

ONCOLOGY THROMBOSIS RISK

Año 2019 - Número 20

Revisión

Enfermedad tromboembólica venosa y cáncer de próstata

Dr. Silverio Ros Martínez



SANOFI 



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.



Dr. Silverio Ros

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Murcia. Adjunto en la unidad de tumores torácicos, genitourinarios, tumores del sistema nervioso central y tumores cutáneos del servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. En la actualidad participa en una veintena de ensayos clínicos en su servicio y en proyectos traslacionales junto con el Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria sobre biomarcadores proteómicos tras tratamiento inmunoterápico.

Sobre esta monografía

Pretende dar una visión global de todos aquellos factores que relacionan el cáncer de próstata con la enfermedad tromboembólica. Se ha enfocado desde un punto de vista práctico, de forma que su lectura pueda proporcionar un conocimiento aplicable a la práctica diaria.

©Sanofi y los autores
Edita: Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3ª 2ª. 08006 Barcelona
esmon@esmon.es
DL B 5607-2015
ISBN: 978-84-17394-38-7

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 2019 - Número 20

Monografías coordinadas por:

Dr. Andrés Muñoz Martín

Servicio de Oncología Médica.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Revisión

Enfermedad tromboembólica venosa y cáncer de próstata

Dr. Silverio Ros Martínez

Resumen	4
Introducción	5
Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en el cáncer de próstata	7
Farmacología en el cáncer de próstata y riesgo de enfermedad tromboembólica venosa	12
Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en los pacientes con cáncer de próstata	14
Tratamiento de la enfermedad tromboembólica en los pacientes con cáncer de próstata	14
Biomarcadores y herramientas de predicción del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa	15
Puntos clave	18
Abreviaturas	19
Bibliografía	20

Enfermedad tromboembólica venosa y cáncer de próstata

Dr. Silverio Ros Martínez

Servicio Oncología Médica, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

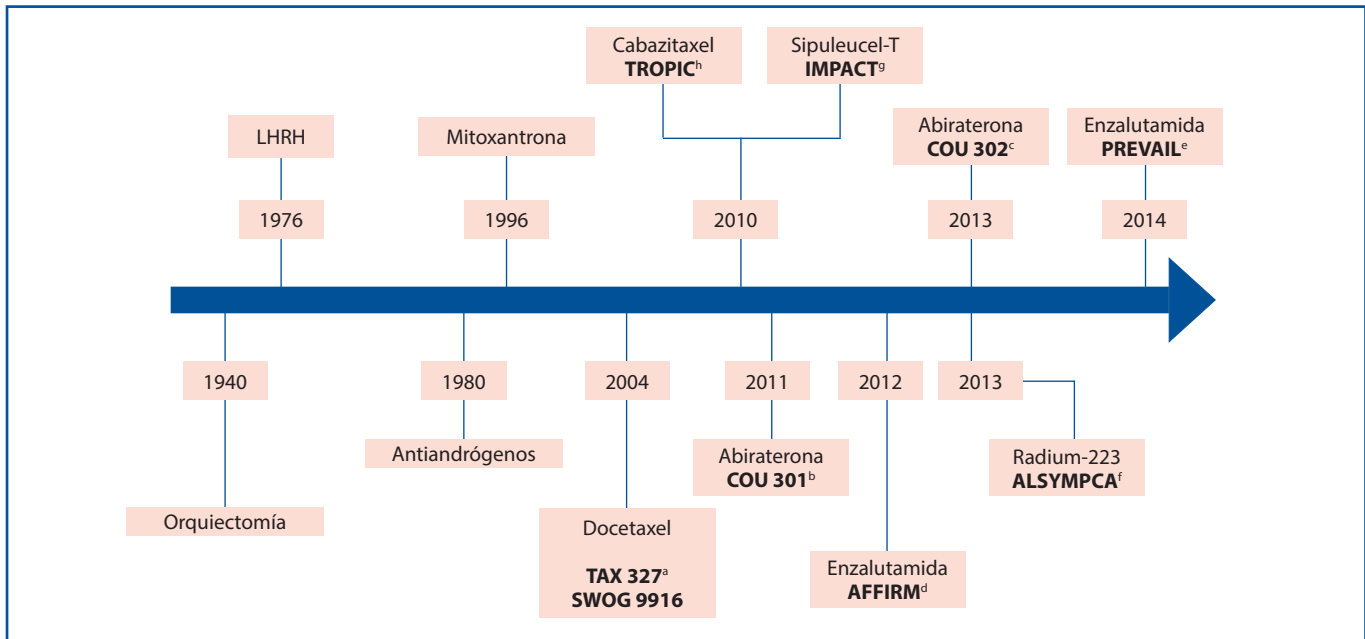
Correspondencia:

Silverio Ros Martínez

E-mail: srm96358@um.es

Resumen

El cáncer de próstata (CP) es el tumor de mayor incidencia en el varón en España, con 33.370 nuevos casos diagnosticados en 2015, y el tercero en cuanto a mortalidad. Por su evolución natural y la mejora en los métodos de diagnóstico y tratamiento es el tumor de mayor prevalencia¹. La relación entre la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y el cáncer es bien conocida desde hace más de 150 años, y la ETV es una importante causa de morbimortalidad en los pacientes oncológicos. Aproximadamente el 20% de los pacientes con un episodio de ETV tiene un cáncer, y en sentido contrario, hasta el 15% de los pacientes con cáncer desarrolla un episodio de ETV, si bien la incidencia difiere en los distintos tipos de tumores, así como con diversos factores dependientes del propio tumor, del paciente y del tratamiento instaurado. El CP se engloba dentro de los tumores con bajo-moderado riesgo de ETV; su importancia en relación con esta complicación viene derivada de su alta prevalencia, la edad media de los pacientes y los tratamientos oncológicos específicos y de soporte empleados en su manejo, ya que todos estos factores pueden propiciar un aumento en la incidencia de ETV^{2,3}. El CP es un tumor dependiente de hormonas para su crecimiento y desarrollo, de forma que la terapia de privación androgénica (TDA) es la columna vertebral para su manejo, sobre todo en fases avanzadas de la enfermedad. Se ha demostrado un incremento del riesgo de ETV asociado a la TDA, que parece relacionarse en especial con la duración de dicho bloqueo. El diagnóstico precoz de la enfermedad, propiciado por el habitual empleo de la determinación del antígeno específico de próstata, conlleva que a muchos pacientes se les pueda ofrecer un tratamiento local con intención radical con cirugía o radioterapia, cuya implicación en el desarrollo de ETV será analizada en esta revisión. El tratamiento del CP metastásico resistente a la castración ha sufrido una revolución desde el año 2011 con la aprobación de cuatro nuevos fármacos que mejoran la supervivencia global, que se suman al docetaxel, fármaco que desde 2004 es la principal quimioterapia empleada en la enfermedad (Figura 1). Repasaremos la relación de estas terapias con la ETV. Por último, es muy habitual el empleo de glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos y agentes estimulantes de la eritropoyesis en los pacientes con CP metastásico, factores que también se han relacionado con un aumento en la incidencia de la ETV. En esta monografía se revisa de manera pormenorizada la evidencia científica en relación a la ETV y el CP, así como las recomendaciones para su manejo y profilaxis.

Figura 1. Evolución del tratamiento sistémico del cáncer de próstata metastásico.

^aRyan CJ, *et al.*³³. ^bScher HI, *et al.*³⁴. ^cBeer TM, *et al.*³⁵. ^dParker C, *et al.*³⁶. ^eKantoff PW, *et al.*³⁷. ^fde Bono JS, *et al.*³⁸. ^gFicha técnica docetaxel³⁹. ^hSweeney CJ, *et al.*⁴⁰.

Introducción

El cáncer de próstata (CP) es la neoplasia de mayor incidencia en el varón, y aunque no tiene una alta mortalidad, es su alta incidencia la que lo sitúa como la tercera causa de muerte por cáncer en el varón.

El riesgo de presentar enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es cuatro a siete veces mayor en los pacientes con cáncer que en la población general⁴⁻⁷. El tipo de tumor, la localización, el estadio, el tiempo desde el diagnóstico, el tipo de tratamiento oncológico específico y la comorbilidad de los pacientes influyen en este riesgo. El riesgo global de ETV en los pacientes con cáncer se estima en 13 casos por cada 1.000 personas y año, con proporciones diferentes en función del tipo de tumor y del estadio (Tabla 1 y Figura 2). En el caso del CP se estiman unos 10 casos por 1.000 pacientes y año⁸. La existencia de ETV influye negativamente en el pronóstico de los pacientes con CP, ya que incrementa de forma significativa el riesgo de muerte tanto si la enfermedad está localizada como si es metastásica⁹ (Tabla 2).

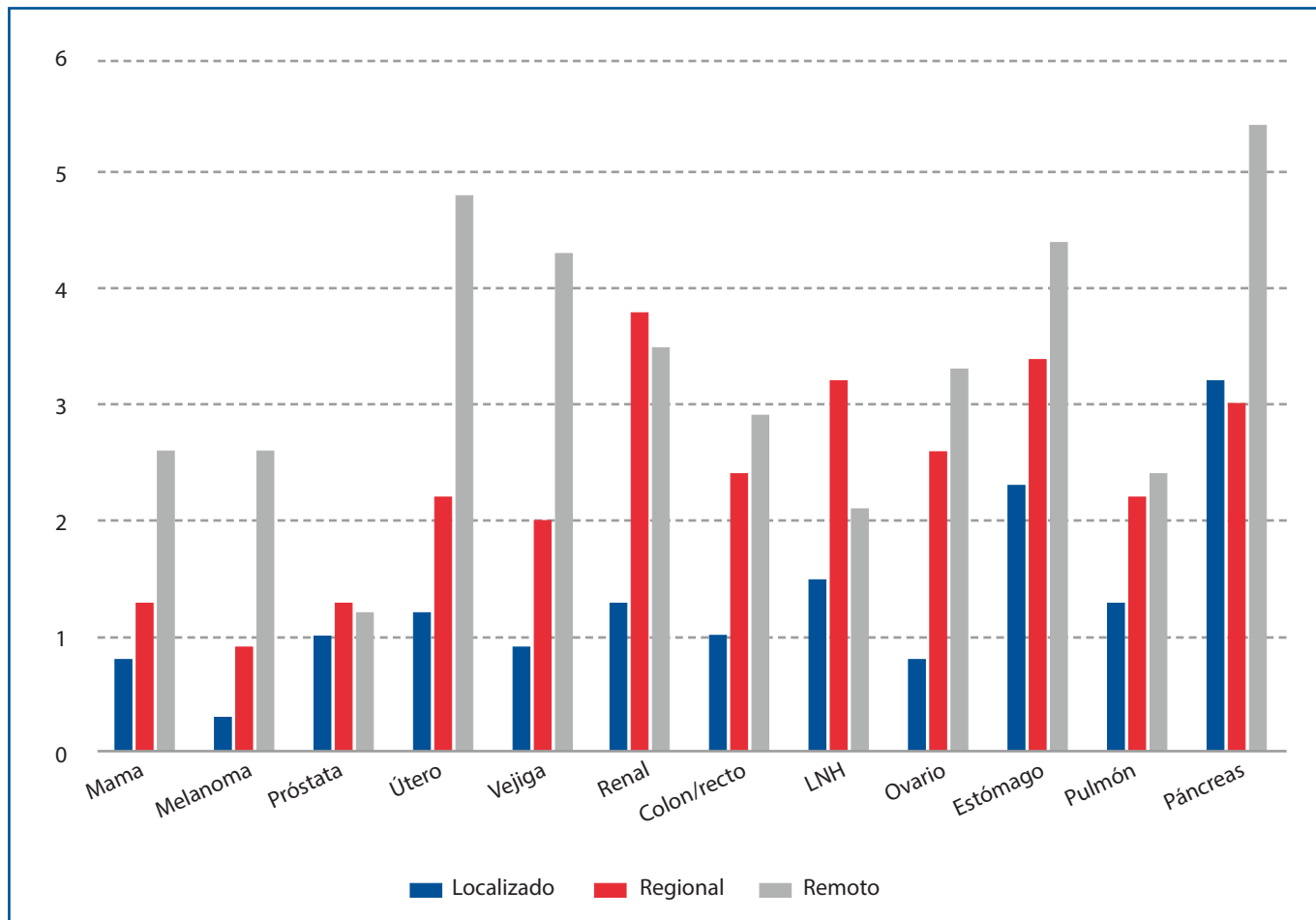
La trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP) son las manifestaciones sintomáticas más frecuentes de la ETV en el CP, aunque también se han descrito otras formas de ETV, mucho menos frecuentes, como el síndrome de Trousseau y la coagulación intravascular diseminada⁹.

El 75% de los casos de CP se diagnostican por encima de los 65 años; el 95% son adenocarcinomas y en el 80% de los pacientes la enfermedad se encuentra en estadios tempranos, por lo que son subsidiarios de un tratamiento con intención radical. La incidencia acumulada de ETV en los 2 años siguientes al diagnóstico es del 1% en la enfermedad local, del 1,3% en la enfermedad regional y del 1,2% en la enfermedad diseminada.

Tabla 1. Incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en el año siguiente al diagnóstico en función del tipo y el estadio tumoral.

Tipo de tumor	Estadio local	Estadio regional	Estadio metastásico
Páncreas	4,2%	4,9%	20%
Estómago	2,5%	3,8%	10,7%
Linfoma	1,7%	3,5%	2,5%
Riñón	1,2%	3,7%	6%
Pulmón	1,1%	2,3%	5%
Colon/recto	0,9%	2,3%	4,3%
Próstata	0,8%	1%	0,9%
Útero	0,8%	1,5%	6,4%
Ovario	0,7%	2%	3,6%
Vejiga	0,6%	2,6%	7,9%
Mama	0,5%	1%	2,8%

Figura 2. Incidencia acumulada a 2 años de ETV por tipo y estadio tumoral (%).



Fuente: Chew *et al.*⁸

Tabla 2. Incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer de próstata e impacto en el riesgo de muerte al año, ajustado por edad y raza.

Cáncer de próstata (nº pacientes)	Incidencia acumulada de ETV a 2 años (%)	HR (IC95%); p
Localizado (33.384)	324 (1,0)	5,6 (3,8-8,5); <0,001
Regional (7.041)	93 (1,3)	4,7 (1,9-11,5); <0,001
Metastásico (3.515)	43 (1,2)	2,8 (1,5-5,0); <0,01

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

La relación entre el CP y su tratamiento con la ETV ha quedado demostrada en varios estudios, entre los que destaca uno con 76.600 pacientes con CP de la base de datos sueca, con datos recogidos entre 1997 y 2007, en el que 30.642 pacientes recibieron tratamiento endocrino primario, 26.432

recibieron tratamiento con intención curativa y 19.526 se encontraban en seguimiento¹⁰. De todos estos pacientes, 1.881 desarrollaron ETV (2,45%). El riesgo relativo (RR) de TVP y TEP para los pacientes en tratamiento hormonal fue de 2,48 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 2,25-2,73) y de 1,95 (IC95%: 1,81-2,15), respectivamente, y también se apreció un aumento del riesgo de ETV en aquellos que recibieron tratamiento con intención curativa (TVP: 1,73, IC95%: 1,47-2,01; TEP: 2,03, IC95%: 1,79-2,30) y en los que estaban en seguimiento (TVP: 1,27, IC95%: 1,08-1,47; TEP: 1,57, IC95%: 1,38-1,78). Este riesgo se mantuvo cuando se estratificó por edad y estadio tumoral. Los autores del trabajo concluyen que los pacientes con CP presentan un riesgo aumentado de ETV, siendo este aún mayor en aquellos con tratamiento hormonal.

En cuanto al curso evolutivo de la ETV y el riesgo de sangrado, contamos con los datos de un estudio con 629 pacientes con CP que demuestra que la tasa de recurren-

cia de la ETV es aproximadamente la mitad que la tasa de sangrados (6,9, IC95%: 4,4-10 vs. 11, IC95%: 9,2-17) en esta población de pacientes. Los datos de este estudio ponen también de manifiesto que la tasa de recurrencias de la TVP es el doble que la tasa de recurrencias de la TEP en los pacientes con CP¹¹.

Casi un 10% de los ingresos hospitalarios de los pacientes oncológicos son por ETV, y un 11% del gasto total del tratamiento de estos pacientes se destina al tratamiento de la trombosis asociada al cáncer¹².

Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en el cáncer de próstata

Existen unos factores de riesgo asociados a la ETV relacionados con el paciente, otros en relación con la enfermedad y por último otros asociados al tratamiento oncológico específico (Tabla 3). A continuación, se analizan aquellos factores relacionados que tienen mayor interés en el CP.

Factores relacionados con el paciente

Edad

La edad avanzada es un factor de riesgo conocido en la población general para el desarrollo de ETV¹³. La edad se ha relacionado con alteraciones en la hemostasia y del sistema vascular endotelial, con un aumento del estado de hipercoagulabilidad.

Comorbilidad

Las enfermedades concomitantes, como la diabetes, la hipertensión arterial, la obesidad, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la insuficiencia renal, la insuficiencia cardíaca, las infecciones y los antecedentes de ETV aumen-

tan el riesgo de ETV¹³. Toda esta comorbilidad es frecuente en los pacientes con CP, ya que se trata de enfermedades asociadas con la edad. Hasta un tercio de los episodios de ETV se justifican por la interacción de una importante comorbilidad y la presencia de CP¹⁴.

Factores relacionados con el tratamiento

Cirugía

La TVP y la TEP son las complicaciones tromboembólicas sintomáticas más frecuentes tras una cirugía oncológica. La prostatectomía radical con linfadenectomía representa una de las cirugías oncológicas más frecuentes, por la alta incidencia del CP. Antes del uso sistemático de la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), la incidencia de ETV en los pacientes sometidos a cirugía mayor, incluida la cirugía mayor urológica, variaba del 15% al 40%. Incluso con el uso correcto de profilaxis y movilización precoz, las tasas de ETV oscilan del 1% al 5%. Un tiempo quirúrgico superior a las 4 horas, la linfadenectomía, el desarrollo de linfocelos pélvicos y la necesidad de transfusión de hemoderivados son factores que se han asociado a un mayor riesgo de trombosis¹⁵⁻¹⁸. Un estudio con más de 45.000 pacientes demuestra que todas las cirugías empleadas para el tratamiento del CP, ya sea prostatectomía abierta o laparoscópica con o sin linfadenectomía pélvica, la orquiectomía e incluso la resección transuretral, se encuentran asociadas a un mayor riesgo de ETV.

En cuanto al patrón de distribución de la ETV tras la cirugía de CP, contamos con los datos de un estudio prospectivo¹⁶ en el que se evaluó con ecografía de miembros inferiores a más de 400 pacientes sometidos a prostatectomía radical con linfadenectomía, el día antes, a los 8 días y a las 3 semanas de la cirugía. En este estudio se comunicó ETV en aproximadamente el 17% (69/411) de los pacientes. El ensayo definía como trombosis venosa muscular (TVM)

Tabla 3. Factores de riesgo asociados a enfermedad tromboembólica venosa.

Asociados al paciente	Asociados a la enfermedad	Asociados al tratamiento
Edad avanzada	Localización (mayor riesgo en páncreas, sistema nervioso central, gástrico, pulmón)	Quimioterapia
Comorbilidad médica	Enfermedad metastásica	Cirugía
Pobre estado funcional	Histología (más riesgo en adenocarcinomas)	Hospitalización
Antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa	Tiempo desde el diagnóstico (primeros 3-6 meses)	Tratamiento hormonal
Tabaquismo	Compresión vascular por tumor o adenopatías	Catéteres venosos centrales
Alteraciones protrombóticas hereditarias (factor V Leyden)		Transfusiones
		Agentes estimulantes de la eritropoyesis

Fuente: Khorana *et al.*¹⁷.

Tabla 4. Análisis multivariante para el riesgo de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar.

	TVP		EP	
	HR	IC 95%	HR	IC 95%
No radioterapia Sin ajustar por factores de riesgo de ETV	1,00	Referencia	1,00	Referencia
Braquiterapia	0,60	0,26-1,36	1,47	1,05-2,07
Radioterapia externa	1,09	0,68-1,74	1,73	1,35-2,2
Ajustado por factores de riesgo de ETV				
Braquiterapia	0,34	0,08-1,11	0,97	0,29-1,44
Radioterapia externa	0,44	0,14-1,4	1,05	0,61-1,79

EP: embolismo pulmonar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; TVP: trombosis venosa profunda. Fuente: Bosco *et al.*²⁰.

la afectación de las venas de los músculos de la pantorrilla sin afectar al sistema venoso profundo, como TVP proximal cuando la afectación trombótica se producía en cualquier segmento de la vena poplítea desde su trifurcación en sentido proximal, y como TVP distal la afectación del sistema venoso profundo de las pantorrillas. Los eventos trombóticos más frecuentes (56,5%) fueron trombosis venosas musculares, seguidas de las TVP distales (23,2%), las TVP proximales (14,5%) y las TEP (5,8%). Solo un 1,9% de los pacientes evaluados presentaron eventos trombóticos sintomáticos (8/411), lo que coincide con la tasa de eventos reportados en los estudios en que no se realizaron ecografías sistemáticamente. Por tanto, la mayor parte de los eventos trombóticos suceden por debajo de la rodilla y son asintomáticos. Casi un 80% de los pacientes con diagnóstico de TVP proximal o TEP la desarrollaron entre los días 8 y 21 tras la cirugía, lo que refuerza la necesidad de profilaxis a largo plazo en este tipo de cirugías.

Radioterapia

Es bien conocido el efecto nocivo de la radioterapia sobre las células endoteliales arteriales¹⁹ por medio de diferentes mecanismos, pero existe menos evidencia sobre la posible afectación del endotelio venoso. Un reciente estudio con datos de 9.410 pacientes con CP de la base de datos sueca, recogidos entre 1996 y 2013, tratados con técnicas modernas de radioterapia de haz externo (6.232) o braquiterapia (3.178), demuestra que tras ajustar por factores de riesgo conocidos de ETV (en el ensayo se incluían como factores de riesgo para ETV el índice de comorbilidad de Charlson, la categoría de riesgo de CP, las cirugías relacionadas con el CP, la ETV previa, los marcadores de progresión de enfermedad, otras cirugías no relacionadas con el CP, y la terapia de deprivación androgénica [TDA] adyuvante o

neoadyuvante) y usando como comparador una población de 46.826 hombres sin CP, no existe relación entre las técnicas modernas de radioterapia y la ETV (Tabla 4)²⁰.

Tratamiento médico del cáncer de próstata

El tratamiento médico del CP se fundamenta en su dependencia de la testosterona, de modo que los principales fármacos (Tabla 5 y Figura 3) que se emplean tienen como objetivo reducir los títulos de testosterona, bloqueando su producción en varios lugares o impidiendo que realice su acción al interferir con su unión al receptor. La castración quirúrgica fue la primera maniobra empleada en el tratamiento de la enfermedad metastásica a mediados del siglo XX, y no fue hasta 1976 que aparecieron los fármacos que permitían una castración química. El papel de la quimioterapia en el tratamiento del CP metastásico era meramente paliativo hasta 2004, cuando se publican los ensayos clínicos que demostraban que el docetaxel aumentaba la supervivencia global y mejoraba el dolor en estos pacientes. A partir de 2011, el arsenal terapéutico contra el CP se ha visto incrementado de manera notable, con la aprobación en Europa de cuatro nuevos fármacos que mejoran la supervivencia (Figura 4). A continuación, se revisa la relación de las diferentes estrategias de tratamiento con la ETV.

Terapia de deprivación androgénica y fármacos del eje androgénico

La TDA es la base fundamental del tratamiento de los pacientes con CP metastásico y en los casos localmente avanzados con ganglios positivos. En los estadios localizados está indicada a partir de CP de riesgo intermedio y alto tras la radioterapia, con una duración de 6 meses y 2-3 años, respectivamente, y en caso de realizar cirugía la TDA tiene indicación si existe afectación ganglionar.

Tabla 5. Tratamientos empleados en el cáncer de próstata.

Grupo farmacológico	Mecanismo acción	Fármaco	Indicación
Estrógenos	Disminuyen la liberación de GnRH	Dietilestilbestrol	CP metastásico Actualmente en desuso por aumento de riesgo cardiovascular
Acción dual antimitótico/estrógeno	Antimitótico/antigonadotrófico	Estramustina	CP metastásico Actualmente en desuso por aumento de riesgo cardiovascular
Análogos de la GnRH	Inhibición de la secreción de LH hipofisaria con disminución de la testosterona por un mecanismo de <i>feed-back</i> negativo	Goserelina Leuprorelina Triptorelina Histrelina	CP metastásico Neo y adyuvante CP riesgo intermedio y alto
Antagonistas de la GnRH	Descenso rápido de la testosterona al reducir la liberación de GnRH	Degarelix	CP metastásico
Inhibidores de la biosíntesis de andrógenos	Inhibición de la 17 α hidroxilasa/ C17,20 liasa (CYP17)	Abiraterona	CPRC asintomático o tras docetaxel
Antiandrógenos	Inhibición competitiva de la unión de la testosterona a su receptor	Acetato de ciproterona (E) Acetato de megestrol (E) Flutamida (NE) Nilutamida (NE) Bicalutamida (NE)	CP metastásico Enzalutamida (NE) CPRC asintomático o tras docetaxel
Quimioterapia	Agentes antimicrotúbulos	Docetaxel Cabazitaxel	CPRC CPRC tras docetaxel
Radioisótopos	Emisión de partículas alfa	Radium 223	CPRC sintomático sin enfermedad visceral

CP: cáncer de próstata; CPRC: cáncer de próstata metastásico resistente a la castración; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; LH: hormona luteinizante.

Figura 3. Mecanismos de acción de las terapias antiandrogénicas.

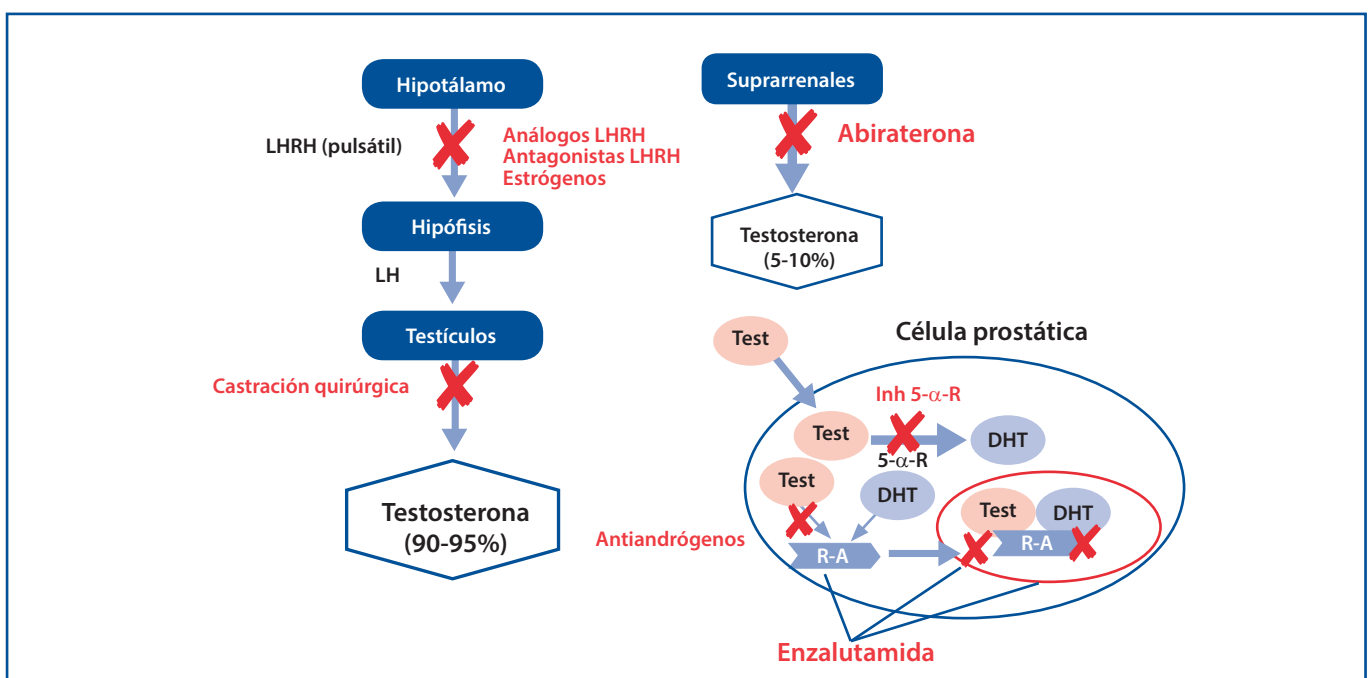
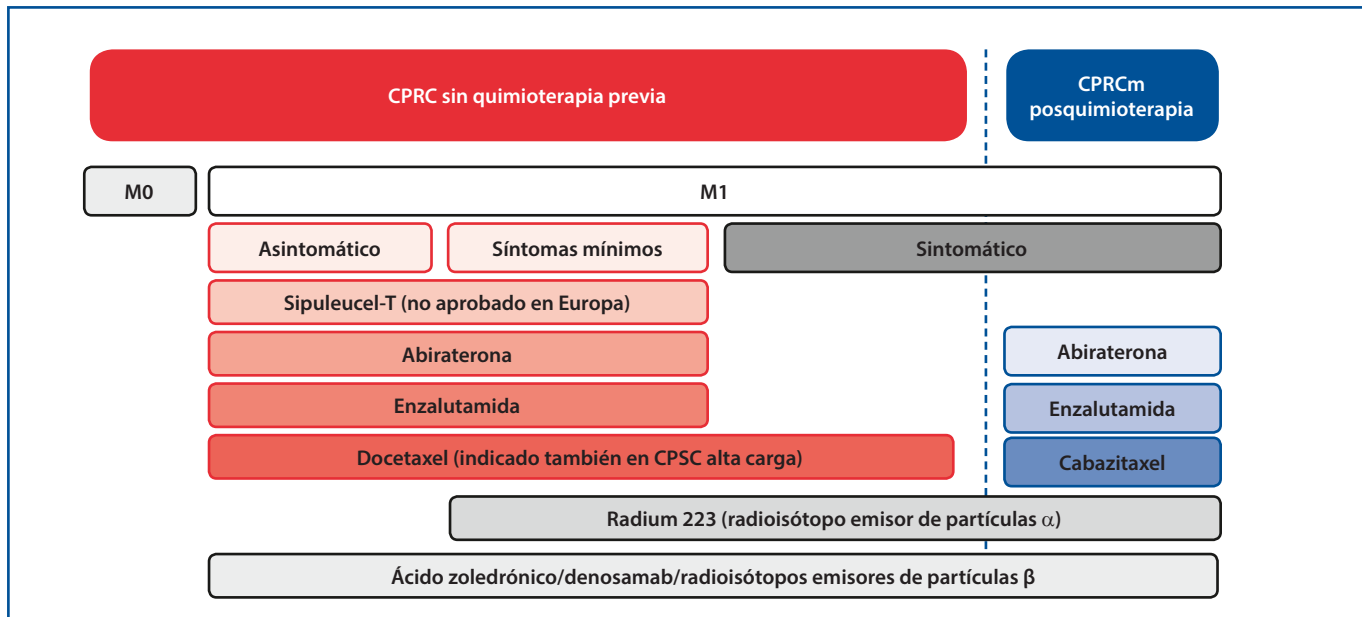


Figura 4. Evolución natural y tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración.



CPRC: cáncer de próstata resistente a la castración; CPRCm: CPRC metastásico; CPSC: cáncer de próstata sensible a la castración; M0: sin metástasis; M1: metastásico.

Los estudios sobre la toxicidad de la TDA se han centrado en sus efectos cardiovasculares y endocrinos. Los principales efectos secundarios de la TDA son la pérdida de la libido y la disfunción eréctil (algo menos frecuentes con antiandrógenos), el aumento de peso, el cansancio, la osteoporosis, los sofocos, la elevación del colesterol, la pérdida de masa muscular y la ginecomastia dolorosa, y han sido menos los trabajos que han documentado su influencia sobre el aumento de la ETV.

Se ha comentado previamente el trabajo publicado por Van Hemelrijck *et al.*¹⁰ en el que demuestra que la TDA aumenta el riesgo de ETV tanto si los pacientes la reciben como tratamiento primario como si la reciben dentro del tratamiento con intención curativa (Tabla 6), sin aumentar el riesgo de embolia arterial.

Otro trabajo publicado en 2016, también usando datos de la base de datos sueca²¹, aporta más información sobre la relación de la TDA y la ETV; en concreto, se trata de un análisis con datos recogidos entre 1997 y 2013 de 42.263 pacientes con CP que recibieron TDA y se compara con una cohorte de 190.930 pacientes sin CP. El objetivo principal era estudiar la relación entre la TDA y la ETV (TVP y TEP) teniendo en cuenta factores de riesgo conocidos para la ETV, como son la cirugía y determinadas situaciones relacionadas con la progresión de enfermedad (necesidad de resección transuretral desobstructiva, radioterapia paliativa y necesidad de nefrostomía). De los 42.263 pacientes,

11.242 recibieron antiandrógenos en monoterapia, 26.959 agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) (7.657 en monoterapia y 18.484 combinados de forma temporal con antiandrógenos para evitar fenómeno *flare* de testosterona tras el inicio del análogo), 1.091 tratamiento combinado de antiandrógenos y agonistas LHRH, y 3.789 castración quirúrgica. En este estudio se demuestra el riesgo de ETV en los pacientes en tratamiento con TDA, incluso tras ajustar por factores asociados a la progresión de enfermedad y cirugías previas. El mayor riesgo se aprecia en los que reciben tratamiento con análogos de la LHRH en monoterapia (RR para TVP: 1,67; IC95%: 1,40-1,98) o se someten a castración quirúrgica (RR: 1,61; IC95%: 1,15-2,28), en comparación con la cohorte de control. Otro dato interesante que aporta el estudio es que los pacientes que reciben únicamente tratamiento con antiandrógenos presentan menos riesgo de TVP en comparación con la cohorte control (RR para TVP: 0,49; IC95%: 0,33-0,74). Este posible efecto antitrombótico puede explicarse porque los antiandrógenos bloquean la acción de la testosterona en los receptores prostáticos, pero no disminuyen las concentraciones de testosterona circulante, y en varios estudios se han relacionado los valores más altos de testosterona con las mayores concentraciones de antitrombina 3.

Se comunica también que el mayor riesgo se presenta en los pacientes que pasan de recibir tratamiento con antiandrógenos en monoterapia a recibir análogos de la

Tabla 6. Razón de incidencia estandarizada e intervalos de confianza del 95% para los diferentes grupos de pacientes con cáncer de próstata de la base de datos sueca¹⁰.

	Pacientes con tratamiento endocrino primario		Pacientes con tratamiento curativo		Pacientes en seguimiento	
	SIR (IC95%)	Obs/esp	SIR (IC95%)	Obs/esp	SIR (IC95%)	Obs/esp
TVP	2,48 (2,25-2,73)	436/175,6	1,73 (1,47-2,01)	160/92,7	1,27 (1,08-1,47)	171/135,1
TEP	1,95 (1,81-2,15)	380/195,5	2,03 (1,79-2,30)	248/122,1	1,57 (1,38-1,78)	245/155,6
TA	1,00 (0,82-1,20)	108/108,5	0,95 (0,69-1,27)	44/46,4	1,08 (0,87-1,33)	89/82,1

IC95%: intervalo de confianza del 95%; SIR: *standard incidence ratio*; TA: trombosis arterial; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

LHRH (RR para TVP: 2,55, IC95%: 1,76-3,70; RR para EP: 2,50, IC95%: 1,90-3,29), y que la asociación con el riesgo de ETV es más robusta conforme pasa el tiempo tras este cambio de tratamiento, pues el RR para EP pasa de 2,52 (IC95%: 1,54-4,12) en el primer año después del cambio de tratamiento a 4,93 (IC95%: 3,40-7,16) tras más de 2 años.

Por último, cabe destacar otro estudio poblacional de pacientes con CP no metastásico utilizando la base de datos *Surveillance, Epidemiology and End Results*, que incluyó 154.611 pacientes²², de los cuales 58.466 (38%) recibieron TDA. Con un seguimiento medio de 52 meses, 15.950 pacientes presentaron al menos un evento tromboembólico (TVP, TEP o embolia arterial), 8.829 (55%) se encontraban con TDA y 7121 (45%) sin TDA. Se demuestra que la TDA se asocia con un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica (RR: 1,56; IC95%: 1,5-1,61; $p < 0,0001$). Además, se observa una relación entre la duración del tratamiento y el riesgo de ETV, pues en los sometidos a bloqueo androgénico durante periodos inferiores a 1 año el RR en cuanto a incidencia de ETV fue de 2,05 (IC95%: 1,89-2,23), frente a 2,94 (IC95%: 2,61-3,32) en los que recibieron el tratamiento durante más de 3 años.

Tratamiento de soporte

- **Agentes estimuladores de la eritropoyesis:** se emplean para el tratamiento de la anemia inducida por la quimioterapia y en varios metaanálisis se ha concluido que incrementa de forma significativa el riesgo de ETV en los pacientes con cáncer. Las transfusiones de hemáties también son un factor de riesgo²³⁻²⁵.
- **Bisfosfonatos y denosumab:** empleados en el CP resistente a la castración (CPRC) con metástasis óseas para prevenir y retrasar la aparición de eventos relacionados con el esqueleto (necesidad de radioterapia paliativa por dolor óseo, fractura patológica, cirugía de estabilización por fractura patológica o compresión de la médula espinal). Las tasas de TVP reportadas en

el ensayo con ácido zoledrónico fueron del 1,4% en el grupo que lo recibió a dosis de 4 mg, el 3,2% en el grupo que lo inició a 8 mg y luego lo redujo a 4 mg, y el 2,4% en el grupo que recibió placebo. En los ensayos de registro para la aprobación de dichos fármacos no se reporta, entre sus efectos adversos, la ETV^{26,27}; solo se comunica un 20% de edemas en los miembros inferiores con cada fármaco, sin especificar si en alguno de estos casos se debe a la presencia de TVP.

- **Glucocorticoides:** estos fármacos suelen emplearse en el CP a dosis de 10 mg al día de prednisona durante el tratamiento con determinados fármacos (docetaxel, cabazitaxel y abiraterona), pero también se utilizan con frecuencia como coadyuvantes en caso de dolor óseo. Un estudio observacional²⁸ en el que se comparó una cohorte de 6.550 pacientes con diagnóstico de ETV con una cohorte de control de 10.000 pacientes sin ETV para establecer factores de riesgo para ETV estableció la relación entre el empleo de glucocorticoides y la ETV (TVP y EP), al igual que otros factores de riesgo clásicos como la terapia hormonal anticonceptiva, la obesidad, la cirugía y las varices. El riesgo de ETV con el empleo de glucocorticoides aumenta con la duración del tratamiento y con las dosis altas. Un estudio de casos y controles²⁹ confirma que el riesgo aumenta con la dosis acumulada, de tal forma que es casi el doble para dosis equivalentes de prednisona de 1-2 g con respecto a dosis inferiores a 10 mg. Por lo general, los pacientes con CP pueden llegar a recibir entre 6 y 10 ciclos de quimioterapia con docetaxel o cabazitaxel de forma trisemanal, de forma que pueden llegar a acumular una dosis de entre 1.260 y 2.100 mg de prednisona durante ese tiempo, e incluso mayor en aquellos que reciben un tratamiento con abiraterona en el escenario prequimioterapia, ya que en tal caso la mediana de tiempo en tratamiento es de 13,8 meses.

- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINE):** son fármacos empleados comúnmente en el control del dolor provocado por metástasis óseas. No existen estudios específicos en población oncológica y la información disponible se basa en estudios poblacionales que evalúan la incidencia de ETV y su relación con el empleo de AINE. En 2014 se publicó una revisión sistemática y metaanálisis³⁰ que incluía seis estudios, con 21.401 casos de ETV, siendo el RR de 1,80 (IC95%: 1,28-2,52) para los usuarios de AINE respecto a los que no los recibían.

Farmacología en el cáncer de próstata y riesgo de enfermedad tromboembólica venosa

Se ha revisado el mayor riesgo de ETV asociado a la TDA. Los pacientes con CP, tras un periodo de sensibilidad hormonal variable entre 12 y 18 meses tras el inicio de la TDA, progresan a pesar de mantener unos valores de testosterona en el rango de la castración, pasando entonces a denominarse CPRC. A pesar de la progresión a la TDA, este tratamiento se mantiene durante las sucesivas líneas posteriores. Es en estos pacientes con CPRC en los que se han producido los mayores avances terapéuticos, ya que además de la quimioterapia basada en docetaxel, incorporada en 2004, desde el año 2011 se dispone de varias alternativas terapéuticas que han demostrado aumentar la supervivencia:

- Terapias dirigidas al eje androgénico, como la abiraterona y la enzalutamida, aprobadas para pacientes con CPRC asintomático o levemente sintomático que no hayan recibido docetaxel y también en el escenario posdocetaxel.
- Cabazitaxel, que es un taxano de nueva generación empleado en la progresión a docetaxel.
- Radium 223, un radioisótopo emisor de radiación alfa que se comporta como un calcimimético y se encuentra aprobado para el CPRC con enfermedad ósea sintomática sin enfermedad visceral.
- Sipuleucel-T, un tipo de inmunoterapia no disponible en Europa³¹⁻³⁹.

La abiraterona es un inhibidor de la biosíntesis de los andrógenos; en concreto, es un inhibidor selectivo de la enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17), que es necesaria para la biosíntesis de andrógenos en los tejidos testiculares, suprarrenales y prostáticos tumorales. La en-

zalutamida es un potente inhibidor de la vía de señalización del receptor androgénico en diversos lugares. Bloquea de forma competitiva la unión de los andrógenos a sus receptores y la translocación nuclear de los receptores activados, entre otros mecanismos. Ninguno de los ensayos clínicos que han dado lugar a su aprobación hace referencia expresa a un incremento del riesgo de ETV asociado al uso de estos fármacos³²⁻³⁵. Lo mismo sucede con el radium 223 y el sipuleucel-T, pues la ETV *per se* no se reporta como acontecimiento adverso^{36,37}. Este es un problema bien conocido, ya que cuando entre los objetivos principales de los estudios no se encuentra la incidencia de ETV y se incluye como efecto adverso dentro de la toxicidad general, el porcentaje de ETV que se reporta es mucho menor.

En cuanto a la quimioterapia, se considera un factor de riesgo independiente para la aparición de eventos tromboembólicos en los pacientes con cáncer. Se estima que la quimioterapia incrementa hasta seis veces el riesgo de padecer un evento tromboembólico. El mecanismo por el que se produce este incremento del riesgo de trombosis no es bien conocido, pero se sugiere que el daño endotelial pudiera ser una de las causas principales. Los taxanos no se encuentran dentro de los fármacos que comúnmente se asocian a mayor riesgo de trombosis, aunque ocasionalmente se han notificado eventos tromboembólicos venosos con docetaxel y paclitaxel^{38,39}. En el ensayo que supuso la aprobación del docetaxel en el CPRC no se reporta la ETV como evento adverso. En el escenario de la enfermedad sensible a la castración, en el brazo de tratamiento de TDA con docetaxel se reportaron tres casos de enfermedad tromboembólica en un total de 390 pacientes de los que se disponía de seguimiento adecuado⁴⁰.

Existen fármacos, no empleados ya en el manejo del CP⁴¹⁻⁴³, que presentan un mayor riesgo de ETV que los disponibles actualmente. Así, un estudio británico con 11.199 pacientes con CP avanzado mostró que los tratados con acetato de ciproterona tienen un riesgo significativamente mayor de ETV que los tratados con castración quirúrgica o química con análogos de la LHRH (RR ajustado: 5,23; IC95%: 3,12-8,79). Otro fármaco que no se emplea hoy día en el CP y sobre el que disponemos de datos respecto a su relación con la ETV es el fosfato de estramustina en combinación con otras quimioterapias. Los datos de un metaanálisis con 23 estudios y 896 pacientes indican un riesgo global de ETV del 7% (IC95%: 5-11%) y un riesgo de TVP del 6% (IC95%:4-9%), mayor que las tasas reportadas de ETV en otros estudios con pacientes con CP avanzado de similares



ONCOLOGY
THROMBOSIS RISK



CON LA FORMACIÓN DE TU FUTURO

Accede a todo el contenido de forma exclusiva a través de la **Biblioteca Virtual**

Contenido exclusivo realizado por expertos oncólogos y liderado por el Dr. Andrés Muñoz
(Comité ejecutivo - Sección Trombosis y Cáncer de la Sociedad de Oncología Médica Española - SEOM)

Publicación nº 19

Estratificación del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa

Dra. Elena María Brozos Vázquez.

Servicio de Oncología Médica,
Complejo Hospitalario Universitario
de Santiago de Compostela

Publicación nº 18

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

Servicio de Oncología Médica,
Hospital de Navarra, Pamplona

Conoce la Biblioteca



<http://oncology.trombosisvenosa.es>



SANOFI

características. La dosis de estramustina no pareció tener influencia en el riesgo total de ETV, por lo que se concluye que la estramustina puede aumentarlo, pero que este aumento no parece tener relación con la dosis.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en los pacientes con cáncer de próstata

La ETV en la población oncológica es típicamente un evento extrahospitalario, ya que el 80% de los casos se producen en este ámbito. Varios ensayos con enfermos oncológicos y metaanálisis han demostrado una reducción significativa de la incidencia de ETV, superior al 50%, con la terapia con HBPM frente a placebo, sin incrementar el riesgo de sangrado mayor o menor, pero sin impacto en la supervivencia global. Este último hecho, junto con el número necesario de pacientes a tratar para evitar un evento tromboembólico (que oscila entre 40 y 60 pacientes), es lo que ha limitado el uso generalizado de la tromboprofilaxis en los pacientes oncológicos. Los ensayos⁴⁴⁻⁴⁷ más recientes que han demostrado la efectividad de la profilaxis con HBPM o con heparina de ultrabajo peso molecular en la reducción de la ETV en población oncológica no incluían pacientes con CP, lo que limita mucho más la recomendación de tromboprofilaxis a estos pacientes.

Son muy pocos los ensayos en los que se ha intentado establecer el beneficio de una tromboprofilaxis, ya sea con heparina o con antiagregantes, y que solo incluyeran pacientes con CP. El estudio de Kelly *et al.*⁴⁸ con 56 pacientes con CPRC que recibieron tratamiento con paclitaxel,

carboplatino y estramustina reportó una incidencia de ETV del 25%, y solo un 21% de los pacientes recibió tromboprofilaxis con 1 mg al día de warfarina. En el estudio de Sinibaldi *et al.*⁴⁹, en el que 42 pacientes con CPRC tratados con docetaxel y estramustina recibieron 2 mg al día de warfarina, no se reportaron eventos tromboembólicos. Por último, en el ensayo de González-Martín *et al.*⁵⁰ con 24 pacientes con CPRC que recibieron un régimen de docetaxel semanal, estramustina y tromboprofilaxis con HBPM (enoxaparina, 40 mg al día), solo se produjeron dos eventos tromboembólicos (una TVP y un accidente cerebrovascular); esta incidencia es menor que la reportada con regímenes similares, pero dado el bajo tamaño muestral, la ausencia de grupo control y que la asociación con HBPM no fue suficiente como para evitar todos los eventos, no puede recomendarse la profilaxis en esta situación.

Así pues, con los datos disponibles no es posible realizar recomendaciones generales de tromboprofilaxis ambulatoria en los pacientes con CP, salvo en las situaciones en que la profilaxis tiene una indicación plenamente establecida, como son tras la cirugía y en caso de hospitalización (Tabla 7). Habrá que esperar a que los estudios con biomarcadores identifiquen qué pacientes pueden beneficiarse de esta estrategia.

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica en los pacientes con cáncer de próstata

Tampoco se dispone de estudios específicos en población con CP. El tratamiento de la ETV en los pacientes con cáncer es más complejo, ya que presentan un mayor riesgo

Tabla 7. Recomendaciones de tromboprofilaxis en los pacientes oncológicos.

Situación clínica	Tromboprofilaxis	Comentario (guías clínicas)
Paciente oncológico sometido a cirugía	Sí	Duración: empieza 12-2 h preoperatoria y continúa mínimo 7-10 días. Profilaxis extendida a 4 semanas posoperatorio en cirugía mayor abdominal o pélvica con alto riesgo de ETV (ASCO 2015 e ISTH 2016)
Paciente oncológico hospitalizado	Sí	Todos los pacientes sin contraindicaciones (ASCO 2015 y NCCN 2016)
Paciente oncológico sometido a quimioterapia ambulatoria	En pacientes seleccionados	No recomendada sistemáticamente Considerar en pacientes de alto riesgo (Khorana ≥ 3) (NCCN 2016) Recomendada en cáncer de páncreas (nivel evidencia 1B) y pulmón (nivel evidencia 2C) localmente avanzado o metastásico con terapia antineoplásica sistémica y con bajo riesgo hemorrágico (ISTH 2016) Recomendada en mieloma múltiple en tratamiento con talidomida o lenalidomida combinados con esteroides u otras terapias antineoplásicas (nivel evidencia 1A) (ISTH 2016)

ASCO: American Society of Clinical Oncology; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

de recurrencia, a pesar de una correcta anticoagulación, y un incremento de las complicaciones hemorrágicas⁵¹.

En la actualidad, el tratamiento de elección en la fase inmediata (5-7 primeros días) es la HBPM. En la etapa prolongada o de profilaxis secundaria, también la HBPM es el tratamiento más eficaz. Diversos estudios aleatorizados han demostrado que el tratamiento con HBPM disminuye la recurrencia de ETV en comparación con los antagonistas de la vitamina K.

El tratamiento de elección de la ETV en el paciente con cáncer es una HBPM durante 3 a 6 meses; no hay evidencia más allá de los 6 meses. Sin embargo, las guías de práctica clínica recomiendan valorar la continuación con el tratamiento anticoagulante si permanecen los factores de riesgo, como el cáncer activo o la quimioterapia, aunque no son recomendaciones específicas para pacientes con CP.

Hay que destacar que, a pesar de no disponer de estudios, dado que las nuevas terapias como la abiraterona y la enzalutamida puede que se mantengan durante más de 12 meses en el paciente con CPRC asintomático o levemente sintomático, en caso de optar por un tratamiento de la ETV prolongado, si se decide cambiar a fármacos anticoagulantes orales (ACO) o por su patología previa el paciente se encuentra con anticoagulación crónica, es importante conocer las interacciones de ambos fármacos con los ACO. Así, para la enzalutamida se recomiendan controles adicionales del cociente normalizado internacional (INR, *international normalized ratio*) y ajustar las dosis de acenocumarol y warfarina, ya que podría ocurrir una interacción clínicamente significativa por la reducción de las concentraciones de ACO en combinación con enzalutamida. Aunque hay casos reportados de ausencia de interacción clínicamente relevante en pacientes tratados con warfarina y enzalutamida durante un año⁵² existen otros casos documentados⁵³ en los que ha sido necesario ajustar las dosis de warfarina (aumento de un 30-50% de la dosis de warfarina para mantener un INR en rango terapéutico). Por otro lado, no hay interacción entre la abiraterona y la warfarina⁵⁴.

En cuanto a los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), hay que destacar que la enzalutamida es un potente inductor de la CYP3A4 y puede inhibir la glucoproteína P (Gp-P). En un artículo en el que se revisa el manejo de los anticoagulantes en pacientes con CP en tratamiento con enzalutamida⁵⁵, los autores sugieren evitar el uso concomitante de esta y los ACOD rivaroxabán o apixabán, ya que ambos son sustratos de la CYP3A4 y la Gp-P, de modo que el uso concomitante puede resultar en un descenso clí-

Tabla 8. Biomarcadores de ETV.

Biomarcadores disponibles	Biomarcadores en investigación
Trombocitosis ($\geq 350.000/\text{mm}^3$)	Factor tisular
Leucocitosis ($> 11.000/\text{mm}^3$)	Selectina P soluble ($> 53,1 \text{ ng/ml}$)
Hemoglobina ($< 10 \text{ g/dl}$)	Factor VIII
Dímero D ($> 1,44 \text{ mg/ml}$)	Protrombina fragmento F 1+2 (358 pmol/l)

nicamente relevante de las concentraciones plasmáticas de ambos anticoagulantes y restarles eficacia. Los autores del artículo recomiendan el uso de enzalutamida con los ACOD dabigatrán y edoxabán, que únicamente se metabolizan por la Gp-P, aunque las agencias europeas recomiendan precaución con el uso concomitante de enzalutamida y fármacos que son sustrato de la Gp-P⁵⁶.

En cuanto a la abiraterona, no existen interacciones relevantes entre esta y los ACOD, ya que la abiraterona se metaboliza ampliamente por varias vías, principalmente por la sulfotransferasa 2A1 (SULT2A1) a sulfato de abiraterona (M45) y por la SULT2A1 y CYP3A4, y no es un inductor de esta última⁵⁷.

Biomarcadores y herramientas de predicción del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa

Se han identificado una serie de biomarcadores predictivos de ETV y existen muchos otros como posibles candidatos para identificar a aquellos pacientes oncológicos con mayor riesgo de ETV (Tabla 8). Así, los valores basales prequimioterapia elevados de plaquetas y leucocitos, y los valores disminuidos de hemoglobina, han demostrado ser factores de riesgo asociados al desarrollo de ETV⁵⁸. En un estudio prospectivo con más de 3.000 pacientes que recibieron quimioterapia se reportaron unas tasas de ETV del 4% en aquellos con trombocitosis, en comparación con el 1,3% en los que tenían cifras normales de plaquetas⁵⁹. En el análisis multivariante se identificaron, además de la trombocitosis, otros factores de riesgo de ETV, como las cifras de hemoglobina por debajo de 10 g/dl, el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos y determinadas localizaciones tumorales (tracto gastrointestinal alto, pulmón y linfoma).

En el estudio CATS (*Cancer and Thrombosis Study*), que incluyó 819 pacientes con tumores de diferentes histologías (112 pacientes con CP, 13,7%), también se encontró que la trombocitosis es un factor de riesgo independiente para ETV (RR: 3,5; IC95%: 1,52-8,06; $p = 0,0032$), y aquellos pacientes con un recuento plaquetario igual o mayor al percentil 95 ($443.000/\text{mm}^3$) presentaban una probabilidad acumulada de desarrollar ETV del 34,3%, en comparación con el 5,9% con recuentos por debajo de este límite⁶⁰. En un estudio prospectivo con 4405 pacientes oncológicos en tratamiento ambulatorio con quimioterapia, la tasa de ETV fue del 4,5% (25/561) en los pacientes con leucocitosis, frente al 1,8% (68/3830) en aquellos sin leucocitosis ($p < 0,0001$)⁶¹.

Los marcadores de activación del sistema fibrinolítico y hemostásico también se han estudiado como posibles biomarcadores de ETV. Esta activación se aprecia por unos valores elevados de dímero D (DD), que es un producto de degradación de la fibrina y de los fragmentos de la protrombina 1 y 2 (F1+2), y por lo tanto se trata de un marcador de producción de trombina. En un ensayo prospectivo de cohortes se apreció una incidencia acumulada de ETV del 15%, a los 6 meses de la inclusión en el ensayo, en los pacientes con valores elevados de DD y de F1+2, en comparación con el 5% de riesgo en los pacientes con valores normales de ambos biomarcadores⁶². Además, el DD tiene un potente valor predictivo negativo, excluyendo con alta probabilidad la presencia de ETV y de TEP en el paciente oncológico con DD normal. Se ha comunicado su papel como marcador de predicción de recurrencia de la ETV en los pacientes oncológicos que interrumpen la anticoagulación⁶³.

También se han estudiado como posibles biomarcadores las micropartículas ricas en factor tisular (MP-TF). El TF es un iniciador fisiológico de la hemostasia, expresado ampliamente en una amplia variedad de tumores⁶⁴. Inicialmente, los datos de ensayos retrospectivos mostraban una incidencia anual acumulada de ETV del 34,8% en los pacientes con MP-FT frente al 0% en aquellos que no las presentaban⁶⁵. La mayor parte de estos datos provienen de pacientes con tumores de páncreas y de ovario. Sin embargo, más recientemente un gran estudio de pacientes con diferentes histologías tumorales ha demostrado que los valores elevados de micropartículas procoagulantes (no específicamente FT) no son predictores de ETV⁶⁶. Además, en un análisis prospectivo de subgrupos del estudio CATS, el FT resultó ser un predictor de ETV en pacientes con cáncer de páncreas, pero no en aquellos con tumores cerebrales o colorrectales⁶⁷. Por último, cabe señalar que un estudio

reciente indica que el incremento de micropartículas en plasma no se correlaciona con el riesgo de ETV, pero sí influye negativamente en la supervivencia⁶⁸. Por tanto, las MP-FT deben considerarse todavía como un biomarcador en investigación, y es necesario esperar a que se estandarice su determinación antes de emplearla en la clínica, aunque apunta su utilidad en determinados tumores como el cáncer de páncreas.

Otro potencial biomarcador es la P-selectina, una molécula de adhesión celular liberada por las plaquetas y por las células endoteliales, que podría tener un papel fundamental en la respuesta al daño tisular y la inflamación. En un análisis multivariante del estudio CATS, los valores elevados de P-selectina (con un punto de corte $>53,1 \text{ ng/ml}$, que correspondía al percentil 75) resultaron ser un factor de riesgo de ETV estadísticamente significativo, tras ajustar por edad, sexo, cirugía, quimioterapia y radioterapia (RR: 2,6; IC95%: 1,4-4,9; $p = 0,03$). La probabilidad acumulada de ETV a los 6 meses fue del 11,9% en los pacientes con valores de P-selectina por encima del percentil 75 y del 3,7% en los que presentaban valores inferiores ($p = 0,002$)⁶⁹.

Otros biomarcadores que se han estudiado han sido la proteína C reactiva (PCR), que se trata de un marcador de inflamación producido por el hígado y los adipocitos. En un ensayo prospectivo, la PCR fue el único dato de laboratorio asociado a un mayor riesgo de ETV en el análisis multivariante⁷⁰.

En otro análisis del estudio CATS se determinaron los valores del factor VIII en 840 pacientes (111 con tumores hematológicos) y se reportó un riesgo acumulado a los 6 meses de ETV del 14% en los pacientes con valores elevados (actividad $>232\%$), frente a un 4% en los que tenían valores normales ($p = 0,001$)⁷¹.

Por último, hay que señalar que determinadas alteraciones genéticas influyen en el riesgo individual de sufrir ETV; de hecho, los factores de riesgo genético para la ETV representan, según diversos estudios, entre el 55% y el 60%. Las alteraciones genéticas relacionadas con la ETV más prevalentes son la mutación del factor V Leiden (FVL) en el gen F5 y la mutación G20210A en el gen F2 de la protrombina. El FVL es el factor genético más común, con una prevalencia en los caucásicos del 5%, y es causa del 20-25% de los episodios tromboembólicos. El riesgo de trombosis se multiplica por cinco en los heterocigotos y por 50 en los homocigotos. En el estudio observacional y prospectivo CATS se reportó que la probabilidad de presentar ETV en los primeros 6

Tabla 9. Modelo predictivo de Khorana.

Características del paciente		Puntuación
Localización del tumor primario:		
- Muy alto riesgo: estómago, páncreas		2
- Alto riesgo: pulmón, linfomas, ginecológico, vejiga, testículo		1
Plaquetas antes de la quimioterapia $\geq 350.000/\text{mm}^3$		1
Hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$ o uso de agentes eritropoyéticos		1
Leucocitos antes de la quimioterapia $> 11.000/\text{mm}^3$		1
Índice de masa corporal $\geq 35 \text{ kg/m}^2$		1

Puntuación total	Categoría de riesgo	Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa
0	Bajo	0,3-0,8%
1-2	Intermedio	1,8-2%
3 o más	Alto	6,7-7,1%

Fuente: Khorana, *et al.*⁵⁸.

meses fue del 13% en caso de mutación FVL, frente al 5,7% sin dicha mutación; después de 1 año de seguimiento, los riesgos fueron del 15% y el 7,3%, respectivamente⁷².

Así pues, existen diferentes factores de riesgo y biomarcadores que pueden ayudar a predecir el desarrollo de ETV en los pacientes oncológicos y poder así identificar subgrupos con un mayor riesgo que podrían beneficiarse de una estrategia de profilaxis, así como evitar a los pacientes de menor riesgo las complicaciones hemorrágicas derivadas de esta estrategia. Se han desarrollado modelos predictivos para la identificación de subgrupos de pacientes en función del riesgo de desarrollar ETV, de los cuales el más conocido es el modelo de Khorana⁵⁸ (Tabla 9), desarrollado en una cohorte de 2.701 pacientes y 1.365 en la cohorte de validación que reciben quimioterapia, y que se basa en cinco variables predictivas: 1) la localización del tumor (otorgando 2 puntos a los tumores gástricos y de páncreas y 1 punto a los cánceres de pulmón, linfomas, ginecológicos, vejiga y testiculares); 2) el recuento de plaquetas mayor o igual a $350.000/\text{mm}^3$ (1 punto); 3) los valores de hemoglobina por debajo de 10 g/dl o el empleo de agentes eritropoyéticos (1 punto); 4) el recuento de leucocitos por encima de $11.000/\text{mm}^3$ (1 punto); y 5) el índice de masa corporal mayor o igual a 35 kg/m^2 (1 punto). De esta manera se establecen tres grupos de riesgo: bajo riesgo (0 puntos), con un riesgo de ETV del

0,3-0,8%; riesgo intermedio (1-2 puntos), con un riesgo de ETV del 1,8-2%; y alto riesgo (3 o más puntos), con riesgo de ETV del 6,7-7,1%. Existen diversas críticas a este modelo predictivo, ya que el seguimiento de los pacientes fue corto (2,5 meses), la mediana de edad es desconocida y solo un 40% de los pacientes tenían 65 años o más, y los pacientes con mal estado funcional estaban infrarrepresentados (menos del 10%), al igual que las neoplasias con mayor riesgo de trombosis. Por ello, para intentar aumentar la capacidad predictiva se han publicado otros modelos que añaden a las variables originales algunos biomarcadores comentados previamente. Así, el grupo de trombosis de Viena ha publicado los resultados de añadir los valores de la P-selectina ($\geq 53,1 \text{ ng/ml}$) y el DD ($\geq 1,44 \text{ mg/ml}$) en una cohorte de 819 pacientes (112 con CP), de los cuales 61 (2 con CP) presentaron ETV, reportando una probabilidad de ETV a los 6 meses del 35% (19,7-57%) en los 30 pacientes con 5 puntos, del 20,3% (11-35,7%) en los 51 pacientes con 4 puntos, del 10,3% (5,9-17,5%) en los 130 pacientes con 3 puntos, del 4,4% (2,2-8,6%) en los 218 pacientes con 2 puntos, y de tan solo el 1% (0,3-4%) en los 200 pacientes con 0 puntos. A pesar de ser prometedor, este modelo precisa ser validado en otros estudios, y su uso se ve limitado por la dificultad en la determinación de la P-selectina en la práctica clínica habitual⁷³.

Puntos clave

- El CP es uno de los tumores más prevalentes en nuestro medio.
- Se considera un tumor con un riesgo moderado-bajo de trombosis (0,5-1,7% de incidencia de ETV en los pacientes con CP).
- El tratamiento del CP metastásico se basa en la TDA, que se ha asociado con un aumento del riesgo trombótico, siendo mayor con la duración más prolongada del tratamiento.
- Los fármacos utilizados antiguamente en el manejo del CP, como el acetato de ciproterona y la estramustina, presentaban un mayor riesgo de ETV.
- Los fármacos disponibles hoy día para el manejo del CPRC, como la abiraterona, la enzalutamida, el docetaxel, el cabazitaxel y el radium 223, no han mostrado un mayor riesgo de ETV, aunque es necesario que se documenten de forma más precisa las tasas de ETV en los pacientes incluidos en los ensayos clínicos.
- Los glucocorticoides, los factores eritropoyéticos y con menor nivel de evidencia los AINE contribuyen al aumento de riesgo de ETV en esta población de enfermos.
- Las técnicas modernas de radioterapia no parecen estar relacionadas con el aumento del riesgo de ETV en estos pacientes.
- La profilaxis antitrombótica está indicada en los pacientes con CP sometidos a cirugía, y se recomiendan pautas de profilaxis prolongadas (4 semanas) tras la intervención quirúrgica. También se recomienda la profilaxis en caso de hospitalización en ausencia de contraindicaciones.
- No se recomienda de forma sistemática profilaxis antitrombótica en los pacientes con CP que reciben tratamiento de forma ambulatoria. Es necesario disponer de biomarcadores validados y fáciles de determinar para realizar unas recomendaciones individuales.
- El tratamiento de elección de la ETV en el paciente con CP es una HBPM, durante 3 a 6 meses.
- Es necesario conocer las interacciones de los nuevos fármacos que se emplean en el tratamiento del CP con los antagonistas de la vitamina K y con los ACO de acción directa en caso de combinar ambos tratamientos.

Abreviaturas

ACO: anticoagulantes orales.

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

CATS: *Cancer and Thrombosis Study*.

CP: cáncer de próstata.

CPRC: cáncer de próstata resistente a la castración.

DD: dímero D.

ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

F1+2: fragmentos de la protrombina 1 y 2.

FT: factor tisular.

FVL: factor V Leiden.

Gp-P: glucoproteína P.

HBPM: heparina de bajo peso molecular.

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

INR: *international normalized ratio* (cociente normalizado internacional).

LHRH: *luteinizing hormone-releasing hormone* (hormona liberadora de hormona luteinizante).

MP-TF: micropartículas ricas en factor tisular.

PCR: proteína C reactiva.

RR: riesgo relativo.

SULT2A1: sulfotransferasa 2A1.

TDA: terapia de privación androgénica.

TEP: tromboembolia pulmonar.

TVP: trombosis venosa profunda.

Bibliografía

- IARC, WHO. GLOBOCAN 2015: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2015. (Consultado el 16/1/16.) Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2011;9(Suppl 1):316-24.
- Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the cancer patient. *J Clin Oncol.* 2009;27:4839-47.
- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293:715-22.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160:809-15.
- Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer — a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer.* 2013;49:1404-13.
- Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012;9:e1001275.
- Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006;166:458-64.
- Mello TBT, Gama P, Mantalvão SL, Annichino-Bizzacchi JM. Catastrophic evolution of disseminated intravascular coagulation as initial manifestation of recurrent prostate cancer. *J Thromb Haemost.* 2013;11(Suppl 2):1051.
- Van Hemelrijck M, Hans Garmo JA, Bill-Axelsson A, et al. Risk of thromboembolic diseases in men with prostate cancer: results from the population-based PCBaSe Sweden. *Lancet Oncol.* 2010;11:450-8.
- Mahé I, Chidiac J, Bertolotti L, et al. The clinical course of venous thromboembolism may differ according to cancer site. *Am J Med.* 2017;130:337-47.
- Lipp R, Feuerbach M, Freigang F, Schmidt N, Reimer E. Economic burden of cancer associated thrombosis in Germany. *Ann Oncol.* 2016;27(Suppl 6):1037P.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer.* 2007;110:2339-46.
- Nguyen-Nielsen M, Horváth-Puhó E, Ording AG, Vyberg M, Lash TL, Sørensen HT. Venous thromboembolism: the interaction between prostate cancer and comorbidities and its impact on prognosis. *Thromb Res.* 2012;129(Suppl 1):S164.
- Chen EC, Papa N, Lawrentschuk N, Bolton D, Sengupta S. Incidence and risk factors of venous thromboembolism after pelvic uro-oncologic surgery — a single center experience. *BJU Int.* 2016;117(Suppl 4):50-3.
- Beyer J, Wessela S, Hakenberg OW, et al. Incidence, risk profile and morphological pattern of venous thromboembolism after prostate cancer surgery. *J Thromb Haemost.* 2009;7:597-604.
- Van Hemelrijck M, Garmo H, Holmberg L, et al. Thromboembolic events following surgery for prostate cancer. *Eur Urol.* 2013;63:354-63.
- Chen EC, Papa N, Lawrentschuk N, Bolton D, Sengupta S. Incidence and risk factors of venous thromboembolism after pelvic uro-oncologic surgery — a single center experience. *BJU Int.* 2016;117(Suppl 4):50-3.
- Weintraub NL, Jones WK, Manka D. Understanding radiation-induced vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1237-9.
- Bosco C, Garmo H, Adolfsson J, et al. Prostate cancer radiation therapy and risk of thromboembolic events. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97:1026-31.
- O'Farrell S, Sandstrom K, Garmo H, et al. Risk of thromboembolic disease in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *BJU Int.* 2016;118:391-8.
- Ehdaie B, Atoria CL, Gupta A, et al. Androgen deprivation and thromboembolic events in men with prostate cancer. *Cancer.* 2012;118:3397-406.
- Gao S, Ma JJ, Lu C. Venous thromboembolism risk and erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of cancer-associated anemia: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35:603-13.
- Gaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer.* 2010;102:301-15.
- Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, et al. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med.* 2008;168:2377-81.
- Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1458-68.
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;377:813-22.
- Huerta C, Johansson S, Wallander MA, García Rodríguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med.* 2007;167:935-43.
- Johannesdottir SA, Horvath-Puho E, Dekkers OM, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population based case-control study. *JAMA Intern Med.* 2013;173:743-52.
- Ungprasert P, Srivali N, Wijarnpreecha K, Charoenpong P, Knight EL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:736-42.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1502-12.

32. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, *et al.* Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1995-2005.
33. Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, Molina A, Logothetis C, De Souza PL, Fizazi K, *et al.* Interim analysis (IA) results of COU-AA-302, a randomized, phase III study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naïve patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2012;(Suppl):abstr. LBA 4518.
34. Scher HI, Fizazi K, Saad F, *et al.* Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1187.
35. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, *et al.* Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371:424.
36. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, *et al.* Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:213.
37. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, *et al.* Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:411.
38. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, *et al.* Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376:1147-54.
39. Ficha técnica docetaxel. (Consultado el 12/3/16.) Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf
40. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, *et al.* Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:737-46.
41. Winkler UH. Effects of androgens on haemostasis. *Maturitas.* 1996;24:147-55.
42. Seaman HE, Langley SE, Farmer RD, de Vries CS. Venous thromboembolism and cyproterone acetate in men with prostate cancer: a study using the General Practice Research Database. *BJU Int.* 2007;99:1398-403.
43. Lubiniecki GM, Berlin JA. Thromboembolic events with estramustine phosphate-based chemotherapy in patients with hormone-refractory prostate carcinoma. Results of a meta-analysis. *Cancer.* 2004;101:2755-9.
44. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, *et al.* Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2009;10:943-9.
45. Maraveyas A, Waters J, Roy R, *et al.* Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48:1283-92.
46. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, *et al.* Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:601-9.
47. Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, *et al.* Efficacy of prophylactic low-molecular-weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33:2028-34.
48. Kelly WK, Curley T, Slovin S, *et al.* Paclitaxel, estramustine phosphate, and carboplatin in patients with advanced prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:44-53.
49. Sinibaldi VJ, Carducci MA, Moore-Cooper S, Laufer M, Zahurak M, Eisenberger M. Phase II evaluation of docetaxel plus one-day oral estramustine phosphate in the treatment of patients with androgen independent prostate cancer. *Cancer.* 2002;94:1457-65.
50. González-Martín A, Fernández E, Vaz MA, *et al.* Long term outcome of a phase II study of weekly docetaxel with a short course of estramustine and enoxaparine in hormone-resistant prostate cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2007;9:323-8.
51. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, *et al.* Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100:3484-8.
52. Casserly EA, Rogers SE, Keisner SV. Lack of interaction between enzalutamide and warfarin in a metastatic castration-resistant prostate cancer patient. *J Oncol Pharm Pract.* 2017;23:68-70.
53. Parrett JL, Reaves AB, Self TH, Owens RE. Enzalutamide-warfarin interaction necessitating warfarin dosage adjustment: a case report of successful clinical management. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43:276-9.
54. Del Re M, Fogli S, Derosa L, *et al.* The role of drug-drug interactions in prostate cancer treatment: focus on abiraterone acetate/prednisone and enzalutamide. *Cancer Treat.* 2017;55:71-82.
55. Shatzel JJ, Daughety MM, Olson SR, Beer TM, DeLoughery TG. Management of anticoagulation in patients with prostate cancer receiving enzalutamide. *J Oncol Pract.* 2017;13:720-7.
56. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Xtandi (enzalutamide). London, UK: European Medicines Agency; 2015.
57. Benoist GE, Hendriks RJ, Mulders PF, *et al.* Pharmacokinetic aspects of the two novel oral drugs used for metastatic castration-resistant prostate cancer: abiraterone acetate and enzalutamide. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55:1369-80.
58. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111:4902-7.
59. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer.* 2005;104:2822-9.
60. Simanek R, Vormittag R, Ay C, *et al.* High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost.* 2010;8:114-20.
61. Connolly GC, Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Francis CW, Lyman GH. Leukocytosis, thrombosis and early mortality in cancer patients initiating chemotherapy. *Thromb Res.* 2010;126:113-8.
62. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, *et al.* D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol.* 2009;27:4124-9.

63. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. The role of D-dimer and residual venous obstruction in recurrence of venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in cancer patients. *Haematologica*. 2005;90:713-5.
64. Kasthuri RS, Taubman MB, Mackman N. Role of tissue factor in cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:4834-8.
65. Zwicker JI, Liebman HA, Neuberger D, et al. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res*. 2009;15:6830-40.
66. Thaler J, Ay C, Weinstabl H, et al. Circulating procoagulant microparticles in cancer patients. *Ann Hematol*. 2011;90:447-53.
67. Thaler J, Ay C, Mackman N, et al. Microparticle-associated tissue factor activity, venous thromboembolism and mortality in pancreatic, gastric, colorectal and brain cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2012;10:1363-70.
68. Hernández C, Orbe J, Roncal C, et al. Tissue factor expressed by microparticles is associated with mortality but not with thrombosis in cancer patients. *Thromb Haemost*. 2013;110:598-608.
69. Ay C, Simanek R, Vormittag R, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients — results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood*. 2008;112:2703-8.
70. Kroger K, Weiland D, Ose C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol*. 2006;17:297-303.
71. Vormittag R, Simanek R, Ay C, et al. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:2176-81.
72. Pabinger I, Ay C, Dunkler D, et al. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients — results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost*. 2015;13:17-22.
73. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116:5377-82.



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 la línea arterial de 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. danaparoides 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 sangrados 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 se 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/anafilactoide 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.



ONCOLOGY
THROMBOSIS RISK



CON LA FORMACIÓN DE TU FUTURO

Accede a todo el contenido de forma exclusiva a través de la **Biblioteca Virtual**
Contenido exclusivo realizado por expertos oncólogos y liderado por el Dr. Andrés Muñoz
(Comité ejecutivo - Sección Trombosis y Cáncer de la Sociedad de Oncología Médica Española - SEOM)

Conoce la biblioteca

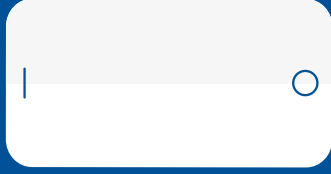
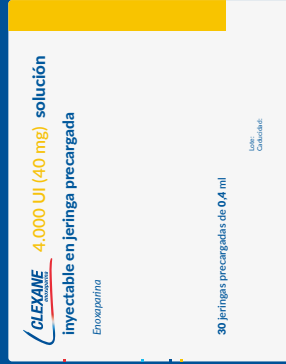


<http://oncology.trombosisvenosa.es>



SANOFI

Los grandes productos son los que perduran. Clexane, 30 años haciendo historia contigo¹.



1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA [en línea]. [Consulta: 4 enero 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>



Trabajando juntos en el futuro de la anticoagulación.
Ayer, hoy y siempre.

