

Alteraciones de la hemostasia en pacientes graves con hemopatías malignas: trastornos trombóticos

Altered haemostasis in critically ill patients with blood malignancies: thrombotic disorders

Zuzet Sánchez Acosta¹ * <https://orcid.org/0000-0003-4971-6758>

Juan Antonio Figueroa Saez¹ <https://orcid.org/0000-0001-8995-3315>

¹Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

* Autor para correspondencia (rchematologia@infomed.sld.cu)

RESUMEN

Introducción: La enfermedad trombótica asociada a las hemopatías malignas es subestimada en el paciente grave; en ocasiones queda a la sombra de las hemorragias que presentan estos enfermos. Su diagnóstico y tratamiento constituyen un desafío para lograr el aumento de la sobrevida en las unidades de cuidados críticos

Objetivos: Analizar los aspectos generales de las alteraciones trombóticas en pacientes graves con hemopatías malignas.

Métodos: Se realizó una investigación bibliográfico-documental acerca del tema. Se consultaron en las bases de datos de SciELO y Pubmed, los artículos publicados en los últimos diez años.

Análisis y síntesis de la información: Se describen los aspectos generales vinculados con el mecanismo de la coagulación, sus criterios diagnósticos; así como la evolución del paciente con trombosis que ingresan en las unidades de cuidados intensivos.

Conclusiones: El conocimiento de las alteraciones tromboembólicas en los pacientes con hemopatías malignas permite un monitoreo adecuado y la creación de estrategias individuales para mejorar la sobrevida de estos enfermos en la unidad de cuidados intensivos.

Palabras clave: trombosis; paciente grave; hemopatías malignas; hemostasia

ABSTRACT

Introduction: Thrombotic disease associated with malignant hemopathies is underestimated in critically ill patients; sometimes it remains in the shadow of the hemorrhages that these patients present. Its diagnosis and treatment constitute a challenge to achieve increased survival in these patients in critical care units

Objectives: To analyze the general aspects of thrombotic alterations in seriously ill patients with malignant hemopathies.

Methods: A bibliographical-documentary research on the subject was carried out. The SciELO and Pubmed databases of the last ten years were consulted.

Analysis and synthesis of the information: General aspects related to the coagulation mechanism, its diagnostic criteria are described; as well as the evolution of the patient with thrombosis who is admitted to the intensive care unit.

Conclusions: Knowledge of thromboembolic alterations in patients with malignant hemopathies allows adequate monitoring and the creation of individual strategies to improve the survival of these patients in the ICU.

Keywords: thrombosis; critically ill patient; malignant hemopathies; haemostasis

Recibido: 06/04/2023

Aceptado: 10/10/2023

Introducción

La asociación entre la trombosis vascular y el cáncer es bien conocida desde el año 1865 cuando Trousseau informó la existencia de la tromboflebitis migratoria en pacientes con neoplasias malignas.^(1,2,3) Los procesos trombóticos son una alteración recurrente en los enfermos de cáncer, con una incidencia de 13 de cada 1000 y hasta de 58 por cada 1000 en grupos de alto riesgo,⁽⁴⁾ como es el caso de las hemopatías malignas. Constituyen la segunda causa de muerte más común en esta población.^(5,6)

Alrededor del 20 % de los enfermos que cursan con tromboembolismo venoso se encuentran afectados por cáncer⁽⁷⁾ y de forma paradójica, hasta el 10 % de los pacientes con esta entidad de causa no conocida son diagnosticados con cáncer en el plazo de un año.⁽⁸⁾ La trombosis asociada al cáncer (CAT) puede presentarse como una enfermedad tromboembólica venosa representada en la clínica por la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) o puede presentarse como una enfermedad tromboembólica arterial.⁽⁹⁾

El vínculo entre la CAT y las hemopatías malignas suele ser con frecuencia subestimado y se encuentra a la sombra de las complicaciones hemorrágicas;⁽¹⁰⁾ sin embargo su incidencia es la misma que en los tumores sólidos e incluso pueden ser la forma de presentación de una leucemia aguda.⁽¹¹⁾ El diagnóstico temprano, así como la elección del tratamiento anticoagulante en estos enfermos constituye un reto para los médicos intensivistas por su asociación con el aumento de la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos (UCI).^(10,11)

Dentro de los factores de riesgo asociados al desarrollo de la CAT en los pacientes con hemopatías malignas se encuentran los relacionados al enfermo: el sexo, la edad, las comorbilidades como la diabetes mellitus, un índice de masa corporal alto, una puntuación alta en la escala del grupo de cooperación oncológico del este, (ECOG, del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*) que se utiliza para la evaluar el estado funcional en estos individuos con el efecto de la quimioterapias, determinar el tratamiento, así como el pronóstico adecuado y que consiste en 6 niveles de funcionalidad que van desde el funcionamiento normal (ECOG = 0) hasta la muerte (ECOG = 5).⁽¹¹⁾

Otros factores de riesgo incluyen los antecedentes de tromboembolismo venoso, la inflamación, el tipo de neoplasia hematológica y los factores relacionados al tratamiento. ^(11, 12)

En el paciente grave y en estado crítico se agregan otros factores que contribuyen a la alta incidencia de la CAT, ⁽¹³⁾ como lo son: el empleo de sedantes y relajantes musculares; la ventilación mecánica con presión positiva, que genera presiones intratorácicas altas que disminuyen el gasto cardíaco y el retorno venoso, lo que modifica los flujos en las extremidades inferiores pues, a pesar de haber un sistema de valvas, se carece de mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo; la sepsis; los estados de hipoperfusión o choque y la presencia del catéter venoso central (CVC).^(13,14)

La inserción del CVC es un procedimiento invasivo, realizado de rutina en estos pacientes para recibir el tratamiento y puede causar complicaciones tempranas como las hemorragias, las arritmias cardíacas y los embolismos gaseosos; y complicaciones tardías como la infección, la trombosis de miembros superiores y el mal funcionamiento de la vía.⁽¹⁵⁾

El objetivo del presente trabajo fue analizar los aspectos generales de las alteraciones tromboembólicas en pacientes graves con hemopatías malignas que son admitidos en la UCI.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura de los últimos 10 años, en idioma español e inglés. Se utilizaron los motores de búsqueda SciELO y Pubmed. Se emplearon los descriptores MeSH por sus siglas en inglés, (medical subject headings) y DeCS (descriptor de ciencias de la salud).

Análisis y síntesis de la información

Se estima que la incidencia de la CAT para los pacientes con leucemias agudas se encuentra entre un 4-10 % durante los primeros 6 meses del diagnóstico durante la fase de inducción y puede llegar hasta 11% en el caso de la leucemia mieloide aguda promielocítica.⁽¹⁶⁾ En las leucemias crónicas este porcentaje disminuye a entre 1,5 - 3 %. En los síndromes linfoproliferativos, la incidencia de trombosis, arterial o venosa, es variable; pues depende en gran medida de si este es agresivo o indolente con una incidencia de 4,2 % en los linfomas de alto grado y de 1,4 % en los de bajo grado.⁽¹⁶⁾ De forma similar ocurre con otras hemopatías malignas como el mieloma múltiple (MM), cuyo riesgo estimado aumenta desde un 5 % hasta un 12 %, cuando se utilizan esquemas que combinan esteroides con inmunomoduladores como la talidomida y la lenalidomida.^(16,17)

Las células tumorales producen determinados factores biológicos que están implicados en el mecanismo directo de la trombosis como son los factores procoagulantes como: el factor tisular (FT), el procoagulante del cáncer (PC), las micropartículas, las moléculas de adhesión y las citocinas.⁽¹⁸⁾ El PC es una proteasa que activa directamente el factor X, con independencia del factor VII. Las citocinas inflamatorias y factores proangiogénicos secretados por las células tumorales, como el factor de crecimiento del endotelio vascular y el factor de crecimiento básico de fibroblastos, activan e inducen la expresión de un fenotipo procoagulante por las células endoteliales y monocitos normales. La expresión de moléculas de adhesión entre ellas la P-selectina y E-selectina facilita la invasión y metástasis de las células tumorales.^(18, 19, 20)

Para la valoración del riesgo de desarrollo de la CAT en las neoplasias hematológicas la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló un índice pronóstico internacional de trombocitopenia esencial, IPSET (del inglés, *International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization–essential thrombocythemia*)⁽²¹⁾ que incluyen los factores de riesgo: edad mayor de 60 años (1 punto), factores de riesgo cardiovascular (1 punto), trombosis previa (2 puntos) y la presencia de la mutación *JAK2V617F* (2 puntos); para establecer las

categorías de *riesgo bajo* para pacientes que tienen entre 0 y 1 punto; *riesgo intermedio*, total de 2 puntos y *riesgo alto*, 3 puntos o más.⁽²²⁾

En los pacientes con MM se describe también una escala de riesgo, propuesta por el Grupo de Trabajo Internacional de Mieloma, (en inglés, *International Myeloma Working Group IMWG*).⁽²³⁾ En esta los factores de riesgo se agrupan en categorías: los factores individuales, los relacionados con el MM y los relacionados con la terapia utilizada.

Otros factores de riesgo que se han descrito como favorecedores del desarrollo de la CAT asociada a los pacientes oncohematológicos están la obesidad, la sepsis, la inmovilidad, la diabetes mellitus, el hipercolesterolemia, el uso de medicamentos trombogénicos y la actividad tumoral.^(24, 25, 26)

La obesidad incrementa la activación plaquetaria, la concentración y la actividad de los factores plasmáticos de la coagulación; y deteriora la fibrinólisis, por la disminución de la producción del inhibidor tisular del plasminógeno (PAI-1). Además, la inflamación sistémica, la disfunción endotelial, los trastornos en el metabolismo de los lípidos y la glucosa y la resistencia a la insulina, se describen también en la patogenia del estado protrombótico en obesos.⁽²⁷⁾

Por su parte, la diabetes mellitus, produce un estado protrombótico por alteraciones en los factores de coagulación, del sistema fibrinolítico y de las plaquetas; la disfunción endotelial es común en esta enfermedad, el estrés oxidativo disminuye la formación de óxido nítrico y con ello su capacidad antitrombótica y vasodilatadora. Varios estudios proponen, además, hiperactividad plaquetaria por una pérdida de la inhibición plaquetaria mediada por la insulina. Estudios epidemiológicos prospectivos demuestran una fuerte y progresiva relación entre el colesterol total y el colesterol LDL-C con la morbilidad y mortalidad por trombosis.^(28, 29)

La inmunosupresión que distingue a los pacientes con hemopatías malignas los hace más susceptibles al desarrollo de respuesta inflamatoria sistémica secundaria a infecciones que aumenta en riesgo de la CAT.⁽³⁰⁾ El shock séptico es la causa más común de admisión de estos enfermos a la UCI y los neutrófilos son

primordiales. La generación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET), que son estructuras en forma de manto, compuestas de filamentos de ADN recubiertos con histonas y gránulos que en estado fisiológico protegen al huésped de microorganismos patógenos. ⁽³¹⁾ Una formación descontrolada de NET, como sucede en este tipo de neoplasias, promueve la vasoclusión y una mayor interacción de las plaquetas, eritrocitos, micro partículas, factor de Von Willebrand y FT. ^(31,32)

Otros factores que se observan en los pacientes con hemopatías malignas que aumentan el riesgo de trombosis son: la deshidratación, la desnutrición, las transfusiones, la cirugía y el reposo prolongado. ⁽³²⁾ El estasis venoso que acompaña a la inmovilidad en los pacientes que son admitidos en la UCI constituye uno de los tres elementos propuestos por Virchow como precipitante. ⁽³³⁾

El tratamiento antineoplásico se asocia con una alta incidencia de la CAT en los pacientes con hemopatías malignas. Aquí se incluyen la quimioterapia, la radioterapia, la terapia hormonal y los agentes antiangiogénicos solos o en combinación, ya que inducen un estado protrombótico y antifibrinolítico a través de múltiples mecanismos. Las herramientas para estratificar el riesgo de trombosis pueden contribuir a reducir el número de medicamentos utilizados e individualizar la terapia. ^(34,35)

Las CAT asociadas al uso del CVC en la UCI se observan con una elevada frecuencia, y en orden de localización se describe la trombosis en la vena yugular interna como la más frecuente, seguida por la trombosis de la vena braquial, la vena axilar y la vena subclavia. ⁽³⁶⁾ Estas suelen detectarse posterior a las 4-8 semanas desde el momento de la colocación del catéter. Un porcentaje elevado de pacientes no manifiestan síntomas, y muchas veces se encuentran de forma incidental en pruebas radiológicas realizadas por razones diferentes; sin embargo, cuando ocurren los síntomas, aparecen con una clínica que va desde la existencia de edema, eritema y dolor en la zona ipsilateral de la inserción, hasta eventos más graves con síntomas respiratorios y hemodinámicos como el tromboembolismo pulmonar. ⁽³⁷⁾

En los pacientes con hemopatías malignas que son admitidos en la UCI debe existir una estricta vigilancia en cuanto al desarrollo de la CAT por CVC con el fin de evitar la muerte temprana de estos enfermos. Las guías de práctica clínica actuales para el manejo de la trombosis asociada al cáncer recomiendan la evaluación sistemática y pormenorizada del riesgo de hemorragia antes de prescribir anticoagulantes en esta frágil población de pacientes; sin embargo, no existe una definición clara y consensuada de los pacientes con alto riesgo de hemorragia. (38,39)

La evaluación cuidadosa de cada perfil individual es un reto, ya que numerosos factores influyen en el riesgo global de hemorragia. No obstante, se ha demostrado en varios estudios que el tratamiento anticoagulante en pacientes con cáncer mejora su supervivencia. (37) Las heparinas frenan el crecimiento tumoral y la metástasis, al inhibir los factores de crecimiento tumoral, suprimir la formación de vasos linfáticos, revertir la resistencia a múltiples fármacos e interferir con la adherencia de las células cancerosas al endotelio vascular. (39)

Una vez que el paciente presenta criterio de traslado hacia la terapia intensiva, se adicionan otros factores de riesgo para la muerte temprana, como lo son los trastornos tromboticos, el conocimiento para su detección y prevención de estas complicaciones son de vital importancia para los médicos intensivistas que laboren con pacientes diagnosticados de enfermedades oncohematológicas.

Referencias bibliográficas

1. Legere B, Dweik R, Arróliga A. Venous thromboembolism in the intensive care unit. Clin Chest Med 1999; 20:367-83.
2. García-Cruz JC, Legere B, Takao F, Arróliga A. Tromboembolismo venoso en cuidados intensivos. 50 años, 50 temas. VI Congreso Panamericano e Ibérico de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Quito: Noción; 1999. p. 380-94.
3. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: Clinique Medicale de l'Hotel Dieu de Paris. 2nd ed., Paris: Baillière; 1865. p. 654-712.

4. Mahajan A, Brunson A, White R, Wun T. The Epidemiology of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: An Update. *Semin Thromb Hemost*. 2019; 45(4):321-5. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688494>
5. De Winter MA, Dorresteijn JAN, Ageno W. Estimating Bleeding Risk in Patients with Cancer Associated Thrombosis: Evaluation of Existing Risk Scores and Development of a New Risk Score. *Thromb Haemost*. 2022; 122(5):818-29. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1735251>
6. Mahe I, Plaisance L, Chapelle C. Long-term treatment of cancer-associated thrombosis (CAT) beyond 6 months in the medical practice: USCAT, a 432-patient retrospective non-interventional study. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(8):2256. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers/12082256>
7. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost* 2015; 13(6):1028-35. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.12923>
8. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012; 9(7):e1001275. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001275>
9. Soff G. Thrombosis and Hemostasis in Cancer. Scope of the Problem and Overview. *Cancer treatment and research*. 2019; 179:19. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-20315-3_1
10. Oehadian A, Iqbal M, Sumantri R. Deep Vein Thrombosis in Acute Myelogenous Leukemia. *Acta Med Indones* 2009; 41(4):200-4.
11. Tikhomirova I, Petrochenko E, Malysheva Y, Ryabov M, Kislov N. Interrelation of blood coagulation and hemorheology in cancer. *Clin Hemorheol Microcirc* 2016; 64(4): 635-44. DOI: <https://doi.org/10.3233/CH-168037>
12. Vedovat MC, Giustozzi M, Bonitt G, Agnelli G, Becatti C. Efficacy and safety of anticoagulant agents in patients with venous thromboembolism and cancer: A network meta-analysis. *Thromb Res* 2018; 170:175-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.08.023>

13. Minet C, Potton L, Bonadona A, Hamidfar-Roy R, Somohano CA, Lugosi M, et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. Crit Care 2015; 19(1):287. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1003-9>
14. Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, Men S, Pendleton RC, Kraiss LW, et al. VTE Incidence and Risk Factors in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. Chest 2015; 148(5):1224-30. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.15-0287>
15. Geerts W. Central venous catheter-related thrombosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2014; 2014:306-11. DOI: <https://doi.org/10.1182/asheducatin-2014.1.306>
16. Kekre N, Connors J.M. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. Blood Rev. 2019; 33:24-32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.06.002>
17. Mosaad M, Hassan Elnaem M, Cheema E, Ibrahim I, AbRahman J, Naila A. et al. Cancer Associated Thrombosis: A Clinical Scoping Review of the Risk Assessment Models Across Solid Tumours and Haematological Malignancies. Int J Gen Med. 2021; 14:3881-97. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S320492>
18. Mahajan A, Wun T. Biomarkers of Cancer-Associated Thromboembolism. In Thrombosis and Hemostasis in Cancer. Cancer Treat Res. 2019; 179:69-85. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-20315-3_5
19. Lee JO, Lee JY, Kim JW, Kim SH, Kim YJ, Lee KW, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism in medically ill hospitalized elderly cancer patients: a prospective observational study. Support Care Cancer. 2019; 27(7):2507-15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4537-y>
20. Muñoz AJ, Pérez S, Ortega L, Ruíz M, Viñuela MC, Aparicio I, et al. Pharmacological cancer treatment and venous thromboembolism risk. Eur Heart J Suppl. 2020; 22(Suppl C):C2-14. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa004>
21. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of and International of thrombosis in World Health

Organization - essential thrombocythemia (IPSET- thrombosis). Blood. 2012; 120(26):5128-33.

22. Falanga A, Marchetti M, Schieppati F. Prevention and Management of Thrombosis in BCR/ABL-Negative Myeloproliferative Neoplasms. Hamostaseologie. 2021; 41(1):48-57. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1334-3259>

23. Sanfilippo KM. Assessing the risk of venous thromboembolism in multiple myeloma. Thromb Res. 2020; 191(Suppl1):S74-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(20\)30401-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(20)30401-1)

24. Jacobs B, Obi A, Wakefield T. Diagnosti biomarkers in venous thromboembolic disease. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2016; 4(4):508-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2016.02.005>

25. Tilve-Gómez A, Rodríguez-Fernández P, Trillo-Fandiño L, Plasencia-Martínez JM. Imaging techniques used in the diagnostic workup of acute venous thromboembolic disease. Radiologic. 2017; 59(4):329-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rx.2016.10.003>

26. López-Sacerio A, Álvarez-Basulto N, Batista-Hernández NE, Álvarez-Acosta M. Factores predictivos de trombosis en pacientes con hemopatías malignas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2017 [citado 11/02/22]; 33(Supl):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/viewFile/814/626>

27. Garcia-Raso A, Ene GS, Llamas Sillero P. Alterations of lipid profile is a risk factor for venous thromboembolism and thrombotic complications. Eur J Lipid Sci Technol. 2014; 116(5):514-20. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejlt.201300414>

28. Crous-Bou M, Harrington LB, Kabrhel C. Environmental and genetic risk factors associated with venous thromboembolism. Semin Thromb Hemost. 2016; 42(8):808-20. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592333>

29. Barreto LM, Torga JP, Coelho SV, Nobre V. Main characteristics observed in patients with hematologic diseases admitted to an intensive care unit of a Brazilian

university hospital. Rev Bras Ter Intensiva. 2015;27(3):212-9. DOI: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150034>

30. Grupo de Coordinación de Expertos. Trombosis asociada al cáncer (TAC), una causa de muerte muchas veces ignorada en pacientes con cáncer: medidas necesarias para mejorar los resultados en salud y reducir la mortalidad. (Adaptación española del White Paper original) [Internet]. Dinamarca: LEO Pharma; 2017 [citado 01/08/2018]. Disponible en: <https://trombo.info/wpcontent/uploads/2017/11/Trombosis-asociada-al-cancer-TAC.pdf>

31. Thålin C, Hisada Y, Lundström S, Mackman N, Wallén H. Neutrophil Extracellular Traps: Villains and Targets in Arterial, Venous, and Cancer-Associated Thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019; 39(9):1724-38. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312463>

32. Mege D, Aubert M, Lacroix R, Dignat-George F, Panicot-Dubois L, Dubois C. Involvement of Platelets in Cancers. Sem Thromb Hemost. 2019;45(06):569-75. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693475>

33. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thrombol. 2016; 41(1):3-14. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1311-6>

34. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Haematologica. 2019;104(6):1277-87. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209114>

35. Prandoni P. The treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Adv Exp Med Biol. 2017; 906:123-35. DOI: https://doi.org/10.1007/5584_2016_111

36. Schiffr C, Mangu P, Wade JC, Camp-Sorrell D, Cope D, El Rayes B, et al. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2013; 31:1357-70. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.5733>

37. Young AM, Billingham LJ, Begum G, Kerr D, Hughes AI, Rea D, et al. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WarP): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 373:567-74. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60205-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60205-1)
38. Porfii A, Giordano M, Sturiale CL, et al. Risk of intracranial bleeding in patients with primary brain cancer receiving therapeutic anticoagulation for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Brain Behav.* 2020; 10(6):e01638. DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.1638>
39. Ma SN, Mao ZX, Wu Y, Liang MX, Wang DD, Chen X, et al. The anti-cancer properties of heparin and its derivatives: a review and prospect. *Cell ADH Migr.* 2020; 14(1):118-28. DOI: <https://doi.org/10.1080/19336918.2020.1767489>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Zuzet Sánchez Acosta: Concepción y diseño del trabajo, el análisis e interpretación de la información, la redacción y la corrección del manuscrito. Aprobó la versión final presentada

Juan Antonio Figueroa Saez: Participó en el diseño del trabajo, el análisis e interpretación de la información. Aprobó la versión final presentada