

# Complicaciones tromboembólicas en el tratamiento de pacientes oncohematológicos, focalizando en el uso de inmunomoduladores

Thromboembolic complications in the treatment of oncohematological patients, focusing on the use of immunomodulators

García Einschlag C

*Hospital Italiano La Plata*

ceinschlag@italianolaplata.org.ar



SIMPOSIO SIMULTÁNEO B  
GATLA- CAHT

HEMATOLOGÍA  
Volumen 22 • Número Extraordinario  
XIII Congreso del Grupo CAHT: 140-147  
Septiembre 2018

**Palabras claves:** complicaciones tromboembólicas, IMIDs, mieloma múltiple.

**Keywords:** thromboembolic complications, IMIDs, multiple myeloma.

## 1- Introducción

Las complicaciones tromboembólicas (CT) son frecuentes en las enfermedades oncológicas. Los pacientes con cáncer tienen 4 a 6 veces más riesgo de CT que la población general y la incidencia global de la trombosis asociada a cáncer es de un 15%, pudiendo aumentar hasta en un 50% en los carcinomas metastásicos.

El riesgo de trombosis en pacientes con enfermedades oncohematológicas históricamente ha sido considerado más bajo que para los tumores sólidos, pero en los últimos años algunos estudios sugieren que la incidencia puede ser similar y aún más alta<sup>(1)</sup>. En las distintas series publicadas las enfermedades hematológicas tienen una tasa de CT del 5-12% en

leucemias agudas, 6-13% en linfomas y 7 a 18% en mieloma múltiple. En los síndromes mieloproliferativos (SMP), las complicaciones tromboembólicas están presentes en 12 a 19% de los pacientes con policitemia vera, 10-29% con trombocitemia esencial y 13% de los pacientes con mielofibrosis. Las trombosis arteriales, incluyendo ACV isquémico, infarto de miocardio y trombosis arterial periférica, comprenden más de la mitad de estos eventos. Además, las localizaciones atípicas como la trombosis en el territorio esplácnico, las trombosis hepáticas, y las trombosis de los senos venosos son características en los SMP.

Se han identificado diversos factores de riesgo,

incluyendo: el estadio de la enfermedad, masa tumoral, procedimientos quirúrgicos, presencia de catéteres venosos centrales, uso de eritropoyetina,

factores de crecimiento hematopoyéticos y drogas quimioterápicas<sup>(2,3)</sup>.

**Tabla 1.** Incidencia de CT en distintas series publicadas (Ricardo Colombo et al. Modificado)

Enfermedad	N pacientes	Incidencia de trombosis	Factores de riesgo	Sitio trombosis	Referencia
Leucemias agudas	379 719 455	6,3% 2% 12%	Quimioterapia, enfermedad hematológica, CVC	80% venoso 20% arterial venoso	De Stefano et al Zieger et al Mohren et al
Linfoma de alto grado de malignidad	348 79 593	10,6% 7,5% 6,6%	Alto grado de malignidad histológica, masa voluminosa, estadio avanzado, compresión venosa	venoso venoso	Mohren et al Sgarabotto et al Ottinger et al
Linfoma de bajo grado de malignidad	65	3%	Terapia con estrógenos 2 pacientes	venoso	Sgarabotto et al
Linfoma de Hodgkin	485 63	5,7% 3,17%	NR	venoso	Mohren et al Sgarabotto et al
LLC	193 268	7,25% 5,22%	Estadio Binet C	TEP/TVP	Mohren et al Whittle et al
Mieloma múltiple	532 18,627 404	3,4% 7,5% 10%	Edad, Ig G e Ig A Inmovilización, cirugía, infección, uso de EPO, actividad de la enfermedad Historia TEV, inmovilización, masa células plasmáticas en MO, creatinina, componente M, quimioterapia	venoso y arterial	Krinstinson et al Krinstinson et al Srkalovic et al

## 2- Patogénesis de la trombosis en las enfermedades oncológicas

La patogénesis de la enfermedad tromboembólica es compleja y multifactorial, las células tumorales producen varios factores que alteran los sistemas de coagulación y fibrinolíticos, cuyo resultado final sería un estado de hipercoagulabilidad. Entre estos elementos se incluyen al factor tisular (FT), factor procoagulante, receptor del factor V e inhibidores del activador del plasminógeno (PAI). El FT es un receptor glicoproteico de transmembrana que, al unirse al factor VII, forma un complejo proteolítico que inicia la cascada de coagulación y conduce a la generación de trombina.

Las células tumorales sintetizan un factor denomi-

nado cáncer procoagulante, que activa directamente al factor X en ausencia de factor VII, y también produce activación plaquetaria.

Otros trastornos descritos en el sistema fibrinolítico, como aumento del PAI-1, podrían resultar en un estado protrombótico, con incremento del riesgo de trombosis venosa.

Las citoquinas proinflamatorias, producidas por las células del huésped y las células tumorales incluyendo la IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral beta (TNF- $\beta$ ), estimulan la expresión de FT en monocitos y favorecen la unión de las plaquetas vía P-selectina y trombospondina.

Se ha detectado disminución de las proteínas C y S en pacientes con leucemia y también una resistencia a la proteína C adquirida en pacientes con linfomas, leucemia aguda y mieloma múltiple, atribuyéndose estas alteraciones al aumento de fibrinógeno, FVIII y FV. Los cambios en los componentes celulares como la hiperleucocitosis, eritrocitosis y trombocitosis, observados en leucemias y síndromes mieloproliferativos, así como el aumento del fibrinógeno y la presencia de para-proteínas, producen un aumento en la viscosidad de la sangre entera. Esto perturba las condiciones reológicas de la misma, facilitando la agregación de los eritrocitos, disminuyendo su deformabilidad y alterando la microcirculación, siendo responsables de los eventos trombóticos, principalmente en cerebro, miocardio, pulmones y riñones<sup>(4,5)</sup>.

### 2.1 Catéteres venosos centrales

Los catéteres venosos centrales (CVC) se utilizan frecuentemente en pacientes con enfermedades hematológicas para administrar agentes quimioterápicos, hemoderivados, medicaciones y nutrición parenteral, además de utilizarse para extracciones de muestras sanguíneas.

La patogénesis de la trombosis asociada a CVC es multifactorial y los factores de riesgo incluyen el material del catéter, la posición de la punta y el sitio de inserción. El daño del vaso juega un rol importante y es causado por la injuria mecánica al endotelio venoso durante la inserción del catéter o irritación de la pared del vaso por la infusión de agentes quimioterápicos<sup>(6)</sup>.

El desarrollo de una trombosis aumenta la morbilidad y puede obliterar las venas, obstruir el catéter y perder el acceso vascular. La complicación más temida es el tromboembolismo de pulmón. Cabe señalar que hasta un 66% de las trombosis asociadas a catéter son asintomáticas<sup>(7)</sup>.

### 2.2 Agentes quimioterápicos

La quimioterapia aumenta el riesgo de tromboembolismo en pacientes con cáncer, debido a la liberación de sustancias procoagulantes desde las células tumorales y células endoteliales dañadas por los agentes quimioterápicos. Ciertas drogas como la L-asparaginasa y los agentes inmunomoduladores inducirían eventos trombóticos a través de mecanismos específicos.

La administración de corticoides (prednisona o

dexametasona) produce cambios en las proteínas de la coagulación y del sistema fibrinolítico que pueden conducir a un estado de hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis, induciendo un incremento en el factor VIII, factor von Willebrand, protrombina y disminución del fibrinógeno, plasminógeno y activador tisular del plasminógeno<sup>(8)</sup>.

### 2.3 Agentes estimulantes de la eritropoyesis

Estos agentes se utilizan ampliamente en pacientes con tumores sólidos y enfermedades oncohematológicas. En un metaanálisis del uso de eritropoyetina (EPO) en pacientes con cáncer, se demostró que el riesgo relativo global de tromboembolismo es de 1,67. El mecanismo no está claro, pero se sugiere que la EPO aumenta el riesgo, exacerbando la actividad trombogénica de la matriz de las células endoteliales, como resultado de un aumento en la expresión del factor tisular, o alternativamente, produciendo un estado de hipofibrinólisis.

### 2.4 Factores de crecimiento

El factor estimulante de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), se utilizan comúnmente para tratar la neutropenia en pacientes con tumores sólidos o enfermedades onco-hematológicas para disminuir el riesgo de complicaciones infecciosas, pero han sido asociados con un incremento del riesgo de eventos trombóticos, tanto arteriales como venosos. Barbui et al realizaron una revisión de 52 artículos en los que 1846 pacientes recibieron G-CSF o GM-CSF durante el tratamiento de tumores sólidos y enfermedades hematológicas, observándose complicaciones trombóticas, tanto arteriales como venosas. La incidencia fue de 4.2% para quienes recibían GM-CSF y de 1.2% para G-CSF.

El riesgo de trombosis también se incrementó en pacientes bajo quimioterapia para trasplante de células hematopoyéticas y fue superior con el uso de GM-CSF (9.8%) comparado con G-CSF (2.3%).

Se ha observado en donantes sanos de células hematopoyéticas alogénicas un incremento en los niveles de factor VIII, del complejo trombina-antitrombina, del fragmento 1+2 de la protrombina y aumento en los niveles del antígeno del factor tisular y también de su actividad, sugiriendo que podrían jugar un rol en la activación de células endoteliales y coagulación<sup>(9,10)</sup>.

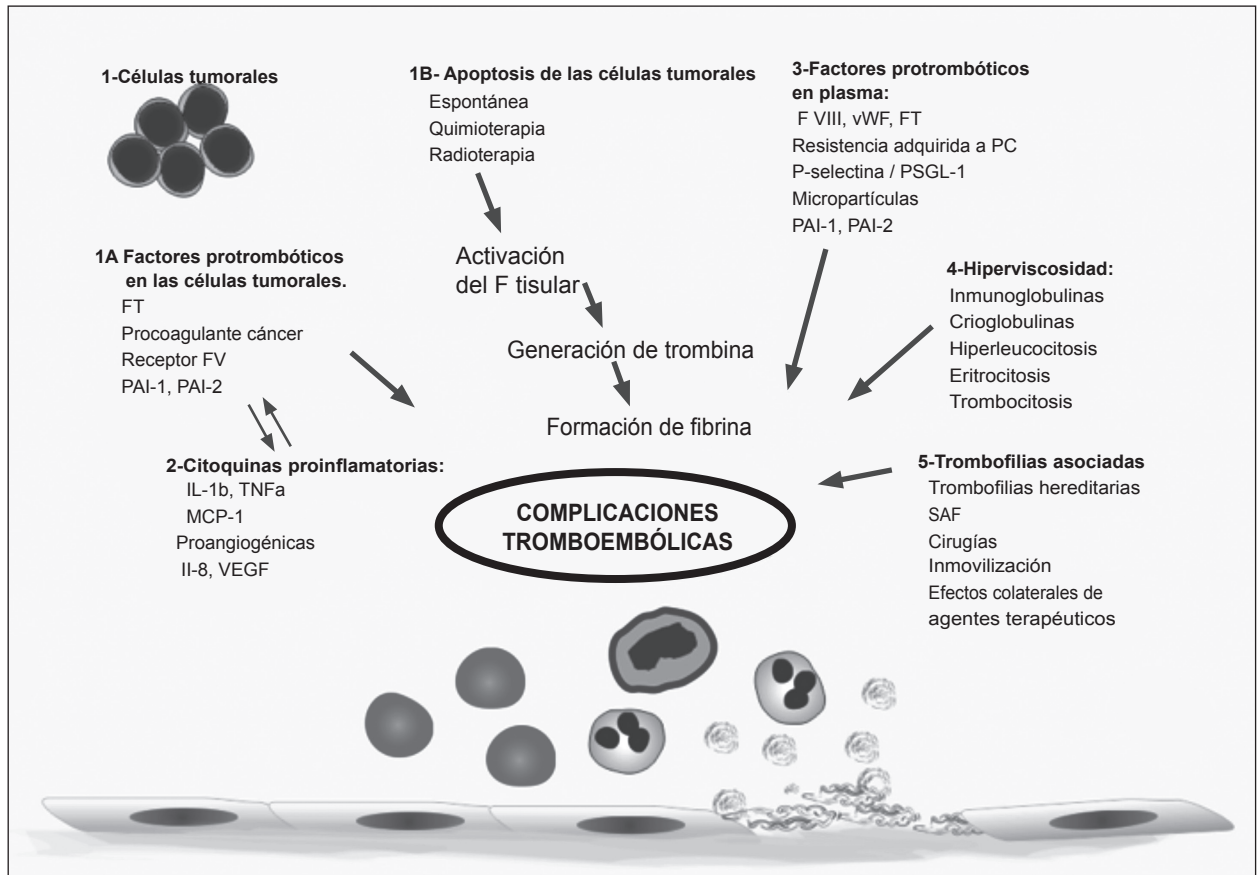


Figura 1. Mecanismos posibles de trombosis en neoplasias (Kwaan et al. Modificado)

### 3. Mieloma múltiple: factores predisponentes para el desarrollo de trombosis

#### 3.1 Generales

Los pacientes con mieloma múltiple (MM) tienen un incremento en el riesgo de CT. Los diversos factores de riesgo incluyen la edad avanzada, historia de trombosis previa, obesidad e inmovilización. En un estudio poblacional que incluía 18627 pacientes con MM y lo comparaba con 70991 controles sanos, el riesgo de trombosis en pacientes con MM fue de 7,5 veces mayor al año, 4,6 veces mayor a los 5 años y 4,1 veces mayor a los 10 años de seguimiento. El MM también fue asociado a un alto riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales, incluyendo infarto de miocardio, ACV y AIT. Tanto los eventos tromboticos venosos como los arteriales, se asociaron con una disminución en la supervivencia de los pacientes<sup>(11)</sup>.

La mayoría de los episodios tromboticos se observan en el curso temprano de la enfermedad y en el inicio del tratamiento, hecho posiblemente debido a la alta carga tumoral presente al diagnóstico<sup>(12)</sup>.

Algunos factores posibles que favorecen el estado de hipercoagulabilidad en pacientes con mieloma múltiple incluyen:

- Interferencia de las inmunoglobulinas en la fibrina, ya que los niveles elevados de IgG alteran su estructura y aumentan su resistencia a la plasmina e incrementan la viscosidad.
- Producción de auto anticuerpos pro-coagulantes, específicos (anti-proteína S40 y anti-proteína C41) y no específicos (anticoagulante lúpico), que tienen propiedades protrombóticas.
- Efectos de las citoquinas inflamatorias en el endotelio como IL-6 y factor de necrosis tisular (TNF), que pueden conducir a activación de las vías de la coagulación.
- Resistencia adquirida de la proteína C (APC) resistencia.
- Incremento en los niveles del factor von Willebrand.
- Disfunción plaquetaria<sup>(13)</sup>.

### 3.2 Asociados al tratamiento

Al igual que en los tumores sólidos, las CT generalmente ocurren durante los primeros 3 a 6 ciclos de tratamiento, y la mayoría dentro del año del diagnóstico o al momento de la recaída. El riesgo basal asociado a la enfermedad aumenta con la administración de la quimioterapia, dependiendo de la combinación de las drogas administradas. La monoterapia con talidomida o lenalidomida induce trombosis en bajo porcentaje. La incidencia de CT se

incrementa cuando la talidomida se utiliza en combinación con dexametasona, o con múltiples agentes quimioterápicos. El riesgo de trombosis también aumenta con lenalidomida asociada a bajas dosis de dexametasona y es aún mayor con las altas dosis. Es interesante destacar que el alto riesgo de trombosis no es exclusivo de los regímenes que utilizan los IMiDs. El uso de melfalán con prednisona, el uso de antraciclínicos y eritropoyetina también aumentan la incidencia de CT<sup>(14)</sup>.

**Tabla 2.** Factores de riesgo para CT en pacientes con mieloma múltiple. (Stefano et al. Seminars in Thrombosis & Hemostasis. 2014; Vol. 40, No. 3)

Relacionados al paciente	Relacionados al componente M	No relacionados al componente M	Relacionados al tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad</li> <li>• ETV previa</li> <li>• Obesidad</li> <li>• Inmovilidad</li> <li>• Enf mayor</li> <li>• Paresia de miembros</li> <li>• Cirugía ortopédica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperviscosidad</li> <li>• Alteración estructura de fibrina</li> <li>• Actividad inhibidor lúpico</li> <li>• Inhibición proteína C</li> <li>• Inhibidor proteína S</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento MP-TF</li> <li>• Aumento fibrinógeno</li> <li>• Aumento VWF</li> <li>• Aumento FVIII</li> <li>• Disminución PS</li> <li>• Resistencia a la PC adquirida</li> <li>• Hipofibrinólisis</li> <li>• Aumento PAI-1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CVC</li> <li>• Doxorubicina</li> <li>• Dexametasona</li> <li>• Talidomida</li> <li>• Lenalidomida</li> <li>• Eritropoyetina</li> </ul>

### 4- Drogas inmunomoduladoras (IMiDs)

La talidomida es un derivado sintético del ácido glutámico, introducido por primera vez en Alemania en 1956 como un medicamento de venta libre. La aprobación fue como sedante seguro, incluso a pequeñas dosis, no adictivo y sin efectos secundarios tales como debilidad motora, pero fue retirada de la circulación por asociarse a graves malformaciones en recién nacidos, como focomelia. Debido a sus efectos antiangiogénicos, Bart Barlogie comenzó a ensayar la talidomida en el año 1977 en pacientes con mieloma refractario a otras opciones terapéuticas. Posteriormente se descubrió que también presentaba potentes efectos inmunomoduladores. La creación de nuevos fármacos, modificaciones sintéticas de la talidomida, llevó al descubrimiento de lenalidomida y pomalidomida, que poseen 500 veces mayor potencia inmunomoduladora y un perfil más seguro en cuanto a efectos secundarios, en comparación con el fármaco original. Las propiedades inmunomoduladoras son debidas a la restauración de la formación de la sinapsis inmunitaria (que es a menudo defectuosa en pacientes con neoplasias hematológicas), al aumento de la citotoxicidad de las células NK y a la

inhibición de las células T reguladoras<sup>(15)</sup>.

En la actualidad por esta propiedad inmunomoduladora este grupo de fármacos son comúnmente denominados IMiDs.

#### 4.1 Mecanismos de acción de los IMiDs.

Los IMiDs tienen varios efectos farmacológicos en las neoplasias hematológicas, básicamente a través de tres mecanismos diferentes de acción: a) inmunomodulación, b) efecto anti-angiogénico y c) citotóxico sobre las células tumorales. La acción inmunomoduladora se basa en la inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-2 y TNF $\alpha$  y aumento de la expresión de IL-10, que es antiinflamatoria. Estas drogas activan a su vez a las células T e incrementan la función de las células NK, potenciando el efecto citotóxico sobre las células tumorales. El efecto antiangiogénico se basa en la disminución de la expresión de los factores proangiogénicos tales como VEGF e IL-6. Finalmente, cabe señalar que los IMiDs poseen actividad directa anti tumoral induciendo apoptosis de las células en MM<sup>(16)</sup>.

#### 4.2 Patogenia de la trombosis asociada a IMiDs

Posiblemente los mecanismos subyacentes para el aumento del riesgo de CT, se deben al aumento de la agregación y activación plaquetaria, resistencia a la proteína C adquirida mediada por citoquinas, aumento de los niveles de factor von Willebrand y factor VIII y al efecto procoagulante de las células endoteliales por incremento en la actividad del factor tisular.

En particular con la talidomida se observó aumento en los niveles de factor von Willebrand y factor VIII, inducción de la expresión de factor tisular en monocitos y reducción de los niveles de trombo-modulina. Los IMiDs no causan injuria endotelial por sí mismos, pero interfieren en la restauración endotelial vía expresión de PAR-1, luego del daño que provocan los agentes citotóxicos y esto podría explicar por qué el riesgo de CT se potencia con la combinación con antraciclínicos.

También pueden alterar la expresión del receptor de la proteasa activada 1 (PAR01) en las células endoteliales dañadas y regular la expresión cicloxigena-

sa-2 (COX-2). Algunos investigadores sugieren que la talidomida desregula PU.1, un factor transcripcional para la diferenciación de granulocitos, que induce un aumento en los niveles de catepsina G, activador plaquetario predisponiendo a un mayor riesgo de CT.

La activación plaquetaria que induce la talidomida probablemente sea el principal mecanismo por el cual se produce la trombosis. Un estudio demostró incremento en la expresión de PAC-1 (anticuerpo que reconoce cambios conformacionales en el complejo GPIIb/IIIa) luego de 4 semanas de tratamiento con talidomida.

La lenalidomida también causa sobreexpresión de la catepsina G, potente activador plaquetario. En un estudio en pacientes con MM refractario que recibieron lenalidomida + dexametasona, los niveles de ICAM y PAI-1 y VEGF, marcadores de estrés endotelial, estaban aumentados.

La activación de la cascada de la coagulación contribuye al estado de hipercoagulabilidad, por el incremento de la P-selectina, fibrinógeno y homocisteína<sup>(17)</sup>.

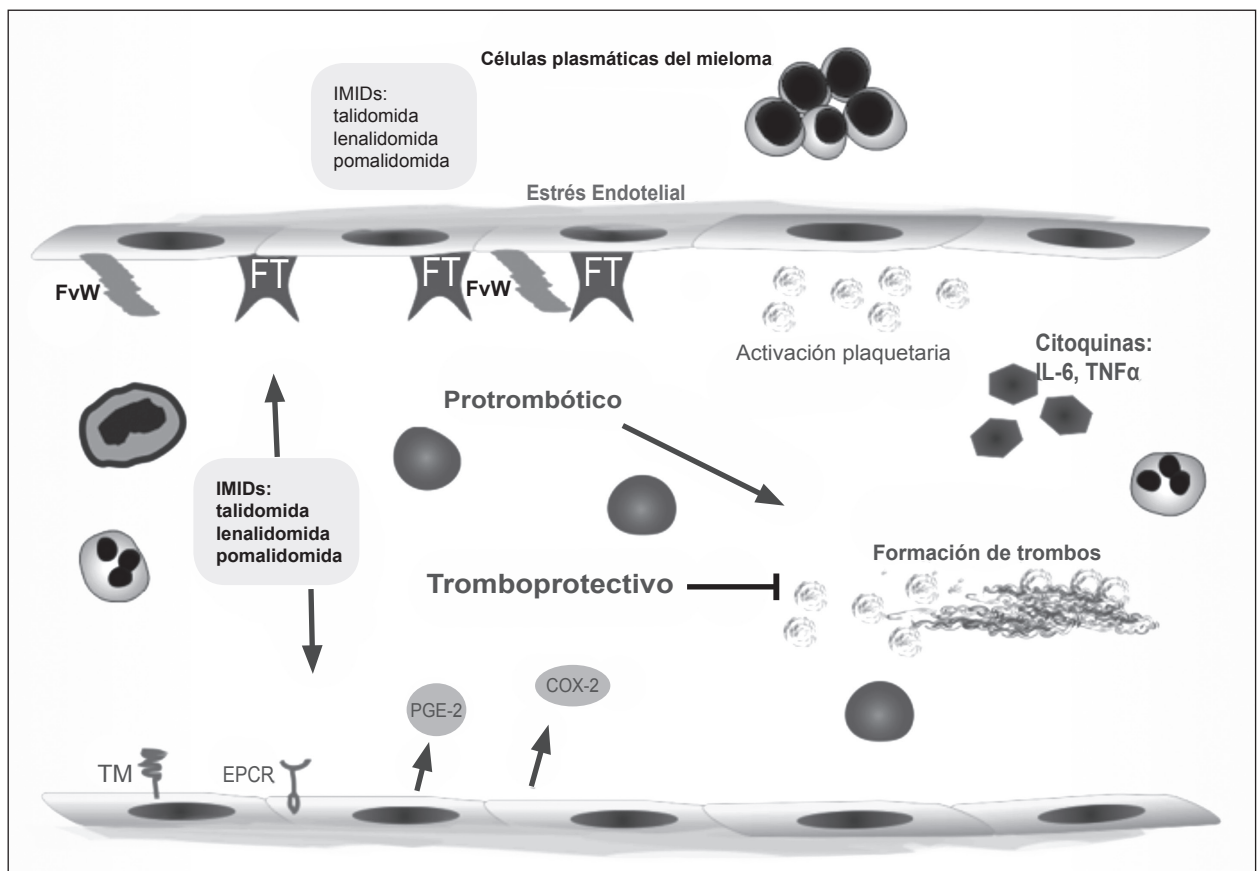


Figura 2<sup>(18)</sup>.

### 5- Profilaxis de la trombosis asociada a drogas inmunomoduladoras (IMiDs) en pacientes con mieloma múltiple

Previo a la introducción de los IMiDs, aproximadamente el 10% de los pacientes con MM tratados con quimioterapia experimentaban complicaciones tromboembólicas.

En los primeros ensayos clínicos, cuando se utilizaban como único agente, ni la talidomida, ni la lenalidomida parecían incrementar el riesgo de CT. Sin embargo se observó aumento significativo cuando estas drogas fueron combinadas con dexametasona y/o quimioterapia citotóxica.

Debido al alto riesgo de CT en los regímenes de tratamiento combinados que incluyan IMiDs, al menos los pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple deberían recibir profilaxis antitrombótica. El régimen óptimo antitrombótico está aún discutido. Los eventos tromboticos con talidomida sola como terapia de inducción o mantenimiento luego de la quimioterapia son menores al 5%, por lo que no se recomienda la profilaxis cuando se utiliza como agente único. Cuando se combina con dexametasona, el riesgo de trombosis fue reducido efectivamente con dosis plenas de warfarina, mientras que las dosis fijas no fueron efectivas.

En los pacientes con diagnóstico reciente de MM que recibieron terapia combinada incluyendo melfalán, la heparina de bajo peso molecular (HBPM) fue efectiva para disminuir el riesgo de CT.

En la mayoría de los estudios, cuando se utilizan regímenes combinados, las dosis plenas de warfarina y la HBPM son útiles, mientras que no lo es la profilaxis con aspirina<sup>(19)</sup>.

Un estudio randomizado de AAS (100 mg/día), dosis fijas de warfarina (1.25 mg/día) y enoxaparina (40 mg s.c. día) en pacientes que recibían regímenes con talidomida se demostró la equivalencia entre aspirina y dosis fijas de warfarina, mientras que la enoxaparina fue más efectiva en prevenir los eventos tromboticos y debería utilizarse para los pacientes con alto riesgo de trombosis (IA)<sup>(20)</sup>.

La incidencia de trombosis es baja cuando la lenalidomida se utiliza como monoterapia (~ 5%), por lo que no se recomienda la profilaxis, pero sí aumenta el riesgo en combinación con dexametasona, melfalán o doxorubicina. La incidencia de CT en el tratamiento combinado es de 11-15% en MM de reciente diagnóstico y 23-26% en MM recaído/re-

fractario. El uso de EPO concomitante exacerba el riesgo de CT. No se observó un impacto negativo en la sobrevida en los pacientes con trombosis. La incidencia fue menor cuando la combinación fue con bajas dosis de dexametasona comparada con dosis altas de dexametasona (12 vs. 26%,  $p = 0.0003$ ). La profilaxis con bajas dosis de AAS o heparina de bajo peso molecular (HBPM) reduce el riesgo de CT a 2-3%. Por lo tanto, se recomienda profilaxis con AAS en pacientes con riesgo estándar de CT. Para los pacientes de alto riesgo (ej. pacientes inmobilizados o con antecedentes de trombosis), se recomienda HBPM en los primeros 4 ciclos de Len/Dex seguidos de AAS por el resto de la terapia<sup>(21)</sup>.

En el primer estudio en el que se utilizó pomalidomida para pacientes recaídos-refractarios con mieloma múltiple la incidencia de CT fue del 2% con pomalidomida + dexametasona y 3% en pacientes que fueron tratados sólo con pomalidomida. En este estudio la tromboprofilaxis consistía en 80-100 mg de aspirina/día. En un estudio de San Miguel et al, la pomalidomida se combinó con dosis bajas o altas de dexametasona y los eventos tromboticos fueron del 2% en los que recibieron bajas dosis de dexametasona y 1% en los que fue combinada con altas dosis de dexametasona. Todos utilizaron profilaxis antitrombótica.

Basado en estos hallazgos, debería evaluarse los factores individuales de riesgo para cada paciente, y en los que tienen bajo riesgo se recomienda el uso de AAS y en los de alto riesgo HBPM<sup>(12)</sup>.

La tromboprofilaxis debería extenderse durante los primeros 4 a 6 meses de tratamiento, hasta lograr el control efectivo de la enfermedad o durante el tiempo que el riesgo de tromboembolismo permanezca elevado.

Para los pacientes que desarrollan una complicación trombotica, el tratamiento debe ser interrumpido temporalmente, e iniciar terapia con anticoagulación plena. Una vez alcanzada la misma, la terapia con IMiDs puede ser reiniciada<sup>(22)</sup>.

Los anticoagulantes orales de acción directa tales como el inhibidor directo de la trombina (dabigatrán), o inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) están aprobados para la prevención y tratamiento de la trombosis venosa en la población general. Los estudios que evaluaron estas drogas (RECOVER, EINSTEIN, RPTOECHT, AMPLIFY-EXT) no incluyeron muchos pacientes con

cáncer. Estas drogas no fueron estudiadas en pacientes con MM, por lo que se necesitan estudios randomizados controlados para determinar su eficacia<sup>(17)</sup>.

### 5.1 Recomendaciones de tromboprolifaxis para CT en pacientes con MM<sup>(18)</sup>

Determinar factores de riesgo para CT:

Factores de riesgo (FR) individuales: obesidad, CT previa, CVC, trombofilia, inmovilización, cirugía, tabaquismo, comorbilidades.

Factores de riesgo MM: estatus de la enfermedad, hiperviscosidad.

Factores de riesgo asociados a la terapia: altas dosis de dexametasona, uso de EPO concomitante, IMIDs combinado con altas dosis de dexametasona o doxorubicina o múltiples agentes.



Recomendaciones:

Aspirina 81-325 mg diarios para pacientes de bajo riesgo (1 FR individual o de MM).

HBPM (enoxaparina 40 mg/día) o dosis plenas de warfarina (RIN 2-3) para pacientes con 2 ó más FR individuales o MM.

HBPM o dosis plenas de warfarina deberían recibir todos los pacientes con terapia combinada independientemente de otros factores de riesgo.

### Declaración de conflictos de interés

La autora declara que no posee conflictos de interés.

### Bibliografía

- Franchini M. Thromboembolic risk in hematological malignancies. *Clin Chem Lab Med.* 2015 (8):1139-1147.
- Kwaan H. Thrombosis in hematologic malignancies risks and consequences. *Int Hematol Oncol.* 2012; 1(1):87-95.
- Martin K. Risk Factors for and Management of MPN-Associated Bleeding and Thrombosis. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017 Oct; 12(5):389-396.
- Kwaan H, Vicuna B. Incidence and Pathogenesis of Thrombosis in Hematologic Malignancies. *Semin in Thromb and Hemost.* 2007; 33(4): 303-12.
- Bach R, Gentry R, Nemerson Y. Factor VII binding to tissue factor in reconstituted phospholipid vesicles: induction of cooperativity by phosphatidylserine. *Biochemistry.* 1986; 25(14):4007-20.
- Castelli R, Ferrari B, Cortelezzi A y Guariglia A. Current Vascular Pharmacology. 2010; 8:482-494.
- Leung C, Heal A, Perera M y col. A systematic review of patient-related risk factors for catheter-related thrombosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2015 Oct; 40(3):363-73.
- Chong B, Lee S. Management of Thromboembolism in Hematologic Malignancies. *Semin in Thromb and Hemost.* 2007; 33(4):435-47.
- Colombo R, Gallipoli P, Castelli R. Thrombosis and Hemostatic Abnormalities in Hematological Malignancies. *Clinical Lymphoma, Myeloma Leukemia.* 2014; volume 14: 441-450.
- Zakariya A, Kwaan A. Adverse Effects on Hemostatic Function of Drugs Used in Hematologic Malignancies. *Semin Thromb Hemost.* 2007; 33:355-364.
- Kristinsson SY, Pfeifer RM, Bjorkholm M y col. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood.* 2010; 115(24): 4991-4998.
- Leebeek F. Update of thrombosis in multiple myeloma. *Thrombosis Res.* 2016;140 :S76-S80.
- Singh A, Gajra A. Thromboembolism with immunomodulatory Agents in the Treatment of Multiple Myeloma. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry.* 2011; 9:7-13.
- Cesarman-Maus, Braggio y Fonseca. Thrombosis in multiple myeloma (MM). *Hematology* 2012; 17(01): S177-S180.
- Ordi-Ros J, Cosiglio F. Indicaciones terapéuticas actuales de la talidomida y la lenalidomida. *Med Clin (Barc).* 2014; 142(8):360-364.
- Kotla V, Goel S, Nischal S y col. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *Journal of Hematology & Oncology.* 2009; 2:36.
- Fotiou D, Gerotziafas G, Kastritis E y col. A review of the venous thrombotic issues associated with multiple myeloma. *Expert Review of Hematolog.* 2016; 9:695-706.
- Li W, Garcia D, Cornell F y col. Cardiovascular and Thrombotic Complications of Novel Multiple Myeloma Therapies. *JAMA Oncol.* 2017; 3(7):980-988.
- Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA y col. Prevention of thalidomide and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia.* 2008; 22:414-423.
- Engelhardt M, Terpos E, Kleberer M y col. European Myeloma Network Recommendations on the Evaluation and Treatment of Newly Diagnosed Patients With Multiple Myeloma. *Haematologica.* February 2014;99:232-242.
- Palumbo A, Freeman J, Weiss L y col. The clinical safety of lenalidomide in multiple myeloma and myelodysplastic syndromes. *Expert Opin Drug Saf.* 2012; 11(1):107-120.
- 2Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF y col. International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management, Treatment, and Supportive Care of Patients With Myeloma Not Eligible for Standard Autologous Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol.* 2014;32(6): 587-00.