de estudios más recientes.²⁻⁴

Las explicaciones fisiopatológicas del origen del TEV en el cáncer incluyen hipercoagulabilidad desconocida, daño en las paredes vasculares y estasis vascular por compresión directa.⁵⁻⁷

La incidencia de cáncer en relación con TEV ha aumentado por los factores de riesgo adicionales, como

mutaciones trombofílicas, inmovilización prolongada, procedimientos quirúrgicos y regímenes quimioterapéuticos.⁸

Se ha informado que la ocurrencia de TEV incrementa la probabilidad de muerte para los pacientes con cáncer dos a ocho veces.⁹ Por ejemplo, se ha documentado que los individuos con cáncer ginecológico con EP presentan seis veces más riesgo de muerte a dos años en comparación con pacientes similares sin EP.⁹

Además, el TEV se ha reportado como la causa más común de muerte a los 30 días posoperatorios en individuos con cáncer sometidos a resección.¹⁰

La encuesta *The Fundamental Research in Oncology and Thrombosis* (FRONTLINE) señala que sólo 50% de los oncólogos cirujanos y 5% de los oncólogos clínicos usan de manera sistemática la profilaxis del TEV en sus pacientes.¹¹ Resultados similares se han documentado en el registro IMPROVE de sujetos hospitalizados, en el cual sólo 45% de los pacientes con cáncer recibe algún tipo de profilaxis para TEV.¹¹

Estos resultados suscitan una preocupación particular, ya que una revisión reciente de los informes mostró que alrededor de 80% de los casos de EP letal ocurría en pacientes no quirúrgicos.¹²

▷ EVALUACIÓN DEL RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTES CON CÁNCER

Varios factores de riesgo para el desarrollo de TEV son comunes en pacientes con cáncer,¹³ y diversos factores de riesgo de TEV son exclusivos de los individuos con cáncer, incluidas la presencia de malignidad y la administración de ciertos fármacos para su tratamiento. Por ejemplo, resultados de dos estudios de casos y controles mostraron que el

incremento del riesgo de TEV en personas con cáncer se elevaba cuatro a siete veces.^{14,15}

Un incremento del riesgo de TEV en pacientes con cáncer se ha documentado también en otros protocolos. Además, algunas investigaciones han señalado que el cáncer es causa de aproximadamente 20% de los casos de TEV atendidos en la comunidad, y el diagnóstico reciente de cáncer y la ocurrencia de malignidad avanzada y metástasis a distancia elevan el riesgo de TEV.¹⁵ Por ejemplo, Blom y colaboradores reportaron una razón de momios ajustada de 19.8 para el riesgo de TEV en personas con cáncer y tumor sólido, con o sin metástasis distante.¹⁵

Varios estudios han analizado la relación entre los diferentes tipos de cáncer y el riesgo de desarrollar TEV.¹⁵⁻¹⁸ El cáncer pancreático^{17,18} y los tumores cerebrales^{19,20} se han vinculado con riesgo alto de TEV. En contraparte, el cáncer de mama se ha relacionado con un bajo riesgo de TEV.^{21,22} No obstante, en virtud de la prevalencia relativamente elevada del cáncer de mama, la ocurrencia de TEV en mujeres con esta tumoración no es infrecuente.²³

Los resultados acumulados a cinco años de los estudios clínicos NSABP B-14 y B-20 en pacientes con cáncer de mama con receptores positivos de estrógeno mostraron que el riesgo de TEV fue mayor en sujetos sometidos a terapia con tamoxifeno, en comparación con individuos que recibieron placebo; el riesgo de TEV se incrementó en las personas que recibieron tamoxifeno más quimioterapia.²³⁻²⁵

Un número de agentes específicos utilizados en el tratamiento del cáncer se ha vinculado con un aumento del riesgo de desarrollar TEV y los más relacionados son los regímenes de quimioterapia citotóxica, terapia hormonal con componentes estrogénicos y terapia antiangiogénica.

El nexo de la quimioterapia citotóxica con el desarrollo de TEV en sujetos con cáncer se ha demostrado en varios estudios.²⁶ Por ejemplo, en un protocolo poblacional de casos y controles se obtuvo una razón de momios de 6.53 y 4.05 para el desarrollo de TEV para los pacientes con cáncer sometidos y no a quimioterapia, respectivamente, cuando se compararon con individuos sin neoplasia maligna.¹⁴

En otro estudio retrospectivo, la incidencia anual de TEV fue de 10.9% en personas con cáncer colorrectal tratados con regímenes quimioterapéuticos.²⁵ El aumento del riesgo de TEV se ha acompañado del uso de componentes de estrógenos exógenos, como receptores selectivos moduladores de estrógenos (tamoxifeno) para la prevención y tratamiento de ciertos cánceres positivos a receptores de estrógeno.^{25-27,28}

El fosfato de dietilestilbestrol usado en combinación con doxorrubicina para el tratamiento del cáncer de

Tabla 1.

Evaluación de factores de riesgo para trombosis venosa profunda

- Cáncer activo
- Edad
- TEV previo
- Trombofilia familiar o adquirida
- Traumatismo
- Procedimientos quirúrgicos mayores
- Enfermedad médica aguda o crónica que requiera hospitalización o descanso prolongado en cama
- Catéter venoso central /catéter intravenoso
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Embarazo
- Linfadenopatía voluminosa regional con compresión vascular extrínseca
- Trastornos mieloproliferativos
- Infección

Factores de riesgo modificables:

- Tabaquismo
- Obesidad
- Actividad física

Agentes terapéuticos relacionados con incremento del riesgo:

- Quimioterapia
- Compuestos exógenos de estrógenos (terapia de reemplazo hormonal, anticonceptivos, tamoxifeno/raloxifeno, dietilestilbestrol)
- Talidomida/lenalidomida más dexametasona
- Agentes estimulantes de eritropoyetina

Modificado a partir de National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice in Oncology. Venous Thromboembolic Disease v. 1. 2009

próstata refractario a la hormonoterapia ha inducido un incremento del riesgo de TEV comparado con la administración de la doxorrubicina sola.²⁹

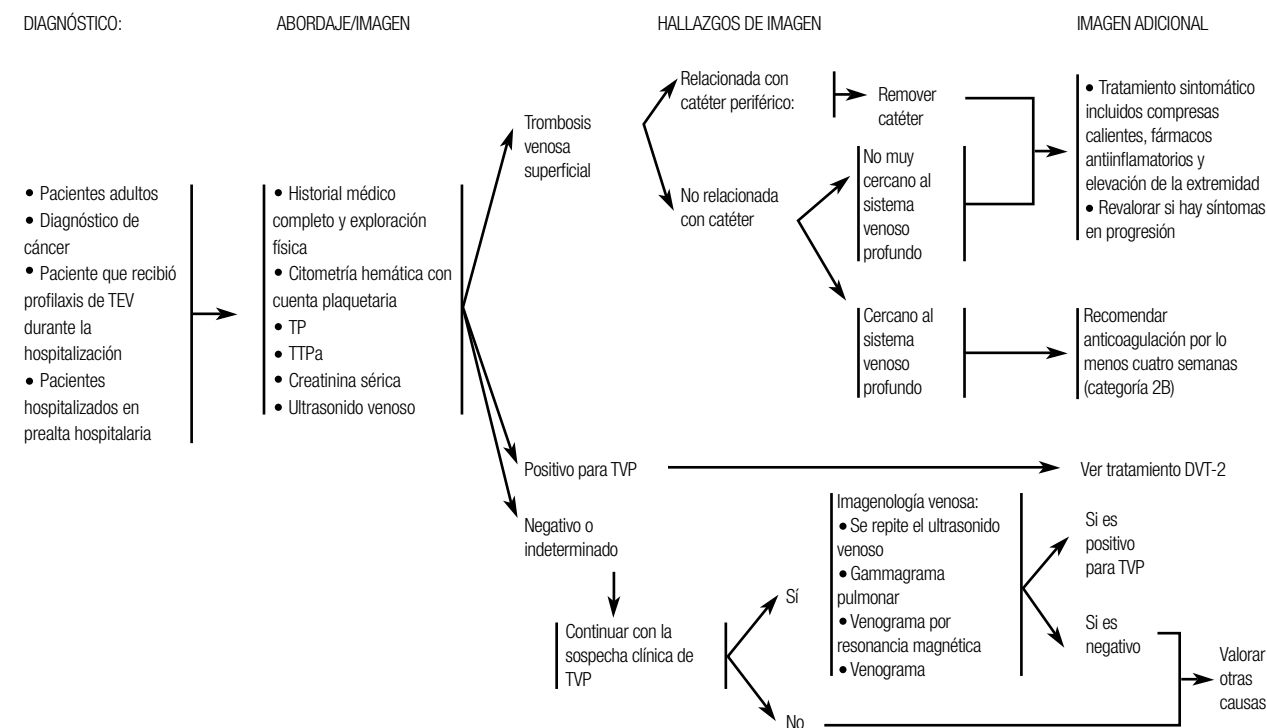
El empleo de compuestos estrogénicos como terapia de reemplazo hormonal^{30,31} o agentes anticonceptivos orales también se ha vinculado con un mayor desarrollo del riesgo de TEV. Algunos datos sustentan la relación entre ciertas terapias antiangiogénicas y un aumento de la incidencia de TEV cuando se utilizan en el tratamiento del mieloma múltiple.^{32-37.}

Otros agentes usados que apoyan el tratamiento del cáncer (factores de crecimiento hematológico) se han acompañado también de la aparición del TEV.^{38,39}

Diferentes factores de riesgo para TEV, incluso no exclusivos de los enfermos con cáncer, se encuentran con regularidad en la población. Éstos incluyen operación reciente, hospitalización e inmovilización prolongada. Por ejemplo, Heit¹⁴ reportó una razón de momios de 21.72 y 7.98 para el desarrollo de TEV en individuos con cáncer hospitalizados, con o sin resección reciente, respectivamente, en comparación con los pacientes no hospitalizados sometidos al procedimiento quirúrgico. Además, los antecedentes de TEV se identificaron como factor de riesgo independiente para el desarrollo futuro de TEV.^{40,41}

Figura 1.

Diagnóstico de trombosis venosa profunda o trombosis venosa superficial



Modificado a partir de National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice in Oncology. Venous Thromboembolic Disease v. 1. 2009

Los resultados de varios estudios han reconocido que la presencia de un catéter venoso central (CVC) es factor de riesgo para el desarrollo de TVP en las extremidades superiores.⁴²⁻⁴⁵ La relación entre la colocación de un catéter y el desarrollo de TVP es el resultado de la estasis venosa después de la inserción del CVC^{45,46} o de infecciones que ocurren por la instalación del catéter.^{46,47}

Khorana y colaboradores³⁸ publicaron en fecha reciente un modelo de valoración para calcular el riesgo de TEV en enfermos no hospitalizados con cáncer sometidos a quimioterapia (Tabla 1).

▷ DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTES CON CÁNCER

a. Diagnóstico y evaluación de la trombosis venosa profunda

Los síntomas clínicos típicos (dolor, edema unilateral y pesantez en la extremidad distal al sitio de la trombosis venosa, o edema en el espacio supraclavicular) no están presentes en todos los casos de TVP aguda. El diagnóstico de TVP en adultos con cáncer se facilita por un incremento

de la sospecha clínica al momento de la presentación o de algún síntoma clínico sugestivo de TVP (Figura 1).⁴⁸⁻⁵⁰

Modelos de predicción clínica como los criterios de Wells, en combinación con la prueba del dímero D, han resultado útiles en el diagnóstico de TEV con resultados comparables a las imágenes radiológicas convencionales. Sin embargo, los individuos con cáncer abarcan una minoría de sujetos en estos estudios.⁵¹⁻⁵³ Además, no está establecido con toda claridad si esta medida es segura y efectiva en personas con cáncer.

La ultrasonografía venosa Doppler está recomendada como el método de preferencia de imagen venosa para el diagnóstico inicial de TVP. Esta herramienta hace posible un análisis tanto de la compresibilidad venosa como del flujo sanguíneo venoso.⁵⁴ Otra ventaja es la mayor precisión para el diagnóstico sintomático de la TVP en venas femorales y poplíteas; es un método no invasivo, no necesita agentes de contraste intravenosos y es de bajo costo.⁵⁴ Se ha reportado que la revisión de dos ultrasonidos normales obtenidos en una semana excluye la posibilidad de progresión de TVP en miembros inferiores.⁵⁵

Entre las desventajas de la ultrasonografía debe mencionarse la dificultad de valorar venas más centrales, como las venas pélvicas, la vena subclavia proximal, la vena cava inferior y la vena cava superior,^{56,57} una limitación que se relaciona con la colocación de vendas, yesos, etcétera.⁵⁸

En caso de resultados ultrasonográficos negativos o indeterminados, y si aún persiste una sospecha clínica alta de TVP, se recomiendan otras modalidades de imagen:

1. Tomografía computarizada con contraste mejorado.

Es tan exacta como la ultrasonografía en el diagnóstico de la TVP femoropoplítea y provee una imagen precisa de las venas pélvicas largas y la vena cava inferior.^{59,60} Sin embargo, este método requiere concentraciones elevadas de agentes de contraste.

2. La imagen por resonancia magnética (IRM) provee gran sensibilidad y valoración específica de las venas pélvicas y la vena cava sin la necesidad de suministrar agentes de contraste nefrotóxicos.^{61,62} Los inconvenientes de este método incluyen el alto costo y la limitada disponibilidad en algunos centros.⁶¹

3. El modelo de venografía invasiva, anteriormente considerada como el estándar de oro para el diagnóstico de TVP, se ha reemplazado con métodos menos invasivos.⁶¹

Se ha reportado que la ultrasonografía permite detectar con precisión la TVP de miembros superiores con la participación de venas braquiales, subclavia distal y venas axilares.⁴³

El grupo de consenso recomienda que los pacientes diagnosticados con TVP de miembros superiores que tienen contraindicaciones para la terapia anticoagulante se valoren clínicamente en relación con la progresión del coágulo una semana después del diagnóstico inicial.

El diagnóstico por imagen debe entonces repetirse según sea la indicación clínica. De forma similar, los pacientes con TVP relacionada con catéter venoso central y TVP proximal o distal deben someterse a seguimiento por imagen de acuerdo con las indicaciones clínicas. La revaloración de las contraindicaciones relativas a la terapia anticoagulante debe acompañar a los estudios de imagen.

La efectividad de la terapia de anticoagulación en pacientes con TVP establecida debe vigilarse clínicamente durante y después del tratamiento anticoagulante. Las exploraciones de seguimiento y las imágenes ayudarán al médico a reconocer la progresión de un coágulo en pacientes bajo terapia anticoagulante y recurrencia de TVP después del tratamiento satisfactorio e identificar lesiones crónicas del sistema venoso.

b. Diagnóstico y evaluación de la tromboflebitis superficial

El diagnóstico de tromboflebitis superficial se determina con base en los síntomas clínicos y un hallazgo negativo

por ultrasonido de TVP. La progresión de los síntomas debe acompañarse con el seguimiento de la valoración por imagen.

Los pacientes con coágulos presentes en la unión safenofemoral, o las venas safenas y la femoral común, deben tratarse para TVP por el riesgo de que progrese la embolización dentro del sistema venoso profundo.

La trombosis relacionada con el catéter periférico se excluye de la definición de tromboflebitis superficial.

Síndrome de Trousseau

La presencia de tromboflebitis migratoria junto con cáncer incrementa la sospecha clínica del síndrome de Trousseau. Las características clínicas de éste pueden incluir resistencia a la warfarina, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, endocarditis trombótica no bacteriana y embolia arterial.^{63,64}

c. Diagnóstico y evaluación de la embolia pulmonar

El diagnóstico de EP en adultos con cáncer se establece por un incremento de los índices de sospecha clínica en la presentación o de algún signo o síntoma de EP aguda. Los signos y síntomas clínicos típicos (antecedente recurrente de TVP, disnea inexplicable, dolor torácico, taquicardia, taquipnea, síncope, desaturación de oxígeno) no son característicos de todos los casos de EP (**Figura 2**).

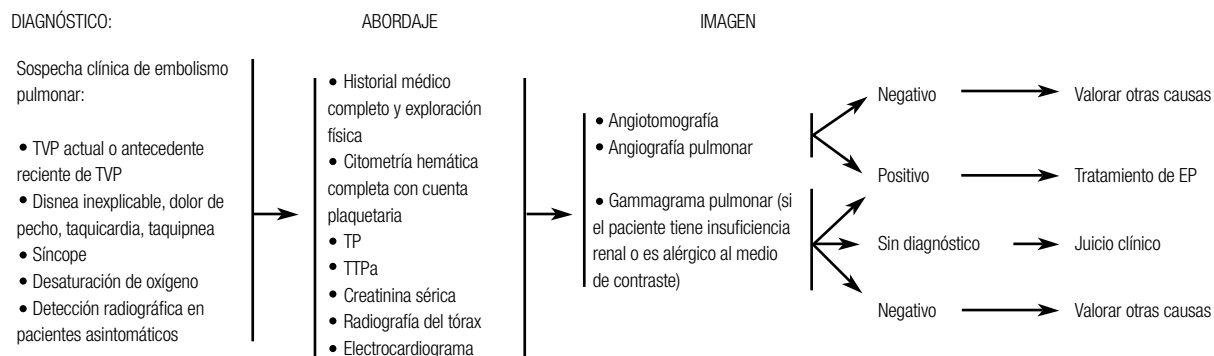
La prueba del dímero D no se recomienda para el diagnóstico de EP en personas con cáncer. Los pacientes asintomáticos con hallazgos incidentales radiográficos de EP deben tratarse de forma similar a los sujetos con EP sintomática, si hay un síntoma clínico sugerente de enfermedad activa en la valoración.⁶⁴ Estos pacientes se deben someter a pruebas adicionales de imagenología (angiografía CT) para evaluar la posibilidad de EP.

Ni la radiografía del tórax ni el electrocardiograma (ECG) del paciente con sospecha de EP son suficientemente sensibles o específicos para el diagnóstico de EP. Sin embargo, una radiografía del tórax facilita el diagnóstico de comorbilidades y anomalías con presentaciones clínicas similares y es útil en la interpretación de un escaneo de pulmón por ventilación/perfusión.⁶⁵ El ECG provee información acerca de la existencia de enfermedad cardíaca. Además, muestra patrones de sobrecarga del ventrículo derecho característicos de EP⁶⁶ y ondas T invertidas en las derivaciones precordiales evidenciadas en casos de EP masiva.⁶⁷

El grupo de consenso recomienda la angiografía por tomografía computarizada, que posibilita una valoración indirecta de los coágulos pulmonares, como el método de imagen preferido para el diagnóstico inicial de EP. Sus ventajas incluyen la delineación de

Figura 2.

Tromboembolia pulmonar: diagnóstico



Modificado a partir de National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice in Oncology. Venous Thromboembolic Disease v. 1. 2009

una imagen exacta de estructuras mediastinales y visualización precisa del émbolo en varias regiones de la vasculatura pulmonar.⁶⁸

Las desventajas de la angiografía por tomografía computarizada incluyen exposición vinculada con radiación y la necesidad de administrar grandes cantidades de agentes de contraste, en particular cuando la angiografía es seguida de una venografía por tomografía computarizada indirecta.⁵⁹

Las modalidades alternativas de imagen para el diagnóstico de EP incluyen las siguientes:

1. Escaneo pulmonar de ventilación/perfusión
2. Angiografía pulmonar convencional

El grupo de consenso recomienda que todos los pacientes con cáncer y sospecha de EP se sometan a pruebas adicionales en la admisión hospitalaria y a la estratificación del riesgo de acuerdo con el resultado.

Esta valoración es imperativa para la prevención temprana en sujetos de alto riesgo.^{68,69} En las pruebas adicionales se incluye la medición de la troponina sérica, la cual identifica daño en células miocárdicas como resultado del incremento de la resistencia vascular pulmonar y que se relaciona con disfunción del ventrículo derecho,⁷⁰⁻⁷² así como ecocardiograma transtorácico,⁷³⁻⁷⁵ o tomografía computarizada del tórax para proveer un aseguramiento más preciso de la disfunción del ventrículo derecho.⁶⁹

Si la detección imagenológica de la fuente causal de la EP no está previamente documentada, el grupo recomienda su realización. En los casos en los que el escaneo pulmonar de ventilación/perfusión resulta indeterminado para EP, los pacientes deben valorarse para una posible TVP, preferentemente con ultrasonido. Si éste resulta

negativo y la sospecha clínica de EP es baja, el embolismo pulmonar es poco probable.

▷ RIESGOS Y CONTRAINDICACIONES RELATIVAS RELACIONADAS CON LA ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER

Las contraindicaciones de anticoagulación, posiblemente de naturaleza temporal, que ubican al paciente en riesgo mayor de sangrado, deben incluir hemorragia activa o crónica, operación reciente con riesgo alto de sangrado, trombocitopenia o disfunción plaquetaria, anormalidades vinculadas con factores coagulantes, como las relacionadas con la prolongación de tiempo de protrombina o activación parcial del tiempo de tromboplastina.

El grupo de consenso recomienda efectuar reevaluaciones frecuentes de estas contraindicaciones y valorar los riesgos y beneficios de la terapia anticoagulante para cualquier paciente con cáncer que se considere en riesgo incrementado de sangrado para facilitar la implementación del tratamiento si es clínicamente prudente.

Los pacientes con un antecedente reciente de sangrado en el sistema nervioso central o lesión espinal tienen mayor riesgo de sangrado en relación con la anticoagulación. En los empaques de las heparinas de bajo peso molecular y las cajas de advertencia del fondaparinux se especifica que el riesgo de hematoma espinal o epidural se incrementa con estos anticoagulantes cuando se administran en individuos que reciben anestesia epidural o raquídea.⁷⁶⁻⁷⁹ Las heparinas no fraccionadas deben utilizarse con extrema precaución en personas que reciben anestesia raquídea o punción en la columna vertebral.⁸⁰

Un TTPa prolongado no se considera contraindicación relativa para la terapia de anticoagulación

en pacientes con anticoagulantes lúpicos (síndrome antifosfolípidos).

Cualquier paciente que ha experimentado un episodio trombótico, y con criterio diagnóstico de síndrome antifosfolípidos, se debe considerar para terapia anticoagulante indefinida.⁸¹

▷ RIESGOS RELACIONADOS CON LA TERAPIA DE ANTICOAGULACIÓN

El uso de agentes anticoagulantes en pacientes con cáncer es complicado por el hecho de que estos pacientes presentan riesgo elevado de TEV y sangrado.^{82,83} En un estudio prospectivo de individuos con terapia anticoagulante para TEV, la incidencia acumulada a 12 meses de sangrado mayor fue de 12.4 y 4.9% en pacientes con y sin cáncer, respectivamente.⁸⁴

En este estudio, un tercio de todos los casos de sangrado mayor ocurrió a los cinco a 10 días de la heparinización inicial y el riesgo de sangrado se incrementó con la presencia del diagnóstico de cáncer. A diferencia de los pacientes sin cáncer, los individuos con cáncer mostraron un riesgo incrementado de sangrado durante la terapia antagonista con vitamina K a pesar de los niveles de INR.^{82,83} Estos hallazgos sugieren que otros factores, además de la intensidad de la anticoagulación, intervienen en el incremento del sangrado en enfermos con cáncer.

La warfarina tiene una estrecha ventana terapéutica y su actividad se modifica por la administración de diversos fármacos. Por ejemplo, ciertas terapias antimicóticas y antibióticas, incluidos trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacina, metronidazol y fluconazol, potencian el efecto de la warfarina; otros antibióticos como la rifampicina y la dicloxacilina antagonizan su efecto.^{85,86}

Algunos agentes quimioterapéuticos como las fluoropirimidinas (5-fluorouracilo y capecitabina) incrementan el INR en los individuos bajo anticoagulación con warfarina,^{87,88} y las interacciones con otros fármacos entre warfarina y algunos moduladores de los receptores específicos de estrógeno (tamoxifeno, raloxifeno) también elevan el INR.⁸⁹

El acetaminofeno puede acentuar el efecto terapéutico de la warfarina cuando se toma a dosis mayores de 2 g al día.⁹⁰

▷ MODALIDADES PROFILÁCTICAS EN EL TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTES CON CÁNCER

El único estudio clínico aleatorizado controlado con placebo con el uso de anticoagulantes para el tratamiento

del TEV se realizó en 1960.^{91,92} Los resultados de éste mostraron que el tratamiento con heparina seguido por warfarina redujo en grado notable la recurrencia del TEV y la mortalidad relacionada en pacientes con síntomas de embolia pulmonar aguda.

El grupo de consenso recomienda que todo paciente adulto hospitalizado con cáncer reciba terapia de anticoagulación, a menos que haya una contraindicación (categoría 1).

Anticoagulantes

a. Heparinas de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como dalteparina, enoxaparina y tinzaparina ofrecen ventajas en el tratamiento ambulatorio y hacen innecesaria la vigilancia anticoagulante para la mayoría de los enfermos.⁹³ En realidad, las tres HBPM se consideran equivalentes en términos terapéuticos y con frecuencia se usan de forma indistinta. Los tres agentes difieren desde el punto de vista farmacológico en cuanto al peso molecular, la vida media y la capacidad de inhibir la trombina y el factor Xa.⁹⁴

Un reciente estudio clínico aleatorizado comparó la tinzaparina con la dalteparina en el tratamiento de TVP y EP en 505 pacientes, incluidos 113 con cáncer activo, y apoyaron la sugerencia de que estos dos fármacos son equivalentes en eficacia y seguridad;⁹⁵ sin embargo, los resultados también demuestran que en personas con insuficiencia renal no todas las heparinas de bajo peso molecular se comportan de la misma manera en esta población.

La enoxaparina está aprobada por la FDA para la profilaxis y el tratamiento inmediato del TEV; la tinzaparina 100 tiene aprobación sólo para el tratamiento inmediato del TEV y la dalteparina está aprobada para la profilaxis del TEV y también para el tratamiento extendido del TEV sintomático en individuos con cáncer. Las guías NCCN recomiendan regímenes de dosificación de dalteparina en el tratamiento inmediato del TEV y de tinzaparina en la profilaxis del TEV.⁹⁵⁻⁹⁹

La terapia anticoagulante extendida con HBPM requiere una reducción de la dosificación después del periodo inicial. Las recomendaciones de la *Sociedad Europea de Medicina Oncológica* (ESMO, por sus siglas en inglés) en personas con cáncer para el manejo del TEV especifican la utilización de 75% de la dosis inicial de HBPM para la terapia de anticoagulación extendida.¹⁰⁰

Existe limitada evidencia referente a la seguridad y eficacia de las HBPM en poblaciones especiales, como los pacientes con insuficiencia renal, sujetos obesos (IMC > 30 kg/m², individuos con peso < 50 kg, pacientes > 70 años y enfermos con cáncer).¹⁰¹⁻¹⁰³

De las tres HBPM, en relación con las recomendaciones posológicas específicas para pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/

min), sólo las de la enoxaparina están disponibles.¹⁰⁴ Se especifica como recomendación 30 mg de enoxaparina subcutánea diariamente para profilaxis de TEV y 1 mg/kg/24 horas subcutáneo para el tratamiento del TEV en pacientes con depuración de creatinina menor de 30 mL/min. Estas recomendaciones están avaladas por los resultados de un meta-análisis que muestran que el uso de la enoxaparina se vincula con un incremento de dos a tres veces del riesgo de sangrado cuando se administra de forma estándar, con dosis no ajustadas para pacientes con insuficiencia renal grave en comparación con sujetos sin insuficiencia renal grave.¹⁰⁵ Muy poca información está disponible con respecto a la seguridad de la dalteparina y la tinzaparina en estos pacientes.¹⁰⁶

El grupo de expertos recomienda el uso con precaución cuando se administran las HBPM en pacientes con insuficiencia renal grave y seguir las especificaciones del fabricante cuando se administra enoxaparina a este grupo de pacientes.¹⁰¹ Asimismo, recomiendan tener cuidado con los sujetos obesos, las personas con peso menor de 50 kg y los ancianos.

Las HBPM están contraindicadas en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (TIH). En estos casos, el fondaparinux o los inhibidores directos de trombina son una mejor alternativa de opción.

b. Inhibidores específicos del factor Xa

El fondaparinux es el único inhibidor específico del factor Xa aprobado por la FDA para la profilaxis y tratamiento del TEV.⁷⁶

Sus ventajas en el tratamiento del TEV radican en la neutralización específica del factor Xa, eliminación de la necesidad de vigilar la respuesta anticoagulante en la mayoría de los pacientes y la nula reacción cruzada con anticuerpos vinculados con TIH.¹⁰⁷⁻¹¹⁰ El uso del fondaparinux en pacientes con insuficiencia renal, obesidad o TIH no se ha definido bien; alguna evidencia sustenta la seguridad y eficacia de la tromboprofilaxis del TEV en individuos mayores con límites promedio de peso corporal.¹¹¹

Las características farmacológicas del fondaparinux incluyen eliminación renal y una larga vida media de 17 a 21 horas.⁷⁶ La información específica para prescribir fondaparinux indica que está contraindicado en personas con insuficiencia renal grave y peso menor de 55 kg.⁷⁶

El grupo de expertos no recomienda el uso del fondaparinux en pacientes con insuficiencia renal grave y deben tomarse precauciones con los sujetos con disfunción renal (depuración de creatinina de 30 a 45 mL/min) e individuos ancianos.

c. Heparinas no fraccionadas

Las heparinas no fraccionadas para la profilaxis del TEV se emplean por vía subcutánea, pero para el tratamiento se indica la vía intravenosa.¹¹²

Las dosis bajas de heparina no fraccionada (HNF) (5,000 unidades) administradas tres veces al día (cada ocho horas) han demostrado ser más efectivas que las dosis bajas de HNF administradas dos veces al día en la prevención del TVP en sujetos sometidos a una operación general, y es el régimen recomendado por el grupo de consenso para la profilaxis del TEV en pacientes con cáncer. Las dosis iniciales de HNF en el tratamiento del TEV se basan en el peso del enfermo, con una recomendación de 80 U/kg seguidas de 18 U/kg por hora de infusión.¹⁰²

La seguridad y eficacia de las dosis de HNF subcutáneas mezcladas, sin vigilancia, se han comparado con el uso de HBPM en pacientes con TEV agudo,¹¹² pero se deben efectuar más investigaciones para recomendar un régimen en pacientes con cáncer. Los individuos que reciben HNF intravenosa deben hospitalizarse de forma inicial y vigilar su respuesta anticoagulante. El grupo de expertos recomienda HNF como agente de elección en personas con depuración de creatinina menor de 30 mL/min, ya que el hígado es el sitio de biotransformación de la heparina.^{113,114} Algunas excepciones incluyen a los pacientes con insuficiencia renal grave sin acceso intravenoso y a aquéllos con diagnóstico nuevo de TEV a pesar de las dosis terapéuticas de HNF. Las HNF están contraindicadas en personas con trombocitopenia inducida por heparinas (TIH).

d. Warfarina

La warfarina es una opción para los pacientes con cáncer y TEV. De manera inicial, cuando la warfarina es la elección para la anticoagulación crónica, debe administrarse de modo concomitante con HNF, HBPM o fondaparinux. Su administración es diaria y luego cada una a dos semanas; es necesaria la vigilancia del INR. La warfarina puede administrarse con seguridad en sujetos con insuficiencia renal, aunque la respuesta de la warfarina puede estar potenciada en pacientes con insuficiencia hepática.¹¹⁵

Dispositivos mecánicos

a. Dispositivos de compresión secuencial

Una de las ventajas de los dispositivos de compresión neumática venosa es la ausencia de riesgo de sangrado. Entre sus desventajas se incluye el potencial de interferencia con la ambulancia y la necesidad de guardar el dispositivo en un lugar cercano.⁹³

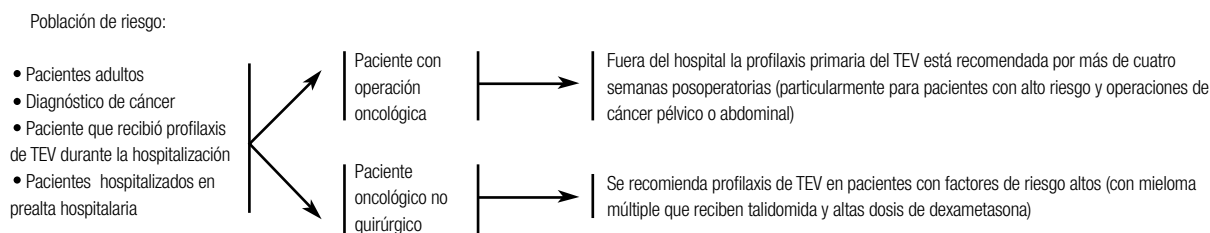
Las medias de compresión graduadas pueden utilizarse en conjunto con los dispositivos de compresión neumática venosa como una profilaxis mecánica.

b. Filtros de vena cava

La colocación de filtros de vena cava ha presentado la ventaja de prevenir el EP en pacientes con alto riesgo de

Figura 3.

Profilaxis del tromboembolismo venoso después del egreso



Modificado a partir de National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice in Oncology. Venous Thromboembolic Disease v. 1. 2009

TEV y en aquéllos con TEV y contraindicación de terapia anticoagulante (**Tabla 2**).¹¹⁶⁻¹²¹

Sin embargo, la colocación de los filtros no previene la TVP y se ha relacionado en algunos estudios con un mayor riesgo de TVP recurrente.^{120,122,123}

▷ PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

La profilaxis mecánica con dispositivos de compresión neumática venosa se debe considerar en todos los sujetos hospitalizados con diagnóstico de cáncer en ausencia de contraindicaciones de profilaxis mecánica (insuficiencia arterial, herida abierta), a pesar del riesgo percibido de sangrado. Los dispositivos de compresión neumática venosa deben emplearse de forma concomitante con terapia de anticoagulación en ausencia de riesgo alto de sangrado en individuos con una o más contraindicaciones para terapia de anticoagulación.

Los dispositivos de compresión neumática venosa se han estudiado menos que la terapia de anticoagulación para la prevención del TEV,⁹³ por lo que se utilizan solos en la profilaxis del TEV en personas en quienes está contraindicada la profilaxis anticoagulante.¹²⁴

Las medias de compresión graduada han demostrado reducir de manera significativa el TEV en conjunto con otras terapéuticas preventivas (**Figura 3**).¹²⁵

▷ TERAPIA DE ANTICOAGULACIÓN PROFILÁCTICA

a. Terapia profiláctica en individuos hospitalizados

El grupo de expertos recomienda la terapia de anticoagulación profiláctica para todos los pacientes hospitalizados con diagnóstico de cáncer activo que no tengan una contraindicación para esa terapia (categoría 1).

Esta recomendación se basa en la hipótesis según la cual la ambulación en pacientes hospitalizados con cáncer es inadecuada para reducir el riesgo de TEV.

Tabla 2.

Escenarios clínicos que justifican considerar la colocación de filtros

- Contraindicación de anticoagulación
- Falla de la anticoagulación:
- Embolismo pulmonar presente mientras se aplicaba adecuada anticoagulación para TVP
- Nuevo embolismo pulmonar mientras se aplicaba adecuada anticoagulación para EP.
- Falta de cumplimiento del paciente con anticoagulantes prescritos
- Disfunción cardíaca o pulmonar grave suficiente para producir una EP nueva
- Pacientes con EP múltiple documentada e hipertensión pulmonar crónica

Modificado a partir de National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice in Oncology. Venous Thromboembolic Disease v. 1. 2009

La terapia de anticoagulación debe administrarse durante toda la hospitalización. Los pacientes hospitalizados con cáncer deben someterse a pruebas antes del inicio de la tromboprofilaxis: historial médico completo y exploración física, citometría hemática completa con recuento plaquetario, tiempos de protrombina (TP), tiempos de tromboplastina parcial activada (TTPa) y creatinina sérica. Los estudios que comparan diferentes regímenes de anticoagulación para la prevención del TEV en pacientes con cáncer no identifican con claridad un régimen particular que sea superior en eficacia (**Tabla 3 y Figura 4**).¹²⁶

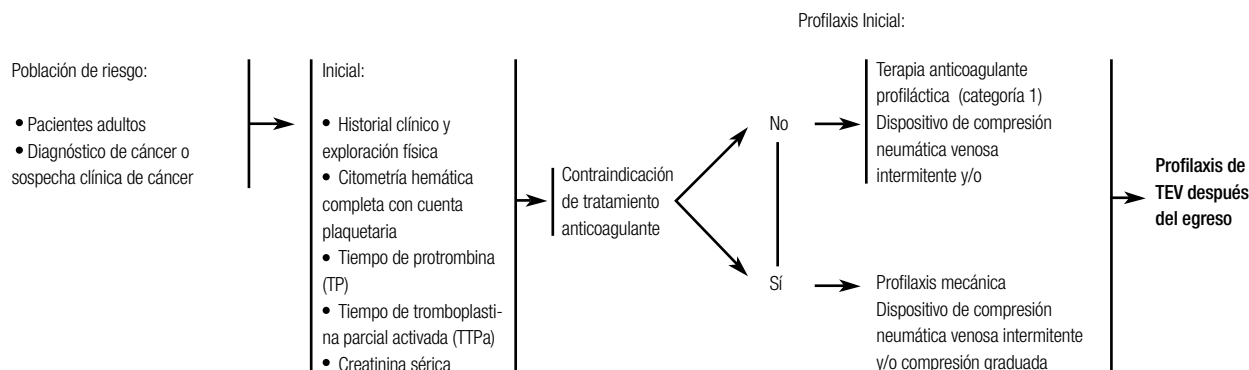
El grupo de expertos no recomienda la profilaxis del TEV en pacientes con cáncer y catéter venoso central.

b. Terapia profiláctica en pacientes no hospitalizados

Los pacientes con cáncer presentan alto riesgo de TEV después de egresar del hospital. El riesgo de TEV es suficientemente alto en varios pacientes oncológicos y oncológicos quirúrgicos, por lo que siempre debe considerarse la profilaxis del TEV. Entre los enfermos con cáncer y

Figura 4.

Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados



Modificado a partir de National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice in Oncology. Venous Thromboembolic Disease v. 1. 2009

alto riesgo de TEV se incluyen los sometidos a procedimientos quirúrgicos pélvicos y abdominales (**Tabla 3**).¹²⁴

De forma adicional a los factores de riesgo para TEV en pacientes oncológicos quirúrgicos con un episodio previo de TEV, se incluyen tiempos de anestesia prolongados (más de dos horas), estado avanzado de la enfermedad, reposo en cama mayor de cuatro días y pacientes mayores de 60 años de edad.¹⁰ La profilaxis extendida a cuatro semanas después de la operación se ha vinculado con una reducción mayor de 50% de presentar TEV.^{127,128}

Los agentes antiangiogénicos como la talidomida o la lenalidomida se han acompañado de tasas de TEV de 10 a 20% en pacientes con mieloma múltiple cuando se combinaron con dexametasona o regímenes de quimioterapia que contenían doxorubicina.³⁵⁻³⁷

▷ TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN EL PACIENTE CON CÁNCER

Cuando se establece el diagnóstico de TEV, el grupo de expertos recomienda iniciar inmediatamente el tratamiento (cinco a siete días de duración), ya sea con HNF, HBPM y, en algunos casos, fondaparinux en sujetos con cáncer sin contraindicaciones para la anticoagulación. Desde que la terapia crónica con HBPM se ha relacionado con resultados superiores en individuos con cáncer y TEV, se ha usado en la fase aguda. En caso de que la warfarina se utilice para la fase crónica, se administra en periodos cortos, en fase de transición o como mínimo cinco a siete días, en la cual el anticoagulante por vía parenteral (HNF,

Tabla 3.

Terapia de anticoagulación profiláctica en hospitalización/paciente ambulatorio

- Heparinas de bajo peso molecular (categoría 1 para individuos hospitalizados): deben utilizarse con precaución en pacientes con daño renal; requiere ajuste de dosis y vigilancia de anti-Xa.
 - Dalteparina, 5,000 unidades subcutáneas diariamente
 - Enoxaparina, 40 mg subcutáneos diariamente
 - Tinzaparina, 4,500 U (dosis fija) subcutáneas diariamente o 75 U/kg subcutáneos diariamente (debe evitarse en pacientes mayores de 70 años de edad con insuficiencia renal)
- Fondaparinux (categoría 1 para pacientes hospitalizados): está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina < 30 mL/min y debe emplearse con precaución en sujetos con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina de 30 a 50 mL/min), peso menor de 50 kg o edad mayor de 75 años.
 - Fondaparinux, 2.5 mg subcutáneos diariamente
- Heparinas no fraccionadas (categoría 1 para individuos hospitalizados): 5,000 U subcutáneas tres veces al día.

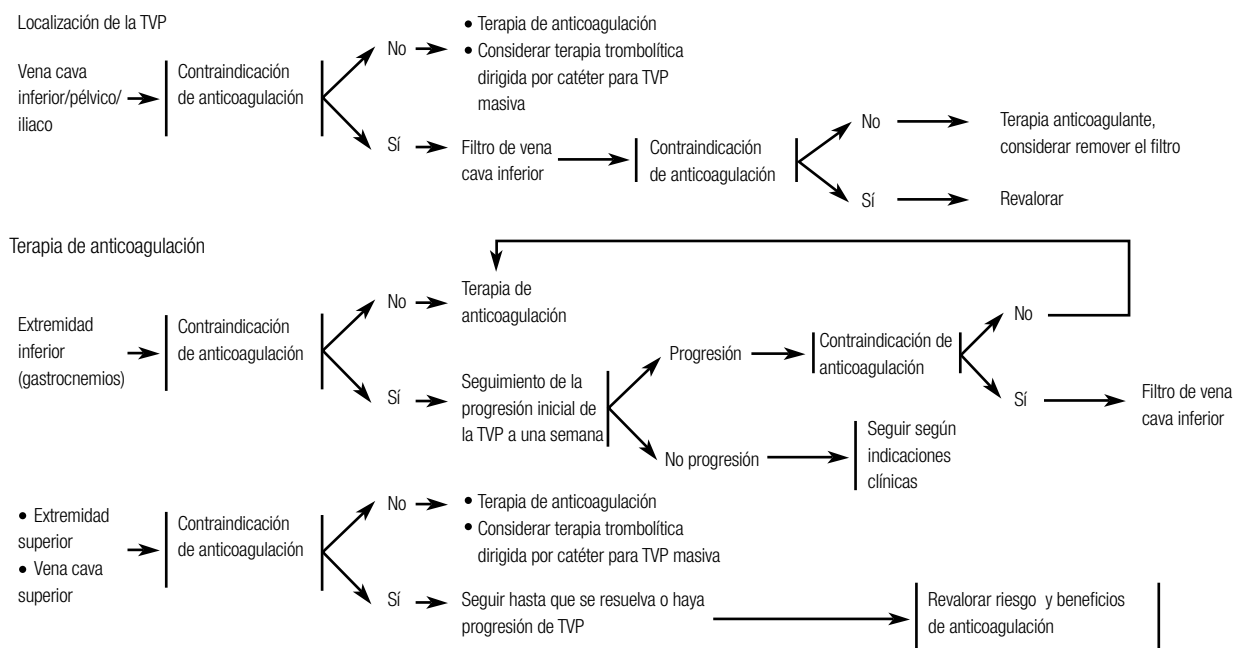
Modificado a partir de National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice in Oncology. Venous Thromboembolic Disease v. 1. 2009

HBPM, fondaparinux) se utiliza junto con warfarina hasta conseguir un INR de 2.0 como mínimo. Los pacientes con cáncer y TEV deben tratarse al menos durante tres a seis meses y los pacientes con EP deben hacerlo seis a 12 meses, ya sea con HBPM o warfarina.

La HBPM como monoterapia se recomienda como tratamiento crónico de la TVP proximal o el EP y como prevención de recurrencia del TEV en pacientes con cáncer metastático que no presentan contraindicación para anticoagulación. La anticoagulación de

Figura 5.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda



Modificado a partir de National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice in Oncology. Venous Thromboembolic Disease v. 1. 2009

duración indefinida se considera en personas con cáncer activo o factores de riesgo persistente.

Los filtros de vena cava inferior se consideran en sujetos con TVP progresiva de extremidades inferiores, TVP central o proximal, o EP que presente contraindicaciones para la anticoagulación, o nuevo EP aun con adecuada anticoagulación.

La colocación de un filtro de vena cava inferior también se considera en pacientes que no muestran observancia de la anticoagulación prescrita, aquéllos con disfunción cardíaca o pulmonar basal grave suficiente para precipitar un nuevo EP y sujetos con múltiples EP documentados e hipertensión pulmonar crónica. La decisión de colocar o no una filtro de vena cava inferior permanente debe determinarse por la duración anticipada del tratamiento. En los individuos con contraindicaciones previas para el uso de anticoagulación se debe colocar un filtro permanente.

Cuando se instala un filtro no permanente, es imperativo que el paciente tenga un seguimiento cercano con su médico, de tal modo que el dispositivo se pueda eliminar de manera oportuna después de que ya sea innecesario.

En enfermos con diagnóstico de TEV o sospecha de TVP o EP se debe obtener un historial clínico completo

y examen físico, citometría hemática completa con cuenta plaquetaria, tiempos de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada y creatinina sérica antes del inicio del tratamiento con anticoagulación (Tabla 4 y Figura 5).

a. Tratamiento inmediato del tromboembolismo venoso

Los resultados de un meta-análisis que compararon HBPM y HNF en el tratamiento inmediato del TEV no mostraron significado estadístico en el uso de estos dos agentes para prevenir TEV recurrentes.¹²⁹

Un estudio aleatorizado que comparó el uso del fondaparinux contra la HNF administrados en pacientes hemodinámicamente estables con EP por lo menos durante cinco días indicó que ambos agentes fueron igual de efectivos para prevenir el TEV recurrente.¹³⁰ La evidencia actual no apoya identificar si uno de estos agentes es más eficaz y seguro en los pacientes con cáncer.

b. Tratamiento crónico del tromboembolismo venoso

Varios estudios comparan la eficacia y seguridad de las HBPM y los antagonistas de la vitamina K de forma oral (warfarina) en el tratamiento crónico del TEV en personas con cáncer.¹³¹⁻¹³⁴

Tabla 4.

Tratamiento de anticoagulación para tromboembolismo venoso

Etapas 1, inmediata: al diagnóstico o durante la evaluación diagnóstica:

- Heparinas de bajo peso molecular (HBPM): deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal; se requieren ajuste posológico y vigilancia de anti-Xa.
- Dalteparina: 200 U/kg diarias subcutáneas
- Enoxaparina: 1 mg/kg subcutáneo cada 12 horas
- Tinzaparina (debe evitarse su uso en pacientes mayores de 70 años de edad con insuficiencia renal); 175 U/kg subcutáneas diarias
- Fondaparinux: está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina < 30 mL/min y debe usarse con precaución en personas con insuficiencia renal moderada; 5 mg (< 50 kg); 7.5 mg (50 a 100 kg); 10 mg (> 100 kg) subcutáneos diariamente.
- Heparinas no fraccionadas (IV): 80 U/kg en carga, luego 18 U/kg/h, para lograr un TTPa de 2.0 a 2.5.

Etapas 2, aguda: corto plazo, durante la transición de fase crónica: selección del agente basado en la depuración de creatinina < 30 mL/min:

- Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (categoría 1) se prefieren como monoterapia sin warfarina en pacientes con TVP proximal o EP y

prevención de ETV en personas con cáncer metastásico avanzado.

- Si la HNF o los antagonistas del factor Xa no son efectivos: transición a HBPM o warfarina.
- El valor del INR objetivo es de 2.0 a 3.0 (debe vigilarse) por lo menos en intervalos de 1 a 2 semanas en pacientes clínicamente estables después de que la dosis se haya establecido.

Etapas 3, crónica: duración según las recomendaciones de las guías:

- HBPM (categoría 1) o warfarina (ajustada a un INR de 2.0 a 3.0)
- Tiempo mínimo de 3-6 meses para TVP y 6-12 meses para EP
- Se recomienda anticoagulación indefinida si el cáncer está activo o persisten los factores de riesgo.
- Para trombosis relacionada con catéter se usan anticoagulantes, siempre que el catéter esté en su lugar y por lo menos por tres meses después de su remoción.

Modificado a partir de National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice in Oncology. Venous Thromboembolic Disease v. 1. 2009

La revisión Cochrane concluyó que las heparinas parecen mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer en estadio limitado y que se necesitan nuevas investigaciones para identificar el régimen más efectivo y con mayor respuesta para los pacientes con cáncer.¹³⁵

▷ TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA RELACIONADA CON CATÉTER VENOSO CENTRAL

La aplicación de un catéter venoso central se basa en la decisión de que éste se requiere continuamente para el tratamiento del paciente. La remoción del catéter se recomienda en casos de TVP relacionada con catéter venoso central cuando éste ya no es necesario (o bien se requiere pero existen ciertas contraindicaciones para la terapia de anticoagulación). La terapia de anticoagulación se recomienda mientras el catéter esté en su lugar y por uno a tres meses después de removerlo. Si se requiere el catéter pero los síntomas de la TVP persisten o un coágulo continúa después del inicio de la terapia de anticoagulación, los expertos recomiendan la remoción del catéter (**Figura 6**).

▷ TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA MASIVA

El grupo aconseja considerar la terapia trombolítica dirigida por catéter en el paciente con cáncer y TVP masiva.

▷ TRATAMIENTO DE LA EMBOLIA PULMONAR

Los pacientes con alto riesgo de EP son los enfermos con cáncer y EP aguda y resultados anormales en las valoraciones de estratificación del riesgo (niveles de troponina sérica e insuficiencia del ventrículo derecho).

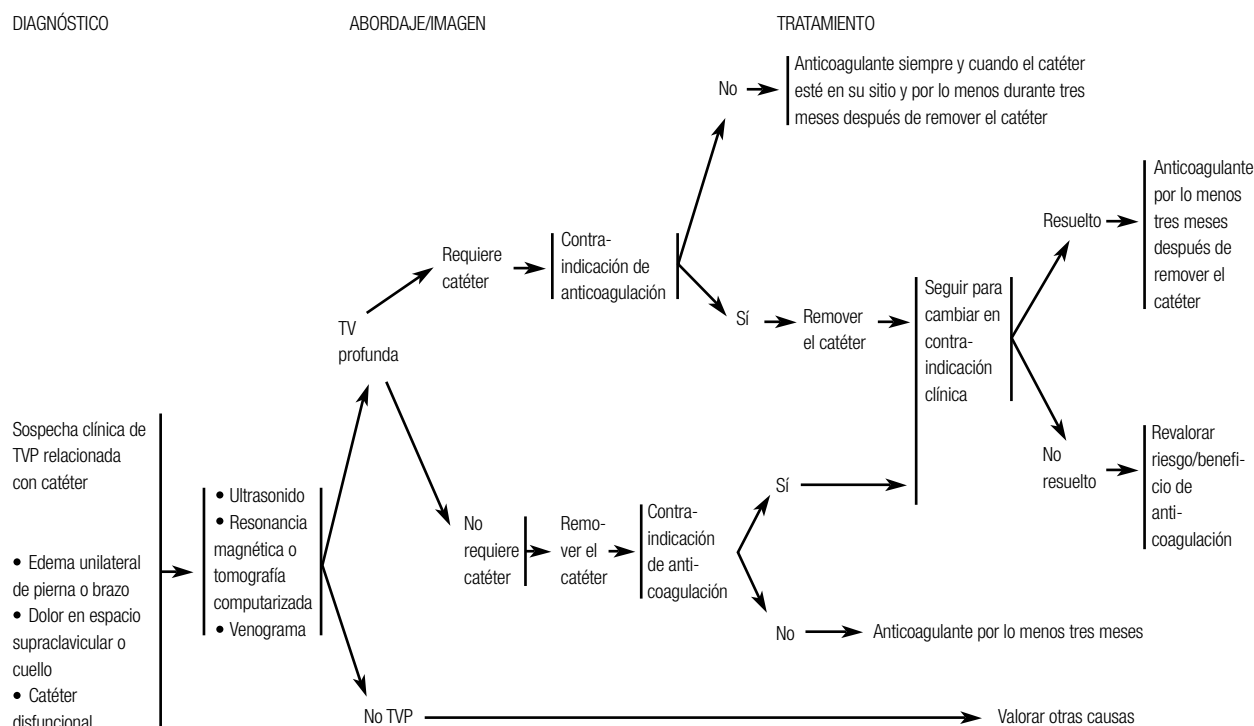
La insuficiencia del ventrículo derecho puede exacerbarse con insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Esto provee justificación para considerar la terapia trombolítica en pacientes con EP aguda con aparente estabilidad hemodinámica pero con riesgo incrementado de sucesos adversos.¹³⁶

En pacientes sin contraindicaciones relativas para anticoagulación, la terapia de anticoagulación debe iniciarse de inmediato al determinar el diagnóstico de la EP y la valoración del riesgo debe realizarse al mismo tiempo. Después de la determinación del estadio del cáncer, el médico debe considerar el uso de terapia trombolítica o embolectomía pulmonar, junto con valoración concomitante del riesgo de sangrado. Adicionalmente, un filtro de vena cava inferior debe considerarse en estos casos (**Figura 7**).

El American College of Chest Physicians (ACCP) sugiere la práctica de la embolectomía pulmonar para pacientes seleccionados con estado crítico, quienes son incapaces de someterse a terapia trombolítica debido a una situación emergente.¹³⁷

Figura 6.

Trombosis venosa profunda relacionada con catéter: diagnóstico



▷ TRATAMIENTO DE LA TROMBOFLEBITIS SUPERFICIAL

Los antiinflamatorios, las compresas tibias y la elevación de la extremidad afectada se recomiendan para el tratamiento inicial de la tromboflebitis superficial. El ácido acetilsalicílico y los AINE se evitan en personas con cuenta plaquetaria menor de 50 000/ μ L o con deficiencia plaquetaria notable. Los agentes antiinflamatorios se recomiendan para el tratamiento sintomático de la tromboflebitis superficial, no como profilaxis de la TVP.

Sólo un número limitado de estudios ha valorado el significado clínico de la tromboflebitis superficial, si se vincula con la progresión de TEV y el efecto de agentes anticoagulantes en el curso de la enfermedad.^{138,139}

La anticoagulación profiláctica no está recomendada por el grupo de expertos en casos de pacientes no complicados con tromboflebitis autolimitada superficial. La terapia de anticoagulación se debe considerar sólo en pacientes con tromboflebitis superficial caracterizada por progresión de síntomas o en personas con participación de la porción proximal de la vena safena

cerca de la unión con la vena femoral común. La transición a terapia con warfarina (hasta lograr un INR de 2.0 a 3.0) es una opción después del tratamiento inmediato con agentes parenterales.

▷ TERAPIAS PARA EL TROMBOEMBOLISMO VENOSO: VALORACIÓN DE LA RESPUESTA

La vigilancia intensiva de los efectos de algunos agentes anticoagulantes sobre el potencial de coagulación es en particular importante en pacientes con cáncer.¹⁰³

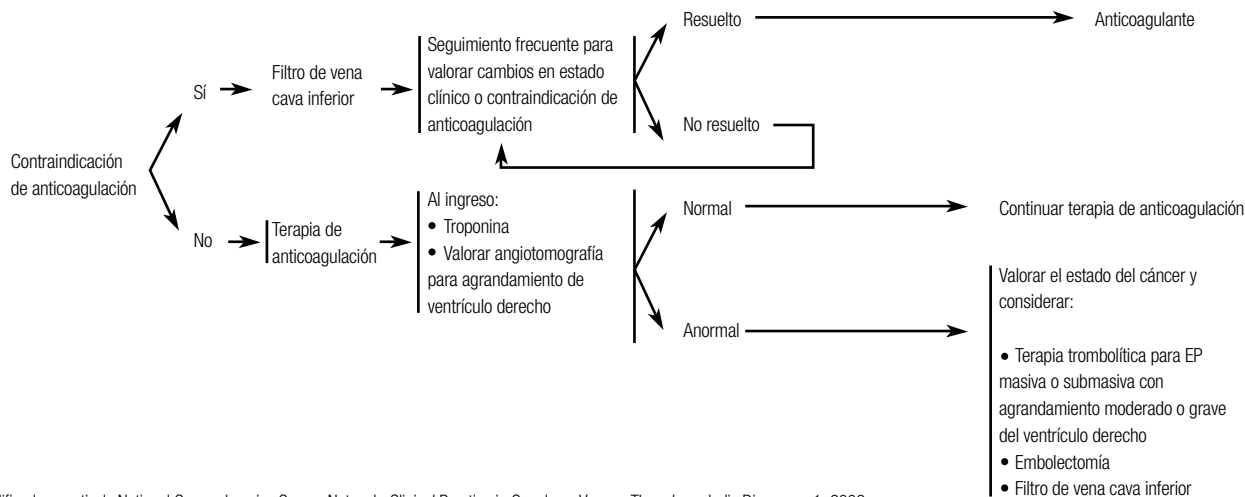
a. Heparinas no fraccionadas

Las heparinas afectan indirectamente al sistema de coagulación y potencian la actividad de la antitrombina, lo cual facilita la inhibición de trombina, factor Xa y otros factores de coagulación.^{102,140}

La medición de TTPa sobre la actividad de las vías de coagulación común y la intrínseca es en especial sensible a agentes inhibidores de trombina.^{102,141} La eficacia y seguridad de las HNF en el tratamiento del TEV se

Figura 7.

Tromboembolia pulmonar: tratamiento



Modificado a partir de National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice in Oncology. Venous Thromboembolic Disease v. 1. 2009

valoran con más frecuencia con la vigilancia de TTPa y depende del establecimiento de un límite terapéutico de TTPa.¹⁰²

El límite terapéutico de TTPa lo debe determinar cada institución mediante una calibración regular.^{142,143}

El grupo de expertos recomienda un límite terapéutico de TTPa de 2.0 a 2.9 como valor control cuando se utilizan heparinas no fraccionadas.

b. Heparinas de bajo peso molecular y antagonistas del factor Xa (fondaparinux)

Las HBPM actúan al potenciar la actividad inhibitoria de antitrombina contra el factor Xa y, en menor medida, con la trombina.¹³⁰ El fondaparinux es un inhibidor sintético indirecto de Xa que actúa también en la potenciación de la inhibición de la antitrombina.¹⁴¹ La medición de la inhibición del factor Xa es necesaria para cuantificar el efecto anticoagulante de las HBPM o el fondaparinux, dado que la inhibición de la trombina relacionada con HBPM o fondaparinux es débil.¹⁰²

Existe información limitada disponible en cuanto al uso de inhibidores del factor Xa para vigilar y ajustar la terapia con HBPM o fondaparinux y la vigilancia de pacientes con estas terapias no se lleva a cabo debido a la dosis y la respuesta más previsible a estos fármacos.¹⁰⁹

En general, el grupo de expertos recomienda el uso limitado de HBPM y fondaparinux en sujetos con insuficiencia renal y aquellos que se encuentran en los extremos de peso corporal.

c. Inhibidores directos de la trombina

La lepirudina, argatroban y bivalirudina son un ejemplo de este grupo. El efecto anticoagulante de estos agentes puede cuantificarse mediante el TTPa.^{142,143} Los límites objetivos de TTPa son de 1.5 a 2.0 con lepirudina, 1.5 a 3.0 con argatroban y 1.5 a 2.5 con bivalirudina.

Estudios recientes han mostrado que la acumulación de lepirudina puede ocurrir en personas con insuficiencia renal leve, por lo que es necesaria una vigilancia más frecuente del TTPa.^{144,145}

d. Warfarina

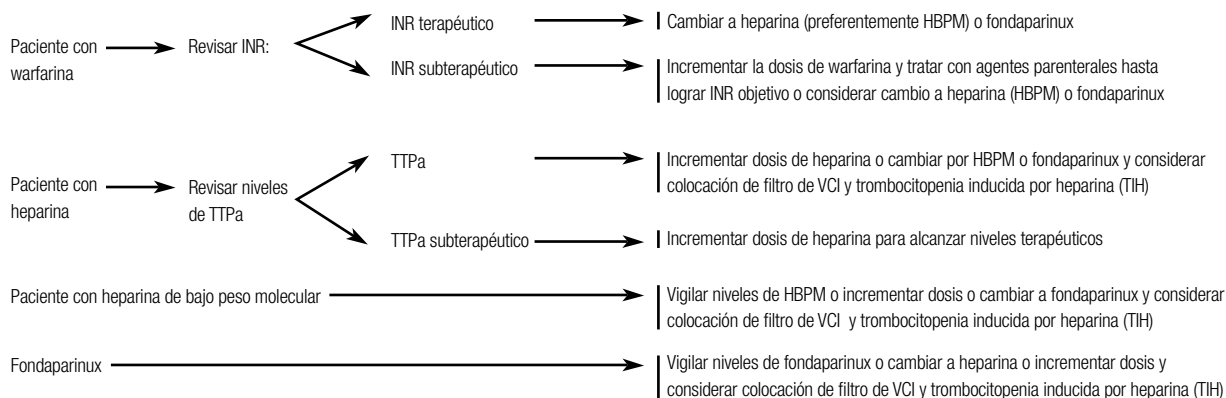
La warfarina inhibe la producción de formas funcionales de factores anticoagulantes dependientes de vitamina K, como los factores II, VII, IX y X, así como proteínas anticoagulantes endógenas, proteína C y proteína S del hígado.¹¹⁵

Los requerimientos posológicos de la warfarina son altamente variables y se modifican por varios factores, como los genéticos individuales (polimorfismos de la reductasa de epóxido de vitamina K y los genes CYP2C9) y la administración de fármacos que actúan en el metabolismo de la warfarina. La vigilancia estrecha de INR es necesaria para determinar la dosis terapéutica de warfarina e individualizarla en cada paciente.¹⁴⁰

El grupo de expertos recomienda un INR objetivo de 2.5 para el tratamiento del TEV, en concordancia con las recomendaciones de la ACCP.¹³⁷

Figura 8.

Falla del tratamiento anticoagulante



Categorías de evidencia y consensos de NCCN:

Categoría 1: La recomendación está basada en alto nivel de evidencia (p. ej., estudios controlados aleatorizados) y hay un consenso uniforme

Categoría 2A: La recomendación está basada en bajo nivel de evidencia pero hay un consenso uniforme

Categoría 2B: La recomendación está basada en bajo nivel de evidencia y no hay un consenso uniforme

Categoría 3: La recomendación está basada en algún nivel de evidencia, pero refleja desacuerdos. Todas las recomendaciones son 2A, salvo las marcadas con el nivel específico

Modificado a partir de National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice in Oncology. Venous Thromboembolic Disease v. 1. 2009

De forma inicial, el INR debe valorarse varias veces a la semana durante la transición de la monoterapia con warfarina a la terapia adyuvante con anticoagulantes parenterales (HNF, HBPM, fondaparinux).

Una vez alcanzado el INR objetivo, la vigilancia puede disminuirse de manera gradual hasta una vez al mes. Los cambios de dosificación, adición de nuevos medicamentos, en particular fármacos que pueden interactuar con la warfarina, o cambios en el estado clínico del paciente, exigen mayor vigilancia.¹⁴⁶

▷ Reversibilidad de la actividad anticoagulante

Los efectos anticoagulantes de las HNF son por completo reversibles con sulfato de protamina y las HBPM son parcialmente reversibles con este mismo agente (60 a 80%); en realidad, este compuesto debe emplearse con precaución porque puede precipitar hipotensión intensa o reacciones anafilácticas, sobre todo si se administra en infusión rápida.¹⁴⁷ La protamina no debe infundirse a más de 5 mg/min.¹⁴⁸ En cuanto a la warfarina, sus efectos pueden revertirse con la administración oral de vitamina K.¹¹⁵

Las alternativas de reversibilidad más rápida de la coagulopatía relacionada con warfarina incluyen vitamina K intravenosa, plasma fresco congelado y concentrados de factor de coagulación, como concentrados complejos de protrombina o factor VIIa recombinante humano. Se

usan para revertir amenazas graves de sangrado y en la rápida preparación de pacientes que requieren procedimientos invasivos urgentes relacionados con riesgo de sangrado.

▷ ASPECTOS RELACIONADOS EN LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

a. Falla de la terapia de anticoagulación

La falla de la anticoagulación se define como la extensión de TVP o EP, o un nuevo episodio de TVP o EP ya instituida la terapia de anticoagulación (**Figura 8**).¹⁴⁹

A pesar de que hay numerosos casos de terapia de anticoagulación fallida, una determinación inicial de los límites de INR y TTPa es importante en los pacientes con TEV recurrente, quienes han recibido warfarina o HNF. Cuando los valores de INR o TTPa son subterapéuticos, una opción consiste en incrementar la dosis de anticoagulante para lograr el objetivo terapéutico. Es posible la falla de la terapia anticoagulante en personas que reciben warfarina, HNF, HBPM o fondaparinux si la dosis del anticoagulante prescrito es inadecuada; otros factores a considerar incluyen el cumplimiento del paciente de los fármacos administrados, como los antagonistas de la vitamina K orales o la administración de anticoagulantes subcutáneos, o bien la frecuencia posológica de HBPM que reciben los pacientes.¹⁴⁹

Los valores de INR y TTPa pueden ser subterapéuticos en situaciones en las que una dosificación inadecuada de anticoagulantes causa una recurrencia de TEV.

La falla de la anticoagulación con warfarina o HNF puede ocurrir en realidad aun con valores de INR o TTPa terapéuticos. Esta situación puede observarse en casos de hipercoagulabilidad vinculada con cáncer, como el síndrome de Trousseau, TIH, causas anatómicas por la tumoración, como compresión vascular o trombofilia familiar o adquirida.¹⁵⁰

La sospecha clínica de TIH es alta cuando hay TEV recurrente que se observa en pacientes con cáncer que reciben terapia basada en heparina. La opción para los enfermos con TEV recurrente mientras reciben HNF con niveles terapéuticos de TTPa incluye el cambio a HBPM o fondaparinux. De igual forma, un cambio a HBPM es una opción para los individuos que presentan tratamiento con fondaparinux fallido.

La colocación del filtro de vena cava inferior es una opción para el tratamiento de personas con EP a pesar de la anticoagulación terapéutica con HNF, HBPM o fondaparinux, aunque los filtros deben evitarse en el caso de TIH o tromboflebitis migratoria debido a la naturaleza sistémica de estas coagulopatías.⁶⁴

▷ DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es consecuencia de la reacción inmunitaria comúnmente relacionada con productos basados con heparina.

Algunas evidencias indican que los pacientes con cáncer presentan un riesgo incrementado de desarrollo de TIH y TEV vinculada con TIH,¹⁵¹ pero no se ha establecido con solidez. La TIH se ha relacionado con el uso de HBPM y HNF. Los incrementos de la frecuencia de TIH se han observado en sujetos que reciben terapia basada en heparina y que se expusieron previamente a ella (**Tablas 5 y 6**).¹⁵²

El grupo de expertos recomienda la cuantificación plaquetaria de ingreso y cada dos a tres días durante por lo menos 14 días y después cada dos semanas, o con mayor frecuencia si es necesario, en sujetos que reciben HBPM o HNF como terapia de anticoagulación.

La transfusión de plaquetas no debe realizarse durante los episodios de TIH, a menos que haya sangrado que amenace la vida. La terapia con warfarina debe iniciarse con un recuento de plaquetas mayor de 100,000/ μ L.

El grupo de expertos recomienda ultrasonido de escrutinio para personas con TIH y terapia con warfarina

Tabla 5.

Diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina

Presentación clínica:

- Exposición a heparinas no fraccionadas o HBPM por 4 a 14 días o exposición en las dos semanas anteriores
- Decremento inexplicable mayor de 50% de la cuenta plaquetaria comparado con el registrado antes del tratamiento.
- Lesiones necróticas en la piel en los sitios de inyección
- Tromboembolismo recurrente o progresivo con dosis terapéuticas de UFH o HBPM

Diagnóstico:

- Excluir otras causas de trombocitopenia (quimioterapia, fármacos, síndrome antifosfolípidos)
- Anticuerpos relacionados con heparina

Modificado a partir de National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice in Oncology. Venous Thromboembolic Disease v. 1. 2009

a los tres meses en individuos con TVP asintomática en relación con TIH. En pacientes con TIH sin trombosis debe considerarse el tratamiento con un mes de terapia con warfarina (INR de 2.0 a 3.0).

▷ ANTICOAGULANTES PARA EL TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA

El argatrobán y la lepirudina son inhibidores directos de la trombina aprobados por la FDA para el tratamiento inmediato de la TIH.^{147,153} El primero se metaboliza en el hígado, por lo que se ha observado un retardo de su depuración en pacientes con insuficiencia hepática.¹⁴⁷ El segundo se excreta por vía renal, por lo que se acumula en los enfermos con insuficiencia renal.¹⁵³

La opción de administrar fondaparinux como alternativa terapéutica en episodios recurrentes de TIH sin trombosis se basa en sus ventajas de una prolongada vida media y la capacidad de no prolongar el INR cuando se administra junto con warfarina. Pocos casos de TIH se han reportados en fecha reciente con el uso posquirúrgico de dosis profilácticas de fondaparinux.^{154,155}

La terapia con warfarina en el tratamiento de la TIH no debe iniciarse hasta que la cuenta plaquetaria se recupere, debido a la posible necrosis de la piel y gangrena venosa, la cual puede ocurrir porque la warfarina reduce los niveles de proteína C.¹⁵⁶

La duración de la terapia con warfarina es variable, según sea que la TIH se relacione o no con trombosis. Todos los pacientes con TIH confirmada requieren por lo menos un mes de terapia de anticoagulación mientras esté presente el riesgo de trombosis; la duración de la terapéutica depende del tipo de episodio trombótico.

Tabla 6.

Diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina

Tratamiento:

- Tratamiento inmediato:
- Descontinuar HNF o HBPM y administrar un inhibidor directo de trombina o fondaparinux:
- Argatrobán (2 µg/kg/min en infusión IV, para lograr TTPa de 1.5 a 3). Con frecuencia se requiere una reducción posológica en pacientes con enfermedad crítica o insuficiencia hepática.
- Lepirudina (0.1 mg/kg/h en infusión IV, para lograr TTPa de 1.5 a 2). Se requiere reducción posológica en la insuficiencia renal.
- Bivalirudina (0.15 a 0.20 mg/kg/h en infusión IV, para lograr TTPa de 1.5 a 2.5). La reducción posológica es necesaria en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencias renal y hepática combinadas.
- Fondaparinux: 5 mg (< 50 kg); 7.5 mg (50 a 100 kg); 10 mg (> 100 kg) subcutáneos diarios. Está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina < 30 mL/min y debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina de 30 a 50 mL/min), peso menor de 50 kg y edad mayor de 75 años.

Tratamiento continuo:

- Si el resultado de los anticuerpos es positivo o se sospecha que será positivo.

- Si la sospecha clínica de trombocitopenia inducida por heparina es alta en pacientes que requieren continuar con la anticoagulación.
- El tratamiento inicial puede discontinuarse si el resultado de anticuerpos es negativo.

Tratamiento agudo:

- Inicio con warfarina a dosis de mantenimiento cuando la cuenta plaquetaria se recupera hasta más de 100 a 150 000/µL; se permite como mínimo una superposición de cinco días del tratamiento inicial y warfarina; se discontinúa el tratamiento inicial cuando el efecto terapéutico con warfarina se ha logrado.
- Argatrobán y bivalirudina con INR prolongado. La duración de este efecto se extiende en paciente tratados con argatrobán con disfunción hepática.

Tratamiento crónico:

- Continuar warfarina.
- INR objetivo de 2.5 (límites de 2.0 a 3.0).
- Completar un mes de anticoagulación si no hay trombosis u otra indicación para continuarlo (todos los pacientes con trombocitopenia inducida por heparina requieren anticoagulación por un mes debido al elevado riesgo de trombosis después de discontinuar la heparina).
- Esquema completo de anticoagulación indicado por episodio trombótico.

Modificado a partir de National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice in Oncology. Venous Thromboembolic Disease v. 1. 2009

▷ ELEMENTOS A CONSIDERAR EN LA DECISIÓN DE NO TRATAR AL PACIENTE

La factibilidad de las intervenciones radicales o invasivas no es la única consideración de profilaxis y tratamiento del TEV en los pacientes con cáncer.¹⁵⁷

El riesgo y la probabilidad de éxito de las intervenciones deben someterse a consideración. Los factores que deben tomarse en cuenta antes de la institución de la terapia de anticoagulación incluyen el rechazo del paciente, escasa ventaja terapéutica o pocos beneficios paliativos (**Tabla 7**).

▷ CONTRAINDICACIONES PROPUESTAS POR LOS EXPERTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ANTICOAGULACIÓN PROFILÁCTICA O TERAPÉUTICA

Deben considerarse las siguientes contraindicaciones:

1. Sangrado reciente del sistema nervioso central, intracranial o lesión espinal con alto riesgo de sangrado.
2. Sangrado activo mayor que ha requerido más de dos unidades transfundidas en 24 horas.
3. Sangrado crónico clínicamente significativo durante más de 48 horas.
4. Trombocitopenia (plaquetas menores de 50 000/µL).
5. Disfunción plaquetaria grave (uremia, fármacos, hematopoyesis displásica).
6. Operación mayor reciente con alto riesgo de sangrado.
7. Coagulopatía.

Tabla 7.

Elementos a considerar en la decisión de no instituir tratamiento

- El paciente no lo acepta
- No hay ventaja terapéutica
- Sobrevida limitada
- Alto riesgo
- No está programada una intervención oncológica
- Sin beneficio paliativo
- Carga excesiva de tratamiento para anticoagulación:
- Inyecciones dolorosas
- Vigilancia frecuente por flebotomía

8. Anormalidades en los factores de la coagulación.

9. TP Y TTPa elevados.

10. Anestesia raquídea/punción lumbar.

11. Alto riesgo de recaída.

12. Si hay sospecha elevada de TVP o TEP se inicia la terapia hasta tener certeza o confirmación diagnóstica, si no hay contraindicación.

De igual modo, deben tomarse en cuenta las siguientes recomendaciones:

- El primer paso para prevenir la recurrencia del TEV e identificarlo consiste en reconocer su riesgo incrementado en pacientes con cáncer.
- El grupo de expertos recomienda tromboprofilaxis para TEV en todos los individuos hospitalizados con cáncer, que no tengan contraindicaciones, y además incrementar el índice de sospecha clínica para estos casos.

- Las personas con alto riesgo de TEV (pacientes oncológicos quirúrgicos) deben continuar la profilaxis del TEV por más de cuatro semanas después de la intervención.
- Es necesaria una valoración cuidadosa y seguimiento en los pacientes con cáncer y sospecha de TEV.

Por último, es preciso no perder de vista las siguientes decisiones futuras:

- Profilaxis del TEV en pacientes con duración prolongada de trombocitopenia grave.
- Profilaxis del TEV en enfermos con cáncer y antecedente de TVP relacionada con catéter venoso central como riesgo para desarrollar un nuevo episodio de TVP.
- Tratamiento del TEV crónico con HBPM: valoración de la eficacia y seguridad del tratamiento del TEV en individuos con cáncer y HBPM por más de seis meses.
- Seguridad de las HBPM en pacientes con cáncer e insuficiencia renal.
- Profilaxis extendida para el TEV en pacientes oncológicos.

Bibliografía

- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized nontoxic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 484-490.
- Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clinique Medicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*. Vol.3, 2nd ed. Paris: J B Bailliere; 1865:654-712.
- Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J, et al. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: wich patients, wich cancers. *Thromb Haemost* 1997;78:1316-1318.
- Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162: 1245-1248.
- Prandoni P, Piccoli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999;84:437-445.
- Lopez JA, Kearon C, Lee AY. Deep venous thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004;439-456.
- Bick RL. Cancer-associated thrombosis; focus on extended therapy with dalteparin. *J Support Oncol* 2006;4: 115-120.
- Hans-Martin M, Otten B, Mathijssen J, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy. *Arch Intern Med* 2004;164:190-194.
- Martino MA, Williamson E, Siegfried S, et al. Diagnosing pulmonary embolism: experience with spiral CT pulmonary angiography in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 2005;98:289-293.
- Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the RISTOS project. *Ann Surg* 2006;243:89-95.
- Tapson VF, Decousus H, Pinim C, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest* 2007;132:936-945.
- Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients: a necropsy review. *J Clin Pathol* 2004;57:1254-1257.
- Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JL, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005;94:750-759.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-815.
- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715-722.
- Darze ES, Latado AL, Guimaraes AG, et al. Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest* 2005;128:2576-3580.
- Ogren M, Bergqvist D, Wahlander K, et al. Trousseau's syndrome-What is the evidence? A population-based autopsy study. *Thromb Haemost* 2005;95:541-545.
- Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166:458-464.
- Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. *Cancer* 2000;89:640-646.
- Gerber DE, Grossman SA, Streiff MB. Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:1310-1318.
- Andtbacka RH, Barbiera G, Singletary SE, et al. Incidence and prevention of venous thromboembolism in patients undergoing breast cancer surgery and treated according to clinical pathways. *Ann Surg* 2006;243:96-101.
- Chew HK, Wun T, Harvey DJ, et al. Incidence of venous thromboembolism and the impact on survival in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2007;25:70-76.
- Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer, risks and outcomes. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):117-121.
- Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479-484.
- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1673-1682.
- Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006;118:555-568.
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-1662.
- Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999;281:2189-2197.
- Leaf AN, Probert K, Corcoran C, et al. Phase III study of combined chemohormonal therapy in metastatic prostate cancer (ECOG 3882): an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Med Oncol* 2003;20:137-146.
- Anderson GL, Limancher M, AssaF AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
- Zangari M, Siegel E, Barlogie B, et al. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood* 2002;100:1168-1171.
- Knight R, Delap RJ, Zeldis JB. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006;354:2079-2080.
- Hussein MA. Thromboembolism risk reduction in multiple myeloma patients with immunomodulatory drug combinations. *Thromb Haemost* 2006;95:924-930.
- Weber DM, Chen C, Nievizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133-2142.
- Bennett CL, Angelotta C, Yarnold PR, et al. Thalidomide-and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA* 2006;296:2558-2560.
- El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2007;97:1031-1036.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005;104:2822-2829.
- Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299:914-924.
- Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor or recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002;137:955-960.

41. Kroger K, Weiland D, Ose C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 2006;17:297-303.
42. Moss JF, Wagman LD, Riihimaki DU, Terz JJ. Central venous thrombosis related to the silastic Hickman-Broviac catheter in an oncologic population. *J Parenter Enteral Nutr* 1989;13:397-400.
43. Prandoni P, Polostena P, Bernardi E, et al. Upper-extremity: survival, risk factors and post-thrombotic syndrome. *Eur J Intern Med* 2004;15:503-507.
44. Baarslag HJ, Koopman MM, Hutten BA, et al. Long-term follow up of patients with suspected deep vein thrombosis of the upper extremity: survival, risk factors and post-thrombotic syndrome. *Eur J Intern Med* 2004;15:503-507.
45. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003;21:3665-3675.
46. Linenberger ML. Catheter-related thrombosis: risks, diagnosis, and management. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:889-901.
47. Van Rooden CJ, Schippers EF, Barge RM, et al. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. *J Clin Oncol* 2005;23:2655-2660.
48. Kucher N, Koo S, Quiroz R, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005;352:969-977.
49. Samama MM, Dahi OE, Mismetti P, et al. An electronic tool for venous thromboembolism prevention in medical and surgical patients. *Haematologica* 2006;91:64-70.
50. Caprini JA, Arcelus JL, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. *Semin Hematol* 2007;38:12-19.
51. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-4907.
52. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:1227-1235.
53. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:812-821.
54. Zierler BK. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation* 2004;109 (suppl 1):19-114.
55. Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998;128:1-7.
56. Lim KE, Hsu WC, Hsu YY, et al. Deep venous thrombosis: comparison of indirect multidetector CT venography and sonography of lower extremities in 26 patients. *Clin Imaging* 2004;28:439-444.
57. Male C, Chait P, Ginsberg JS, et al. Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with All related Asparaginase. *Thromb Haemos* 2002;87:593-598.
58. Gaitini D. Current approaches and controversial issues in the diagnosis of deep vein thrombosis via duplex Doppler ultrasound. *Ultrasound* 2006;34:289-297.
59. Kanne JP, Lalani TA. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109 (12 suppl 1):115-121.
60. Taffoni MJ, Ravenel JG, Ackerman SJ. Prospective comparison of indirect CT venography versus venous sonography in ICU patients. *Am J Roentgenol* 2005;185:457-462.
61. Fraser DG, Moody AR, Davidson IR, et al. Deep venous thrombosis: diagnosis by using venous enhanced subtracted peak arterial MR venography versus conventional venography. *Radiology* 2003;226:812-820.
62. Sampson FC, Goodacre SW, Thomas SM, van Beek EJ. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2006; April 21, epub ahead of print.
63. Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine* (Baltimore) 1977; 56:1-37.
64. Variki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007;24: 4928-4932.
65. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PLOPED Study. *Radiology* 1993; 189:133-136.
66. Constantini M, Bossone E, Renza R, et al. Electrocardiographic features in critical pulmonary embolism. Results from baseline and continuous electrocardiographic monitoring. *Ital Heart J* 2004;5: 214-216.
67. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, et al. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads—80 case reports. *Chest* 1997;111:537-543.
68. Schoepf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: state of the art. *Radiology* 2004;230:329-337.
69. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmueller F, et al. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 110:3276-3280.
70. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002;106:1263-1268.
71. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;108:2191-2194.
72. Fanikos J, Goldhaber SZ. Risk factors for the assessment of patients with pulmonary embolism. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:871-880.
73. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777-1781.
74. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:e28-32.
75. Pruszczyk P, Torbick A, Kuch-Wocia A, et al. Diagnostic value of transthoracic echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001;85:628-634.
76. Package Insert. Fondaparinux [Arixtra®]. Research Triangle Park, NC. GlaxoSmithKline, May 2005.
77. Package Insert. Tinzaparin [Innohep®]. Wilmington, DE. DuPont Pharma, July 2000.
78. Package Insert. Enoxaparin [Lovenox®]. Bridgewater, NJ. Aventis Pharmaceuticals Inc. November 2005.
79. Package Insert. Dalteparin [Fragmin®]. Eisai Inc. Teaneck, NJ: April 2007.
80. Package Insert. Heparin Sodium Injection, USP. Deerfield, IL. Baxter Healthcare Corp. December 2004.
81. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;295:1050-1057.
82. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:3078-3083.
83. Palareti G, Legnani C, Lee A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost* 2000;84:805-810.
85. Aronson J. Serious drug interactions. *Practitioner* 1993;237:789-791.
86. Lacey CS. Interaction of dicloxacillin with warfarin. *Ann Pharmacother* 2004;38:898.
87. Shah HR, Ledbetter L, Diasio R, Saif MW. A retrospective study of coagulation abnormalities in patients receiving concomitant capecitabine and warfarin. *Clin Colorectal Cancer* 2006;5:354-358.
88. Saif MW. An adverse interaction between warfarin and fluoropyrimidines revisited. *Clin Colorectal Cancer* 2005;5:175-180.
89. Morello KC, Wurz GT, DeGeforio MW. Pharmacokinetics of selective estrogen receptor modulators. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:361-372.
90. Wittkowsky AK, Boccuzzi SJ, Wogen J, et al. Frequency of current use of warfarin with potentially interacting drugs. *Pharmacotherapy* 2004;24:1668-1674.
91. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-1312.
92. Hirish J, Bates SM. Clinical trials that have influenced the treatment of venous thromboembolism: a historical perspective. *Ann Intern Med* 2001;134:409-417.
93. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):338S-400S.
94. Vanscoy GL, Rihn TL, Groce JB. Therapeutic interchange: a consensus panel's view of LMWHs. *Value in Thrombosis Management* 2001;2:1-7.
95. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, et al. A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2005;165:733-738.
96. Cheer SM, Dunn CJ, Foster R. Tinzaparin sodium: a review of its pharmacology and clinical use in the prophylaxis and treatment of thromboembolic disease. *Drugs* 2004;64:1479-1502.
97. Planes A, Samama MM, Lensing AW, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement—comparison between two low-molecular-weight heparins, tinzaparin and enoxaparin. *Thromb Haemost* 1999;81:22-25.
98. Nutescu EA, Shapiro NL, Feinstein H, Rivers CW. Tinzaparin: considerations for use in clinical practice. *Ann Pharmacother* 2003;37:1831-1840.
99. Neely JL, Carlson SS, Lenhart SE. Tinzaparin sodium: a low-molecular-weight heparin. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:1426-1436.
100. Mandal M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2008;19 (suppl 2): ii126-ii127.

101. Vanoscoy GL, Rihn TL, Koerner PH, Niccolai CS. Contemporary anticoagulant therapy in special populations. *Value in Thrombosis Management* 2005;6:1-7.
102. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3Suppl):188S-203S.
103. Michota F, Merli G. Anticoagulation in special patient populations: are special dosing consideration required? *Cleve Clin J Med* 2005;72 Suppl 1:S37-47.
104. Sanderink GJ, Guimart GC, Ozoux ML, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res* 2002;105:225-231.
105. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW. Meta-analysis: low molecular weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Int Med* 2006;144:673-684.
106. Shprecher AR, Cheng-Lai A, Madsen EM, et al. Peak antifactor Xa activity produced by dalteparin treatment in patients with renal impairment compared with controls. *Pharmacotherapy* 2005;25:817-822.
107. Ansani NT. Fondaparinux: the first pentasaccharide anticoagulant. P&T Practice Guidelines in Oncology. 2002;310-317.
108. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):311S-337S.
109. Prandoni P. How I treat venous thromboembolism in patients with cancer. *Blood* 2005;106:4027-4033.
110. Savi P, Chong BH, Greinacher A, et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood* 2005;105:139-144.
111. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2006;332:325-329.
112. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1094-1096.
113. Clagett GP, Reisch RS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988;208:227-240.
114. Chindemi PA, Klement P, Konecny F, et al. Biodistribution of covalent antithrombin-heparin complexes. *Thromb Haemost* 2006;95:629-636.
115. Package Insert. Warfarin [Coumadin®]. Princeton, NJ. Bristol-Myers Squibb Co. April 2005.
116. Streiff MB. Vena caval filters: a comprehensive review. *Blood* 2000;95:3669-3677.
117. Streiff MB. Vena cava filters: a review for intensive care specialists. *J Intensive Care Med* 2003;18:59-79.
118. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Twenty-one-year trends in the use of the inferior vena cava filters. *Arch Intern Med* 2004;164:1541-1545.
119. Girard P, Stern JB, Parent F. Medical literature and vena cava filters: so far so weak. *Chest* 2002;122:963-967.
120. The PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomizes study. *Circulation* 2005;112:416-422.
121. Brender E. Use of emboli-blocking filters increases, but rigorous data are lacking. *JAMA* 2006;295:989-990.
122. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med* 2004;164:1653-1661.
123. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med* 1998;338:409-415.
124. Martino MA, Borges E, Williamson E, et al. Pulmonary embolism after major abdominal surgery in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol* 2006;107:666-671.
125. Amaragani SV, Lees TA. Elastic compression stocking for prevention of deep venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3):CD001484.
126. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention on venous thromboembolism in general surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997;84:1099-1103.
127. Ramussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost* 2006;4:2384-2390.
128. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975-80.
129. Dolovich LR, Gingsberg JS, Douketis JD, et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000;160:181-188.
130. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-1702.
131. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005; 23:2123-2129.
132. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advances malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004;22:1944-1948.
133. Altinbas M, Coskun HS, Er O, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2004 Aug; 2(8):1266-1271.
134. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005;23:2130-2135.
135. Akl EA, van Doormal FF, Barba M, et al. Parenteral anticoagulation may prolong the survival of patients with limited small cell lung cancer: a Cochrane systematic review. *J Esp Clin Cancer Res* 2008;27:4.
136. Goldhaber SZ, Rebuttal S. Thrombolytic therapy for patients with pulmonary embolism who are hemodynamically stable but have right ventricular dysfunction. *Arch Intern Med* 2005;165:2204.
137. Leon L, Giannoukas AD, Dodd D, et al. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:10-17.
138. Van Weert H, Dolan G, Wichers I, et al. Spontaneous superficial venous thrombophlebitis: does it increase risk for thromboembolism? A historic follow-up study in primary care. *J Fam Pract* 2006;55:52-57.
139. Bates SM, Weitz JL. Coagulation assays. *Circulation* 2005;112:e53-e60.
140. Bates SM, Weitz JL, Johnston M, et al. Use of a fixed activated partial thromboplastin time ratio to establish a therapeutic range for unfractionated heparin. *Arch Intern Med* 2001;161:385-391.
141. Raschke R, Hirsh J, Guidry JR. Suboptimal monitoring and dosing of unfractionated heparin in comparative studies with low-molecular-weight heparin. *Ann Intern Med* 2003;138:720-723.
142. Olson JD. How to validate heparin sensitivity of the a PTT. *CAP Today* 2004; Available at: www.cap.org. Accessed June 27, 2008.
143. Lubenow N, Eichler P, Lietz T, et al. Lepirudin for prophylaxis of thrombosis in patients with acute isolated heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of 3 prospective studies. *Blood* 2004; 104:3072-3077.
144. Greinacher A, Warkentin TE. Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: review and update. *Thromb Res* 2006;118:165-176.
145. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:204S-233S.
146. Package Insert. Argatroban. Research Triangle Park, NC. GlaxoSmithKline, 2005.
147. Park KW. Protamine and protamine reactions. *Int Anesthesiol Clin* 2004;42:135-145.
148. Streiff M. long-term therapy of venous thromboembolism in cancer patients. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:903-910.
149. Anderson JAM, Saenko EL. Heparin resistance [Editorial]. *Brit J Anaesthesia* 2002;88:467-469.
150. Opatrný L, Warner MN. Risk of thrombosis in patients with malignancy and heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2004;76:240-244.
151. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005;106:3049-3054.
152. Package Insert. Lepirudin [Refludan®]. NJ, Berlex, October 2002.
153. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007;356:2653-2655.
154. Rota E, Bazzan M, Fantino G. Fondaparinux-related thrombocytopenia in a previous low-molecular-weight heparin (LMWH)-induced heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Thromb Haemost* 2008;99:779-781.
155. Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, et al. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2004;164:66-70.
156. Noble S. Management of venous thromboembolism in the palliative care setting. *Int J Palliat Nurs* 2007;13:574-579.