

ONCOLOGY THROMBOSIS RISK

Año 2018 - Número 18

Revisión

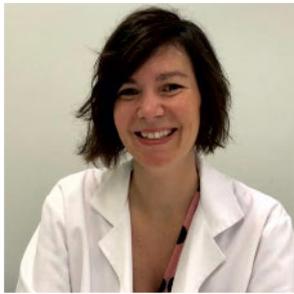
Tumores de cabeza y cuello y trombosis

Dra. Lucía Teijeira Sánchez
Dra. Ángela Fernández de Lascoiti Urtasun
Dra. Elena Mata Velasco
Dra. Ruth Vera García



Dr. Andrés Muñoz Martín

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid. Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid (Premio Extraordinario). Diplomado en Estadística en Ciencias de la Salud por la Universidad Autónoma de Barcelona. Especialista en Oncología Médica. Responsable del Programa de Investigación “Cáncer y Trombosis” y “Tumores Hepatobiliopancreáticos” de la Unidad de Tumores Digestivos, Servicio de Oncología Médica, en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Coordinador de la Sección “Cáncer y Trombosis” de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Vicepresidente del Comité de Ética e Investigación con Medicamentos.



Dra. Lucía Teijeira Sánchez

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Navarra. Especialista en Oncología Médica en el Complejo Hospitalario de Navarra. Colaboradora de la Unidad de tumores torácicos, melanoma y sarcoma. Miembro de la Sección “Cáncer y Trombosis” de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

Sobre esta monografía

La monografía de “Tumores de cabeza y cuello y trombosis” pretende aportar información específica sobre la enfermedad tromboembólica venosa en este tipo de tumores. Su enfoque se basa en mostrar los tratamientos dirigidos a esta clase de tumores, tanto quirúrgicos como sistémicos, y en el riesgo de los mismos, relacionados con la enfermedad tromboembólica.

©Sanofi y los autores
Edita: Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona
esmon@esmon.es
DL B 5607-2015
ISBN 978-84-17394-28-8

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea éste electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Oncology Thrombosis Risk no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.

ONCOLOGY

THROMBOSIS RISK

Año 2018 - Número 18

Monografías coordinadas por:

Dr. Andrés Muñoz Martín

Servicio de Oncología Médica.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Revisión

Tumores de cabeza y cuello y trombosis

Dra. Lucía Teijeira Sánchez, Dra. Ángela Fernández de Lascoiti Urtasun,
Dra. Elena Mata Velasco y Dra. Ruth Vera García

Introducción	4
Tratamiento de los tumores de cabeza y cuello.....	4
Evidencia clínica de enfermedad tromboembólica	6
Puntos clave.....	10
Bibliografía.....	11

Tumores de cabeza y cuello y trombosis

Dra. Lucía Teijeira Sánchez, Dra. Ángela Fernández de Lascoiti Urtasun, Dra. Elena Mata Velasco y Dra. Ruth Vera García

Servicio de Oncología Médica, Hospital de Navarra, Pamplona.

Correspondencia:

Elena Mata Velasco

E-mail: elena.mata.velasco@navarra.es

Introducción

Los tumores de cabeza y cuello son aquellos que se encuentran anatómicamente localizados en las fosas y los senos nasales, la cavidad oral, la rinofaringe, la orofaringe, la hipofaringe y la laringe, incluyendo la supraglotis, la glotis y la subglotis.

Su incidencia en la población española es de unos 16.000 casos anuales, siendo los quintos tumores con mayor incidencia en hombres y los undécimos en las mujeres¹.

Los factores de riesgo que más se asocian con este grupo de tumores son el tabaco, el alcohol, la infección por el virus Epstein-Barr y la infección por el virus del papiloma humano, fundamentalmente del genotipo 16².

Dentro de la clasificación anatomopatológica, más del 90% son carcinomas escamosos. Así mismo, se distinguen otros como los linfomas, los sarcomas y los melanomas.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) tiene una alta incidencia en los pacientes con cáncer. Entre los factores de riesgo conocidos se encuentran el tipo de tumor y los tratamientos recibidos. Los tumores de cabeza y cuello no están entre los diez tumores con mayor incidencia de ETV. A pesar de ello, tienen varios factores de riesgo de

ETV, como son la edad mayor de 60 años y la presencia de enfermedad pulmonar asociada³.

La histología también es un factor que influye en la incidencia de ETV en los pacientes con cáncer. En concreto, se ha descrito que la histología adenocarcinoma tiene un mayor riesgo respecto al resto de las histologías⁴, lo cual influye en la baja incidencia de ETV en los tumores de cabeza y cuello, al ser la mayoría de estirpe epidermoide.

Sin embargo, tanto los procedimientos quirúrgicos como la radioterapia y los tratamientos sistémicos empleados aumentan el riesgo de ETV en los pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello. Dichos factores justifican la revisión específica en este grupo de tumores (Tabla 1).

Tratamiento de los tumores de cabeza y cuello

El tratamiento quirúrgico en los tumores de cabeza y cuello está indicado fundamentalmente en tumores pequeños y localizados en los que son posibles las resecciones curativas (R0) con escasas repercusiones funcionales, y como tratamiento de rescate en tumores previamente

Tabla 1. Factores asociados a la enfermedad tromboembólica venosa en los tumores de cabeza y cuello.

Asociados al tumor	Asociados al tratamiento	Asociados al paciente
Histología	Cirugía	Edad >60 años
Localización	Quimioterapia	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Extensión	Anticuerpos monoclonales	

Tabla 2. Tratamiento de los tumores de cabeza y cuello.

Enfermedad resecable	Cirugía Cirugía + radioterapia Cirugía + quimiorradioterapia concomitante
Enfermedad irresecable	Quimiorradioterapia concomitante radical Quimioterapia de inducción + quimiorradioterapia radical
Enfermedad metastásica	1ª línea: quimioterapia ± anticuerpos monoclonales 2ª línea: inmunoterapia

tratados con quimioterapia, radioterapia o ambas en los que persiste enfermedad residual (Tabla 2).

Dentro de las técnicas quirúrgicas que se emplean con mayor frecuencia están las menos invasivas, como el láser y la cirugía robótica transoral, y las técnicas más invasivas con cirugía abierta de la laringe y la hipofaringe.

Tradicionalmente, la enfermedad localmente avanzada (estadios III-IVb) se ha clasificado en enfermedad resecable o irresecable. La dificultad para consensuar unos criterios universales de resecabilidad, la existencia de pacientes en quienes podría lograrse una cirugía R0 pero que declinan dicha opción, o bien la comorbilidad del paciente que contraindica la cirugía, han provocado que la tendencia actual a realizar tratamientos no quirúrgicos en pacientes con tumores resecables sea cada vez mayor.

Hoy día existe suficiente evidencia científica para recomendar la radioterapia o la quimiorradioterapia como tratamiento radical, con unos resultados equivalentes a la cirugía y con mejor funcionalidad⁵.

El enfoque terapéutico de la enfermedad resecable puede resumirse en lo siguiente:

- Cirugía del tumor primario con o sin vaciamiento ganglionar, seguida de radioterapia posoperatoria o quimiorradioterapia con platino en aquellos pacientes con factores de riesgo (afectación ganglionar extracapsular o R1).

- Quimiorradioterapia radical con o sin vaciamiento ganglionar.
- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia o quimiorradioterapia.

El estándar de tratamiento de la enfermedad localmente avanzada irresecable es la quimiorradioterapia^{6,7}. Se ha demostrado en varios ensayos de fase III la superioridad de la concomitancia de la quimioterapia y la radioterapia frente a solo esta última⁸.

El metaanálisis de Pignon *et al.*^{9,10} estableció la quimiorradioterapia con cisplatino (CDDP) como tratamiento estándar para los tumores de cabeza y cuello localmente avanzados irresecables, demostrando un beneficio en la supervivencia absoluto del 4% a 2 años y del 4,5% a 5 años frente a los tratamientos de quimioterapia de inducción seguidos de radioterapia o cirugía, o de ambas.

Por otro lado, Bonner *et al.*^{11,12} demostraron que la radioterapia y el cetuximab como tratamiento de la enfermedad locorregional mejoraban el control locorregional (24,4 meses frente a 14,9 meses; *hazard ratio* [HR]: 0,68; *p* = 0,005), reducía la mortalidad (mediana de supervivencia global de 49,0 meses frente a 29,3 meses; HR: 0,74; *p* = 0,03, con un beneficio absoluto del 9% a 5 años) e incrementaba la supervivencia libre de progresión (HR: 0,70; *p* = 0,006) en comparación con la radioterapia sola.

La magnitud obtenida en supervivencia es similar para ambos esquemas, aunque hoy en día no se dispone de una comparación directa formal entre ellos.

La quimioterapia de inducción debe reconsiderarse desde que la introducción de la combinación con taxano y platino demostró ser superior al platino-5-fluorouracilo en el tratamiento de la enfermedad locorregional^{13,14}. A pesar de que no es el tratamiento estándar de la enfermedad localmente avanzada, debe valorarse en aquellos casos con enfermedad voluminosa (≥N2c, T4); N2b con importante carga tumoral o carcinomas indiferenciados. En los pacientes que responden se continúa con un tratamiento secuencial con quimiorradioterapia con CDDP, cetuximab o radioterapia sola (no se dispone de datos comparativos); aquellos que no respondan deberán remitirse a cirugía o a

control sintomático. Se debe considerar esta actuación sobre todo en los tumores de laringe e hipofaringe localmente avanzados como opción para la preservación del órgano.

A pesar de que no más de un 10% de los casos debutan con enfermedad metastásica, hasta el 60% de los pacientes se diagnostican en fase localmente avanzada, llegando a sufrir recaídas locales o a distancia el 40-60% de ellos, lo que condiciona que la supervivencia a 3 años sea del 30-50% a pesar del tratamiento multimodal.

Las diferentes series sitúan la mediana de supervivencia de los pacientes con enfermedad recurrente irreseccable o metastásica en torno a los 10 meses¹⁵.

El tratamiento considerado estándar de primera línea para el carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico se basa en la combinación de platino (CDDP o carboplatino AUC5) con 5-fluorouracilo y cetuximab, de acuerdo con los resultados del estudio de fase III EXTREME (2008), en el que por primera vez en 30 años un esquema de tratamiento incrementaba la supervivencia global sobre el doblete con platino que se utilizaba hasta entonces (mediana de supervivencia global de 10,1 meses; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 8,6-11,2; versus 7,4 meses; IC95%: 6,4-8,3; $p = 0,04$). También se objetivó que la adición de cetuximab incrementaba la supervivencia libre de progresión de 3,3 a 5,6 meses (HR para progresión: 0,54; $p < 0,001$), así como las tasas de respuesta del 20% al 36% ($p < 0,001$)^{16,17}.

Otra opción válida de tratamiento es el esquema presentado en un estudio de fase II por Hitt *et al.*¹⁸, basado en paclitaxel-cetuximab semanal mantenido hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Se objetivó una tasa de respuestas global del 54% (IC95%: 39-69), y 10 pacientes (22%) incluso obtuvieron una respuesta completa. El control de la enfermedad se alcanzó en un 80% de los pacientes incluidos ($n = 46$). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4,1 meses (IC95%: 2,9- 5,6) y la mediana de supervivencia global fue de 8,1 meses (IC95%: 6,6-9,6).

A pesar de que no es considerado un esquema de tratamiento estándar, puede ser una buena opción, por su eficacia y buena tolerabilidad, en los pacientes *unfit*, concretamente en aquellos en que está contraindicado el platino.

La elección de la segunda línea de tratamiento va a estar condicionada por el esquema recibido previamente. Los esquemas más utilizados tras el tratamiento con platino son la combinación con paclitaxel y cetuximab de manera semanal, así como fármacos en monoterapia como doce-

taxel, gemcitabina, cetuximab o capecitabina. Las tasas de respuesta oscilan entre el 4% y el 35% según las series, el agente y la combinación utilizada¹⁹⁻²¹.

En abril de 2016 se publicaron en *New England Journal of Medicine* los resultados del Checkmate 141, un estudio de fase III desarrollado por Ferris *et al.*²², en el que se incluyeron pacientes con tumores de cabeza y cuello cuya enfermedad había progresado en los primeros 6 meses tras finalizar el tratamiento de primera línea con platino. Se aleatorizaron (2:1) para recibir tratamiento con nivolumab frente a una monoterapia elegida por el investigador (docetaxel, cetuximab o metrotexato). La mediana de supervivencia fue de 7,5 meses en la rama del nivolumab (IC95%: 5,5-9,1) frente a 5,1 meses (IC95%: 4,0-6,0) en la rama control; a los 12 meses, el 37% de los pacientes que recibieron nivolumab estaban vivos, frente al 17% de la rama control. Estos resultados posicionan al nivolumab como tratamiento de elección para la segunda línea al ser el único agente hasta la fecha que aumenta la supervivencia en este escenario.

Evidencia clínica de enfermedad tromboembólica

Enfermedad tromboembólica y tratamiento quirúrgico

Sabemos que los procedimientos quirúrgicos aumentan el riesgo de ETV. La incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) y de tromboembolia pulmonar (TEP) en pacientes quirúrgicos no oncológicos sin tratamiento tromboproláctico es del 15-30% y el 0,2-0,9%, respectivamente²³⁻²⁵.

Si añadimos el riesgo específico asociado al cáncer, una de cada siete muertes de pacientes con cáncer hospitalizados se debe a TEP y entre todos los pacientes que mueren por TEP el 60% tienen cáncer²⁶⁻²⁸.

Dada la alta morbilidad asociada a la ETV, la tromboprolifaxis se recomienda de manera sistemática en pacientes sometidos a cirugía mayor, tanto asociada a procesos oncológicos como en el resto de los procedimientos quirúrgicos. Entre los pacientes sometidos a cirugía otorrinolaringológica, el subgrupo de los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de ETV, que oscila entre el 0,6% y el 8%^{29,30}.

Los pacientes con tumores de cabeza y cuello sometidos a cirugía tienen factores de riesgo específicos para desarrollar ETV, como la estasis venosa involucrada en la

reconstrucción con colgajo libre, la hipercoagulabilidad y el daño endotelial secundarios a la resección. También es frecuente en los pacientes con tumores de cabeza y cuello la presencia de otros factores de riesgo asociados a la ETV, como la edad mayor de 60 años y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) asociada al tabaquismo.

Si la ETV ocurre tras la cirugía se añaden otras consecuencias, como son la mortalidad, las complicaciones posoperatorias y el aumento en la duración del ingreso, y en consecuencia, en los costes hospitalarios.

Sin embargo, la relación riesgo-beneficio de la trombopprofilaxis en pacientes sometidos a cirugía oncológica de cabeza y cuello no está tan clara en cuanto al riesgo potencial de sangrado pudiendo comprometer la vía aérea, ni al riesgo de complicaciones de la herida quirúrgica o de la isquemia en la reconstrucción de colgajos.

Dentro de los escasos estudios realizados sobre la ETV en pacientes sometidos a cirugía de tumores de cabeza y cuello, los datos aportados indican que la incidencia de ETV es mayor que la descrita en estudios retrospectivos. Clayburgh *et al.*³¹ publicaron un estudio prospectivo con 100 pacientes consecutivos intervenidos de tumores de cabeza y cuello. No se administró trombopprofilaxis de manera sistemática. La incidencia global de ETV fue del 13%: ocho pacientes con eventos clínicamente significativos y cinco con trombosis venosa superficial detectada mediante ecografía. Un 14% de los pacientes recibieron tratamiento anticoagulante posoperatorio, y de estos el 29% sufrió complicaciones hemorrágicas, frente al 5% de los pacientes sin anticoagulación ($p = 0,01$).

Por otro lado, se ha objetivado una incidencia distinta de ETV en función del tipo de cirugía realizada en los tumores de cabeza y cuello. Las cirugías abiertas, como la laringectomía total y subtotal, en muchos casos precisan una reconstrucción con colgajos libres, y se ha puesto de manifiesto en distintos estudios que este tipo de cirugía tiene mayor riesgo de ETV³². La literatura sobre este grupo de pacientes es escasa. Sin embargo, aun siendo la incidencia de ETV muy baja, parece mayor de forma estadísticamente significativa en comparación con los pacientes sometidos a otro tipo de cirugías reconstructivas³³.

En un estudio retrospectivo realizado en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center³⁴ se realizó una revisión de 6.759 pacientes sometidos a cirugía oncológica reconstructiva. Se identificaron aquellos intervenidos de cirugía reconstructiva de cabeza y cuello, y se compararon con el resto de los pacientes en los que se realizó cirugía recons-

tructiva. Aunque la incidencia de ETV fue menor del 1% en ambas poblaciones, se observó una incidencia estadísticamente mayor en los pacientes sometidos a reconstrucciones de cabeza y cuello respecto al resto de los pacientes.

Otro estudio retrospectivo en pacientes con cirugía de tumores de cabeza y cuello describió que la incidencia de ETV se encontraba entre el 1,4% y el 5,8%³⁵. Adicionalmente, los factores de riesgo predictivos fueron haber presentado un episodio previo de ETV, haber recibido transfusión de sangre, tener un índice de masa corporal elevado y la mayor edad.

En un estudio específico en pacientes con tumores de cavidad oral, la incidencia de ETV tras la reconstrucción fue del 26,3%, y se asoció como factor de riesgo estadísticamente significativo tener una puntuación alta en la escala de riesgo de Caprini³⁶.

Es importante destacar, además, que la mayoría de los fracasos en las reconstrucciones con colgajos libres se deben a trombosis de la vena yugular³⁷.

Con respecto a las causas de reingreso hospitalario tras la cirugía de tumores malignos de cabeza y cuello, Bur *et al.*³⁸ han publicado un análisis retrospectivo con más de 7.000 pacientes. En total, 388 pacientes (5,1%) reingresaron en los 30 días posteriores al alta debido a complicaciones. Los reingresos por ETV ocurrieron en 13 pacientes (3,4%).

En la actualidad existe escasa literatura sobre los riesgos y los efectos secundarios de la trombopprofilaxis en los pacientes sometidos a cirugía específicamente por tumores de cabeza y cuello.

Es importante analizar también las complicaciones asociadas al tratamiento anticoagulante en los pacientes intervenidos quirúrgicamente por tumores de cabeza y cuello.

Blank *et al.*³⁹ publicaron un estudio retrospectivo sobre los riesgos de la heparina no fraccionada en este grupo de pacientes. Las complicaciones reportadas fueron cinco hematomas de la herida quirúrgica, una reintubación urgente y un caso de sangrado mucoso persistente; todas ellas en pacientes sometidos a cirugía de tumores de cabeza y cuello. Estas complicaciones agruparon el 25% de todas las complicaciones en pacientes sometidos a cirugía otorrinolaringológica.

Respecto a la trombopprofilaxis en la cirugía de tumores de cabeza y cuello existe muy poca bibliografía. Una de las escasas revisiones publicadas concluye que los pacientes con cáncer es probable que tengan un mayor riesgo de lo que comúnmente se piensa, y también es probable que la ETV sea mucho más habitual de lo que es clínicamente

evidente. Se sugiere que es importante desarrollar un sistema de estratificación del riesgo en las instituciones que permita estandarizar la tromboprofilaxis mediante la implementación de protocolos específicos⁴⁰. Dentro de la misma revisión se realiza un metaanálisis que incluye 6.001 pacientes en los que la incidencia de TVP según el tratamiento profiláctico fue del 53% en el grupo tratado con ácido acetilsalicílico, del 45% en los tratados con warfarina, del 29% en los tratados con heparina de bajo peso molecular y del 17% en los tratados con compresión neumática intermitente. Se concluye que el tratamiento con compresión neumática intermitente reduce el riesgo de ETV en un 60% (riesgo relativo: 0,40; IC95%: 0,29-0,56; $p > 0,001$).

Existe una revisión holandesa⁴¹ sobre la prevención en los pacientes tratados mediante cirugía reconstructiva con colgajo libre. La trombosis ocurre en el 8-14% de los casos y con frecuencia produce el fracaso del colgajo, y no existe consenso en la literatura en cuanto a cómo prevenir la trombosis. Se concluye que, dada la escasa literatura disponible, debe adoptarse el protocolo del American College of Chest Physicians, refiriendo que deberían recibir tromboprofilaxis de forma sistemática.

El tabaquismo influye en la vascularización y la cicatrización de los tejidos en las cirugías con colgajo libre⁴². Los fumadores tienen mayor riesgo de complicaciones, pero no se ha demostrado que aumente el riesgo de trombosis.

Enfermedad tromboembólica y tratamiento con radioterapia

El tratamiento con radioterapia no parece ser un factor importante de manera aislada en el riesgo de trombosis en los pacientes con cáncer. Una de las complicaciones de la radioterapia cuyas manifestaciones clínicas pueden simular un evento trombótico son las estenosis de las arterias carótidas (interna y externa). Son varias las investigaciones que demuestran que la radioterapia produce un incremento del grosor de las capas íntimas y media de la arteria carótida, ocasionando su estenosis y un incremento en el riesgo de eventos cerebrovasculares. Parece que el daño sobre las células endoteliales es el origen de la estenosis inducida por la radioterapia, al ser células altamente sensibles a la radiación. La radioterapia altera la barrera endotelial favoreciendo la filtración de lipoproteínas, la agregación plaquetaria y el depósito de fibrina, entre otros fenómenos, lo que lleva a precipitar la arteriosclerosis en estos pacientes. La estenosis generada incrementa el riesgo de eventos cerebrovasculares, cuyas manifestaciones clínicas pueden

ser indistinguibles de las de los eventos trombóticos arteriales secundarios a los tratamientos antes mencionados⁴³.

Una de las indicaciones del tratamiento quirúrgico en los tumores de cabeza y cuello es posteriormente al tratamiento con radioterapia o quimioterapia como cirugía de rescate si persiste enfermedad tumoral. En muchos casos, el tratamiento quirúrgico implica también un procedimiento con reconstrucción. Es en estas situaciones cuando se ha visto que la radioterapia preoperatoria es un factor influyente en las complicaciones vasculares en los pacientes sometidos a reconstrucción con colgajos libres. Dentro de estas complicaciones, una de las más frecuentes es el fallo del colgajo debido a las trombosis venosas localizadas⁴⁴. Esto probablemente se deba a la activación de componentes proinflamatorios durante y tras el tratamiento con radioterapia, que aumenta el riesgo de ETV.

Enfermedad tromboembólica y tratamiento con quimioterapia y fármacos biológicos

El carcinoma de cabeza y cuello no es considerado como uno de los tumores con mayor riesgo de trombosis; no obstante, el riesgo existe, sobre todo cuando la enfermedad se encuentra en un estadio avanzado.

La propia quimioterapia es otro factor que incrementa el riesgo de trombosis. Los mecanismos fisiopatológicos por los que se produce no se conocen con precisión, aunque parecen relacionarse con el daño directo y agudo que la quimioterapia produce en los vasos, el daño subagudo sobre el endotelio, la activación de las plaquetas y la alteración del equilibrio de las sustancias procoagulantes y anticoagulantes (disminución de la concentración de proteína C y S, y de antitrombina).

Dentro de los quimioterápicos que se encuentran asociados a un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica se encuentran el CDDP y las fluoropirimidinas (5-fluorouracilo), sobre todo si se administran a dosis altas o en infusión continua.

El riesgo del CDDP se ha estudiado de manera retrospectiva y observacional. Existe un metaanálisis que incluye 38 estudios, de fases II y III, que demuestra un significativo incremento del riesgo de trombosis en aquellos pacientes tratados con CDDP respecto a los que no recibieron este esquema (riesgo relativo [RR]: 1,67; $p = 0,01$)⁴⁵. El mecanismo fisiopatológico es desconocido, pero se ha estipulado que la apoptosis ocasionada en las células endoteliales conlleva la liberación de micropartículas endoteliales procoagulantes y la elevación del factor von Willebrand en la sangre⁴⁶.

Por otro lado, las fluoropirimidinas, tanto el 5-fluorouracilo como la capecitabina, se relacionan con riesgo de presentar toxicidad vascular, manifestada principalmente en forma de angina o infarto agudo de miocardio. El mecanismo por el cual se produce es el vasoespasmo, no por trombosis arterial, aunque también se ha descrito la relación entre las fluoropirimidinas y la enfermedad tromboembólica, al parecer en relación con el daño endotelial favoreciendo un microambiente protrombótico. Los datos obtenidos provienen principalmente de estudios que incluyen pacientes con cáncer colorrectal⁴⁷.

Son numerosos los estudios de fases II y III en los que se evalúa la seguridad de los fármacos dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (anti-EGFR), entre ellos el cetuximab. Existe un metaanálisis que incluye estudios de pacientes con cáncer colorrectal, de cabeza y cuello, carcinoma de pulmón no de células pequeñas y de esófago, a los que se administra un anti-EGFR como parte de su tratamiento. El metaanálisis evalúa el riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica en estos pacientes. Los autores concluyen que los fármacos anti-EGFR aumentan el riesgo de trombosis venosa (no arterial) de los pacientes con enfermedad avanzada, sobre todo si se combinan con quimioterapia basada en platino (RR: 1,37; IC95%: 1,11-1,6). En el subgrupo de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, el riesgo de trombosis arterial también fue significativo (RR: 2,39; IC95%: 1,24-4,62)⁴⁸.

El cetuximab, aprobado como tratamiento del cáncer colorrectal y de cabeza y cuello, actúa uniéndose y bloqueando la proteína EGFR localizada en la superficie celular. El resultado es la inhibición del crecimiento celular, la inducción de la apoptosis y la disminución de la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El VEGF actúa sobre el endotelio vascular alterando su capacidad de renovación celular, favoreciendo tanto el sangrado como los eventos trombóticos al exponer sustancias protrombóticas⁴⁹. Los principales efectos secundarios del cetuximab (incluidos todos los grados) son el exantema, las náuseas y los vómitos, la anemia, la diarrea y la astenia; aproximadamente los presentan un 25% de los pacientes.

Las reacciones a la infusión, que pueden ser graves, la hipomagnesemia, la hipopotasemia y la hipocalcemia son otras toxicidades posibles, pero mucho menos frecuentes⁵⁰. Se trata de un fármaco considerado seguro, aunque también se ha relacionado con eventos cardiovasculares que pueden ser graves e incluso mortales.

Un metaanálisis publicado en 2013 se propuso evaluar la incidencia global de eventos fatales con los fármacos anti-EGFR. Se incluyeron 14.776 pacientes dentro de 21 ensayos clínicos (fases II y III) con distintos tipos tumorales y tratados con diversos anti-EGFR (cetuximab, panitumumab, gefitinib o erlotinib). El metaanálisis concluye que los fármacos anti-EGFR incrementan en un 1,7% el riesgo de presentar un evento fatal. El aumento del riesgo de muerte es pequeño, pero significativo. No existe un subtipo de tumor tratado con anti-EGFR en que el riesgo de muerte sea significativamente superior, ni tampoco existe relación con la duración del tratamiento. No se especifican las causas de los eventos tóxicos fatales⁵¹.

En el estudio EXTREME se registró un 0,22% de eventos vasculares, considerándose como tales la insuficiencia cardíaca congestiva descompensada y el síndrome coronario agudo, manifestado como infarto agudo de miocardio o angina. Ambos eventos contribuyeron al fallecimiento de los pacientes incluidos en el estudio. En la rama del cetuximab se contabilizaron cuatro casos de insuficiencia cardíaca congestiva, frente a un único caso en la rama control; y en cuanto al síndrome coronario agudo, fueron siete pacientes tratados con cetuximab los que presentaron el evento, frente a dos de los que no lo recibieron. Los eventos trombóticos venosos no se contemplaron. Hubo diez fallecimientos de pacientes en el estudio, tres de ellos dentro de la rama del cetuximab; no obstante, los investigadores no consideraron dichas muertes secundarias ni en relación con el cetuximab⁵².

Son varios los estudios que reportan datos sobre eventos trombóticos inducidos por el cetuximab, así como que la mayoría (69,57%) de dichos eventos ocurren durante el primer mes de su administración⁵³.

Puntos clave

- Los tumores de cabeza y cuello son un grupo heterogéneo de tumores (localización, etc.).
- Globalmente existen escasos datos en la literatura médica en relación con los tumores de cabeza y cuello y la ETV.
- La mayoría de los tumores presentan histología epidermoide, que se ha asociado a bajo riesgo de desarrollar ETV.
- Los tumores de cabeza y cuello son un grupo de neoplasias de bajo riesgo de ETV, pero los tratamientos aplicados (cirugía, quimioterapia) incrementan significativamente el riesgo de ETV.
- El CDDP y el cetuximab, fármacos ampliamente empleados en el tratamiento sistémico de estos tumores, se han asociado a un incremento del riesgo de ETV.
- Los pacientes con tumores de cabeza y cuello con frecuencia presentan otros factores de riesgo de ETV, como la localización cerca de estructuras vasculares, la edad o la EPOC.
- A pesar de los pocos datos aportados por la literatura sobre el riesgo de complicaciones asociadas a la anticoagulación, y dada la prevalencia de ETV asociada a la cirugía de tumores de cabeza y cuello, se debería plantear la tromboprofilaxis de forma individualizada basándose en el análisis del riesgo en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos.
- Existe una necesidad evidente de incrementar la investigación y el análisis de la ETV asociada a los tumores de cabeza y cuello.

Bibliografía

- GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. (Consultado el 10 de mayo de 2017.) Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- Pezzuto F, Buonaguro L, Caponigro F, et al. Update on head and neck cancer: current knowledge on epidemiology, risk factors, molecular features and novel therapies. *Oncology*. 2015;89:125-36.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133(Suppl 6):381S-453S.
- Chew HK, Davies AM, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost*. 2008;6:601-8.
- Adelstein D, Gillison ML, Pfister DG, et al. NCCN Guidelines Version 1.2017. Head and neck cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:761-70.
- Gregorie V, Lefebvre JL, Litricia L, Felip E; on behalf of the EHN-ESMO-ESTRO guidelines working group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 5):v184-6.
- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1945-52.
- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:2091-8.
- Pignon JP, Boruthis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analysis of updated individual data. *Lancet*. 2000;355:949-55.
- Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Boruthis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92:4-14.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354:567-78.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer: 5-year survival data from a phase III randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010;11: 21-8.
- Vermoken JB, Remenar E, Van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1705-15.
- Posner MR, Norris CM, Wirth LJ, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1705-15.
- Machiels JP, Schmitz S. Management and palliative chemotherapy for metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11:359-71.
- Catimel G, Vermoken JB, Clavel M, et al. A phase II study of gemcitabine (LY 188011) in patients with advanced squamous cell carcinoma of head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. *Ann Oncol*. 1994;5:543-7.
- Sosa AE, Grau JJ, Feliz L, et al. Outcome of patients treated with palliative weekly paclitaxel plus cetuximab in recurrent head and neck cancer after failure of platinum-based therapy. *Eur Arc Otorhinolaryngol*. 2014;271:373-8.
- Hitt R, Irigoyen A, Cortés-Funes H, et al. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol*. 2012;23:1016-22.
- Seng S, Liu Z, Chiu SK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012;30:4416-26.
- Licciardello JT, Moake JL, Rudy CK, Karp DD, Hong WK. Elevated plasma von Willebrand factor levels and arterial occlusive complications associated with cisplatin-based chemotherapy. *Oncology*. 1985;42:296-300.
- Pabinger I, Thaler J, Cihan A. Biomarkers for prediction of venous thromboembolic in cancer. *Blood*. 2013;122:2011-8.
- Ferris R, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2016;375:1815-7.
- Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients. *Circulation*. 2004;110:IV4-12.
- Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg*. 2001;88:913-30.
- Colditz GA, Tuden RL, Oster G. Rates of venous thrombosis after general surgery: combined results of randomised clinical trials. *Lancet*. 1986;2:143-6.
- Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, et al. Venous thrombosis in cancer patients: insights from the frontline survey. *Oncologist*. 2003;8:381-8.
- Kakkar AK, DeRuvo N, Chinswangwatanakul V, et al. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet*. 1995;346:1004-5.
- Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med*. 1992;327:1128-33.
- Garritano FG, Lehman EB, Andrews GA. Incidence of venous thromboembolism in otolaryngology – head and neck surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139:21-7.
- Lee J, Alexander A, Higgins K, Geerts W. The Sunnybrook experience: review of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in otolaryngology. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;37:547-51.
- Clayburgh DR, Stott W, Cordiero T, et al. Prospective study of venous thromboembolism in patients with head and neck cancer after surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139:1143-50.
- Takei Y, Akashi M, Hasegawa T, Minamikawa T, Usami S, Komori T. Incidence of venous thromboembolism after oral

- oncologic surgery with simultaneous reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74:212-7.
33. Hennessey P, Semenov YR, Gourin CG. The effect of deep venous thrombosis on short term outcomes and cost of care after head and neck cancer surgery. *Laryngoscope.* 2012;122:2199-204.
 34. Chen MC, Disa JJ, Cordeiro PG, Pusic AL, McCarthy CM, Mehrara BJ. The incidence of venous thromboembolism after oncologic head and neck reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2008;60:476-9.
 35. Thai L, McCarn K, Stott W, et al. Venous thromboembolism in patients with head and neck cancer after surgery. *Head Neck.* 2013;35:4-9.
 36. Kakei Y, Akashi M, Hasegawa T, et al. Incidence of venous thromboembolism after oral oncologic surgery with simultaneous reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74:212-7.
 37. Fukuiwa T, Nishimoto K, Hayashi T, Kurono Y. Venous thrombosis after microvascular free-tissue transfer in head and neck cancer reconstruction. *Auris Nasus Larynx.* 2008;35:390-6.
 38. Bur AM, Brant JA, Mulvey CL, et al. Association of clinical risk factors and postoperative complications with unplanned hospital readmission after head and neck cancer surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;142:1184-90.
 39. Blank SJ, Grindler DJ, Zerega J, Blinder M, Nussenbaum B. Systemic effects of subcutaneous heparin use in otolaryngology patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;151:967-71.
 40. Jaggi R, Taylor SM, Trites J, Anderson D, MacDougall P, Hart D. Review of thromboprophylaxis in otolaryngology-head and neck surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;40:261-5.
 41. Brands MT, Van den Bosch SC, Dieleman FJ, Berge SJ, Merx AW. Prevention of thrombosis after microvascular tissue transfer in the head and neck. A review of the literature and the state of affairs in Dutch Head and Neck Cancer centers. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39:101-6.
 42. Chang DW, Reece GP, Wang B, et al. Effect of smoking on complications in patients undergoing free TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105:2374-80.
 43. Xu J, Cao Y. Radiation-induced carotid artery stenosis: a comprehensive review of the literature. *Interv Neurol.* 2014;2:183-92.
 44. Tall J, Bjorklund TC, Skogh AC, Arnander C, Halle M. Vascular complications after radiotherapy in head and neck free flap reconstruction: clinical outcome related to vascular biology. *Ann Plast Surg.* 2015;75:309-15.
 45. Seng S, Liu Z, Chiu SK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30:4416-26.
 46. Licciardello JT, Moake JL, Rudy CK, Karp DD, Hong WK. Elevated plasma von Willebrand factor levels and arterial occlusive complications associated with cisplatin-based chemotherapy. *Oncology.* 1985;42:296-300.
 47. Pabinger I, Thaler J, Cihan A. Biomarkers for prediction of venous thromboembolic in cancer. *Blood.* 2013;122:2011-8.
 48. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol.* 2012;23:1672-9.
 49. Gupta D, Shukla P, Bisht SS, Bhatt ML, Pant MC, Srivastava K. Deep vein and artery thrombosis associated with cetuximab-based chemoradiotherapy. *Indian J Pharmacol.* 2011;43:478-80.
 50. Fury MG, Sherman E, Lisa D, et al. A randomized phase II study of cetuximab every 2 weeks at either 500 or 750 mg/m² for patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10:1391-8.
 51. Li X, Shan BE, Wang J, et al. Incidence and risk of treatment-related mortality with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in cancer patients: a meta-analysis of 21 randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013;8:e81897.
 52. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:1116-27.
 53. eHealthMe Real World Drug Outcomes. A study of thrombosis in Erbitux: who, when, how? (Consultado el 17 de diciembre de 2010.) Disponible en: <http://www.ehealthme.com/ds/erbitux/thrombosis>



CLEXANE 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable en jeringa precargada : Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 2.000 UI (equivalente a 20 mg) en 0,2 ml de agua para preparaciones inyectables; **CLEXANE 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada:** Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 4.000 UI (equivalente a 40 mg) en 0,4 ml de agua para preparaciones inyectables; **CLEXANE 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada:** Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 6.000 UI (equivalente a 60 mg) en 0,6 ml de agua para preparaciones inyectables; **CLEXANE 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada:** Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 8.000 UI (equivalente a 80 mg) en 0,8

ml de agua para preparaciones inyectables; **CLEXANE 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada:** Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 10.000 UI (equivalente a 100 mg) en 1,0 ml de agua para preparaciones inyectables; **CLEXANE 12.000 UI (120 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada:** Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 12.000 UI (equivalente a 120 mg) en 1,0 ml de agua para preparaciones inyectables; **CLEXANE 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada:** Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 15.000 UI (equivalente a 150 mg) en 1,0 ml de agua para preparaciones inyectables. **Forma farmacéutica:** Solución inyectable en jeringa precargada. Solución transparente, de incolora a amarillenta, valor de pH 5,5-7,5. **Indicaciones terapéuticas:** - Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto, en particular en aquellos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general incluyendo cirugía oncológica; en pacientes médicos con una enfermedad aguda (como insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas) y movilidad reducida con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso. - Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía. - Prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. - Tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral. - Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP). **Posología y forma de administración:** **Posología:** Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto: El riesgo tromboembólico individual de cada paciente puede ser estimado utilizando un modelo validado de estratificación de riesgo. - En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 2.000 UI (20 mg) una vez al día vía inyección subcutánea (SC). La iniciación preoperatoria (2 horas antes de la intervención) de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) ha demostrado ser efectiva y segura en pacientes con riesgo moderado. En pacientes con riesgo moderado, el tratamiento con enoxaparina sódica se debe mantener durante un período mínimo de 7-10 días sea cual sea el estado de recuperación (por ej. movilidad). Se debe continuar la profilaxis hasta que el paciente no tenga una movilidad reducida significativa. - En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) administrada una vez al día vía SC, administrando preferiblemente la primera inyección 12 horas antes de la intervención. Si fuera necesario una iniciación profiláctica preoperatoria con enoxaparina sódica antes de las 12 horas (por ej. pacientes de alto riesgo en espera de una cirugía ortopédica diferida), la última inyección se debe administrar no más tarde de 12 horas antes de la cirugía y reanudarse 12 horas después de la cirugía. Se recomienda prolongar la tromboprofilaxis hasta 5 semanas en pacientes que se van a someter a cirugía ortopédica mayor y hasta 4 semanas en pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) que se van a someter a cirugía oncológica abdominal o pélvica. **Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos:** La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) una vez al día vía SC. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribirá durante al menos de 6 a 14 días sea cual sea el estado de recuperación (por ej. movilidad). No se ha establecido el beneficio para un tratamiento mayor de 14 días. **Tratamiento de la TVP y EP:** Enoxaparina sódica se puede administrar SC bien en una inyección al día de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o bien en dos inyecciones al día de 100 UI/kg (1 mg/kg). El médico deberá seleccionar la pauta posológica basándose en una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado. La pauta posológica de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrada una vez al día se debería utilizar en pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV. La pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día se debería utilizar en otros pacientes tales como pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena iliaca). El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe para un período medio de 10 días. Se debe iniciar el tratamiento anticoagulante por vía oral cuando sea apropiado (ver "Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales"). **Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis:** La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) de enoxaparina sódica. En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para acceso vascular simple. Durante la hemodiálisis, se debe introducir la enoxaparina sódica en la línea arterial del circuito al comienzo de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si aparecieran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo habitual, se podría administrar una nueva dosis de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg). No hay datos disponibles de utilización de enoxaparina sódica en pacientes para profilaxis o tratamiento durante las sesiones de hemodiálisis. Síndrome coronario agudo: tratamiento de la angina inestable e IAMSEST y tratamiento de IAMCEST agudo: - Para el tratamiento de angina inestable e IAMSEST, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas por vía SC administrada en combinación con tratamiento antiplaquetario. Se debe mantener el tratamiento durante un mínimo de 2 días y continuarlo hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días. Se recomienda ácido acetilsalicílico para todos los pacientes sin contraindicaciones a una dosis oral inicial de carga de 150-300 mg (en pacientes que nunca han sido tratados con ácido acetilsalicílico) y una dosis de mantenimiento a largo plazo de 75-325 mg/día independientemente de la estrategia de tratamiento. - Para el tratamiento de IAMCEST agudo, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo intravenoso (IV) de 3.000 UI (30 mg) más una dosis SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) seguido de una administración SC de 100 UI/mg (1mg/kg) cada 12 horas (máximo 10.000 UI (100 mg) para cada una de las dos primeras dosis SC). Se debe administrar de forma conjunta un tratamiento antiplaquetario apropiado como ácido acetilsalicílico vía oral (de 75 mg a 325 mg una vez al día) al menos que esté contraindicado. La duración recomendada del tratamiento es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que suceda primero. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), enoxaparina sódica debe ser administrada entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio del tratamiento fibrinolítico. Para dosificación en pacientes \geq 75 años, ver apartado de "Pacientes de edad avanzada". Para pacientes sometidos a ICP, si la última dosis de enoxaparina sódica SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica. **Población pediátrica:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina sódica en población pediátrica. **Pacientes de edad avanzada:** Para todas las indicaciones excepto IAMCEST, no es necesaria ninguna reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver más abajo "Insuficiencia renal" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Para el tratamiento del IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada \geq 75 años, no administrar inicialmente el bolo IV. Iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía SC, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía SC para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver más abajo "Insuficiencia renal" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo". **Insuficiencia hepática:** Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática y se debe tener precaución en estos pacientes (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Insuficiencia renal:** (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). - Insuficiencia renal grave: No se recomienda enoxaparina sódica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina $<$ 15 ml/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min): Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa: 2.000 UI (20 mg) SC una vez al día; Tratamiento de la TVP y EP: 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día; Tratamiento de la angina inestable e IAMSEST: 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día; Tratamiento de IAMCEST agudo en pacientes por debajo de 75 años: 1 x 3.000 UI (30 mg) bolo IV seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC cada 24 horas y en pacientes por encima de 75 años: No bolo IV inicial, 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC cada 24 horas. Estos ajustes posológicos recomendados, no afectan a la indicación de hemodiálisis. - Insuficiencia renal leve o moderada: Aunque no se recomienda ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa. **Forma de administración:** No se debe administrar CLEXANE por vía intramuscular. - Para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa después de cirugía, tratamiento de la TVP y EP, tratamiento de la angina inestable e IAMSEST, enoxaparina sódica se debe administrar vía SC. - Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección IV en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC. - Para la prevención de la formación de coágulos durante la circulación extracorpórea durante hemodiálisis, se administra en un circuito de diálisis. La jeringa precargada está lista para su uso inmediato. **Técnica de la inyección SC:** La inyección se debe administrar preferiblemente cuando el paciente esté acostado. Enoxaparina sódica se administra por inyección SC profunda. No expulse la burbuja de aire de la jeringa previamente a la inyección, para evitar la pérdida de medicamento cuando se utilicen jeringas precargadas. Cuando la cantidad de medicamento que se debe inyectar requiere un ajuste basándose en el peso corporal del paciente, utilice las jeringas precargadas graduadas para alcanzar el volumen requerido, descargando el exceso antes de la inyección. Tenga en cuenta que en algunos casos no es posible alcanzar una dosis exacta debido a la graduación de la jeringa, en estos casos el volumen debe ser redondeado hasta la graduación más cercana. La administración se debe alternar entre la pared abdominal anterolateral o posterolateral izquierda y derecha. La aguja se debe introducir en toda su longitud de forma suave y verticalmente en un doblez de piel formado entre los dedos pulgar e índice. El doblez de la piel no debe ser liberado hasta que la inyección sea completa. No frote el sitio de inyección después de la administración. Nota para las jeringas precargadas equipadas con dispositivo de seguridad automático: el dispositivo de seguridad se activa al finalizar la inyección. En caso de autoadministración, se debe advertir al paciente que siga las instrucciones que aparecen en el prospecto incluido en el envase de este medicamento. **Inyección IV (bolo) (sólo para la indicación IAMCEST agudo):** Para IAMCEST agudo, el tratamiento se debe iniciar con una única inyección IV en bolo seguida inmediatamente de una inyección SC. Enoxaparina sódica se debe administrar en una línea IV. No se debe mezclar ni administrar conjuntamente con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso IV escogido se debe limpiar con una cantidad suficiente de solución salina o de dextrosa, de forma previa y posteriormente a la administración del bolo IV de enoxaparina sódica, para así limpiar el puerto del medicamento. Se puede administrar enoxaparina sódica de forma segura en una solución salina normal (0,9%) o 5% dextrosa en agua. - Bolo inicial de 3.000 UI (30 mg): para el bolo inicial de 3.000 UI (30 mg), utilizando una jeringa precargada y graduada de enoxaparina sódica, desechar el volumen sobrante de manera que queden únicamente 3.000 UI (30 mg) en la jeringa. Entonces la dosis de 3.000 UI (30 mg) se puede inyectar directamente en la línea IV. - Bolo adicional para ICP cuando la última administración SC fue dada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo: Para pacientes sometidos a una ICP, si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg). Se recomienda diluir el medicamento a 300 UI/ml (3 mg/ml) para asegurar la exactitud del pequeño volumen que se debe inyectar. Extraer con una jeringa el volumen requerido de solución diluida para la administración en la línea IV. Una vez

	UI	Dosis requerida 30 UI/kg (0,3 mg/kg) [mg]	Volumen a inyectar cuando está diluida hasta una concentración final de 300 UI (3 mg)/ml [ml]
45	1350	13,5	4,5
50	1500	15	5
55	1650	16,5	5,5
60	1800	18	6
65	1950	19,5	6,5
70	2100	21	7
75	2250	22,5	7,5
80	2400	24	8
85	2550	25,5	8,5
90	2700	27	9
95	2850	28,5	9,5
100	3000	30	10
105	3150	31,5	10,5
110	3300	33	11
115	3450	34,5	11,5
120	3600	36	12
125	3750	37,5	12,5

completada la dilución, el volumen a inyectar se calcula utilizando la siguiente fórmula [Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1] o utilizando la tabla que se muestra a continuación. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso. **Inyección línea arterial:** Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante hemodiálisis. **Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales.** **Intercambio entre enoxaparina sódica y antagonistas de la vitamina K (AVK):** Para controlar el efecto de los AVK, se debe intensificar la monitorización clínica y las pruebas de laboratorio [tiempo de protombina expresado como índice internacional normalizado (INR)]. Como hay un intervalo previo en el que el AVK alcanza su efecto máximo, se debe continuar el tratamiento con enoxaparina sódica a una dosis constante durante el tiempo necesario para mantener el INR dentro del intervalo terapéutico deseado para la indicación, en dos pruebas sucesivas. Para los pacientes que estén recibiendo en este momento un AVK, el AVK se debe interrumpir y se debe administrar la primera dosis de enoxaparina sódica cuando el INR haya descendido por debajo del intervalo terapéutico. **Intercambio entre enoxaparina sódica y un anticoagulante oral directo (ACOD):** Para pacientes que estén recibiendo enoxaparina sódica en ese momento, interrumpa enoxaparina sódica e inicie el ACOD de 0 a 2 horas antes del momento en el que estuviera programada la siguiente administración de enoxaparina sódica, de acuerdo a lo que figure en la ficha técnica del ACOD. Para pacientes que estén recibiendo un ACOD en ese momento, se debe administrar la primera dosis de enoxaparina sódica cuando tenga que tomar la siguiente dosis de ACOD. **Administración en anestesia espinal/epidural o punción lumbar:** Si el médico decide administrar un tratamiento anticoagulante durante un procedimiento de anestesia/analgesia espinal o epidural o punción lumbar, se recomienda una monitorización neurológica cuidadosa debido al riesgo de hematomas neuroaxiales (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **A dosis utilizadas para profilaxis:** Se debe mantener un intervalo de al menos 12 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis profiláctica y la inserción del catéter o aguja. Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 12 horas antes de la retirada del catéter. Para pacientes con aclaramiento de creatinina de [15-30] ml/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 24 horas. El inicio preoperatorio 2 horas antes de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) no es compatible con la anestesia neuroaxial. **A dosis utilizadas para tratamiento:** Se debe mantener un intervalo de al menos 24 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis curativa y la inserción del catéter o aguja (ver sección "Contraindicaciones"). Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 24 horas antes de la retirada del catéter. Para pacientes con aclaramiento de creatinina de [15-30] ml/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 48 horas. Los pacientes que reciben las dos dosis diarias (es decir 75 UI/kg (0,75 mg/kg) dos veces al día o 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces a día) deben omitir la segunda dosis de enoxaparina sódica para poder obtener un retraso suficiente antes de la inserción o la retirada del catéter. Los niveles anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y estos retrasos no son una garantía de que el hematoma neuroaxial sea evitado. Asimismo, se debe considerar no utilizar enoxaparina sódica hasta al menos 4 horas después de la punción espinal/epidural o después de la retirada del catéter. El retraso se debe basar en una evaluación del beneficio-riesgo considerando el riesgo para trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y factores de riesgo de los pacientes. **Contraindicaciones.** Enoxaparina sódica está contraindicada en pacientes con: - Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección "Lista de excipientes"; - Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) mediada inmunológicamente en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"); - Sangrado activo clínicamente significativo y enfermedades de alto riesgo de hemorragia, incluyendo ictus hemorrágico

reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasias malignas con riesgo alto de sangrado, cirugía cerebral, espinal u oftalmológica recientes, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales; - Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** - **General:** Enoxaparina sódica no se debe utilizar intercambiablemente (unidad por unidad) con otras HBPMs. Estos medicamentos difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades anti-Xa y anti-IIa específicas, unidades, dosis, y seguridad y eficacia clínica. Esto resulta en diferencias en sus farmacocinéticas y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad antitrombina, e interacciones plaquetarias), dosificación y posible eficacia clínica y seguridad. Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones de uso específico proporcionadas por el laboratorio. - **Antecedentes de TIH (>100 días):** Está contraindicado el uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de TIH mediada inmunológicamente dentro de los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver sección "Contraindicaciones"). Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años. Se debe utilizar enoxaparina sódica con extrema precaución en pacientes con antecedentes (>100 días) de trombocitopenia inducida sin anticuerpos circulantes. La decisión de usar enoxaparina sódica en estos casos sólo debe realizarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo y después de considerar tratamientos alternativos que no incluyan heparinas (por ej. danaparoido de sodio o lepirudina). - **Monitorización del recuento de plaquetas:** Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la trombopenia aparezca, habitualmente lo hace entre el día 5º y 21º posterior al inicio del tratamiento con enoxaparina sódica. El riesgo de TIH es más alto en pacientes después de cirugía, y principalmente después de cirugía cardíaca y en pacientes con cáncer. Por lo tanto, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo del tratamiento con enoxaparina sódica y después periódicamente a lo largo del tratamiento. Si hay síntomas clínicos que sugieren TIH de tipo inmune (cualquier nuevo episodio de tromboembolismo arterial y/o venoso, cualquier lesión cutánea dolorosa en el lugar de inyección, cualquier reacción alérgica o reacción anafilactoide durante el tratamiento), se debe realizar el recuento de plaquetas. Los pacientes deben estar al tanto de que estos síntomas pueden ocurrir y si suceden, deben informar a su médico de atención primaria. En la práctica, si se observa un descenso significativo en el recuento de plaquetas (30 a 50 % del valor inicial), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica e instaurar al paciente otro tratamiento alternativo anticoagulante que no incluya heparinas. - **Hemorragia:** Como con cualquier otro anticoagulante, se pueden producir sangrado en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, se debe investigar el origen de la hemorragia e instaurar el tratamiento adecuado. Al igual que otros anticoagulantes, enoxaparina sódica se debe usar con precaución en las situaciones con aumento potencial de riesgo de hemorragia, tales como: alteraciones de la hemostasis; antecedentes de úlcera péptica; ictus isquémico reciente; hipertensión arterial grave; retinopatía diabética reciente; cirugía neuro u oftalmológica, uso concomitante de medicación que afecte la hemostasis (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). - **Pruebas analíticas:** A las dosis empleadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no afecta de forma significativa a las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, así como tampoco a la agregación plaquetaria o a la unión del fibrinógeno a las plaquetas. A dosis más elevadas, se puede producir la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA). La prolongación del TTPa y TCA no están relacionadas de forma lineal con el aumento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de enoxaparina sódica. - **Anestesia espinal/epidural o punción lumbar:** No se debe realizar anestesia espinal/epidural o punción lumbar dentro de las 24 horas de administración de enoxaparina sódica a dosis terapéuticas (ver sección "Contraindicaciones"). Cuando se administra enoxaparina sódica, se ha notificado la aparición de hematomas neuroaxiales en pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos se dan en casos raros con pautas de dosificación de enoxaparina sódica de 4.000 UI (40 mg) una vez al día o menores. El riesgo de estos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales permanentes tras la intervención quirúrgica, con la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la hemostasis como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), con punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas, o en pacientes con antecedentes de cirugía espinal o malformaciones espinales. Para reducir el posible riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal o punción espinal, se deberá tener en cuenta el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica. Se recomienda realizar la inserción o retirada del catéter epidural o la punción lumbar cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sódica sea bajo; sin embargo, se desconoce el tiempo exacto para obtener un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente. Para pacientes con un aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min, es necesario tener en cuenta otras consideraciones debido a que la eliminación de enoxaparina sódica es más prolongada (ver sección "Farmacología y forma de administración"). Si el médico decide que debe administrar un tratamiento anticoagulante durante un procedimiento de anestesia/analgesia espinal o epidural o punción lumbar, se debe vigilar al paciente de forma frecuente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento o debilidad de extremidades inferiores), trastornos funcionales del intestino y/o vejiga. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas anteriormente descritos. Si se tiene la sospecha de que existen signos o síntomas de hematoma espinal, se debe iniciar de inmediato un diagnóstico y un tratamiento que incluya la descompresión de la médula espinal, incluso si este tratamiento no puede prevenir o revertir las secuelas neurológicas. - **Necrosis cutánea / vasculitis cutánea:** Con el uso de HMPMs se han notificado necrosis cutánea y vasculitis cutánea, y se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento. - **Procedimientos de revascularización coronaria percutánea:** Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, IAMSEST e IAMCEST agudo, se deben ajustar de forma precisa a los intervalos recomendados entre las dosis de enoxaparina sódica. Es importante alcanzar la hemostasia en el lugar de la punción después de la ICP. En caso de que se utilice un dispositivo de cierre, el manguito se puede quitar inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, el manguito se debe quitar 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si continúa el tratamiento con enoxaparina sódica, la siguiente dosis programada no se debe administrar antes de que hayan transcurrido 6-8 horas desde la retirada del manguito. Se debe

observar la zona donde se ha realizado el procedimiento por si surgen signos de hemorragia o la formación de hematomas. - *Endocarditis infecciosa aguda*: Generalmente no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si este uso se considera absolutamente necesario, la decisión se debe tomar sólo después de una cuidadosa evaluación individual del beneficio-riesgo. - *Válvulas cardíacas mecánicas*: No se ha estudiado suficientemente el uso de enoxaparina sódica como tromboprofilaxis en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas. Se han notificado casos aislados de trombosis en válvulas cardíacas en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas en los que se administró enoxaparina sódica como tromboprofilaxis. Algunos factores confusores, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. - *Mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas*: No se ha estudiado suficientemente el uso de enoxaparina sódica como tromboprofilaxis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas. En un ensayo clínico en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas en el que se administró enoxaparina sódica (100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de las 8 mujeres desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Durante la postcomercialización se han notificado casos aislados de trombosis en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas a las que se administró enoxaparina sódica como tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo. - *Pacientes de edad avanzada*: En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en profilaxis. En pacientes de edad avanzada (en especial los pacientes con edades de 80 años y en adelante) puede aumentar el riesgo de padecer complicaciones hemorrágicas a dosis terapéuticas. Se recomienda una monitorización clínica cuidadosa y tener en cuenta una posible reducción en pacientes mayores de 75 años tratados de IAMCEST (ver sección "Posología y forma de administración"). - *Insuficiencia renal*: En pacientes con insuficiencia renal, el aumento de la exposición a la enoxaparina sódica está relacionado con un aumento del riesgo de hemorragia. En estos pacientes, se recomienda una cuidadosa monitorización clínica, y se podría considerar la monitorización biológica midiendo la actividad anti-Xa (ver sección "Posología y forma de administración"). No se recomienda enoxaparina sódica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina <15 ml/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-30 ml/min) se recomienda ajustar la posología profiláctica y terapéutica ya que, en estos pacientes, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada (ver sección "Posología y forma de administración"). No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min). - *Insuficiencia hepática*: En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. En pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-Xa. - *Pacientes con bajo peso corporal*: En mujeres de bajo peso corporal (<45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (<57 kg) se ha observado un aumento en la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual podría aumentar el riesgo de padecer una hemorragia. Por lo tanto, se recomienda someter a estos pacientes a una cuidadosa monitorización clínica. - *Pacientes obesos*: Los pacientes obesos presentan un riesgo mayor de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado por completo la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) y no existe un consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo. - *Hiperpotasemia*: Las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando una hiperpotasemia (ver sección "Reacciones adversas"), en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo. - *Trazabilidad*: HBPMs son medicamentos biológicos. Para mejorar la trazabilidad de las HBPM, se recomienda que el profesional sanitario anote en el historial médico del paciente el nombre y número de lote del producto administrado. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Uso concomitante no recomendado:** - *Medicamentos que afectan a la hemostasia* (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Antes del tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos que pueden afectar a la hemostasia, a menos que su uso esté estrictamente indicado. Si la combinación está indicada, se debe usar enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico, cuando sea necesario. Estos agentes incluyen medicamentos como: - Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, y AINEs incluyendo ketorolaco; - Otros trombolíticos (por ej. alteplasa, reteplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa y uroquinasa) y anticoagulantes (ver sección "Posología y forma de administración"). **Uso concomitante con precaución:** Se pueden administrar con precaución junto con enoxaparina sódica los siguientes medicamentos: *Otros medicamentos que afectan a la hemostasia como:* - Inhibidores de la agregación plaquetaria incluyendo ácido acetilsalicílico a dosis antiagregante (cardioprotección), clopidogrel, ticlopidina, antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa indicados en síndromes agudos coronarios debido al riesgo de sangrado; - Dextrano 40; - Glucocorticoides sistémicos. - *Medicamentos que aumentan los niveles de potasio:* Los medicamentos que aumentan los niveles de potasio pueden administrarse junto con enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico (ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas"). **Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo: En humanos, no hay ninguna evidencia de que la enoxaparina atraviese la barrera placentaria durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. No se dispone de información sobre el primer trimestre. Estudios en animales no han mostrado evidencia alguna de fetotoxicidad o teratogenicidad. Los datos en animales han mostrado que el paso de enoxaparina a través de la placenta es mínimo. Enoxaparina sódica sólo se debe utilizar durante el embarazo si el médico ha establecido una necesidad clara. Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, además de los observados en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Si se planea una anestesia epidural, se recomienda retirar antes el tratamiento con enoxaparina sódica (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Lactancia:** No se sabe si la enoxaparina inalterada se excreta en la leche humana. Durante el período de lactancia en rata, el paso de enoxaparina o sus metabolitos a la leche es muy bajo. La absorción oral de enoxaparina sódica es poco probable. Se puede utilizar CLEXANE durante la lactancia. **Fertilidad:** No hay datos clínicos para enoxaparina sódica en fertilidad. Los estudios en animales no mostraron ningún efecto en la fertilidad. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de la enoxaparina sódica sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad:** Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina sódica en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida, 559 para el tratamiento de la TVP con o sin EP, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del IAMCEST agudo. La pauta posológica de enoxaparina sódica administrada durante estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 4.000 UI (40 mg) SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida. En el tratamiento de la TVP con o sin EP, los pacientes que recibían enoxaparina sódica fueron tratados con una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas o con una dosis de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas, y en el estudio clínico para el tratamiento del IAMCEST agudo, la pauta posológica de enoxaparina sódica fue de 3.000 UI (30 mg) IV en bolo, seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas. En estudios clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Descripción de reacciones adversas seleccionadas", más adelante). **Tabla de reacciones adversas:** A continuación se detallan otras reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificadas en la experiencia postcomercialización (* indica reacciones en experiencia postcomercialización). Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100); raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada sistema de clase de órganos. **Trastornos de la sangre y del tejido linfático:** - Frecuentes: hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis; - Raras: eosinofilia*; casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infarto de órganos o isquemia de las extremidades (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Trastornos del sistema inmunológico:** - Frecuentes: reacción alérgica; - Raras: reacción anafiláctica/anafilatoide incluyendo shock*. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuentes: dolor de cabeza*. **Trastornos vasculares:** Raras: hematoma espinal* (o hematoma neuroaxial). Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Trastornos hepatobiliares:** - Muy frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas, niveles > 3 veces del límite superior de normalidad); - Poco frecuentes: lesión hepática hepatocelular*; - Raras: lesión hepática colestásica*. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** - Frecuentes: urticaria, prurito, eritema; - Poco frecuentes: dermatitis bullosa; - Raras: alopecia*; vasculitis cutánea*, necrosis cutánea* normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritematosas, infiltradas y dolorosas); Nódulos en el lugar de inyección* (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina). Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos. **Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:** Raras: osteoporosis* después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** - Frecuentes: hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección (como edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor, o reacción); - Poco frecuentes: Irritación local, necrosis cutánea en el punto de inyección. - **Exploraciones complementarias:** Raras: Hiperpotasemia* (ver secciones 4.4 y 4.5). **Descripción de reacciones adversas seleccionadas Hemorragias:** Estas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal. En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas de disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dl o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores. Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan a la hemostasia (ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Sistema de clase de órganos	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
<i>Trastornos de la sangre y del tejido linfático</i>	Muy frecuentes: Hemorragia^α Raras: Hemorragia retroperitoneal	Frecuentes: Hemorragia^α	Muy frecuentes: Hemorragia^α Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal	Frecuentes: Hemorragia^α Raras: Hemorragia retroperitoneal	Frecuentes: Hemorragia^α Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal

Trombocitopenia y trombocitosis:

Sistema de clase de órganos	Profilaxis en pacientes quirúrgicos	Profilaxis en pacientes médicos	Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP	Tratamiento en pacientes con angina inestable e IM sin onda Q	Tratamiento en pacientes con IAMCEST agudo
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes: Trombocitosis^β Frecuentes: Trombocitopenia	Poco frecuentes: Trombocitopenia	Muy frecuentes: Trombocitosis^β Frecuentes: Trombocitopenia	Poco frecuentes: Trombocitopenia	Frecuentes: Trombocitosis^β trombocitopenia Muy raras: Trombocitopenia

α: tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

β: Incremento de plaquetas > 400 G/L

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina en niños (ver sección "Posología y forma de administración"). **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis:** Signos y síntomas: La sobredosis accidental con enoxaparina sódica, tras la administración IV, extracorpórea o SC, puede conducir a complicaciones hemorrágicas. Después de la administración oral de incluso dosis elevadas, es poco probable que la enoxaparina sódica se absorba. **Tratamiento:** Los efectos pueden ser ampliamente neutralizados por la inyección IV lenta de protamina. La dosis de protamina depende de la dosis de enoxaparina sódica inyectada; 1 mg de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, dentro de las 8 horas siguientes a la administración de la enoxaparina sódica. En caso de superar las 8 horas tras la administración de la enoxaparina sódica, o si es necesaria una segunda dosis de protamina, se podrá proceder a la perfusión de 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica. Después de 12 horas de la administración de la inyección de enoxaparina sódica, ya no será necesario administrar protamina. No obstante, incluso con dosis elevadas de protamina, la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica nunca es totalmente neutralizada (un máximo del 60 %) (ver la ficha técnica de las sales de protamina). **Lista de excipientes:** Agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades:** **Inyección SC:** No mezclar con otros productos. **Inyección IV en bolo (sólo para la indicación de IAMCEST):** Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección "Posología y forma de administración". **Periodo de validez:** 3 años (Clexane 2.000 UI/4.000 UI/6.000 UI/8.000 UI/10.000 UI), 2 años (Clexane 12.000 UI/14.000 UI). **Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 25° C. No congelar. **Naturaleza y contenido del envase:** CLEXANE 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml, 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml: solución inyectable en jeringa precargada (vidrio tipo I) ajustada con un tapón de goma (clorobutilo y bromobutilo) y una aguja para inyección (con dispositivo automático de seguridad ERISTM o PREVENTISTM o sin dispositivo automático de seguridad). Presentación en envases de 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 jeringas precargadas, y en envases múltiples de 9 x 10, 100 x 10 y 200 x 10 jeringas precargadas. CLEXANE 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml, 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml, 10.000 UI (100 mg)/1 ml: solución inyectable en jeringa precargada graduada (vidrio tipo I) ajustada con un tapón de goma (con dispositivo automático de seguridad ERISTM o PREVENTISTM o sin dispositivo automático de seguridad). Presentación en envases de 2, 5, 6, 10, 12, 20, 24, 30, 50, 100 jeringas precargadas y en envases múltiples de 3 x 10 y 9 x 10 jeringas precargadas. CLEXANE 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml y 15.000 UI (150 mg)/1 ml: solución inyectable en jeringa precargada graduada (vidrio tipo I) ajustada con un tapón de goma (clorobutilo y bromobutilo) y una aguja para inyección (con dispositivo automático de seguridad ERISTM o PREVENTISTM o sin dispositivo automático de seguridad). Presentación en envases de 2, 5, 6, 10, 20, 30, 50 jeringas precargadas y en envases múltiples de 3 x 10 jeringas precargadas. **CLEXANE 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable:** Caja con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, conteniendo cada una 2.000 UI (20 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 5,73 € P.V.P. (IVA) 5,96 €. Caja con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml, conteniendo cada una 2.000 UI (20 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 25,38 € P.V.P. (IVA) 26,40 €. **CLEXANE 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable:** Caja con 2 jeringas precargadas de 0,4 ml, conteniendo cada una 4.000 UI (40 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 11,14 € P.V.P. (IVA) 11,58 €. Caja con 10 jeringas precargadas de 0,4 ml, conteniendo cada una 4.000 UI (40 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 49,19 € P.V.P. (IVA) 51,16 €. Caja con 30 jeringas precargadas de 0,4 ml, conteniendo cada una 4.000 UI (40 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 130,04 € P.V.P. (IVA) 135,24 €. **CLEXANE 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable:** Caja con 2 jeringas precargadas de 0,6 ml, conteniendo cada una 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 18,76 € P.V.P. (IVA) 19,51 €. Caja con 10 jeringas precargadas de 0,6 ml, conteniendo cada una 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 75,86 € P.V.P. (IVA) 78,90 €. Caja con 30 jeringas precargadas de 0,6 ml, conteniendo cada una 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 179,41 € P.V.P. (IVA) 186,59 €. **CLEXANE 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable:** Caja con 2 jeringas precargadas de 0,8 ml, conteniendo cada una 8.000 UI (80 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 22,97 € P.V.P. (IVA) 23,88 €. Caja con 10 jeringas precargadas de 0,8 ml, conteniendo cada una 8.000 UI (80 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 92,75 € P.V.P. (IVA) 96,46 €. Caja con 30 jeringas precargadas de 0,8 ml, conteniendo cada una 8.000 UI (80 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 209,11 € P.V.P. (IVA) 217,47 €. **CLEXANE 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable:** Caja con 2 jeringas precargadas de 1 ml, conteniendo cada una 10.000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 26,27 € P.V.P. (IVA) 27,32 €. Caja con 10 jeringas precargadas de 1 ml, conteniendo cada una 10.000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 106,18 € P.V.P. (IVA) 110,43 €. Caja con 30 jeringas precargadas de 1 ml, conteniendo cada una 10.000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 232,81 € P.V.P. (IVA) 242,12 €. **CLEXANE 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml solución inyectable:** Caja con 10 jeringas precargadas de 0,8 ml, conteniendo cada una 12.000 UI (120 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 128,94 €; P.V.P. IVA: 134,10 €. Caja con 30 jeringas precargadas de 0,8 ml, conteniendo cada una 12.000 UI (120 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 278,01 € P.V.P. (IVA) 289,13 €. **CLEXANE 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable:** Caja con 10 jeringas precargadas de 1 ml, conteniendo cada una 15.000 UI (150 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 143,74 €; P.V.P. IVA: 149,49 €. Caja con 30 jeringas precargadas de 1 ml, conteniendo cada una 15.000 UI (150 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 309,51 € P.V.P. (IVA) 321,89 €. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** La jeringa precargada está lista para ser utilizada. Para el método de administración ver sección 4.2. Usar sólo si la solución es transparente, de incolora a amarillenta. Las jeringas precargadas se suministran con o sin dispositivo automático de seguridad. Las instrucciones para su uso se presentan en el prospecto. Cada jeringa es para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **Titular de la autorización de comercialización:** sanofi-aventis, S.A., Josep Pla 2, 08019 Barcelona. **Número de autorización de comercialización:** CLEXANE 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable en jeringa precargada: nº reg 58502; CLEXANE 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada: nº reg 58503; CLEXANE 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada: nº reg 62470; CLEXANE 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada: nº reg 62471; CLEXANE 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada: nº reg 62472; CLEXANE 12.000 UI (120 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada: nº reg 63002; CLEXANE 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada: nº reg 63000. **Condiciones de dispensación:** Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por la Seguridad Social. Aportación reducida. **CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO. Fecha de la revisión del texto:** Abril 2018.



1 vez al día
150 UI (1,5 mg)/kg/24h

2 veces al día
100 UI (1 mg)/kg/12h



Referente en tratamiento a largo plazo ETV^{*(1-2)}

Clexane[®] es la HBPM más estudiada y referenciada ⁽²⁾

Bibliografía

1. Ficha Técnica Clexane.
2. PubMed.gov [Base de datos en línea]: US National Library of Medicine, National Institutes of Health, [2017]. Disponible en: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. [Consulta: 14 de Julio de 2017].

* Enfermedad Tromboembólica Venosa
HBPM: Heparina de bajo peso molecular





SANOFI 