

Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados con cáncer

J. A. Páramo, E. Panizo, R. Lecumberri

Servicio de Hematología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Correspondencia:

Dr. José A. Páramo

Servicio de Hematología. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra.

Avda Pío XII-36.

31008-Pamplona

(japaramo@unav.es)

Resumen

El tromboembolismo venoso (TEV), representado por la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP) es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad asociada al cáncer, con un aumento del riesgo 4-6 veces superior al de la población general, que se incrementa en los pacientes hospitalizados. La profilaxis antitrombótica (heparinas de bajo peso molecular o pentasacárido, solas o en combinación con medidas físicas) debería considerarse de forma sistemática en estos pacientes cuando concurren otros factores de riesgo de TEV (inmovilización, cirugía, quimioterapia), pero continúa siendo infrutilizada. Una estrategia de alerta activa y seguimiento de las guías clínicas de tromboprofilaxis puede ayudar a reducir las graves consecuencias de la trombosis asociada al cáncer en pacientes hospitalizados.

Palabras clave: Cáncer, tromboembolismo venoso, profilaxis, heparinas de bajo peso molecular

Introducción

El tromboembolismo venoso (TEV) representa la segunda causa de mortalidad, tras la propia neoplasia, en pacientes con cáncer, una asociación conocida desde el siglo XIX (síndrome de Trousseau). En estudios epidemiológicos prospectivos, la presencia de cáncer conlleva un riesgo 4 veces superior de TEV, que aumenta hasta 7 veces con el tratamiento quimioterápico¹⁻⁴. Los tipos de tumores que con más frecuencia se asocian al TEV son los de páncreas, cerebro, próstata, pulmón y colorrectal en varones y mama, ovario y pulmón en las mujeres (Tabla 1), siendo el riesgo significativamente superior en los pacientes con enfermedad metastásica y en los hospitalizados⁵; mientras que la incidencia de TEV en la población general es de 1/1000, asciende a 1/200 en pacientes hospitalizados con cáncer^{4,6}.

La patogenia del TEV en pacientes con cáncer no se conoce con precisión, ya que si bien se ha detectado activación de la coagulación en el 90% de los casos, sólo un 4-15% desarrollarán trombosis venosa profunda (TVP) o embolismo pulmonar (EP)^{7,8}. Entre los mecanismos propuestos estarían la

Summary

The association of cancer and venous thromboembolism (VTE), deep venous thrombosis or pulmonary embolism, becomes increasingly important in terms of morbidity and mortality, with an incidence 4-6-fold higher than in the general population, being significantly increased in hospitalized patients. Prophylaxis with low molecular weight heparin or pentasaccharide (alone or in combination with physical measures) should be considered in all hospitalized patients with risk factors for VTE (immobilization, surgery, chemotherapy). Despite clinical evidence of effectiveness, prophylaxis is still underused in these patients. An active alert strategy combined with guidelines prophylactic recommendations may help to prevent the serious consequences of cancer-associated thrombosis in hospitalized patients.

Key words: Cancer, venous thromboembolism, prophylaxis, low molecular weight heparins

Tabla 1. Cánceres con alto riesgo de TEV

Tumor	OR
• Páncreas	7,8
• Cerebro	7,6
• Ovario	7,1
• Hígado	6,5
• Linfoma	6
• Pulmón	5,5
• Riñón	4,3
• Mama	4

OR: odds ratio

liberación de factores procoagulantes por el tumor, reducción de la fibrinólisis, inmovilización y compresión vascular⁷⁻¹⁰. Este estado protrombótico asociado al cáncer se vería potenciado por diversos factores, como la cirugía, terapia antineoplásica y otras terapias de soporte.

Riesgo de TEV en pacientes con cáncer

Aproximadamente 1/5 de los episodios de TEV se asocian con cáncer activo^{11,12}. En un estudio caso-control el riesgo de TEV fue 7 veces superior en pacientes con cáncer¹³, mientras que en series de sujetos hospitalizados, aquellos con cáncer presentaban una incidencia 2 veces superior a los hospitalizados sin cáncer^{1,12}. Los pacientes con cáncer que desarrollan TEV muestran, además, un mayor riesgo de recurrencias tromboticas; se ha calculado que éste duplica el de los pacientes sin cáncer y aumenta en relación con la edad avanzada, tipo de cáncer, inmovilización, cirugía, quimioterapia, catéteres venosos, terapia hormonal y otras comorbilidades asociadas^{8,11,14} (Tabla 2).

Tabla 2. Factores de riesgo de TEV en pacientes con cáncer*

- **Relacionados con el paciente**
 - Edad avanzada
 - Raza (más elevado en afroamericanos y menor en asiáticos)
 - Historia previa de TEV
 - Comorbilidades (obesidad, infección, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar, tromboembolismo arterial)
 - Trombocitosis prequimioterapia
 - Trombofilia hereditaria o adquirida
- **Relacionados con el cáncer**
 - Tipo y localización (gastrointestinal, cerebral, pulmonar, ginecológico, renal, hematológico)
 - Primeros 3-6 meses tras el diagnóstico
 - Cáncer metastásico
- **Relacionados con el tratamiento**
 - Cirugía mayor reciente
 - Hospitalización
 - Quimioterapia
 - Terapia hormonal
 - Terapia antiangiogénica (talidomida, lenalidomida, bevacizumab)
 - Agentes estimuladores eritropoyesis
 - Catéter venoso central

* Modificado de ref. 22

Tipo de cáncer, extensión y tratamiento. Las neoplasias de localización cerebral, hematológicas, adenocarcinomas de páncreas, útero, ovario, estómago pulmón y riñón son los que conllevan mayor riesgo de TEV (Tabla 1). El riesgo también se ve influenciado por la extensión de la enfermedad, siendo 5 veces superior para el cáncer metastásico^{5,6}.

Cirugía. Se ha estimado que la incidencia de TVP en pacientes sometidos a cirugía oncológica que no reciben profilaxis es aproximadamente 30%³.

Quimioterapia. Los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia tienen un riesgo 6-7 veces superior de TEV que los que no la reciben. Este hecho se describió inicialmente para el cáncer de mama, pero también es frecuente en neoplasias gastrointestinales, pulmonares y en linfomas. Asimismo, la

terapia antiangiogénica (talidomida, lenalidomida) asociada a dexametasona eleva de forma significativa (20-30%) el riesgo de TEV¹⁵.

Terapia hormonal. El tratamiento con tamoxifeno o raloxifeno incrementa 2-3 veces el riesgo de TEV, sobre todo cuando se combina con quimioterapia. Un nuevo agente, anastrozol, también eleva significativamente el riesgo de TEV^{11,13}.

Catéteres venosos. En estudios que han empleado venografía, se ha demostrado una incidencia de trombosis local en 36-66% de los pacientes, si bien en estudios realizados recientemente la incidencia parece ser algo menor, probablemente por la mejoría en las técnicas de inserción y el uso de materiales menos trombogénicos. Existe una especial asociación bidireccional entre TVP secundaria a un catéter venoso central e infección del catéter¹¹.

Comorbilidades asociadas. El riesgo de TEV en cáncer se ve incrementado en pacientes con insuficiencia respiratoria, cardíaca o infecciones (Tabla 2).

TEV como manifestación de una neoplasia oculta

El TEV puede actuar como un epifenómeno del cáncer y ser la primera manifestación de una neoplasia oculta. Varios estudios han demostrado que la incidencia de cáncer es significativamente superior en pacientes con TEV idiopático que en aquellos con factores de riesgo trombotico conocidos, mientras que los sujetos con TEV idiopático recurrente presentan un riesgo 10 veces mayor de desarrollar un cáncer. Las neoplasias más frecuentemente encontradas son las de próstata y colon. La historia clínica, examen físico y una sencilla batería de pruebas biológicas y radiológicas pueden ayudar a detectar el tumor primario^{3,16,17}. Sin embargo, hasta la fecha, ninguna estrategia de despistaje de neoplasia oculta en los pacientes con TEV ha demostrado un beneficio significativo en términos de supervivencia.

Mortalidad en pacientes con cáncer y TEV

El TEV tiene un impacto desfavorable sobre la supervivencia en pacientes con cáncer, con una tasa de mortalidad 8 veces superior a la de pacientes sin cáncer, sobre todo en los hospitalizados. De especial interés es la coexistencia de un EP en estos pacientes. Se ha observado que hasta 1 de cada 7 pacientes hospitalizados con cáncer mueren a causa de un EP^{12,18}. Finalmente el TEV también aumenta la mortalidad en pacientes ambulatorios que reciben quimioterapia, siendo 10 veces superior a la observada en la población general¹⁹.

Beneficio de la profilaxis del TEV en pacientes con cáncer

Si bien el cáncer es un factor de riesgo de TEV (OR»4,5), ello no implica la administración sistemática de profilaxis, debiendo siempre considerarse a criterio del médico responsable si concurren determinadas situaciones de riesgo²⁰⁻²³.

Pacientes quirúrgicos. La incidencia de TVP en pacientes sometidos a cirugía oncológica es del 30% y puede reducirse a la mitad con el empleo profiláctico de heparinas de bajo peso

molecular (HBPM), por vía subcutánea (SC) con dosis de alto riesgo (Tabla 3). El estudio ENOXACAN con enoxaparina (40 mg/día) frente a heparina no fraccionada (HNF) encontró una incidencia de 14,7% vs 18,2% respectivamente, sin diferencias

Tabla 3. Dosis de HBPM (vía subcutánea) en la profilaxis del TEV

Fármaco	Pm medio (Da)	Profilaxis
Enoxaparina	4.500	40 mg
Dalteparina	5.700	5.000UI-anti-Xa
Tinzaparina	6.500	4.500 UI anti-Xa
Bemiparina	3.600	3.500 UI anti Xa
Nadroparina	4.300	3.750 UI anti Xa

en complicaciones hemorrágicas²⁴. Un metaanálisis de estudios clínicos con HBPM en cirugía general, que incluyó un subgrupo de pacientes con cáncer confirmó la seguridad y eficacia de las HBPM en estos pacientes, sólo o en combinación con métodos físicos (medias de compresión gradual o dispositivos de compresión neumática intermitente²⁵). Un estudio retrospectivo con bemiparina iniciada postoperatoriamente en 197 pacientes sometidos a cirugía oncológica demostró una escasa incidencia de TEV sintomático (2,2%), sin aumento de complicaciones hemorrágicas²⁶. Otros trabajos comparando bemiparina con HNF y otras HBPM han demostrado que bemiparina es tan efectiva en la prevención de TEV en cirugía abdominal mayor, con la ventaja de la administración postoperatoria²⁷; a la dosis de 3.500 U/día es la pauta profiláctica que se emplea en la Clínica Universitaria de Navarra para este tipo de cirugía. El período mínimo de administración es de 7-10 días, si bien existen evidencias de que la prolongación de la profilaxis con HBPM hasta 28-35 días puede ser beneficiosa en pacientes sometidos a cirugía oncológica abdominal mayor o cirugía pélvica^{28,29} (Tabla 4).

Tabla 4. Duración de la profilaxis en relación con el tipo de cirugía

Tipo de cirugía	Duración
Cirugía General, Urología, Ginecología, Neurología	8-10 días
Cirugía oncológica	Mínimo 10 días. Prolongar hasta 3-4 semanas en caso de inmovilización
Cirugía de cadera y fractura de cadera	4 semanas
Cirugía de rodilla	3-4 semanas

Pacientes médicos. Existen escasos estudios sobre la eficacia y seguridad de la tromboprofilaxis en pacientes oncológicos no quirúrgicos, si bien la mayoría de ellos avala el empleo de HBPM (estudios MEDENOX, PREVENT, Bemiparin Study Group) o pentasacárido (estudio ARTEMIS) en pacientes

hospitalizados por diferentes patologías médicas³⁰⁻³³ (Tabla 5). Un metaanálisis comparando HBPM con HNF demostró una eficacia similar con ambos regímenes, pero una reducción significativa de las complicaciones hemorrágicas con HBPM³⁴. Por ello las guías clínicas más recientes determinan que todos los paciente hospitalizados con cáncer deben ser considerados como un grupo de muy alto riesgo de TEV, por lo que debería administrarse profilaxis antitrombótica de manera sistemática, siempre que no existan contraindicaciones²⁰⁻²³. Los fármacos de elección serían HBPM o el pentasacárido (Tabla 6).

Es interesante señalar que el empleo de HBPM también se ha asociado con una mayor supervivencia en pacientes con cáncer (35).

Tabla 5. Profilaxis del TEV en pacientes hospitalizados

Estudio (Fármaco)	Nº pacientes	TEV placebo (%)	TEV profilaxis (%)	p
Medenox (Enoxaparina)*	579	14,9	5,5	<0,001
Prevent (Dalteparina)	3.706	4,9	2,7	0,0015
Artemis (Fondaparinux)	849	10,5	5,6	0,029
Bemiparin Study Group	297	-	0,3	-

* Diferencias en el grupo que recibió 40 mg (no con 20 mg)

Tabla 6. Recomendaciones profilaxis antitrombótica en pacientes con cáncer

Grupo de pacientes	Profilaxis antitrombótica
• Pacientes hospitalizados con cáncer	Todos los pacientes con cáncer deberían recibir profilaxis (HBPM, pentasacárido) en ausencia de hemorragia o contraindicaciones*
• Pacientes ambulatorios con cáncer recibiendo quimioterapia	Tromboprofilaxis sistemática no recomendada, excepto en pacientes con mieloma recibiendo talidomida o lenalidomida más quimioterapia o dexametasona
• Pacientes con cáncer y cirugía	Tromboprofilaxis en todos los pacientes sometidos a cirugía mayor, al menos durante 7-10 días Métodos mecánicos en pacientes de alto riesgo o contraindicación para anticoagulantes HBPM durante 4 semanas en cirugía abdominal/pélvica con enfermedad residual, obesidad o historia previa de TEV

* Se consideraran contraindicaciones relativas para anticoagulación: hemorragia activa, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurisma cerebral, endocarditis bacteriana, pericarditis, úlcera gástrica activa, hipertensión maligna, traumatismo severo, trombocitopenia inducida por heparina y colocación de catéter epidural.

Métodos profilácticos en pacientes con contraindicación para anticoagulación

Se deberán considerar medidas físicas (medias de compresión gradual o dispositivos de compresión neumática intermitente) en todos los pacientes quirúrgicos con riesgo moderado/alto. Un metaanálisis ha demostrado que las medias de compresión gradual reducen 2/3 la incidencia de TVE postoperatorio³⁶. También se consideran de utilidad en pacientes hospitalizados no quirúrgicos con factores de riesgo asociados además de la neoplasia (e.j. inmovilización prolongada)³⁷.

Infrautilización de la profilaxis en pacientes hospitalizados con cáncer

A pesar del alto riesgo de TEV en pacientes con cáncer, la tromboprofilaxis sigue estando infrautilizada en los pacientes hospitalizados con esta patología. En la encuesta FRONTLINE se comprobó que mientras los cirujanos emplean de manera rutinaria la profilaxis en más del 50% de los pacientes con cáncer, los oncólogos médicos la utilizan en menos del 5% de los casos³⁸. Incluso en un estudio canadiense se comprobó que el empleo de profilaxis en pacientes hospitalizados con cáncer era significativamente menor que el de pacientes ingresados por otros tipos de patologías médicas³⁹. La razones para la infrautilización son de diversa índole, desde infraestimación del riesgo de TEV, percepción errónea de un incremento del riesgo hemorrágico, desconocimiento y/o escasa aceptación de las guías clínicas de profilaxis antitrombótica y falta de adherencia al tratamiento por parte del paciente.

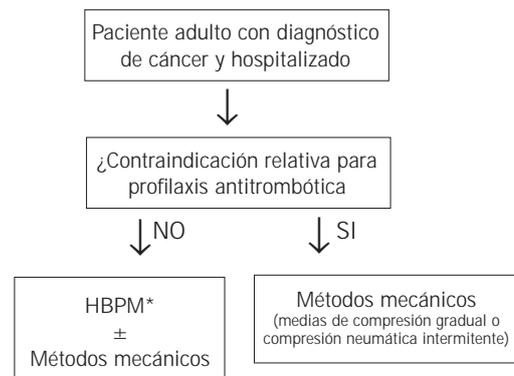
Estrategias para fomentar el empleo de profilaxis antitrombótica en pacientes con cáncer

Para potenciar el empleo de la profilaxis antitrombótica en pacientes con cáncer se hace necesaria una estrategia activa que combine educación sanitaria del paciente, y del personal sanitario, alerta electrónica, sistemas de auditoría, etc, sin que exista un método único que pueda considerarse efectivo^{40,41}. Sin embargo, se ha demostrado que cuando se emplea una estrategia activa se consiguen buenos resultados^{42,43}. Así, la introducción de alerta electrónica, como la desarrollada en la Clínica Universitaria de Navarra, ha conseguido reducir de manera significativa la incidencia de TEV en pacientes hospitalizados con cáncer⁴⁴. Esta estrategia debería complementarse con programas activos de educación del personal sanitario sobre el empleo de profilaxis antitrombótica, manuales o tarjetas de bolsillo con algoritmos y recomendaciones y auditorías periódicas (Figura 1). Un estudio reciente ha demostrado que el aumento en la proporción de pacientes que recibió profilaxis pasó de 42,9% al inicio del programa a 85% a los 18 meses⁴³.

Conclusiones

Los pacientes con cáncer presentan un riesgo elevado para el desarrollo de TEV, fundamentalmente en el ámbito hospitalario. La profilaxis antitrombótica con HBPM reduce de

Figura 1. Algoritmo profilaxis antitrombótica en cáncer



* HBPM: heparinas de bajo peso molecular. A valorar en contexto clínico individual

manera efectiva la incidencia de TEV, pero está infrautilizada en los pacientes hospitalizados. Una estrategia de alerta activa al clínico sobre el riesgo de trombosis y el seguimiento de las recomendaciones de las guías clínicas puede reducir la incidencia de TEV en estos pacientes, con el consiguiente beneficio en términos sanitarios y económicos.

Bibliografía

- Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med.* 2006;119:60-8.
- Monreal M, Falgá C, Valdés M, Suárez C, Gabriel F, Tolosa C, Montes J; RIETE Investigators. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost.* 2006;4:1950-6.
- Lecumberri R, Feliu J, Rocha E. Tromboembolia venosa en pacientes con cáncer. *Med Clin (Barc)* 2006;127:22-32.
- Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost.* 2006;4:529-35.
- Thodiyil PA, Kakkar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *Thromb Haemost.* 2002;87:1076-7.
- Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006;166:458-64.
- Lip GYH, Chin BSP, Blann AD. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol* 2002;3:27-34.
- Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol.* 2005;6:401-10
- Páramo JA, Lecumberri R, Orbe J. Mecanismos fibrinolíticos y tratamiento en las neoplasias hematológicas. *Hematol Citocinas Immunoter Ter Cel* 2002;5:103-114.
- Gil-Bazo I, Páramo JA, García-Foncillas J. Angiogénesis: un eslabón entre el sistema hemostático y la progresión tumoral. *Haematologica* 2007; (92 (Supl 1):13-17.
- Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):17-21.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism

- among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;110:2339-46.
13. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293:715-22.
 14. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, Marchiori A, Sabbion P, Prins MH, Noventa F, Girolami A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100:3484-8.
 15. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV, Morris C, Toor A, Siegel E, Fink L, Tricot G. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood*. 2001;98:1614-5.
 16. Fennerty A. Screening for cancer in venous thromboembolic disease. *Br Med J* 2001;323:704-705.
 17. Fennerty A. Venous thromboembolic disease and cancer. *Postgrad Med J* 2006;82:642-648.
 18. Sørensen HT, Møllekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343:1846-50.
 19. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5:632-4.
 20. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. The prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126 (Suppl):311S-337S.
 21. Mandalà M, Falanga A, Piccioli A, Prandoni P, Pogliani EM, Labianca R, Barni S; working group AIOM. Venous thromboembolism and cancer: guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Crit Rev Oncology/Hematology* 2006;59:194-204.
 22. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, Kakkar A, Kuderer NM, Levine MN, Liebman H, Mendelson D, Raskob G, Somerfield MR, Thodiyil P, Trent D, Francis CW; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:5490-505.
 23. Khorana AA. The NCCN Clinical Practice Guidelines on Venous Thromboembolic Disease: strategies for improving VTE prophylaxis in hospitalized cancer patients. *Oncologist*. 2007;12:1361-70.
 24. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg*. 1997;84:1099-103.
 25. Berqvist D. Risk of venous thromboembolism in patients undergoing cancer surgery and options for thromboprophylaxis. *J Surg Oncol* 2007;95:167-174.
 26. Balibrea JL, Altimiras J, Larrucea I, Gómez-Outes A, Martínez-González J, Rocha E; Bemiparin Cooperative Study Group in Surgery for Cancer. Optimal dosing of bemiparin as prophylaxis against venous thromboembolism in surgery for cancer: an audit of practice. *Int J Surg*. 2007;5:114-9.
 27. Chapman TM, Goa KL. Bemiparin: a review of its use in the prevention of venous thromboembolism and treatment of deep vein thrombosis. *Drugs*. 2003;63:2357-77.
 28. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, Dietrich-Neto F; ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:975-80.
 29. Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, Sømød L, Olsen B; FAME Investigators. 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;4:2384-90.
 30. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Nguyen H, Olsson CG, Turpie AG, Weisslinger N. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:793-800.
 31. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ; PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110:874-9.
 32. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowiak W, Turpie AG, Egberts JF, Lensing AW; ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332:325-9.
 33. Miras-Parra F, Navascués-Martínez E, Gómez-Outes A, Martínez-González J, Rocha E; on behalf of the Bemiparin Cooperative Study Group in Medical Patients. Utilisation and safety of bemiparin, a low-molecular-weight heparin, in medical patients: a prospective, uncontrolled cohort study. *Clin Drug Investig*. 2005;25:463-72.
 34. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmüller A, Juillard-Delsart D, Decousus H. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost*. 2000;83:14-9.
 35. Lecumberri R, Páramo JA, Rocha E. Anticoagulant treatment and survival in cancer patients. The evidence from clinical studies. *Haematologica*. 2005;90:1258-66.
 36. Wells PS, Lensing AW, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1994;154:67-72.
 37. Hayes JM, Lehman CA, Castonguay P. Graduated compression stockings: updating practice, improving compliance. *Medsurg Nurs*. 2002;11:163-6.
 38. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, Wolff R, Wong J. Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. *Oncologist*. 2003;8:381-8.
 39. Kahn SR, Panju A, Geerts W, Pineo GF, Desjardins L, Turpie AG, Glezer S, Thabane L, Sebaldt RJ; CURVE study investigators. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res*. 2007;119:145-55.
 40. Dobesh PP, Stacy ZA. Effect of a clinical pharmacy education program on improvement in the quantity and quality of venous thromboembolism prophylaxis for medically ill patients. *J Manag Care Pharm*. 2005;11:755-62.
 41. Stinnett JM, Pendleton R, Skordos L, Wheeler M, Rodgers GM. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients and the development of strategies to improve prophylaxis rates. *Am J Hematol*. 2005;78:167-72.
 42. Cohn SL, Adekile A, Mahabir V. Improved use of thromboprophylaxis for deep vein thrombosis following an educational intervention. *J Hosp Med*. 2006;1:331-8.
 43. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, Goldhaber SZ. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med*. 2005;352:969-77.
 44. Páramo JA, Feliu J, Iglesias R, Ruiz de Gaona E, Lecumberri R. Profilaxis del tromboembolismo venoso: recomendaciones en pacientes médicos y sistema de alarma electrónica en pacientes hospitalizados. *Rev Med Univ Navarra* 2006;50:17-23.