

Manejo de la profilaxis antitrombótica en el paciente sometido a cirugía oncológica.

Management of antithrombotic prophylaxis in the patient undergoing oncological surgery.

Claudia Orozco Cubero¹ Alexander Muñoz Porras²

1 Médico Asistente General Instituto Nacional de Seguros, San José, Costa Rica. 2 Médico Cirujano Asistente, Caja costarricense de seguro social San José Costa Rica
Contacto: pedroq2622@hotmail.com

RESUMEN

El tromboembolismo venoso (TEV) es factor prevenible y frecuente (4-7 veces mayor, en comparación con la población general) en el tratamiento quirúrgico de enfermedad oncológica. Incluye dos entidades: trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP), que contribuyen a la morbimortalidad del cáncer, siendo estas la segunda causa de muerte en este grupo de pacientes, precedida únicamente por la misma enfermedad oncológica.

La asociación entre trombosis y cáncer ha sido ampliamente estudiada, determinando así factores de riesgo relacionados al paciente (edad avanzada y comorbilidades), al cáncer propiamente (ciertos tumores sólidos, cáncer en etapas avanzadas y metástasis a distancia), y al tratamiento de este (quimioterapia, inmovilización asociada cirugía mayor y colocación de dispositivos endovasculares).

La HBPM se ha considerado como la primera línea de tratamiento para TEV asociado a cáncer. Sin embargo, se ha visto que el Edoxaban es no-inferior a Dalteparina, por la recurrencia de TEV significativamente más baja con Edoxaban, con mayor incidencia de sangrado, pero mejor apego al tratamiento por su administración oral. El Apixaban demostró ser no-inferior a la Dalteparina, y sin riesgo aumentado de sangrado mayor.

El mejor tratamiento es aquel que se individualiza tomando en cuenta los factores de riesgo del paciente, si es ambulatorio o está hospitalizado, tratamientos disponibles en el centro médico, apego a tratamiento según vía de administración y duración de este, la evaluación del riesgo de sangrado con las escalas disponibles: PESI, Hestia, RIETE, y los deseos del paciente.

Palabras Clave: tromboembolismo venoso, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, profilaxis antitrombótica, cáncer.

ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) is a preventable and frequent factor (4-7 times higher, compared to the general population) in the surgical treatment of cancer disease. It includes two entities: deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary

Cómo citar:

Orozco Cubero, C., & Muñoz Porras, A. . Manejo de la Profilaxis Antitrombótica en el Paciente Sometido a Cirugía Oncológica. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 5(6), Pág. 51-58. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i6.368>

Recibido: 09/Oct/2021

Aceptado: 06/dic/2021

Publicado: 03/ene/2022



thromboembolism (PE), which contribute to the morbidity and mortality of cancer, these being the second cause of death in this group of patients, preceded only by the same oncological disease.

The association between thrombosis and cancer has been widely studied, thus determining risk factors related to the patient (advanced age and comorbidities), to the cancer itself (certain solid tumors, cancer in advanced stages and distant metastases), and to its treatment (chemotherapy, immobilization associated with major surgery and placement of endovascular devices).

LMWH has been considered the first line of treatment for cancer-associated VTE. However, it has been seen that Edoxaban is non-inferior to Dalteparin, due to the significantly lower recurrence of VTE with Edoxaban, with a higher incidence of bleeding, but better adherence to treatment due to its oral administration. Apixaban proved to be non-inferior to Dalteparin, and without increased risk of major bleeding.

The best treatment is the one that is individualized considering the risk factors of the patient, whether it is outpatient or hospitalized, treatments available in the medical center, adherence to treatment according to the route of administration and duration of the treatment, and the evaluation of the risk of bleeding with the available scales: PESI, Hestia, RIETE, and the patient's wishes.

Keywords: venous thromboembolism, deep venous thrombosis, pulmonary embolism, antithrombotic prophylaxis, cancer.

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo venoso (TEV) es factor relevante, frecuente y en especial, prevenible en el tratamiento quirúrgico de enfermedad oncológica maligna, así como de otras cirugías, y consiste en un estado de hipercoagulabilidad, que incluye dos entidades: trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP).¹ Estas complicaciones contribuyen a la considerable morbimortalidad del cáncer, considerando que el TEV es la segunda causa de muerte en este grupo de pacientes, precedida únicamente por la misma enfermedad oncológica.²

La incidencia anual de TEV en Estados Unidos, luego de procedimientos quirúrgicos en general, se estima entre 70 000 y 600 000, lo cual es preocupante no solo por su potencial de ser una complicación fatal, sino que también conlleva otras consecuencias como hipertensión pulmonar, síndrome post trombótico y fallo cardíaco, así como un aumento importante en los costos por paciente tratado.³ Comparadas con intervenciones similares para el tratamiento de lesiones benignas, las cirugías oncológicas tienen un riesgo perioperatorio doble o incluso triple de TEV.⁴

El riesgo de TEV en pacientes con cáncer es 4 a 7 veces mayor, en comparación con la población general, y es especialmente elevado en quienes presentan ciertos tipos de tumores sólidos o variedades hematológicas, así como en enfermedad metastásica. El riesgo es alto en pacientes que se encuentran recibiendo quimioterapia o radioterapia, han tenido procedimientos quirúrgicos o tienen trombofilias de origen hereditario.⁵ Es por esta razón que la prevención de estas entidades mediante profilaxis antitrombótica se ha convertido en el foco de estudio de muchos grupos de investigadores y organizaciones que establecen guías para estos tratamientos.³

El hecho de que estos pacientes estén también en riesgo de recurrencia de TEV y de sangrado durante el tiempo en que son tratados con terapia anticoagulante,² ha llevado a que la profilaxis sea infrutilizada por los médicos tratantes.³ Entender los predictores de sangrado puede ayudar al personal de salud a elegir

apropiadamente el tratamiento indicado para cada caso clínico, así como a excluir a quienes podrían verse afectados por este, y en este proceso, las escalas de estratificación de riesgo han demostrado ser de gran ayuda.⁶

En ese artículo de revisión, se describirán los mecanismos y factores de riesgo en relación con la asociación entre trombosis y cáncer, los tratamientos curativos y preventivos estándar que se han utilizado y los que se están siendo estudiados para sustituirlos, así como las posibles ventajas y consecuencias de éstos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo cualitativo tras una revisión bibliográfica de las bases de datos New England Journal of Medicine (<https://www.nejm.org/>), PubMed® (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Scielo (<https://scielo.org/es/>), utilizando como descriptores venous thromboembolism, deep venous thrombosis, pulmonary embolism, antithrombotic prophylaxis, cancer, seleccionando los artículos pertinentes con fechas de publicación entre el año 2014 y 2021, llegando a un total de 18 artículos.

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar

Mecanismos y factores de riesgo

La asociación entre trombosis y cáncer ha sido ampliamente estudiada y a pesar de esto, no se conocen todos los mecanismos por lo que se produce. Se ha demostrado que las células cancerígenas promueven la activación de la coagulación sanguínea directamente al generar trombina, o indirectamente al estimular células endoteliales, leucocitos circulantes y plaquetas para que sinteticen y expresen factores procoagulantes; además, las proteínas y células involucradas en el proceso hemostático juegan un papel importante en la progresión de la enfermedad.²

Existen factores de riesgo que pueden agruparse en tres categorías: relacionadas al paciente, al cáncer propiamente, y al tratamiento de este.⁷

Asociados al Paciente

En la población general, el riesgo de tromboembolismo venoso aumenta exponencialmente con la edad, estudios han comprobado que individuos de más de 85 años tienen un riesgo hasta diez veces mayor en comparación con la población de entre 45-54 años.⁷ Así mismo, estudios de cohorte retrospectivos demostraron que en pacientes con diagnóstico de cáncer de más de 65 años tenían mayor probabilidad de ser diagnosticados con TEV, en comparación con grupos de menor edad.⁷

La edad avanzada, sin tomar en cuenta el cáncer como patología agregada, está acompañada de otros factores de riesgo individual para desarrollar esta complicación, como lo son la disminución en actividad física, aumento en inmovilidad y en la activación sistémica de la coagulación.⁷

En cuanto a etnia y sexo, la evidencia es controversial, ya que algunos estudios sugieren mayor riesgo en un grupo más que en otro, se ha visto mayor incidencia en mujeres y etnia negra, sin embargo, otros investigadores declaran no haber encontrado diferencias significativas.⁷

Comorbilidades como enfermedad renal, patologías cardíacas, enfermedad pulmonar, obesidad e infecciones agudas están asociadas con un riesgo aumentado.² Esta misma relación puede verse en pacientes con historia previa de TEV y en aquellos con inmovilización mayor a tres días.²

Asociados al Cáncer

Ensayos in vitro han demostrado que ciertas células tumorales, principalmente aquellas de tumores sólidos y de origen hematológico pueden influir directamente en la generación de trombina, lo cual es atribuible en algunos tumores, a la expresión de Factor Tisular (TF).⁸

La mayor incidencia de TEV se ha observado en pacientes con tumores que se han originado en páncreas, estómago, cerebro, riñón, útero, pulmón y ovario, así como también en aquellos que presentan mieloma, linfoma y leucemia.²

Algunos estudios han demostrado que existe diferencia entre distintos subtipos histológicos de tumores, llegando a concluir que, en algunos sitios como el pulmón, hay un riesgo más elevado en adenocarcinoma, en comparación con carcinoma de células escamosas. Otros han reportado que los adenocarcinomas productores de mucina (como en páncreas, tracto gastrointestinal y pulmón) tienen la mayor incidencia demostrada en TEV asociado a cáncer.⁷ Por el contrario, no se encontró diferencia entre los subtipos histológicos de cáncer de mama y colon.⁷

Pacientes con cáncer en etapas avanzadas tienen un mayor riesgo de desarrollar TEV. Además, se ha visto que quienes tienen metástasis a distancia tienen mayor incidencia que quienes no las presentan.⁷

Asociados al tratamiento del Cáncer

Procedimientos de cirugía mayor, la inmovilización asociada a procedimientos invasivos, colocación de dispositivos endovasculares como un catéter venoso central y en general, la hospitalización de los pacientes, son todos factores relacionados a un aumento en el riesgo de TEV.²

El efecto directo que tiene el tumor sobre la generación de trombina puede estar elevado luego de la quimioterapia, lo que provee una explicación lógica al consiguiente estado procoagulante muy aumentado en que se encuentra el paciente.⁸ Los pacientes que reciben quimioterapia sistémica tienen un aumento del riesgo de sufrir TEV ente 2 y 6 veces, a lo cual se suma que la incidencia es mayor con agentes anti-angiogénicos, cisplatino, talidomide y lenalidomide, particularmente en combinación con esteroides y agentes quimioterapéuticos.²

Profilaxis Antitrombótica

Típicamente, a los pacientes con TEV se le ha tratado con Warfarina, la cual es una terapia efectiva con ventajas como la administración oral y la reversibilidad de su efecto con vitamina K y plasma fresco congelado o con concentrados de complejos de protrombina.⁹ Sin embargo, las desventajas son muy relevantes, ya que incluyen un inicio lento de su acción anticoagulante, riesgo de hemorragia y gran interacción con muchos alimentos de la dieta y medicamentos concomitantes, lo que hace que el monitoreo regular del INR para mantenerlo dentro del rango terapéutico y el continuo ajuste de dosis sean necesarios.¹⁰

Si bien en individuos tratados con Warfarina, el riesgo de progresión del TEV puede ser casi eliminado, debe tomarse en cuenta que aquellos con TEV específicamente asociado a cáncer tienen una anormalmente alta recurrencia de trombosis al ser tratados con Warfarina.⁹ Esta y las anteriores limitaciones han fomentado que se investiguen nuevos anticoagulantes con menos interacciones medicamentosas, inicio de acción más rápido, menor necesidad de monitoreo constante y la misma facilidad de administración oral.¹⁰

La heparina de bajo peso molecular (HBPM) y el Fondaparinux se han considerado hasta ahora como la primera línea de tratamiento preventivo para TEV asociado a cáncer, y la heparina no-fraccionada, el Fondaparinux, y los agonistas de vitamina K han sido los recomendados para el tratamiento de la fase aguda del TEV.¹¹ Los agonistas de Vitamina K siguen siendo una estrategia de uso común, generalmente porque hay un acceso más limitado a la HBPM.¹²

Las limitaciones de las Heparinas y los agonistas de vitamina K han influenciado la relación riesgo-beneficio del tratamiento antitrombótico. Las inyecciones diarias y el hematoma cutáneo subsecuente a la administración de las HBPM y el Fondaparinux afectan fuertemente el apego al tratamiento profiláctico, y con los agonistas de vitamina K la calidad de vida se ve comprometida por la constante necesidad de ajustar las dosis, las mediciones de INR y las posibles interacciones con tratamientos usados en los pacientes con cáncer.¹¹

Estudios realizados en años anteriores en los que se dio seguimiento a pacientes que tuvieron TEV, la tasa de recurrencia de trombosis fue menor con un curso de seis meses de heparina de bajo peso molecular en comparación con agonistas de Vitamina K, siendo el riesgo de sangrado muy similar entre ambas terapias, razón por la cual las guías aún recomiendan que la heparina de bajo peso molecular sea el tratamiento de elección, a pesar de que aún no se ha comprobado si hay o no beneficio con esta más allá de seis meses y del poco apego al tratamiento por el hecho de que requiere inyecciones subcutáneas diarias.¹³

Los anticoagulantes orales directos como los inhibidores de trombina (por ejemplo, el Dabigatran) y los inhibidores directos del factor Xa (por ejemplo, Apixaban, Rivaroxabán y Edoxaban) ofrecen la conveniencia de la administración oral, además de que, en comparación con los agonistas de vitamina K tienen una farmacodinamia más predecible y no requieren monitoreo de laboratorios de rutina en la mayoría de los pacientes.¹²

Los anticoagulantes directos orales son igual de efectivos que los agonistas de Vitamina K para el tratamiento del TEV y están asociados con sangrado menos frecuente y severo.¹³ Sin embargo, la eficacia y seguridad de los anticoagulantes directos orales en comparación con la heparina de bajo peso molecular no se había establecido hasta que se realizó el Hokusai VTE Cancer trial, donde se comparó el inhibidor oral del factor Xa Edoxaban con Dalteparina de uso subcutáneo para el tratamiento de pacientes con TEV asociado a cáncer.¹³

En este estudio se reunieron pacientes con cáncer avanzado predominantemente y se llegó a la conclusión que una dosis diaria de Edoxaban por hasta 12 meses fue, en general, no-inferior al tratamiento con Dalteparina, ya que la recurrencia de TEV en estos pacientes fue significativamente más baja con Edoxaban, pero a la vez, este grupo tuvo mayor incidencia de sangrado (6.9% vs 4.0%), y una vez más destacan la importancia del apego al tratamiento que claramente es mayor en los tratamientos vía oral, al compararlos con los subcutáneos.¹³

Una investigación más reciente comparó Dalteparina aplicada de forma subcutánea a una dosis de 200 IU por kg de peso corporal una vez por día durante el primer mes de tratamiento, y posteriormente 150 IU por kg de peso corporal con la misma frecuencia, con Apixaban de forma oral a una dosis de 10mg BID por 7 días, pasando a 5mg BID durante los días consecuentes, para el tratamiento de tromboembolismo venoso recurrente en pacientes con cáncer, a los que se les dio seguimiento por seis meses.¹⁴

Así como en otros estudios de inhibidores directos del factor Xa, el Apixaban probó ser no-inferior a la Dalteparina en el tratamiento del TEV asociado a cáncer, sin embargo, la frecuencia de sangrado mayor, incluyendo el de origen gastrointestinal, fue similar en ambos grupos, lo cual contrasta con todos los estudios anteriores en los que la incidencia solía ser significativamente mayor en los pacientes tratados con inhibidores directos del factor Xa.¹⁴ Por estas razones, los autores concluyen que existe una ventaja en que el Apixaban sea no-inferior a la Dalteparina, y sin riesgo aumentado de sangrado mayor, siendo además preferido por su administración vía oral.

Riesgos de la Profilaxis Antitrombótica

El poco apego al tratamiento, la interacción con los tratamientos específicos del cáncer, un INR irregular y las complicaciones locales, como hematomas en sitios de aplicación, son algunos de los riesgos más mencionados en la literatura. Sin embargo, uno de los mayores temores al usar profilaxis por un tiempo prolongado en pacientes a los que se les realiza alguna cirugía mayor como tratamiento para el cáncer, es el riesgo aumentado de complicaciones por sangrado, en especial porque la enfermedad misma y el procedimiento quirúrgico ya son en sí factores de riesgo para sangrado.¹⁵

El TEV es una complicación seria y potencialmente fatal de la cirugía, sin embargo, la misma profilaxis antitrombótica puede también aumentar la mortalidad por sangrado postoperatorio o en los meses posteriores, mientras se mantenga el tratamiento. Se debe entonces determinar el plan preventivo de TEV

para cada paciente, a la vez que se determina el posible riesgo de complicaciones y sangrado con las escalas pertinentes, tomando en cuenta los factores de riesgo del individuo.³

Elección del Tratamiento

La anticoagulación efectiva y segura para la prevención y tratamiento del TEV es la piedra angular del manejo de los pacientes con cáncer, siendo los principales objetivos disminuir la morbilidad, mejorar la calidad de vida y contribuir al descenso de la mortalidad.¹¹ Para elegir el mejor tratamiento, no solo se deben tomar en cuenta las ventajas y posibles desventajas de cada grupo de medicamentos antes explicados, sino que se debe individualizar para que sea lo más conveniente para el paciente.

Streiff et al., en su artículo, presentan una lista de “preguntas guía a ser consideradas”, en las que instan al médico a analizar hechos relevantes como si el paciente es ambulatorio o se encuentra hospitalizado, cuál es la duración estimada del tratamiento o si será a largo plazo, cuáles son las opciones de tratamiento disponibles en el centro médico, si es un primer episodio o es TEV recurrente y cuál fue la causa de éste, la vía de aplicación del medicamento más conveniente según las posibilidades y apego al tratamiento estimado, y sobre todo, cómo será evaluada la posibilidad de sangrado asociada al tratamiento.¹⁶

Para reducir la mortalidad por estos eventos es necesario distinguir a los individuos con un alto riesgo de presentar eventos adversos de aquellos con riesgo bajo, indicando así las alternativas terapéuticas más eficaces en cada caso. Las guías de manejo de estos eventos de la American Heart Association (AHA) y las guías de terapia antitrombótica del American College of Chest Physicians (ACCP) recomiendan clasificar a los pacientes según su riesgo de mortalidad precoz (en los primeros 30 días) en: alto, intermedio y bajo, en función de una serie de marcadores de riesgo y escalas pronósticas.¹⁷

Tanto la escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) como la versión simplificada (PESIs) tienen una alta sensibilidad y capacidad predictiva para identificar casos de TEP y el riesgo de mortalidad a los 30 días, muy similar a los criterios de Hestia, que permiten identificar individuos con probabilidad reducida de complicaciones a los 90 días. Más recientemente, la escala pronóstica RIETE ha permitido la correcta identificación de personas de bajo riesgo de mortalidad, así como de sangrado y recurrencia de la enfermedad trombotica en los primeros 10 días luego del diagnóstico, teniendo entonces mejor capacidad discriminativa en comparación con PESI y PESIs.¹⁷

Es fundamental que en estos pacientes se logre interiorizar la necesidad de ser disciplinado y sistemático en el cumplimiento de su tratamiento anticoagulante, logrando así efectividad y estabilidad en los niveles de anticoagulación.¹⁸ Estas dos características están relacionadas con factores como la edad, el uso concomitante de otras drogas, las comorbilidades y de forma significativa, se encuentra relacionada con la adhesión al tratamiento.¹⁸

Finalmente, se debe considerar al elegir el tratamiento ideal, como se mencionó anteriormente, la disponibilidad de los fármacos, los factores de riesgo y características del individuo, y, sobre todo, los deseos del paciente, para así tener un mayor apego al tratamiento, teniendo los mejores resultados posibles.

CONCLUSIONES

El TEV continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad asociadas al cáncer. La profilaxis antitrombótica reduce significativamente la incidencia de estos eventos en poblaciones de alto riesgo, incluyendo aquellas con cáncer.

El riesgo de TEV es mucho más elevado en individuos con cáncer que en la población en general y se debe a factores relacionados al paciente, como la edad avanzada y comorbilidades, al cáncer propiamente, siendo mayor con ciertos tumores sólidos, cáncer en etapas avanzadas y metástasis a distancia, y al tratamiento del cáncer, en especial la quimioterapia, inmovilización asociada cirugía mayor y colocación de dispositivos endovasculares.

En la práctica, los médicos deben encontrar un balance entre el riesgo de un evento trombótico o trombosis recurrente y la posibilidad aumentada de sangrado post operatorio o en los meses siguientes, la interacción con la dieta y otros medicamentos específicos del cáncer, así como consecuencias locales de la aplicación del fármaco, para tomar la mejor decisión respecto a la profilaxis antitrombótica en un paciente oncológico.

La HBPM y agonistas de Vitamina K se han considerado hasta ahora como la primera línea de tratamiento para TEV asociado a cáncer, sin embargo, las inyecciones diarias y el hematoma cutáneo subsecuente a la administración de las HBPM, y la constante necesidad de ajustar las dosis, las mediciones de INR y las posibles interacciones con tratamientos usados en los pacientes con cáncer de los agonistas de vitamina K, afectan fuertemente el apego al tratamiento.

El Edoxaban es no-inferior a Dalteparina, por la recurrencia de TEV significativamente más baja con Edoxaban, con mayor incidencia de sangrado, pero mejor apego al tratamiento por su administración oral. El Apixaban demostró ser no-inferior a la Dalteparina, y sin riesgo aumentado de sangrado mayor.

El mejor tratamiento es aquel que se individualiza tomando en cuenta los factores de riesgo del individuo, si es ambulatorio o está hospitalizado, tratamientos disponibles en el centro médico, apego a tratamiento según vía de administración y duración de este, la evaluación del riesgo de sangrado con las escalas disponibles, y los deseos del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Mastoraki A, Mastoraki S, Schizas D, Patras R, Krinos N, Papanikolaou IS, et al. Facing the challenge of venous thromboembolism prevention in patients undergoing major abdominal surgical procedures for gastrointestinal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2018;10(10):328-35

Prisco D, Tufano A, Cenci C, Pignatelli P, Santilli F, Di Minno G, et al. Position paper of the Italian Society of Internal Medicine (SIMI) on prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Intern Emerg Med*. 2019;14(1):21-38

Bartlett MA, Mauck KF, Stephenson CR, Ganesh R, Daniels PR. Perioperative venous thromboembolism prophylaxis. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(12):2775-98

Voigtlaender M, Langer F. Low-molecular-weight heparin in cancer patients: Overview and indications. *Hamostaseologie*. 2019;39(1):67-75

Connors JM. Prophylaxis against venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2515-9.

Patell R, Zwicker JI. Inpatient prophylaxis in cancer patients: where is the evidence? *Thromb Res*. 2020;191 Suppl 1: S85-90.

Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-associated thrombosis: An overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers (Basel)*. 2018;10(10):380.

Reddel C, Tan C, Chen V. Thrombin generation and cancer: Contributors and consequences. *Cancers (Basel)*. 2019;11(1):100.

Arobelidze S, Haddad A, Spiro T, Daw H. New anticoagulants in cancer patient treatments. *Anticancer Drugs*. 2016;27(9):832-8.

Morales M, Arboleda R L, Bello E A. Anticoagulación en enfermedad tromboembólica venosa. *Rev chil cardiol*. 2019;38(2):122-31.

Gerotziapas G, Mahé I, Elalamy I. New orally active anticoagulant agents for the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res*. 2014;423.

Ay C, Kamphuisen PW, Agnelli G. Antithrombotic therapy for prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: review of the literature on current practice and emerging options. *ESMO Open*. 2017; 2(2): e000188.

Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-24.

Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(17):1599-607.

Samama C-M, Boubli L, Coloby P, Debourdeau P, Gruel Y, Mariette C, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing abdominal or pelvic surgery for cancer - A real-world, prospective, observational French study: PRÉOBS. *Thromb Res*. 2014; 133(6):985-92.

Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, Crowther M, Eichinger S, Lopes R, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1):32-67.

Maestre Peiró A, González Gasch A, Monreal Bosch M. Actualización en la estratificación de riesgo del tromboembolismo pulmonar agudo sintomático. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2017;217(6):342-50.

Valdés Naranjo Yanelli, Pantaleón Bernal Olga, Quiñones Castro Mayda. Adherencia al tratamiento anticoagulante oral por enfermedad tromboembólica venosa en adultos mayores. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]*. 2017 Jun [citado 2021 Jul 11]; 18 (1): 19-34.