

Síndrome de Trousseau como manifestación de neoplasias malignas

Trousseau syndrome as a manifestation of malignant neoplasms

Amel Alfonso Simón,^I Iris Beatriz Inguanzo Valdés.^{II}

I Centro de Investigaciones Médico- Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

II Instituto de Nacional de Oncología y Radioterapia. La Habana, Cuba

RESUMEN

Un diagnóstico frecuente en los pacientes con cáncer es la enfermedad tromboembólica venosa. El síndrome de Trousseau se describió por primera vez en 1865 y consiste en la relación entre la enfermedad tromboembólica venosa y el cáncer. Este síndrome se caracteriza por un estado de hiper coagulabilidad en el que se producen eventos tromboembólicos múltiples, que puede ser la principal sintomatología de la enfermedad. Es común observar estos fenómenos en cáncer de páncreas, pulmón, mama, ovario, próstata, gástrico, colo-rectal y en gliomas. Además estos eventos pueden deberse a un efecto adverso del tratamiento, incluidos algunos procedimientos, así como el uso de vías venosas centrales. Un elevado porcentaje de estos pacientes mueren finalmente por manifestaciones tromboembólicas. El diagnóstico y tratamiento necesita de un enfoque interdisciplinario. Las heparinas de bajo peso molecular han venido a simplificar los tratamientos de los pacientes. La enfermedad tromboembólica venosa es una complicación grave y frecuente en los pacientes oncológicos, con una alta mortalidad, por lo que los esfuerzos deben ir dirigidos a hacer un diagnóstico precoz y seguirá siendo la prevención la estrategia más valiosa y efectiva.

Palabras clave: síndrome de Trousseau, enfermedad trombo embolica venosa, cáncer, heparinas fraccionadas.

ABSTRACT

A frequent diagnosis in cancer patients is venous thromboembolic disease. Trousseau syndrome was first described in 1865 and consists of the relationship between venous thromboembolic disease and cancer. This syndrome is characterized by a state of hypercoagulability in which multiple thromboembolic events occur, which may be the main symptomatology of the disease. It is common to observe these phenomena in cancer of pancreas, lung, breast, ovary, prostate, gastric, colo-rectal and gliomas. In addition, these events may be due to an adverse effect of the treatment, including some procedures, as well as the use of central venous pathways. A high percentage of these patients eventually die from thromboembolic manifestations. The diagnosis and treatment needs an interdisciplinary approach. Low molecular weight heparins have come to simplify patient treatments. Venous thromboembolic disease is a serious and frequent complication in cancer patients with high mortality, so efforts should be directed to make an early diagnosis and prevention will continue to be the most valuable and effective strategy.

Keywords: Trousseau syndrome, venous thromboembolic disease, cancer, fractionated heparins.

INTRODUCCIÓN

La asociación del cáncer con las trombosis venosas está definida desde el año 1865 por el francés Armand Trousseau, denominándose síndrome de Trousseau. Aunque Trousseau describió este síndrome, al observar una asociación entre pacientes con cáncer y tromboflebitis superficiales, caracterizadas por cordones duros, palpados en el tejido subcutáneo de los miembros o del tronco (tromboflebitis de Mondor), hoy día se define este síndrome cuando se presenta un estado de hipercoagulabilidad asociado a cáncer, que de hecho, no solo compromete las venas del territorio superficial, sino también las del territorio profundo, incluso al sistema vascular arterial. El posterior descubrimiento permitió al Dr. Trousseau diagnosticarse a sí

mismo a la edad de 66 años, después de una flebitis en su brazo izquierdo un cáncer visceral y murió de cáncer de páncreas sólo unos meses más tarde.¹

Los pacientes con cáncer presentan un mayor riesgo de trombosis venosas profundas (TVP), con la consiguiente secuela, que generalmente es fatal, el embolismo pulmonar (EP), lo que se denomina hoy enfermedad tromboembólica venosa (ETEV).^{2,3}

La trombosis venosa profunda puede presentarse por otra parte, semanas o meses antes de que se detecte la neoplasia subyacente y esto nos lleva al dilema de valorar cuál es su verdadero valor predictor de enfermedad oncológica.

Dentro de los tumores sólidos, las neoplasias que con mayor frecuencia se han relacionado con el síndrome de Trousseau han sido las de páncreas, cerebro, riñón, útero y pulmón.³ El riesgo de una neoplasia oculta, tras un episodio de trombosis inesperada no explicable por otras causas, varía ampliamente en diversos estudios retrospectivos.^{4, 5, 6, 7}

La trombosis venosa profunda (TVP) es una complicación común de los pacientes con cáncer y es una importante causa de morbilidad y mortalidad; su desarrollo se asocia a mal pronóstico en el paciente oncológico, ya que los pacientes con cáncer y TVP concurrente tienen tres veces mayor riesgo de enfermedad tromboembólica recurrente y muerte, que los pacientes con TVP sin cáncer. Uno de cada siete pacientes hospitalizados por cáncer muere de tromboembolismo pulmonar (TEP); de ellos, 60 % tiene cáncer localizado o enfermedad metastásica limitada, la que podría evolucionar con una supervivencia razonable sin la presencia de TEP.⁸

Los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de desarrollar trombosis que los tumores benignos. El riesgo varía entre los distintos tipos de tumores, los de mayor riesgo serían los de ovario, páncreas, colorrectal, mama, pulmón y del sistema nervioso central, aunque cualquier neoplasia es de riesgo. Varios factores contribuyen a aumentar el riesgo de TVP, incluyendo el sitio primario del tumor, la edad, la inmovilidad y el tipo de tratamiento. Con respecto a este último punto, se describe que las cirugías tienen mayor riesgo de trombosis en los pacientes oncológicos que en los pacientes sin cáncer. La quimioterapia, la hormonoterapia y el uso de catéteres centrales también elevan el riesgo de trombosis.

Fisiopatología

Algunos tumores malignos, especialmente gliomas, así como adenocarcinomas de páncreas y de pulmón, están asociados con hipercoagulabilidad, por razones que se entienden de forma incompleta, pero relacionados con factores secretados por los tumores.

En los pacientes con tumores malignos se asocian estados de hipercoagulabilidad; la sangre puede formar espontáneamente coágulos en los vasos portales, las venas profundas de las extremidades, o de las venas superficiales de cualquier parte del cuerpo.

Estos procesos tromboembólicos en pacientes con cáncer se deben a múltiples factores, incluyendo la presencia de la neoplasia maligna per se (liberación de factores pro-coagulantes), co-morbilidades y complicaciones de las intervenciones terapéuticas, particularmente, la cirugía, los catéteres a permanencia,⁹ y la terapia sistémica.^{10, 11}

Existen múltiples teorías que tratan de explicar la relación entre los estados de hipercoagulabilidad y el cáncer. Se sabe que la trombina y la formación de fibrina están aumentadas en pacientes con enfermedades malignas, lo que determina el desarrollo de un estado de hipercoagulabilidad. Este a su vez favorece fenómenos de angiogénesis y de motilidad e invasión tisular, contribuyendo directamente a la progresión tumoral y en la formación de metástasis antes de producir manifestaciones clínicas de trombosis. Otros fenómenos como la hipoxia tisular actúan directamente sobre el equilibrio entre factores procoagulantes y anticoagulantes.¹²

Existen anormalidades de los parámetros de la coagulación en estos pacientes; entre ellas, aumento del factor VIIa, del complejo trombina-antitrombina, del factor tisular iniciador de la coagulación, del factor von Willebrand y de la protrombina, y disminución de las proteínas anticoagulantes C y S. Estas anormalidades no son predictivas de mayor riesgo de trombosis.

El cáncer por sí mismo es a menudo el causante, esto lo explican varios mecanismos fisiopatológicos. Por ejemplo, cuando las células malignas interactúan

con células del sistema inmune, como macrófagos y monocitos, estas últimas liberan factor de necrosis tumoral (TNF), interleukina 1 (IL-1) e interleukina 6 (IL-6), lo que provoca daño endotelial, convirtiendo la superficie vascular por donde fluye el riego sanguíneo en una superficie trombogénica. La interacción entre las células tumorales y macrófagos además activa a las plaquetas, factor XII y al factor X, lo cual genera la producción de trombina y trombosis.¹³ Sustancias producidas por las células malignas, como proteasas de cistinas y factor tisular (FT) tienen propiedades procoagulantes y actividad tipo tromboplastina. Estos procoagulantes activan directamente al factor X hacia factor Xa, mientras que el factor tisular, incluyendo el que también producen monocitos y macrófagos, induce la activación del factor VII a factor VIIa. El ácido siálico que se encuentra en la mucina de los adenocarcinomas provoca también la activación no enzimática del factor X. (Figura 1).

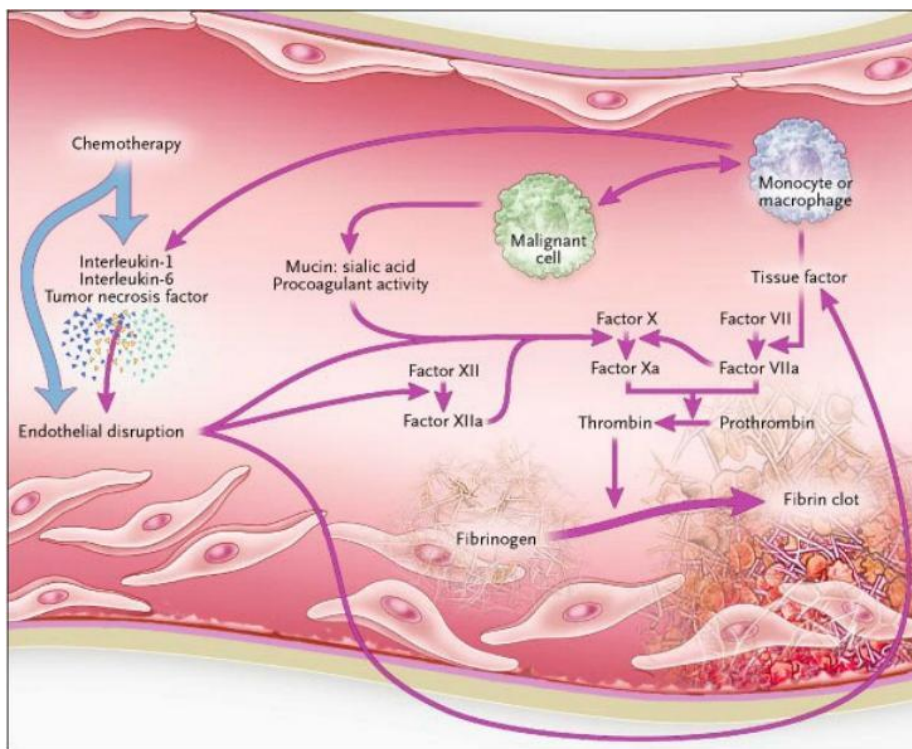


Figura 1. Esquema de la cascada de la coagulación sanguínea donde las sustancias procoagulantes influyen para la formación de la enfermedad tromboembólica.

La quimioterapia también induce la trombosis. El uso de sustancias tales como platino, fluoracilo, mitomicina, tamoxifeno y factores de crecimiento (factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonias de

granulocitos-monocitos, y eritropoyetina), aumentan el riesgo de trombosis. Los mecanismos que explicarían los efectos de estas drogas aún no están claros, pero se sabe que muchos de estos agentes producen daño vascular. Los catéteres venosos centrales, comúnmente usados en los tratamientos con quimioterapia y para hiperalimentación, también se asocian a mayor riesgo de trombosis y embolismo.

De manera general, las bases moleculares expuestas, (tríada patogénica de Virchow) (Figura 2) resulta de gran importancia para comprender esta asociación patológica. Esta tríada consiste en la presencia en conjunto de daño vascular, un estado de hipercoagulabilidad y éstasis venosa. Se sabe que, además de los dos primeros factores, que se explicaron en detalle, con frecuencia los pacientes oncológicos permanecen en reposo en cama por largos períodos, ya sea en su domicilio o en el hospital, lo que facilita la formación de trombos en las extremidades inferiores y la consiguiente migración de émbolos y TEP.⁴

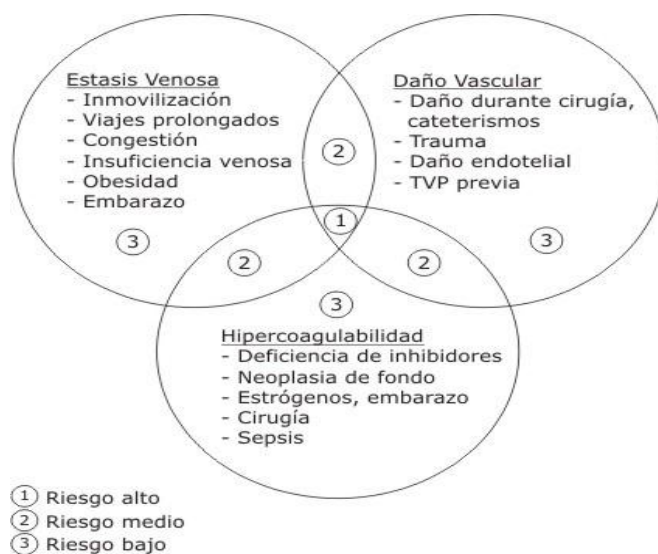


Figura 2. Tríada de Virchow (1858)

¿Cuándo pensar en una trombosis venosa en un paciente con cáncer?

Esta es una situación clínica que el oncólogo enfrenta, porque representa una urgencia médica, que de no diagnosticarse a tiempo tiene un alto por ciento de ser fatal. Teniendo en cuenta que el riesgo de desarrollar un tumor maligno en un paciente con ETEV es de aproximadamente un 10 % en los dos años siguientes al

evento trombótico, muchos autores se han planteado si será ventajoso para estos pacientes (asintomáticos) que no tienen evidencia clínica de cáncer, someterlos a un protocolo de estudio para el diagnóstico de un cáncer oculto.

Un grupo universitario italiano realizó este tipo de ensayo, y halló que, si bien se redujo de 11 meses a 1 mes el tiempo mediano para el diagnóstico de cáncer con la estrategia intensiva, y la mortalidad por cáncer se redujo a la mitad en el grupo intensamente estudiado, los investigadores reconocen que este enfoque no modifica sustancialmente el pronóstico, que consideran dado por el curso clínico y agresividad de cada enfermedad maligna.¹⁴

Ante un paciente que presenta un cuadro de trombosis venosa o un embolismo pulmonar (Figura. 3), se debe comenzar a realizar los estudios que se requieran para el diagnóstico o no de una patología neoplásica (eco-doppler, gammagrafía, ventilación-perfusión, flebografía). Si el paciente además presenta evidencia de cáncer se deben buscar los factores asociados, ya que estos pacientes tienen mayor riesgo de fallecer que los que no presentan cáncer y por tanto se les debe imponer tratamiento, incluso antes de confirmar el diagnóstico (Figura 4). Se debe responder a las preguntas: qué tipo de tumor tiene el paciente, qué tratamiento se impondrá, si ha sido operado recientemente y si presenta un catéter venoso central colocado.



Figura 3. Flegmacia alba dolens, obsérvese el considerable aumento de volumen del miembro inferior izquierdo asociado a cambios de coloración.



Figura 4. Flegmasía cerúlea dolens en el curso del cáncer de mama, obsérvese la cianosis de casi todo el miembro. La paciente falleció por embolismo pulmonar.

Se deben investigar los tipos de cáncer que con más frecuencia producen trombosis, como el tumor de páncreas (tumor secretor de mucina), y el tumor de pulmón y próstata en el hombre, tumor ginecológico, colorrectal y pancreático en las mujeres. Indagar si el paciente ha estado sometido a tratamientos quimioterápicos al observarse descenso de los niveles de proteína C y S, que son inhibidoras fisiológicas de la coagulación.

Los pacientes con cáncer sometidos a una intervención quirúrgica presentan el doble de riesgo de padecer una trombosis venosa, en general son los mismos factores de riesgo de la ETEV, pero al sobreañadirse el cáncer, el pronóstico empeora. (Tabla 1)

Tabla 1. Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.

Factores de Riesgo para Enfermedad Tromboembólica
Cirugía
Trauma mayor o de extremidad inferior
Inmovilidad > 3 días, paresia de extremidad inferior
Cáncer y tratamiento de este
Compresión venosa
Enfermedad tromboembólica previa
Edad > 40 años
Embarazo y período postparto
Terapia estrogénica y de reemplazo hormonal
Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos
Agentes estimuladores de la eritropoyesis.
Enfermedades médicas agudas
Síndrome Nefrótico
Trastornos mieloproliferativos
Obesidad
Cateterización venosa central
Trombofilias hereditarias o adquiridas

Por todo lo expuesto y debido a su alta incidencia, así como a los mecanismos patogénicos es que se debe pensar siempre en una trombosis venosa en un paciente con cáncer.

Diagnóstico y tratamiento

Las manifestaciones clínicas de las trombosis venosas, de manera general son iguales para los pacientes con cáncer o si él. Las trombosis venosas se originan en un porcentaje mayor en las venas profundas de las piernas, aunque pueden tener otras localizaciones como: región inguinal, venas pélvicas e incluso cava inferior o superior, entre otras localizaciones. Provocan un cuadro de dolor, aumento de volumen, aumento de temperatura local o cianosis además del desarrollo de una red venosa de suplencia en el sistema venoso superficial.

Existe un porcentaje de casos con trombosis venosa que al ingreso en los servicios de cirugía vascular se desconocen las causas, por lo que se debe hacer una búsqueda de su etiología, y casi siempre es provocada por un cáncer, siendo esta la manera de presentación de esta patología.

El examen físico de estos pacientes en casi un 50 % es definitivo para el diagnóstico de la trombosis venosa y si a esto se le suman algunos de los factores de riesgo antes mencionados (tabla 1) entonces el porcentaje del diagnóstico aumenta a casi un 100 %, quedando solo para corroborar las pruebas diagnósticas, las que pueden ser invasivas o no invasivas. Dentro de las no invasivas se pueden citar: la ultrasonografía doppler vascular que ofrece una evaluación completa, anatómica y funcional del sistema venoso profundo. Este estudio es considerado para muchos una herramienta muy importante en el diagnóstico. Entre los métodos invasivos, la flebografía ascendente es uno de los métodos más usados; no obstante, se requiere de un elevado nivel de sospecha en estos pacientes, en los que la causa de la trombosis venosa sea producto de un cáncer, por lo que la búsqueda y el pensamiento médico deben seguir el mismo rumbo.

Tratamiento

En relación al tratamiento cabe destacar que el ser portador o no de cáncer no varía las pautas del tratamiento.

Prevención primaria

Se recomienda que para la profilaxis de la ETEV se deba tener en cuenta el riesgo de trombosis asociado con cada tipo de neoplasia. Pacientes con adenocarcinoma pulmonar exhiben mayor riesgo de eventos tromboticos venosos que los diagnosticados con carcinoma epidermoide.¹⁵ La movilización precoz de los pacientes a los que se realiza una cirugía se debe hacer lo más rápido posible. La heparina de bajo peso molecular debe indicarse a quienes tengan un procedimiento quirúrgico de igual o mayor riesgo trombotico que los anteriores, por ejemplo, en cirugía abdominal, pélvica, y ortopédica. Algunos de estos pacientes pudieran requerir anticoagulación prolongada, potencialmente con warfarina o similares.

Elevados niveles de homocisteína en suero de pacientes con cáncer se asoció con un riesgo relativo de trombosis venosa 3,8 veces superior al de los pacientes oncológicos con homocisteína en límites normales, en un estudio retrospectivo.⁷ La corrección de esta alteración de laboratorio es simple, de bajo costo y mínimo riesgo, consiste en: ácido fólico y vitamina B6 y B12, por vía oral.

La trombopprofilaxis en pacientes oncológicos sería recomendable sólo en aquellos pacientes que se encuentran hospitalizados y con otros factores de riesgo (por ejemplo: edad, cirugía); esta profilaxis sería importante, ya que el paciente con cáncer presenta mayor riesgo de trombosis, el diagnóstico puede ser difícil, el tratamiento es menos efectivo y existe mayor riesgo de complicaciones.

La ACCP (American College of Chest Physicians) recomienda el uso de profilaxis en pacientes con cáncer que van a ser sometidos a cirugía y en los que están hospitalizados con alguna patología médica concurrente; y contraindica el uso de cualquier droga anticoagulante como profilaxis de trombosis, en pacientes que usen catéter central.¹⁶

Tratamiento farmacológico del episodio trombotico agudo

El objetivo del tratamiento farmacológico del episodio trombotico agudo es evitar la propagación del trombo y sus consecuencias.

La heparina sódica administrada en infusión endovenosa continua, bolo intravenoso intermitente, o por vía subcutánea a dosis ajustadas repetidas; es sin duda el fármaco más utilizado.

Diferentes ensayos han mostrado que la infusión continua permite alcanzar rápidamente los valores buscados de tiempo de tromboplastina parcial activado (KPTT), con menor riesgo de sangrado que el régimen que utiliza bolo intravenoso intermitente. La infusión se inicia con un bolo IV de 5000 UI, seguido de infusión a razón de 1000 UI/hora. La velocidad de infusión debe ajustarse cada 6 horas hasta alcanzar un KPTT de 1,5 a 2,5 veces el basal del paciente.^{17,18,19,20}

Cumplido el tercer día de tratamiento con heparina, se comienza tratamiento con warfarina oral a dosis crecientes, hasta obtener una Razón Internacional Normalizada (INR) de 2 a 3 y se suspende la infusión de heparina.

Nuevas drogas:

En este grupo se encuentran las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), las cuales se obtienen por fragmentación química o enzimática de la heparina sódica, obteniendo un pentasacárido requerido para unirse específicamente a la antitrombina III y de esta unión resulta su actividad inhibitoria sobre los factores Xa y IIa; sin formar un complejo ternario como lo hace la heparina sódica.

Las heparinas con peso molecular inferior a 5 400 son incapaces de unirse a la trombina y a la antitrombina-III simultáneamente y por lo tanto incapaces de acelerar la inactivación de trombina por AT-III; pero conservan su capacidad de inactivar el factor Xa por la antitrombina III. (Figura 1). Al compararlas con los anticoagulantes orales y con la heparina sódica, estas heparinas son más seguras en lo referente a la incidencia de sangrado.

Las heparinas de bajo peso no presentan unión a proteínas plasmáticas, células endoteliales, ni macrófagos; su baja afinidad determina así una vida media más prolongada que la heparina sódica, lo que posibilita su administración por vía subcutánea dos veces por día.

El uso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) es tan efectivo como el uso de heparina no fraccionada y conlleva menos complicaciones. Estos productos derivados de la heparina no fraccionada se administran por vía subcutánea, una o dos veces al día, y en general no requieren monitoreo. Producen menos hemorragia y osteoporosis que la heparina común, pero no se pueden usar en pacientes con

antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina. Las dosis recomendadas para el uso de heparina no fraccionada y HBPM se presentan en la tabla 2.

Tabla 2: Heparinas de bajo peso molecular y sus distintas dosificaciones.

DROGA	ADMINISTRACIÓN	DOSIS
Heparina no fraccionada	Intravenosa	Carga: 5000 U/80 u/kg Mantención: 25000 u/día *
HBPM	Subcutánea	
Dalteparina (Fragmin)	Subcutánea	100 U/kg c/12 h ó 200 U/kg/día
Enoxaparina (Clexane)	Subcutánea	1 mg/kg c/12 h ó 1,5 mg/kg/día
Hadroparina (Fraxiparina)	Subcutánea	86 U/kg c/12h ó 171 U/kg/día
Tinzaparina (Logiparin)	Subcutánea	175 U/kg/día

* según nomograma de cada centro

La terapia trombolítica con activador del plasminógeno recombinante tisular (rt-PA), ha demostrado por flebografía ser más efectiva que la heparina, para reducir el tamaño del trombo y re-permeabilizar la luz vascular. Sin embargo, la alta frecuencia de episodio hemorrágico consecutivo al uso de estos fármacos arroja una relación riesgo/beneficio desfavorable.

Tratamiento a largo plazo:

El objetivo del tratamiento a largo plazo es evitar la recurrencia de trombosis. La duración del tratamiento recomendada es de tres a seis meses, tanto para el régimen por vía oral con anticoagulantes orales, como para el régimen por vía subcutánea con heparinas de bajo peso molecular.

Se ha demostrado que bajas dosis de heparina o de anticoagulantes orales no previenen la recaída, por lo que se deben utilizar dosis altas.

El régimen de dosis para anticoagulantes orales prescribe dosis que llevan el INR a valores que oscilan entre 2,5 y 4,9; con una incidencia de accidente hemorrágico superior al 20 %.

Los ensayos clínicos han mostrado igual eficacia para heparinas de bajo peso, que para anticoagulantes orales para prevenir la recurrencia.

El paciente oncológico tiene alto riesgo de trombosis mientras dure su cáncer, por lo que debería recibir terapia anticoagulante en forma permanente. La terapia con HBPM en el paciente ambulatorio es segura y efectiva, logrando resultados similares a los anticoagulantes orales (ACO), en cuanto a recurrencia y hemorragia. Si se realiza una adecuada educación, cerca del 80 % de los pacientes puede recibir este tipo de drogas en su domicilio, sin complicaciones. Aunque el costo de estas drogas es alto, la menor necesidad de hospitalización, el uso de personal entrenado y la monitorización con exámenes, las convierten en una terapia con buena relación entre costo y efectividad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic Review: The Trousseau Syndrome Revisited: Should We Screen Extensively for Cancer in Patients with Venous Thromboembolism?. *Ann Intern Med* 2008; 149: 323–33.
- 2 Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005 Feb 9;293(6):715-22.
- 3 Varki A. Trousseau's Syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007 ; 110 :1723-1729.
- 4 Stein P, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of Venous Thromboembolism in Patients Hospitalized with Cancer. *The American Journal of Medicine*. 2006; 19(1):60-68.
- 5 Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer associated to thrombosis. *Br J Cancer* 2010 ; 102: S2 – S9.
- 6 Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110: 1723–9.
- 7 Khorana AA. Venous Thromboembolism and Prognosis in Cancer. *Thromb Res* 2010; 125: 490–3.

- 8 Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000; 343:1846-1850
- 9 Becerra S. Cancer and venous thrombosis. *Medwave* 2007 Ene;7(1):e3385 doi: 10.5867/medwave.2007.01.3385
- 10 Tesselaar ME, Ouwerkerk J, Nooy MA, Rosendaal FR, Osanto S. Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004 Oct;40(15):2253-9.
- 11 Deitcher SR, Gomes MP. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. *Cancer*. 2004 Aug 1;101(3):439-49.
- 12 Rus C, Bazzan M, Palumbo A, Brighen S, Boccadoro M. Thalidomide in front line treatment in multiple myeloma: serious risk of venous thromboembolism and evidence for thromboprophylaxis. *J ThrombHaemost*. 2004 Nov;2(11):2063-5
- 13 Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. 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.
- 14 Rak J, Yu JL, Luyendyk J et al. Oncogenes, Trousseau Syndrome, and Cancer-Related Changes in the Coagulome of Mice and Humans. *CancerResearch*. 2006; 66(22): 10643-6.
- 15 Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J ThrombHaemost*. 2004 Jun;2(6):884-9.
- 16 Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):401S-428S
- 17 Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J ThrombHaemost*. 2004 Oct;2(10):1760-5.
- 18 MerliGeno M.D. Old and new agents in the treatment of tromboembolic disease. *Hem/Onc Annals*. 1993;1;2:113-122.
- 19 Preventing and Treating Blood Clots: Artículo citado en: <http://www.cancer.net/research-and-advocacy/asco-care-and-treatment-recommendations-patients/preventing-and-treating-blood-clots>

20 Páramo JA, Panizo E, Lecumberri R. Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados con cáncer. Rev Med Univ Navarra, 2008, 52(2): 9-13.

Recibido: 3 de enero de 2020

Aceptado: 7 de febrero de 2020

Amel Alfonso Simón· Centro de Investigaciones Médico- Quirúrgicas. Calle 216 esq. 11B, Reparto Siboney, Playa, La Habana, Cuba.

Correo electrónico: amelasi@infomed.sld.cu, ibinguanzo@infomed.sld.cu