

Enfermedad tromboembólica venosa idiopática como manifestación inicial de cáncer oculto.

¿Cuán extenso debe ser el screening paraclínico en estos pacientes?

Gerardo Pérez *, Juan Alonso †

Departamento Clínico de Medicina, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay

Resumen

La enfermedad tromboembólica venosa idiopática es una frecuente forma de manifestación inicial de un cáncer aparentemente oculto. Este escenario es un desafío para el médico clínico que deberá seleccionar una estrategia diagnóstica para la búsqueda de dicho tumor oculto. El objetivo del presente trabajo es, en base a los conocimientos actuales, recomendar un esquema de estudio de estos pacientes intentando diagnosticar la mayor parte de tumores sin producir iatrogenia en el intento. Esta revisión inicia su encabezado con una viñeta clínica muy breve, la cual únicamente busca ilustrar una situación clínica habitual y ubicar al lector en el contexto al que se hace referencia. Luego se revisa la evidencia científica disponible a la fecha para conceptualizar el marco teórico del cual se desprenden las recomendaciones finales.

Palabras clave: TROMBOEMBOLIA VENOSA
NEOPLASIAS - diagnóstico

Keywords: VENOUS THROMBOEMBOLISM
NEOPLASMS - diagnosis

Paciente de sexo masculino, 58 años de edad, sin antecedentes familiares ni personales a destacar, que realiza ejercicio aeróbico en forma regular y que consulta por dolor y edema de pantorrilla izquierda de tres días de evolución, detectándose por ecografía Doppler trombosis venosa profunda ilio-femoral izquierda. No tiene clínica sugestiva de embolia pulmonar. No surge por la historia clínica ningún evento o factor desencadenante del episodio trombótico en curso.

¿Cómo debe ser valorado este paciente?

Introducción

Desde la época de Armand Trousseau, en 1872, se describe la asociación entre cáncer y enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) bajo sus clásicas formas de presentación como trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP). Los pacientes con cáncer asocian frecuentemente una situación o estado de hipertrombicidad y el espectro de los trastornos hemostáticos va desde las alteraciones de la coagulación evidenciado únicamente por laboratorio y sin manifestaciones clínicas hasta el tromboembolismo pulmonar masivo y fatal.

La ETEV es muchas veces la manifestación inicial

* Ex Asistente de Clínica Médica "C", Prof. Dr. J. Alonso Bao. Departamento Clínico de Medicina, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

† Prof. Titular Clínica Médica "C", Prof. Dr. J. Alonso Bao. Departamento Clínico de Medicina, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia: Dr. Gerardo Pérez, Clínica Médica "C". Piso 8, Hospital de Clínicas. Av. Italia s/n. Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: gerper4@gmail.com

Recibido: 11/1/12

Aceptado: 30/3/12

de un cáncer oculto, lo cual no está referido en los trabajos de Trousseau, siendo dos médicos británicos (James y Matheson) los primeros autores que hacen referencia a esta asociación⁽¹⁾.

La manifestación trombotica puede preceder al diagnóstico del cáncer en meses o años y se puede presentar en alguna de las siguientes formas clínicas⁽²⁾.

- Trombosis venosa profunda idiopática y otras trombosis venosas.
- Tromboflebitis superficial migratoria (síndrome de Trousseau).
- Endocarditis trombotica no bacteriana (endocarditis marasmática).
- Coagulación intravascular diseminada (CID).
- Microangiopatía trombotica.
- Trombosis arterial.

Sobre el primer punto es que se desarrollará el presente tema, planteando como objetivos intentar ordenar la información y facilitar la toma de decisiones clínicas, definir a quiénes estudiar en busca de una enfermedad neoplásica no evidente u oculta y hasta dónde deben llegar los estudios diagnósticos. En este sentido, el paciente descrito en la viñeta inicial ejemplifica una situación típica.

Material y método

Para la confección del manuscrito se realizó una extensa revisión bibliográfica automatizada sistemática utilizando como motores de búsqueda MEDLINE, Current Contents Connect y EMBASE. Se seleccionaron para las búsquedas palabras claves como: enfermedad tromboembólica venosa, idiopática, cáncer oculto y riesgo. Se consideraron artículos originales (estudios retrospectivos y prospectivos), revisiones y metaanálisis abarcando los años desde 1998 al presente; por otro lado, se realizó una recopilación de los autores más destacados en el tema seleccionándolos mediante el Science Citation Index. Fueron seleccionados así los trabajos más representativos para el abordaje del tema.

Magnitud del problema

Múltiples son los trabajos que han demostrado que los pacientes que han presentado una ETEV sin factores de riesgo evidentes para la misma (ETEV idiopática) presentan un elevado riesgo de ser portadores de un cáncer oculto, el cual es habitualmente diagnosticado luego del episodio trombotico. Este riesgo es particularmente elevado dentro del primer año luego del diagnóstico de ETEV. Otros autores encuentran

que el riesgo persiste más allá del segundo año luego del diagnóstico⁽³⁾. Se estima que la incidencia de neoplasia oculta en los pacientes que han sufrido una ETEV idiopática es de 7,5%, comparado con 1,6% en aquellos que presentaron una ETEV secundaria o con factores de riesgo para la misma. Para otros autores, esta incidencia alcanza a 10%⁽⁴⁾. Este riesgo es aun mayor en aquellos pacientes que presentan TVP bilateral o TVP recurrente.

El trabajo llevado adelante por Murchison y Stockton⁽³⁾ demostró en una población muy numerosa (59.534 pacientes) que se presentó con ETEV idiopática que la tasa de riesgo estandarizada (TRE) para cáncer fue de 1,28 (TRE: corresponde al número de casos observados sobre el número de casos esperados de cáncer según epidemiología de la población estudiada). Esta tasa de riesgo es más alta dentro de los primeros seis meses luego del episodio trombotico. La tasa fue elevada para todo tipo de cáncer pero mostró el más alto riesgo (TRE = 5,0) para cáncer de ovario y linfomas Hodgkin y no Hodgkin. Luego de dos años de seguimiento la tasa de cáncer es similar a la esperada en la población general.

En este estudio la franja etaria con mayor tasa de riesgo fue la de los pacientes por debajo de 60 años al momento del diagnóstico del evento trombotico, particularmente en pacientes entre los 40 y 59 años, con una TRE de 7,5.

En otro estudio con una población de 528.693 adultos (California Cancer Registry) con cáncer diagnosticado, se demostró que la TRE para ETEV en el año previo al diagnóstico del cáncer fue elevada (1,3)⁽⁵⁾. Las conclusiones de este trabajo demuestran que en el año previo al hallazgo de un cáncer, la tasa estandarizada de riesgo para ETEV se elevó en 30% sobre lo esperado tomando en cuenta todo tipo de tumor y que este aumento del riesgo solo fue estadísticamente significativo en determinados tipo de tumores (leucemia mieloide aguda, linfoma no Hodgkin, páncreas, ovario, estómago, riñón y pulmón). Es de observar que la incidencia de ETEV fue elevada también en aquellos pacientes con cáncer de colon y mama, pero el aumento en la incidencia no fue estadísticamente significativo.

Todos estos casos se asociaron fuertemente a enfermedad neoplásica en etapa avanzada al momento del diagnóstico. La mayoría de los episodios de ETEV se constataron en los cuatro meses previos al hallazgo del cáncer.

Un metaanálisis de 40 reportes, publicados entre 1982 y 2007, encontró un riesgo tres veces mayor de cáncer oculto en pacientes con TVP comparado con

sujetos sin TVP. Este riesgo fue mayor para cáncer de ovario, páncreas e hígado⁽⁶⁾.

Búsqueda de la neoplasia oculta: ¿hasta dónde llegar sin caer en el ensañamiento diagnóstico?

En función de la indudable asociación entre ETEV idiopática y riesgo de padecer una neoplasia oculta se plantea la lógica interrogante de si los pacientes que presentan una ETEV idiopática deben ser estudiados en busca del neoplasma oculto. Esto sobre la premisa de que un diagnóstico precoz podría detectar la enfermedad oncológica en etapas con posibilidad curativa. Si la búsqueda de un cáncer oculto es una estrategia válida y rentable depende de la frecuencia del tipo de cáncer, el costo de los exámenes, la aceptabilidad por parte de los pacientes y, lo más importante, si ese diagnóstico precoz mejorará el pronóstico del paciente.

Si bien es clara la asociación entre cáncer y trombosis, también se conoce el peor pronóstico del paciente en el que se diagnostica un cáncer al momento o luego de un evento trombotico idiopático. Este grupo de pacientes tiene un mayor riesgo de presentar metástasis a distancia al momento del diagnóstico (44% versus 35,1%) así como una menor supervivencia al año (12% versus 36%) comparados con los pacientes diagnosticados de cáncer sin ETEV previa o concomitante⁽⁷⁾. Otros trabajos⁽⁸⁾ también han demostrado el peor pronóstico de un cáncer que se manifiesta inicialmente con un evento trombotico comparado con el cáncer que no presenta complicación trombotica.

Si bien mediante la búsqueda extensiva del tumor se podría aumentar el número de casos diagnosticados, los reportes sobre el mal pronóstico oncológico de estos pacientes hace que el beneficio de esta estrategia sea cuestionable. Por otro lado, dada la naturaleza retrospectiva de estas observaciones, es probable que estos pacientes efectivamente tuvieran mínimas manifestaciones de su enfermedad neoplásica y que fueran fácilmente detectables por exámenes de rutina. En este sentido, algunos autores⁽⁹⁾ plantean que solo aquellos pacientes que se manifiestan inicialmente como ETEV idiopática y rigurosamente no presentan ninguna otra manifestación de enfermedad neoplásica serían los candidatos ideales para la búsqueda del neoplasma oculto, ya que este grupo sí muestra un pronóstico favorable si se realiza un diagnóstico precoz de la enfermedad tumoral.

En definitiva, no quedan dudas en cuanto a la asociación entre ETEV y cáncer, más aún, está totalmente demostrado el mayor riesgo de enfermedad neoplásica oculta en aquellos pacientes que debutan con una ETEV idiopática, la pregunta a responder es si es ren-

table y aplicable un método de screening y cuán extenso debe ser para la búsqueda del neoplasma oculto.

Monreal y colaboradores⁽¹⁰⁾ han publicado los resultados de su trabajo prospectivo en el cual estudiaron a 1.089 pacientes con ETEV idiopática (TVP en su gran mayoría). A todos se les realizó un examen rutinario en busca de neoplasias integrado por historia médica, examen físico (incluyendo examen rectal, ginecológico y mamas), así como pruebas de laboratorio (velocidad de eritrosedimentación [VES], hemograma, función renal y hepática, orina, proteinograma electroforético [PEF] y radiografía de tórax). En caso de hallazgos sugestivos de malignidad se continuaban los estudios pertinentes en busca del diagnóstico definitivo. En el grupo cuyo examen rutinario era negativo, se aplicaba una serie de pruebas que los autores denominaron búsqueda limitada de neoplasias que incluía marcadores tumorales (CEA, PSA en hombres y CA-125 en mujeres) y ecografía abdominopélvica. En caso de encontrar elementos sugestivos de enfermedad neoplásica se continuaban los estudios correspondientes para cada caso. En el grupo de pacientes en los cuales no se encontraron evidencias de neoplasia con la búsqueda limitada se realizó un seguimiento a 12 meses sin más exámenes paraclínicos.

De 864 pacientes que fueron sometidos a examen rutinario, 167 tenían hallazgos sugestivos de cáncer y en estos se pudo confirmar la neoplasia en 34 (20,4%), dando una prevalencia de 3,9% de cáncer en el grupo de examen rutinario; 830 pacientes en los cuales el examen rutinario no mostraba evidencia de cáncer se los estudió por la búsqueda limitada y se encontraron 54 nuevos pacientes con hallazgos sugestivos de cáncer. De estos, se pudieron confirmar 13 casos (24,1%), correspondiendo a una prevalencia de 1,6%.

Las conclusiones del trabajo plantean que el examen rutinario en busca de neoplasia oculta tiene una sensibilidad de solo 55,7% para el diagnóstico de cáncer y, por su parte, la búsqueda limitada tiene una sensibilidad de 48,1%. En función de esto se demuestra que el examen rutinario tal como se plantea identifica a la mitad de los pacientes con neoplasma oculto al momento de un evento trombotico. La realización de una búsqueda limitada con marcadores tumorales e imagenología abdominopélvica identifica algunos pacientes adicionales (aproximadamente 40% más).

Es de destacar que las neoplasias descubiertas por este método se encontraban en etapas iniciales en 61% de los casos comparado con solo 14% de tumores en etapa precoz en aquellos casos descubiertos durante el seguimiento a 12 meses. La mayoría de los pacientes con neoplasma oculto se presentaron con TVP idiopática y eran mayores de 70 años.

Estos resultados podrían sugerir que una búsqueda más extensa debería aumentar la sensibilidad y, por lo tanto, el número de casos diagnosticados. En referencia a este punto se llevó adelante un estudio⁽¹¹⁾ (Somit) donde se randomizaron 201 pacientes con ETEV idiopática y seguimiento posterior a dos años; 99 de ellos fueron estudiados en forma extensiva con un grupo de exámenes (ecografía abdominopélvica, tomografía computada de abdomen-pelvis, fibrogastroscofia, fibrocolonoscopia, citología de esputo, marcadores tumorales, mamografía, Papanicolau, ecografía transrectal en hombres y PSA) y a 102 pacientes no se les realizaron más estudios (grupo control). En el grupo de estudio extensivo se detectaron 13 pacientes con cáncer oculto (13,1%), en su mayoría detectados por TAC. Durante el seguimiento, solo un paciente desarrolló un cáncer sintomático en el grupo estudiado en forma extensiva comparado con diez pacientes (9,8%) del grupo control. La mayoría de los tumores identificados en el grupo de evaluación extensiva se diagnosticaron en estadios precoces, con una disminución media del retraso diagnóstico que pasó de 11,6 meses a 1 mes ($p < 0,001$). La mortalidad relacionada al cáncer ocurrió en 2 (2%) de los 99 pacientes en el grupo estudiado comparado con 4 (3,9%) pacientes entre los 102 del grupo control para una diferencia absoluta de 1,9% (IC 95%, 5,5%-10,9%), diferencia que no fue estadísticamente significativa. Por lo tanto un estudio extensivo aumentaría la sensibilidad diagnóstica y lo que es más importante, detectaría a los pacientes en etapas no avanzadas de su enfermedad neoplásica, lo cual mejoraría las posibilidades curativas, no habiendo diferencias en cuanto a mortalidad por cáncer.

Si bien el trabajo concluye que la utilización de un protocolo de búsqueda extensiva del tumor puede aumentar la sensibilidad diagnóstica, es una estrategia muy costosa en términos económicos y agrega morbilidad a los pacientes dadas las características invasivas de muchos de los procedimientos. No se considera ético, por lo tanto, someter a los pacientes a una serie de estudios invasivos si no existe la más mínima evidencia de neoplasia y el examen rutinario inicial fue negativo.

A partir del estudio SOMIT se intentó realizar un algoritmo de decisión, solicitando estudios por etapas y utilizando aquellos exámenes con mejor relación costo-beneficio⁽¹²⁾.

Se arribó a la conclusión de que la estrategia que incluye a la tomografía de abdomen y pelvis con o sin mamografía y/o citología del esputo fue el protocolo con mayor rendimiento diagnóstico y el más rentable en términos de costo.

Grado de extensión del screening y pronóstico del cáncer

De ambos trabajos se demuestra que los pacientes que debutan con un episodio trombótico deberían ser estudiados en busca de un cáncer oculto, con la premisa de que un diagnóstico precoz podría eventualmente detectar al paciente en una etapa curativa de la enfermedad. Podría decirse, a partir de los estudios analizados, que la incidencia del cáncer en los pacientes con ETEV idiopática es alta, pero la búsqueda extensiva del tumor no puede ser recomendada, al menos con la evidencia con la que se cuenta a la fecha.

La siguiente pregunta a formular es si esta detección precoz del cáncer mejorará el pronóstico del paciente.

Probablemente si se trata de un tumor de mama, ovario, colon o cuello de útero, exista un impacto positivo en el pronóstico, pero esto no sucede en el caso de otras localizaciones de tumores primitivos como pulmón, sistema nervioso central, próstata o páncreas, todos tumores que se han asociado a ETEV idiopática. Como se hizo referencia previamente, los tumores que debutan con ETEV tienen peor pronóstico que aquellos que no presentan tal asociación⁽⁸⁾.

Hasta el momento se conoce que:

- la incidencia de cáncer en el paciente con ETEV idiopática es elevada;
- la utilización de extensos grupos de exámenes para la detección del cáncer oculto aumenta la sensibilidad, pero no puede ser actualmente recomendado;
- los tumores que debutan con ETEV tienen peor pronóstico que aquellos que no sufren tal complicación y por lo tanto es cuestionable la utilidad de su diagnóstico precoz.

Por ende, ¿la búsqueda de cáncer en pacientes con ETEV idiopática se puede considerar útil y un buen uso de los recursos?

En ausencia de otro claro factor de riesgo para ETEV (paciente no plantea sospecha de trombofilia congénita) y asumiendo que la incidencia de cáncer luego de la ETEV idiopática es próxima a 10%, la búsqueda del cáncer se presenta como una opción razonable, pero, basándose en la evidencia actual, la búsqueda extensiva no es recomendada y habrá que limitarse a aquellos estudios no invasivos y rentables.

Una aproximación práctica⁽¹⁰⁻¹²⁾ al paciente que se presenta con una ETEV idiopática (figura 1) es asumir su riesgo de cáncer oculto, evaluar al paciente con una cuidadosa historia clínica, así como examen físico que debe incluir examen rectal, ginecológico y de mamas. Solicitar pruebas de laboratorio que incluyan:

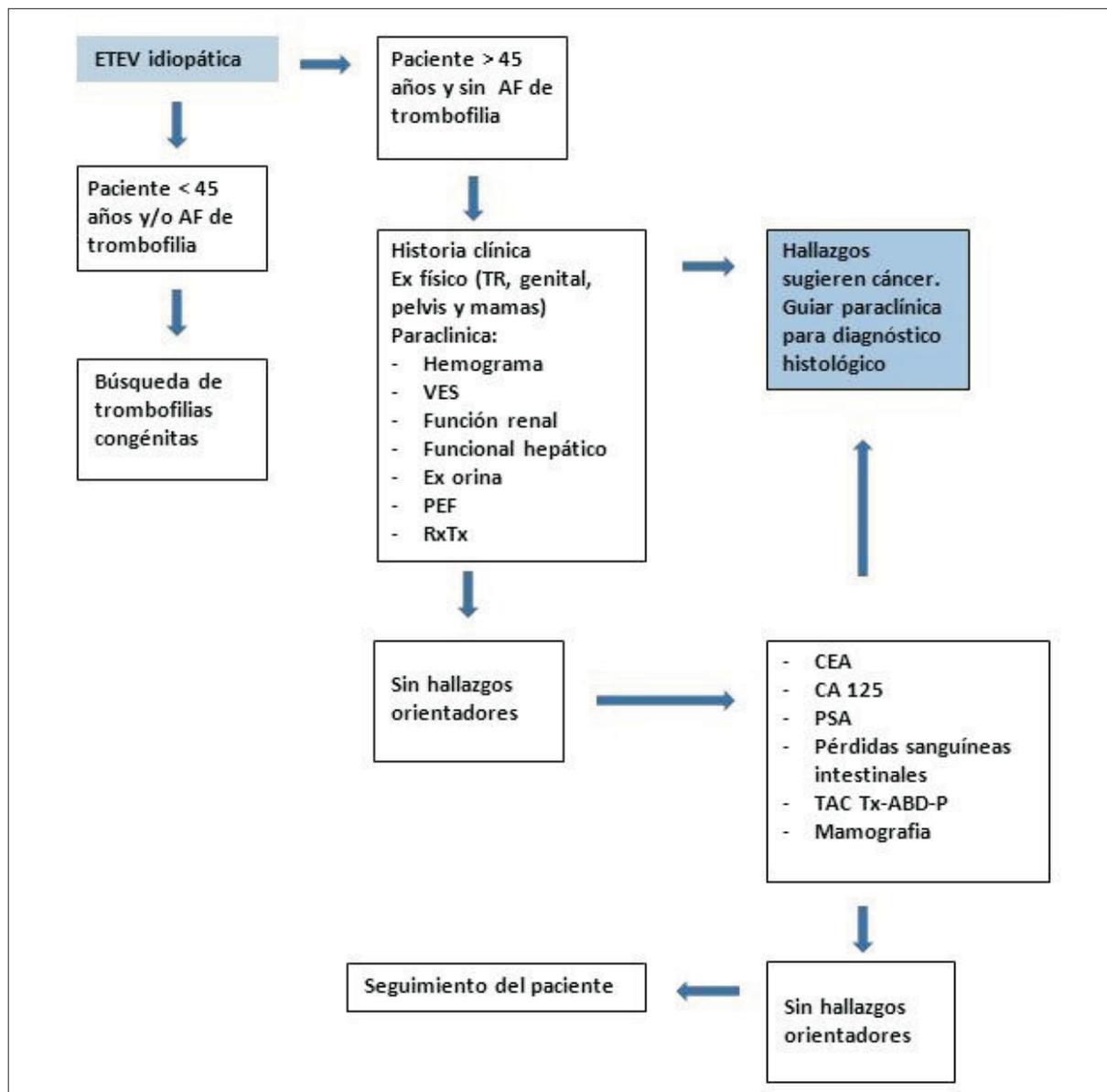


Figura 1. Algoritmo para búsqueda de cáncer oculto en paciente con ETEVI idiopática

hemograma, VES, funcional renal y hepático, examen de orina, PEF y radiografía de tórax. Con esta conducta se puede llegar a detectar el 50% de los tumores ocultos.

En caso de que todo fuera negativo, se optará por realizar una búsqueda limitada que incluya: marcadores tumorales (CEA, CA-125 en mujeres y PSA en hombres), pérdidas sanguíneas intestinales, TAC de tórax, abdomen y pelvis y, eventualmente, mamografía.

La mayoría de las neoplasias detectadas de esta forma (60% aproximadamente) se encontraron en eta-

pas tempranas⁽¹⁰⁾, lo cual podría significar una mejora en el pronóstico del paciente.

Exámenes más específicos y fundamentalmente invasivos (endoscopias, biopsias medulares) dependerán de los hallazgos de estudios previos y no deben ser solicitados en forma rutinaria. Por el momento, la evidencia científica sugiere limitarse a la conducta antes mencionada⁽¹³⁾.

Cualquier alteración en los exámenes previamente mencionados deberá guiar la solicitud de un estudio más agresivo del paciente.

En ausencia de estudios prospectivos que demuestren costo-beneficio y/o mejora en la supervivencia con

una estrategia agresiva e invasiva para la búsqueda de cáncer oculto⁽¹⁴⁾, la evaluación propuesta es adecuada, con aceptable sensibilidad para el diagnóstico precoz y no invasiva para el paciente.

La búsqueda agresiva e invasiva de entrada solo estaría justificada en aquellos casos de TVP idiopática recurrente o TVP bilateral, los cuales representan grupos de alto riesgo para cáncer^(15,16).

Conclusiones

- Hoy día no caben dudas con respecto a la asociación entre ETEV y cáncer.
- La observación de que un fenómeno trombótico puede ser marcador de una neoplasia oculta ha disparado el debate de la implementación de protocolos de screening de tumores ocultos y de cuánto debemos esforzarnos en la búsqueda del cáncer.
- Uno de cada diez pacientes con ETEV aparentemente idiopática tendrá cáncer oculto.
- Para la búsqueda de la neoplasia se proponen los siguientes exámenes por etapas:
 - Historia clínica y examen físico que incluye tacto rectal, examen ginecológico y mamario.
 - Hemograma, VES, PEF, función renal y hepática, examen de orina y radiografía de tórax.
 - CEA, CA-125, PSA, TAC de tomografía de abdomen-pelvis y mamografía.
- Si los estudios son negativos, el riesgo de neoplasia persiste en los dos primeros años luego del diagnóstico de la ETEV, particularmente en los primeros cuatro meses.
- La utilización de protocolos extensivos para la búsqueda de la neoplasia aumenta la sensibilidad diagnóstica, pero no existe evidencia suficiente para recomendar su uso rutinario debido a las consecuencias sobre el paciente y al cuestionable impacto sobre el pronóstico oncológico.

Summary

Idiopathic venous thromboembolic disease is a common manifestation of an apparently occult cancer. This scenario is always a challenge for clinical physicians whom must select a diagnostic strategy in order to find this hidden tumor. The aim of this paper is, based on current knowledge, to recommend a scheme of study in an effort to diagnose the majority of the tumors and causing no iatrogenic disease. This review has a brief clinical vignette as a header which seeks only to illustrate a common clinical situation and place the reader in the context it refers. Then, available scientific evidence is reviewed to conceptualize the

theoretical framework from which final recommendations emerge.

Resumo

A doença tromboembólica venosa idiopática é uma forma freqüente de manifestação inicial de um câncer aparentemente oculto. Essa situação é um desafio para o médico clínico que deverá selecionar uma estratégia diagnóstica para investigar um tumor oculto. O objetivo deste trabalho é, baseando-se nos conhecimentos atuais, recomendar um esquema de análise destes pacientes buscando diagnosticar a maior parte dos tumores sem causar iatrogenia. No começo desta revisão se descreve brevemente uma situação clínica habitual para contextualizar o leitor. Em seguida faz-se uma revisão da evidencia científica disponível no momento para descrever o quadro teórico do qual se depreendem as recomendações finais.

Bibliografía

1. **Büller HR.** Has time come for screening for occult cancer in patients with venous thromboembolism? *J Thromb Haemost* 2004; 2(6): 874-5.
2. **Levine M.** Treatment of thrombotic disorders in cancer patients. *Haemostasis* 1997; 27(Suppl 1): 38-43.
3. **Murchison JT, Wylie L, Stockton DL.** Excess risk of cancer in patients with primary venous thromboembolism: a national, population-based cohort study. *Br J Cancer* 2004; 91(1): 92-5.
4. **Prandoni P, Piccioli A.** Thrombosis as a harbinger of cancer. *Curr Opin Hematol* 2006, 13(5): 362-5.
5. **White RH, Chew HK, Zhou H, Parikh-Patel A, Harris D, Harvey D, et al.** Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med* 2005; 165(15): 1782-7.
6. **Iodice S, Gandini S, Löhr M, Lowenfels AB, Maisonneuve P.** Venous thromboembolic events and organ-specific occult cancers: a review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008; 6(5): 781-8.
7. **Sørensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL.** The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338(17): 1169-73.
8. **Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA.** Prognosis of cancer associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343(25): 1846-50.
9. **Piccioli A, Prandoni P.** Screening for occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism: yes. *J Thromb Haemost* 2003; 1(11): 2271-2.
10. **Monreal M, Lensing AW, Prins MH, Bonet M, Fernández-Llamazares J, Muchart J, et al.** Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004; 2(6): 876-81.
11. **Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al.** Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a

- prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004; 2(6): 884-9.
12. **Di Nisio M, Otten HM, Piccioli A, Lensing AW, Prandoni P, Büller HR, et al.** Decision analysis for cancer screening in idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3(11): 2391-6.
 13. **Fennerty T.** Screening for cancer in venous thromboembolic disease. *BMJ* 2001; 323(7315): 704-5.
 14. **Van Doormaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R, Prins MH, Nijziel MR, Van De Ree MA, et al.** Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost* 2011; 9(1): 79-84.
 15. **Trujillo-Santos J, Prandoni P, Rivron-Guillot K, Román P, Sánchez R, Tiberio G, et al.** Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2008; 6(2): 251-5.
 16. **Bauer KA, Leung LLK, Landaw SA.** Hypercoagulable disorders associated with malignancy. En: Waltham, MA, ed. *UpToDate*, 2011. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/hypercoagulable-disorders-associated-with-malignancy>. [Consulta: 2 de noviembre de 2011]