

ONCOLOGY THROMBOSIS RISK

Año 2019 - Número 21

Revisión
Leucemias, linfomas y
mieloma múltiple

Dr. Ramón Lecumberri Villamediana



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. Ramón Lecumberri Villamediana

Consultor del Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra. Profesor Titular en la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra. Autor y/o coautor de 35 capítulos de libros y más de 60 artículos en revistas científicas nacionales e internacionales. Investigador principal en múltiples proyectos con financiación pública o privada. Miembro de las sociedades SETH, SEHH e ISTH. Coordinador del grupo de Trombosis y Cáncer de la SETH.

Sobre esta monografía

La ETV es una complicación frecuente en el paciente oncohematológico. Su manejo puede ser muy complejo debido a la presencia de factores de riesgo hemorrágico, como la trombopenia prolongada. En esta monografía se abordan aspectos epidemiológicos, herramientas para la estratificación del riesgo trombótico y las últimas novedades en la prevención y el tratamiento de la ETV en los pacientes con leucemias, linfomas o gammopatías monoclonales. A pesar de los avances de los últimos años, siguen existiendo importantes áreas de incertidumbre en este campo que requieren nuestra atención.

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

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 21

Monografías coordinadas por:

Dr. Andrés Muñoz Martín

Servicio de Oncología Médica.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Revisión

Leucemias, linfomas y mieloma múltiple

Dr. Ramón Lecumberri Villamediana

Resumen	4
Introducción	5
Enfermedad tromboembólica venosa en la leucemia aguda.....	5
Enfermedad tromboembólica venosa en los linfomas	7
Enfermedad tromboembólica venosa en el mieloma múltiple.....	8
Modelos predictivos de enfermedad tromboembólica venosa en las neoplasias hematológicas	10
Profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa	11
Puntos clave	14
Abreviaturas	16
Bibliografía.....	17

Leucemias, linfomas y mieloma múltiple

Dr. Ramón Lecumberri Villamediana

Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Correspondencia:

Ramón Lecumberri Villamediana

E-mail: rlecumber@unav.es

Resumen

Aunque hace años se pensaba que la incidencia de complicaciones tromboembólicas en los tumores hematológicos era menor que en los pacientes con tumores sólidos, en la actualidad se sabe que esto no es así. De hecho, algunos contextos concretos se asocian con una muy elevada tasa de trombosis si no se administra ningún tipo de profilaxis.

En esta monografía se revisan los datos existentes sobre la epidemiología (incidencia, factores de riesgo) de la tromboembolia venosa en pacientes con leucemias, linfomas y mieloma múltiple. A la luz de esos datos se abordan las indicaciones actuales de tromboprofilaxis y el manejo de la tromboembolia venosa en los pacientes con tumores hematológicos, prestando especial atención a posibles aspectos diferenciales con respecto a los pacientes con tumores sólidos.

Introducción

Aunque durante un tiempo el riesgo de complicaciones tromboembólicas en los pacientes con tumores hematológicos se consideró menor que el de los pacientes con tumores sólidos, varios trabajos más recientes han mostrado que este riesgo es, de forma global, al menos similar¹. Sin embargo, a pesar del creciente interés en los últimos años por la trombosis asociada al cáncer, llama la atención la escasez de datos en la literatura científica relacionados con la epidemiología, la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes hematológicos.

Algunas particularidades de los pacientes con tumores hematológicos, como la frecuente asociación con alteraciones hemostáticas o el desarrollo de trombocitopenias profundas y prolongadas tras determinados tratamientos (inducciones y consolidaciones de leucemias agudas, algunos esquemas para linfomas agresivos, trasplantes de progenitores hematopoyéticos), justifican que clásicamente se haya prestado una mayor atención a la incidencia de complicaciones hemorrágicas. Por consiguiente, la estimación del balance riesgo-beneficio de la administración de fármacos antitrombóticos para la prevención o el tratamiento de la ETV puede resultar especialmente compleja en algunos casos.

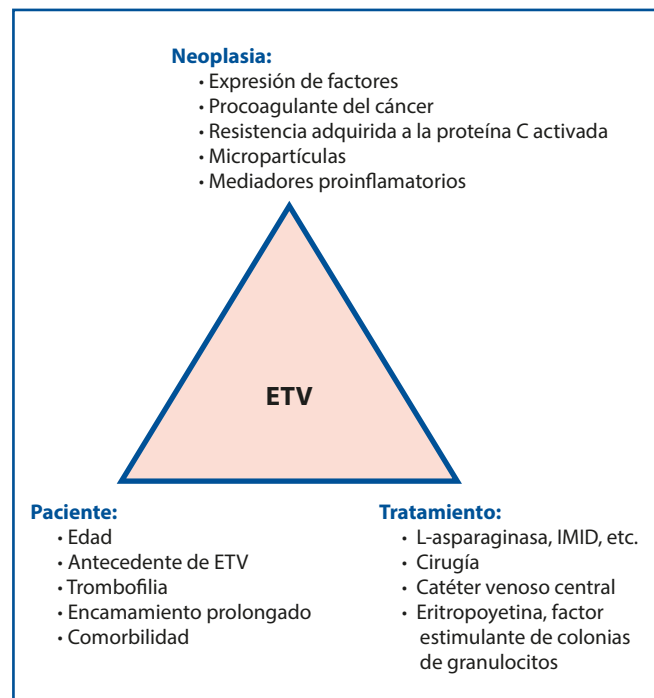
A lo largo de esta revisión se analizarán la patogenia, la incidencia y el manejo de la ETV en los pacientes con leucemias agudas, linfomas y mieloma múltiple (MM), prestando especial atención al riesgo tromboembólico asociado a determinados fármacos, tanto clásicos como de más reciente incorporación (Figura 1). Por motivo de espacio, no se abordarán las neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas, en las que las complicaciones trombóticas constituyen una manifestación intrínseca, cuyo análisis en profundidad justificaría un capítulo propio.

Enfermedad tromboembólica venosa en la leucemia aguda

Entre los factores que contribuyen al desarrollo de complicaciones tromboembólicas en los pacientes con leucemia aguda destacan los siguientes¹:

- Expresión de factores procoagulantes y proinflamatorios por parte de las células leucémicas: factor tisular, procoagulante del cáncer (serina proteasa capaz de

Figura 1. Patogenia de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en los pacientes con neoplasias hematológicas.



activar directamente al factor X, en ausencia de factor VIIa), interleucina 1 y factor de necrosis tumoral.

- Comorbilidad: destacan, por su frecuencia, las complicaciones infecciosas.
- Agentes terapéuticos: L-asparaginasa, esteroides y ácido transretinoico, principalmente.
- Uso de catéteres venosos centrales: quizás uno de los principales factores implicados en la ETV en población pediátrica. El mayor uso en los últimos años de catéteres centrales de inserción periférica se asocia con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) que el de otros accesos venosos centrales².

Existe una gran variabilidad en la incidencia de ETV (entre el 2,1% y el 12,1%) recogida en las distintas series de pacientes con leucemia aguda, tanto mieloblástica (LMA) como linfoblástica (LLA)³. Buena parte de esta variabilidad se debe a la naturaleza retrospectiva de la mayoría de los estudios, con diferencias notables en la duración del seguimiento desde el diagnóstico. Probablemente, el estudio poblacional de cohortes de Ku *et al.*⁴ sea uno de los más relevantes debido al número de pacientes incluidos, más de 8.500. El empleo de una base de datos administrativa para la evaluación de la incidencia de ETV puede constituir una limitación, por la posible existencia de errores de

codificación. Además, aunque el estudio se publicó en 2009, se incluyeron pacientes diagnosticados entre 1993 y 1999, por lo que la aplicabilidad de los resultados a la actualidad podría no ser exacta. En este trabajo, la incidencia acumulada de ETV a los 2 años en pacientes con LMA fue del 5,2%, en forma de TVP o embolia de pulmón el 3,6%, y el 1,6% restante como TVP de miembros superiores. Alrededor de dos tercios de los episodios acontecieron en los primeros 3 meses tras el diagnóstico, esto es, coincidiendo con el periodo de tratamiento más intenso para la enfermedad. Expresado en forma de incidencia de la ETV por 100 pacientes-año, esta resultó del 19,2% en los primeros 3 meses, del 6,9% entre los meses 3 y 6, del 3,7% entre los meses 6 y 12, y del 1,4% entre el primero y el segundo años tras el diagnóstico (Tabla 1). El análisis multivariante mostró una asociación del sexo femenino, la presencia de comorbilidad y la inserción de un catéter venoso central con el riesgo de ETV⁴. Curiosamente, a diferencia de lo observado en pacientes con tumores sólidos, el hecho de sufrir un episodio de TVP o una embolia de pulmón no se asoció con una peor supervivencia en esta amplia cohorte de pacientes. Cabe pensar que, en los pacientes con tumores sólidos, la ETV puede implicar una mayor extensión de la enfermedad o una mayor capacidad metastásica (asociada a la mayor expresión de factor tisular), mientras que las leucemias agudas son, ya de entrada, enfermedades diseminadas.

La leucemia promielocítica aguda (LPA), caracterizada por la translocación entre los cromosomas 15 y 17, que genera el transcrito PML/RAR-alfa, merece una consideración especial debido al síndrome hemorrágico asociado a coagulación intravascular diseminada presente en el momento del diagnóstico en muchos pacientes. En estos pacientes es frecuente encontrar hipofibrinogenemia, aumento de productos de la degradación del fibrinógeno/fibrina y prolongación de los tiempos de coagulación. El empleo de ácido transretinoico, y más recientemente de

trióxido de arsénico, ha cambiado profundamente el pronóstico de esta enfermedad, que antes tenía una altísima mortalidad temprana por hemorragias fatales y coagulación intravascular diseminada, y en la actualidad es la variante de leucemia aguda con mayor tasa de curaciones⁵. Tanto el ácido transretinoico como el trióxido de arsénico inducen una rápida maduración de los promielocitos, con una pronta resolución de la coagulopatía y de la sintomatología hemorrágica. Sin embargo, el ácido transretinoico podría inducir cierta hipercoagulabilidad inicial. Durante el tratamiento inicial de la LPA se han descrito tasas de trombosis del 5-10%, aunque muchas de ellas estaban ya presentes en el momento del diagnóstico, en relación con la propia situación de coagulación intravascular diseminada. El riesgo de trombosis se correlaciona con el desarrollo del “síndrome de diferenciación”, caracterizado por un cuadro de fiebre, distrés respiratorio agudo e infiltrados pulmonares/hiperpermeabilidad capilar debido a daño endotelial y liberación de citocinas. La existencia de hiperleucocitosis es un factor de riesgo reconocido para este síndrome⁶.

En cuanto a la LLA, proceso más característico de sujetos más jóvenes que la LMA, la incidencia acumulada a 2 años de ETV en el estudio de Ku *et al.*⁴ fue del 4,5%. De nuevo, la incidencia era notablemente mayor en los primeros 3 meses tras el diagnóstico (11,1% pacientes-año) y descendía en los meses posteriores hasta el 0,4% tras el primer año (Tabla 1). En el análisis multivariante, los factores relacionados con el riesgo de ETV fueron la edad >25 años, la existencia de comorbilidad y la inserción de un catéter venoso central. Este último se relaciona significativamente con el desarrollo de TVP de miembros superiores, que constituyeron cerca del 20% de los episodios de ETV. No obstante, en un análisis de sensibilidad adicional se estimó que la proporción de TVP de miembros superiores en los pacientes con leucemia aguda podría llegar al 50%. A diferencia de lo observado en la LMA, en los pacientes

Tabla 1. Incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa en las leucemias mieloblástica y linfoblástica agudas⁴.

Enfermedad tromboembólica venosa	Leucemia mieloblástica aguda		Leucemia linfoblástica aguda	
	Incidencia acumulada (%)	Incidencia por 100 pacientes-año	Incidencia acumulada (%)	Incidencia por 100 pacientes-año
Total (0-24 meses)	5,2	7,3	4,5	3,1
<3 meses	3,3	19,2	2,5	11,1
3-6 meses	0,9	6,9	1,0	3,1
6-12 meses	0,7	3,7	0,6	1,7
12-24 meses	0,3	1,4	0,4	0,6

con LLA el desarrollo de un episodio de ETV sí se asociaría con un ligero incremento de la mortalidad a 1 año (*hazard ratio* [HR]: 1,4; IC95%: 1,0-2,0)⁴. El impacto de la edad en la mortalidad por LLA es muy superior al que se observa en la LMA, por lo que una interacción de la ETV y la edad podría justificar este diferente comportamiento de la ETV en la supervivencia de los pacientes con LMA o LLA.

En un metaanálisis sobre pacientes pediátricos con LLA, con una edad media de 5,5 años, la incidencia acumulada de trombosis fue del 5,2%, aunque existe una amplia variabilidad entre las distintas series (en alguna se superaba el 30%)⁷. En los niños, la mayoría de los episodios trombóticos se localizan en los senos venosos cerebrales y en los miembros superiores (asociados a un catéter venoso central)⁸.

En los pacientes con LLA, tanto adultos como niños, el riesgo de trombosis está relacionado con el uso terapéutico de L-asparaginasa (el riesgo es mayor en la derivada de *Escherichia coli*), dentro de los protocolos de inducción y consolidación. Este fármaco disminuye los anticoagulantes naturales (sobre todo la antitrombina) y el plasminógeno, y aumenta los valores de complejo FvW-FVIII circulante. También se ha sugerido que el uso de prednisona en lugar de dexametasona sería un factor de riesgo adicional¹.

En los pacientes pediátricos se llegó a validar una escala predictiva que incluye los siguientes parámetros: administración de tratamiento preinducción con esteroides, tratamiento con L-asparaginasa obtenida a partir de *E. coli*, inserción de catéter venoso central y existencia de trombofilia hereditaria (Tabla 2). En los niños con una puntuación $\leq 2,5$ puntos, la tasa de ETV a los 3,5 meses fue del 2,5%, frente al 64,7% en aquellos con una puntuación $> 2,5$. En este estudio, y también en otras pequeñas series, la administración de profilaxis antitrombótica con enoxa-

parina en pacientes con alto riesgo trombótico parece reducir la tasa de trombosis sin aumentar las complicaciones hemorrágicas⁹. No obstante, sería necesario confirmar la eficacia y la seguridad de esta estrategia mediante un ensayo clínico apropiado.

Enfermedad tromboembólica venosa en los linfomas

Las enfermedades linfoproliferativas están reconocidas en la escala predictiva de Khorana dentro de la categoría de tumores de alto riesgo (Tabla 3)¹⁰. No obstante, existe una alta variabilidad en la tasa de ETV hallada en los diferentes estudios, dependiendo en buena medida del diseño prospectivo o retrospectivo, de la duración del seguimiento y de las características de los pacientes incluidos (tipo de linfoma y estadio).

En el año 2010, Caruso *et al.*¹¹ publicaron un metaanálisis que incluyó 18.018 pacientes procedentes de 29 cohortes independientes, con un total de 1.149 eventos trombóticos. De forma global, la tasa de ETV fue del 5,3% y la de trombosis en territorio arterial fue del 1,1%. Se encontraron diferencias significativas en la tasa de trombosis en función del diagnóstico histológico: 8,3% (IC95%: 7,0-9,9) en linfomas no Hodgkin (LNH) de alto grado, 6,3% (IC95%: 4,5-8,9) en LNH de bajo grado y 4,7% (IC95%: 3,9-5,6) en la enfermedad de Hodgkin. Aunque el número de pacientes con LNH del sistema nervioso central era escaso (N = 54), la tasa de eventos en este subgrupo se aproximaba al 50%.

Tabla 3. Modelo predictivo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes con cáncer en tratamiento quimioterápico ambulatorio¹⁰.

Variable	Puntuación
Localización del cáncer: - Muy alto riesgo (estómago, páncreas) - Alto riesgo (pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga, testículo)	2 1
Plaquetas prequimioterapia $\geq 350 \times 10^9/l$	1
Hemoglobina < 10 g/dl o uso de agentes eritropoyéticos	1
Leucocitos prequimioterapia $> 11 \times 10^9/l$	1
Índice de masa corporal ≥ 35 kg/m ²	1

Riesgo bajo: 0 puntos; ETV durante seguimiento (mediana 2,5 meses): 0,3-0,8%.
Riesgo intermedio: 1-2 puntos; ETV durante seguimiento (mediana 2,5 meses): 1,8-2,0%.

Riesgo alto: ≥ 3 puntos; ETV durante seguimiento (mediana 2,5 meses): 6,7-7,1%.

Tabla 2. Modelo predictivo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda⁹.

Variable	Puntuación
Preinducción con esteroides	0,5
Tratamiento con L-asparaginasa (de <i>E. coli</i>) en combinación con esteroides	1
Uso de catéter venoso central	1
Un defecto trombofílico (incluye antecedente familiar de ETV)	1
> 1 defecto trombofílico	2

Riesgo bajo: $\leq 2,5$ puntos (86-95% de los pacientes); ETV a los 3,5 meses: 2,5%.
Riesgo alto: $> 2,5$ puntos (5-14% de los pacientes); ETV a los 3,5 meses: 64,7%.

Tabla 4. Tasa de trombosis en pacientes con linfomas en función del estadio de Ann Arbor¹¹.

Estadio	Incidencia (IC95%)
I	5,0% (1,98-13,3)
II	7,7% (5,0-11,9)
III	6,9% (3,8-12,4)
IV	11,5% (8,6-15,5)

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

La incidencia aumentaba con el estadio de la enfermedad según la clasificación de Ann Arbor (Tabla 4). Como cabía esperar, el 95% de los episodios tuvieron lugar durante el tratamiento, el 3,8% estaban presentes en el momento del diagnóstico (la mayoría en relación con compresión venosa extrínseca por conglomerados adenopáticos) y solo el 1,2% tras haber completado el tratamiento. Debido a la heterogeneidad de los esquemas de quimioterapia con o sin radioterapia administrados, y a la ausencia de datos en muchos pacientes, no fue posible realizar un análisis del riesgo de ETV asociado con determinados tratamientos.

La adición de rituximab (un anticuerpo monoclonal anti-CD20) al tratamiento quimioterápico de la mayoría de los LNH de células B no parece asociarse con una mayor incidencia de complicaciones trombóticas¹². Tampoco se ha descrito este fenómeno con otros anticuerpos monoclonales de más reciente incorporación al arsenal terapéutico frente a los linfomas, como alemtuzumab, ofatumumab, obinutuzumab y brentuximab¹³. Algunos estudios han constatado la eficacia de la lenalidomida en algunas formas de LNH de bajo grado. Como se verá más adelante al abordar el MM (en el que existe más experiencia con este fármaco), la combinación de lenalidomida con esteroides o antraciclina obliga a prescribir profilaxis antitrombótica debido al alto riesgo de complicaciones tromboembólicas. Por el contrario, el ibrutinib, un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton, indicado en el tratamiento de algunos síndromes linfoproliferativos, se asocia con una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas debido a la inhibición de la agregabilidad plaquetaria inducida por el colágeno¹⁴.

Enfermedad tromboembólica venosa en el mieloma múltiple

En los pacientes con gammopatías monoclonales se ha descrito también un aumento del riesgo trombótico mediado por múltiples mecanismos, como la expresión

de factor tisular por las células tumorales, la liberación de micropartículas circulantes, la hiperviscosidad por la paraproteinemia, la producción de citocinas proinflamatorias, la producción de autoanticuerpos con efecto procoagulante y la hipofibrinólisis. Sin embargo, uno de los hallazgos más destacados en los pacientes con MM, y también, aunque con menor intensidad, en los pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), es la existencia de una resistencia adquirida (esto es, no asociada al factor V Leiden ni a otras alteraciones hereditarias) a la proteína C activada. Esta resistencia a la proteína C activada puede aparecer hasta en el 10% de los pacientes con GMSI y se asocia significativamente con el riesgo de desarrollar un episodio tromboembólico¹⁵; además, se traduce en un mayor potencial endógeno de generación de trombina (Figuras 2 y 3) en los pacientes con MM y con GMSI. Curiosamente, en los pacientes con MM tratados se ha observado una normalización progresiva de la sensibilidad a la proteína C activada a medida que avanza el tratamiento¹⁶. La utilización de pruebas globales de la hemostasia, como el potencial de generación de trombina, la tromboelastometría u otras, para identificar situaciones de hipercoagulabilidad, constituye sin duda un campo de investigación muy atractivo. Su aplicación a los pacientes con cáncer podría ayudar a la selección de aquellos que se beneficiarían de estrategias de tromboprofilaxis.

Existe cierta discordancia entre los resultados de algunos estudios que han evaluado el riesgo trombótico

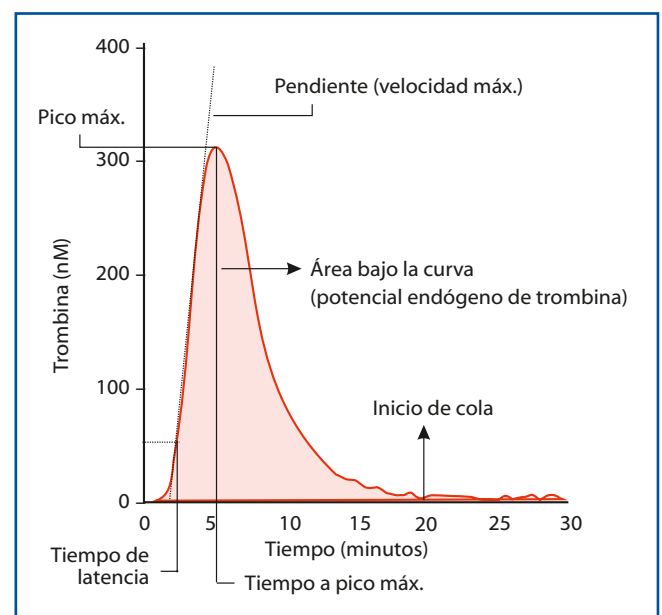
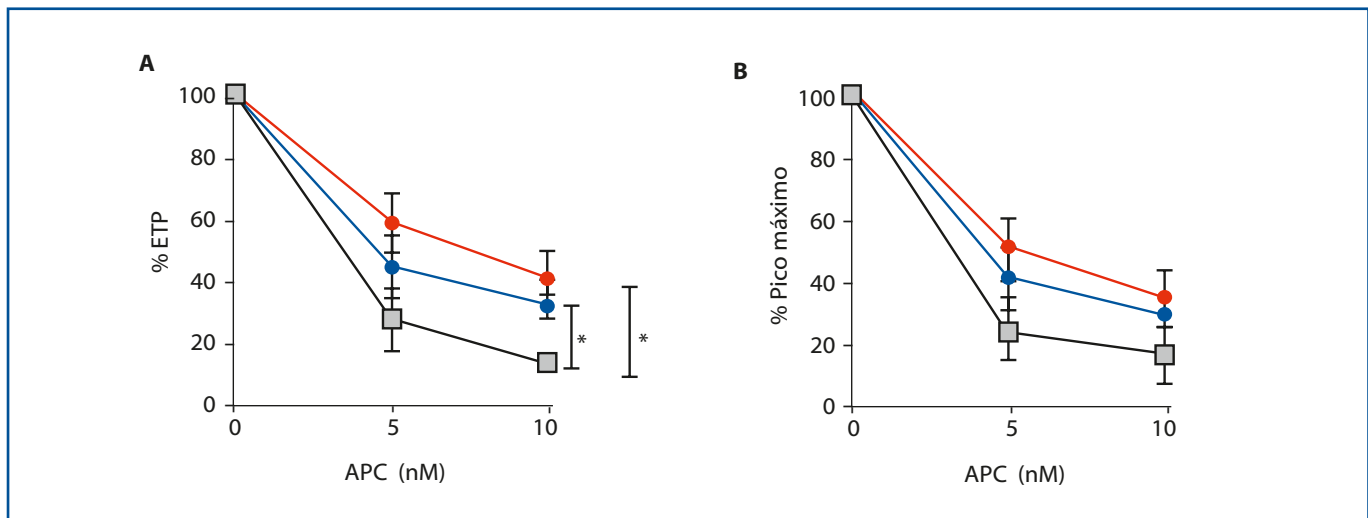
Figura 2. Curva de generación de trombina.

Figura 3. Resistencia a la proteína C activada en pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y con mieloma múltiple (MM)¹⁴.



Test de generación de trombina realizado a partir de plasma pobre en plaquetas (cuadrados: voluntarios sanos; círculos azules: pacientes con GMSI; círculos rojos: pacientes con MM) incubado con fosfolípidos en presencia de proteína C activada (0-10 nmol/l). Resultados expresados como media ± desviación estándar.

*p < 0,05; ETP: potencial endógeno de trombina (área bajo la curva).

asociado a la GMSI. En un estudio poblacional con más de 4 millones de veteranos americanos, el riesgo relativo de TVP en los pacientes con GMSI fue de 3,3 (IC95%: 2,3-4,7), con una incidencia cruda de 3,1 episodios por 1.000 pacientes-año¹⁷. En un trabajo posterior empleando una base de datos administrativa sueca, la HR de ETV a 1, 5 y 10 años del diagnóstico de GMSI fue de 3,4 (2,5-4,6), 2,1 (1,7-2,5) y 2,1 (1,8-2,4), respectivamente¹⁸. Por último, en un estudio retrospectivo¹⁹ que incluyó 1.237 pacientes con GMSI y ausencia de trombosis, con un seguimiento mínimo de 12 meses, la incidencia de eventos arteriales y venosos fue de 2,5 y de 1,9 por 1.000 pacientes-año, respectivamente. En el análisis multivariante se observó un incremento significativo del riesgo de trombosis arterial en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (HR: 4,92; IC95%: 1,42-17,04), así como un mayor riesgo de ETV en aquellos con componente monoclonal sérico en el momento del diagnóstico >1,6 g/dl (HR: 3,08; IC95%: 1,01-9,36). Los tres estudios coinciden en señalar que el hecho de sufrir una trombosis no se asoció con un mayor riesgo de evolución a MM.

En el MM, el riesgo trombótico es significativamente mayor. Se estima que hasta el 10% de los pacientes con esta enfermedad desarrollan una trombosis a lo largo de su evolución. En el estudio sueco antes comentado¹⁸, la HR de ETV a 1, 5 y 10 años, con respecto a la población control, fue de 7,5 (6,4-8,9), 4,6 (4,1-5,1) y 4,1 (3,8-4,5, respectivamente¹⁸. También

se observó un mayor riesgo de trombosis arterial (Tabla 5).

La irrupción de nuevos agentes para el tratamiento del mieloma, como bortezomib, talidomida y lenalidomida, se ha asociado con una mejora muy relevante de la tasa de respuestas y de la supervivencia de los pacientes con MM⁵. Sin embargo, la utilización de talidomida y lenalidomida en combinación con altas dosis de esteroides o con otros citostáticos, en ausencia de trombo profilaxis, se ha asociado con un incremento inaceptable de la incidencia de complicaciones tromboembólicas. Mientras que utilizados en solitario el riesgo es relativamente bajo (<5%), cuando

Tabla 5. Riesgo de trombosis arterial y de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto y mieloma múltiple¹⁶.

	Gammapatía monoclonal de significado incierto (HR, IC95%)	Mieloma múltiple (HR, IC95%)
ETV 1 año	3,4 (2,5-4,6)	7,5 (6,4-8,9)
ETV 5 años	2,1 (1,7-2,5)	4,6 (4,1-5,1)
ETV 10 años	2,1 (1,8-2,4)	4,1 (3,8-4,5)
Trombosis arterial 1 año	1,7 (1,5-1,9)	1,9 (1,8-2,1)
Trombosis arterial 5 años	1,3 (1,2-1,4)	1,5 (1,4-1,6)
Trombosis arterial 10 años	1,3 (1,3-1,4)	1,5 (1,4-1,5)

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

se combinan con dexametasona aumenta hasta el 11-26%, y llega hasta el 58% en un estudio que combinaba talidomida con dexametasona y doxorubicina²⁰.

Dos estudios prospectivos^{21,22} llevados a cabo por el grupo italiano de mieloma en pacientes tratados con regímenes de talidomida y lenalidomida (fármacos inmunomoduladores [IMiD]) evaluaron la utilidad del ácido acetilsalicílico (AAS) y de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en la prevención de la trombosis. En el primer estudio²¹, la incidencia acumulada de eventos tromboembólicos, eventos cardiovasculares y muerte súbita fue del 6,4% con AAS y del 5,0% con HBPM. En el segundo²², la incidencia de ETV fue del 2,27% con AAS y del 1,20% con HBPM. Ninguno de estos dos estudios incluyó grupo control sin profilaxis, probablemente por motivos éticos, a la vista de la alta incidencia de trombosis. En un estudio observacional prospectivo²³ con 524 pacientes con MM tratados con IMiD, la incidencia de ETV en los que recibieron AAS fue del 7%, mientras que en aquellos que recibieron HBPM fue del 3%. Aunque la calidad de la evidencia disponible es baja, las guías clínicas recomiendan profilaxis con AAS o con HBPM (en caso de presentar factores de riesgo adicionales) en todo paciente tratado con IMiD en combinación con esteroides o con otros quimioterápicos²⁴. Esta recomendación se aplica también a la pomalidomida, en cuyo programa de desarrollo clínico se ha asociado con tromboprofilaxis de forma sistemática, a la vista de los antecedentes con la talidomida y la lenalidomida.

Un hallazgo interesante es el posible papel modulador del riesgo trombotico del bortezomib asociado a los IMiD. El bortezomib es un fármaco inhibidor del proteasoma que en la actualidad forma parte de la mayoría de los tratamientos de primera línea frente al MM en nuestro medio. Cuando se combina un IMiD con bortezomib, el riesgo tromboembólico parece ser menor que cuando se administra un IMiD solo²⁵. De la misma forma que no se conocen de forma clara los mecanismos últimos (seguramente son múltiples) por los que los IMiD aumentan el riesgo trombotico, se desconoce también el potencial papel trombo protector del bortezomib. Se ha sugerido un aumento en la expresión de trombo modulina mediado por un incremento de la expresión del factor de transcripción Kruppel-like 2²⁶.

No está del todo claro que el desarrollo de un episodio de ETV se asocie con una mayor mortalidad en los pacientes con MM (como sucede con las leucemias agudas, por definición se trata de una enfermedad "diseminada" ya desde el diagnóstico)^{1,27}. Finalmente, también la amiloidosis AL se ha

asociado con una mayor frecuencia de trombosis arterial y venosa, y en este caso la trombosis sí empeora el pronóstico, complicando aún más el manejo de una enfermedad de por sí muy compleja²⁸.

Modelos predictivos de enfermedad tromboembólica venosa en las neoplasias hematológicas

En los últimos años se han dedicado importantes esfuerzos al desarrollo de herramientas predictivas del riesgo de ETV en los pacientes oncológicos, que podrían ser de utilidad para la selección de aquellos que, en teoría, más se beneficiarían de una tromboprofilaxis activa.

Por el momento, la principal escala validada para este fin es la anteriormente mencionada escala de Khorana. Esta escala sería aplicable, en principio, a cualquier tipo de tumor, siendo esta una de sus principales variables; sin embargo, la utilidad real de la escala de Khorana es motivo de controversia, ya que su valor predictivo positivo es bastante pobre¹⁰.

Un abordaje diferente del problema es intentar desarrollar escalas específicas para cada tipo de neoplasia, con el objetivo de tratar de mejorar su capacidad predictiva. En el caso de los tumores hematológicos, destacan las escalas Throly para los linfomas e IMPEDE-VTE para el mieloma^{29,30}.

La escala Throly se desarrolló a partir de 1.820 pacientes, de los cuales 1.236 constituyeron la población de derivación y 584 la de validación. La tasa de eventos tromboembólicos fue del 5,3% y el 5,8%, respectivamente. Se identificaron siete variables relacionadas con el riesgo de trombosis: antecedente de trombosis arterial o venosa (2 puntos), afectación mediastínica (2 puntos), índice de masa corporal >30 kg/m² (2 puntos), movilidad reducida (1 punto), afectación extranodal (1 punto), neutropenia <1 × 10⁹/l (1 punto) y hemoglobina <10 g/l (1 punto). Se distinguen tres categorías de riesgo: bajo (0-1 punto), intermedio (2-3 puntos) y alto (>3 puntos). Aproximadamente el 75% de los pacientes se catalogaban como de bajo riesgo. La tasa de eventos tromboticos (venosos y arteriales) en las poblaciones de derivación y validación según las categorías fue del 1,5-2,4%, el 19,8-24,6% y el 65,2-71,4%, respectivamente. En el grupo de pacientes de riesgo intermedio o alto, el valor predictivo negativo de la escala fue del 98,5% y el valor predictivo positivo fue del 25,1%, con una sensibilidad y una especificidad del 75,4% y el 87,4%, respectivamente.

El valor predictivo positivo en los pacientes con una puntuación ≥ 4 puntos (menos del 5% de la población) alcanzó el 65%. El problema, confirmado también en un estudio posterior, es que como la mayoría de la población está incluida en la categoría de bajo riesgo, aunque la tasa de trombosis es significativamente menor, cerca de la mitad de los episodios tromboembólicos acontecen en este grupo (estadístico $c = 0,55$), lo que resta utilidad en la práctica clínica habitual³¹.

La escala IMPEDE-VTE, derivada de 4.446 pacientes con MM y validada en otra población de 4.256 individuos, incluye como variables el tratamiento con IMID, el índice de masa corporal $>25 \text{ kg/m}^2$, la fractura de fémur, de cadera o pélvica, el uso de eritropoyetina, el tratamiento con doxorubicina o dexametasona, la raza asiática, el antecedente de ETV, el uso de catéter venoso central y el uso de trombotprofilaxis previa. El estadístico c de la escala en la población de validación fue de 0,66, mayor que el indicado por las recomendaciones vigentes del International Myeloma Working Group (estadístico $c = 0,55$)³⁰. Está por ver si esta escala se convierte en el nuevo estándar para la estratificación del riesgo de ETV en los pacientes con MM.

Posiblemente, en un futuro próximo, la integración de variables clínicas y genéticas, y de biomarcadores, ayude a mejorar la identificación de los pacientes con mayor riesgo de ETV.

Profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa

Con la excepción de los pacientes en tratamiento con IMID, las guías de práctica clínica no realizan distinciones para los pacientes con tumores hematológicos. Así, se recomienda profilaxis (con HBPM) en los pacientes con cáncer hospitalizados que presenten cualquier otro factor de riesgo de trombosis, salvo contraindicación (en cuyo caso habría que considerar profilaxis con medidas físicas).

Aunque algunos metaanálisis han mostrado un efecto beneficioso de la HBPM en este escenario^{32,33}, no se recomienda la profilaxis sistemática en el paciente en tratamiento quimioterápico ambulatorio, con la excepción ya comentada de los pacientes tratados con IMID. No obstante, es necesario mejorar la identificación de aquellos pacientes de alto riesgo trombótico que podrían beneficiarse de la profilaxis farmacológica. Aunque su validez es limitada, la escala de Khorana se ha empleado con éxito para selec-

cionar los pacientes oncológicos ambulatorios candidatos a profilaxis con HBPM. En dicha escala, los linfomas se incluyen dentro de la categoría de tumores de alto riesgo trombótico. En efecto, como ya se ha comentado, sobre todo los LNH de alto grado se asocian a un alto riesgo de ETV, y la mayoría de los episodios ocurren en los primeros 3 meses tras el diagnóstico. Se trataría, por tanto, de un subgrupo *a priori* atractivo para valorar el uso de profilaxis antitrombótica ambulatoria. Sin embargo, se precisan estudios diseñados para evaluar la eficacia y la seguridad de esta práctica en tales pacientes. El papel definitivo de los anticoagulantes orales directos para este fin está por definir. Dos estudios con rivaroxabán y apixabán (estudios Cassini y Avert)^{34,35} en pacientes ambulatorios con una puntuación en la escala de Khorana >2 puntos han mostrado un perfil de eficacia y seguridad que podría considerarse aceptable^{34,35}. No existen datos separados para pacientes hematológicos, que constituyeron un subgrupo minoritario en ambos estudios. La lectura del artículo editorial sobre ambos estudios, publicado en el mismo número de la revista donde aparecieron, es muy recomendable³⁶.

A pesar de que las guías no realizan distinciones entre pacientes con tumores sólidos y hematológicos para las indicaciones de trombotprofilaxis, en la práctica clínica habitual su uso es significativamente menor, tanto en pacientes hospitalizados como en pacientes ambulatorios (Tablas 6 y 7)^{37,38}. En un estudio prospectivo con pacientes con cáncer hospitalizados en nuestro centro se ha confirmado una utilización significativamente menor de la trombotprofilaxis farmacológica con HBPM en los pacientes hematológicos que en aquellos con tumores sólidos (43,3% vs. 73,8%). Aunque la mayor frecuencia de trombocitopenia grave justificaría en parte estos hallazgos, en un porcentaje relevante de los pacientes hematológicos el motivo de no

Tabla 6. Variables asociadas con el uso de trombotprofilaxis farmacológica en pacientes con cáncer hospitalizados²⁶.

Variable	OR (IC95%)
Antecedente de enfermedad tromboembólica venosa	5,80 (19,6-17,18)
Tumor sólido (vs. hematológico)	2,34 (1,43-3,82)
Infección aguda	1,92 (1,12-3,31)
Trauma o cirugía en los 6 meses previos	1,74 (1,01-2,99)
Ingreso exclusivo para tratamiento del cáncer	0,37 (0,22-0,61)
Presencia de catéter venoso central	0,56 (0,34-0,95)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

Tabla 7. Variables asociadas con el uso de tromboprolifaxis farmacológica en pacientes con cáncer en tratamiento ambulatorio²⁷.

Variable	OR (IC95%)
Edad >70 años	1,61 (0,99-2,62)
Localización del cáncer:	
-Gastrointestinal	1,76 (1,11-2,80)
-Ginecológico	2,34 (1,05-5,26)
-Hematológico	0,19 (0,04-1,03)
Primera línea de quimioterapia	1,48 (0,97-2,23)
Antecedente de enfermedad tromboembólica venosa	19,11 (9,61-37,98)
Ingreso intercurrente	5,40 (3,57-8,16)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

prescribir la profilaxis era una infraestimación del riesgo tromboembólico por parte del clínico responsable³⁹. No se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la tasa de complicaciones tromboembólicas durante el seguimiento (hospitalización y 30 días tras el alta) (2,3% vs. 2,9%). Sin embargo, el 80% de los episodios de ETV en los pacientes hematológicos fueron TVP asociadas a catéter venoso central, frente a solo el 24% en los pacientes con tumores sólidos.

Dado que el riesgo hemorrágico asociado a una trombocitopenia leve-moderada (>50.000 plaquetas/ mm^3) es bajo, en ausencia de evidencia de calidad, la mayoría de los expertos consideran que la profilaxis primaria con HBPM debería emplearse cuando exista indicación para ella. Por debajo de esta cifra, en general, se recomendaría profilaxis preferentemente con medidas físicas.

Por otra parte, algunos trabajos sugieren que la administración de concentrados de antitrombina podría ser eficaz para reducir las complicaciones trombóticas asociadas al uso de L-asparaginasa, tanto en niños como en adultos con LLA, si bien sería necesaria la realización de un ensayo clínico que confirmara estos hallazgos^{40,41}. Por el momento, no es una estrategia de prevención incluida en todos los protocolos terapéuticos.

En cuanto al tratamiento de la ETV establecida, tampoco hay diferencias entre los pacientes con tumores sólidos o hematológicos. Se recomienda HBPM (dosis terapéuticas) durante al menos 6 meses, y prolongar el tratamiento anticoagulante si transcurrido este tiempo persiste la actividad del proceso neoplásico. Tras la presentación de los resultados de los estudios Hokusai-Cancer (edoxabán), Select-D (rivaroxabán) y ADAM-VTE (apixabán), algunas

guías incluyen también estos anticoagulantes orales directos como alternativa terapéutica en pacientes con ETV asociada a cáncer y bajo riesgo hemorrágico⁴². Básicamente, se excluyen los pacientes con tumores gastrointestinales y genitourinarios. De nuevo, la proporción de pacientes con tumores hematológicos incluidos en estos estudios fue baja, por lo que cuando menos habrá que tener bastante precaución con su utilización.

En el primer mes después del diagnóstico de una ETV el riesgo de recurrencia sin tratamiento es muy alto. Durante este periodo es fundamental conseguir unos valores terapéuticos de anticoagulación. De forma empírica, se considera que por encima de $50 \times 10^9/\text{l}$ plaquetas el riesgo de sangrado espontáneo es muy bajo, con $20-49 \times 10^9/\text{l}$ el riesgo aumenta y por debajo de $10 \times 10^9/\text{l}$ el riesgo de hemorragia espontánea y fatal es relevante.

En la práctica clínica, cuando la cifra de plaquetas es superior a $50 \times 10^9/\text{l}$, el beneficio que aporta el tratamiento anticoagulante a dosis plenas en cuanto a prevención de recurrencias de la ETV compensa el riesgo de hemorragia. Por debajo de esta cifra, la dosis, la duración y el tratamiento anticoagulante de elección no han sido bien estudiados. Hay que tener en cuenta si el evento trombótico es agudo (<4 semanas), subagudo (4 semanas a 3 meses) o crónico (>3 meses).

La guía internacional de 2013 y la canadiense de 2015 recomendaban anticoagular a dosis terapéuticas con soporte transfusional para mantener una cifra de plaquetas $>50 \times 10^9/\text{l}$ en la fase aguda de la trombosis (<30 días)^{24,43}. Si la transfusión de plaquetas no es posible (especialmente en los pacientes ambulatorios) recomiendan una monitorización estricta y, si es necesario, disminuir la dosis de HBPM hasta un 50%. Una vez pasada la fase aguda (>30 días), el riesgo de recurrencia disminuye de manera significativa y el riesgo de hemorragia durante el tratamiento anticoagulante a dosis plenas probablemente sea mayor que el beneficio obtenido. Un documento-guía de la International Society on Thrombosis and Haemostasis publicado en 2018 insiste en la indicación de administrar dosis plenas de anticoagulación y trasfudir plaquetas en los pacientes con trombocitopenia grave y ETV aguda de alto riesgo, para mantener las plaquetas en valores de $>40.000-50.000$ ⁴⁴. Sin embargo, las transfusiones no están exentas de riesgos, y además en muchas ocasiones no es factible alcanzar esa cifra de seguridad. El reciente consenso la Sociedad Española de Medicina Interna, la Sociedad Española de Oncología Médica y la Sociedad Española de Trombosis y Homeostasia



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 20

Enfermedad tromboembólica
venosa y cáncer de próstata

Dr. Silverio Ros Martínez

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

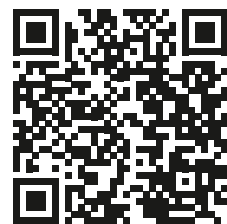
Publicación nº 19

Estratificación del
riesgo de enfermedad
tromboembólica venosa

Dra. Elena María Brozos Vázquez.

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

Conoce la Biblioteca



<http://oncology.trombosisvenosa.es>



SANOFI

sobre trombosis asociada a cáncer también ha abordado esta cuestión⁴⁵. Las sugerencias quizás más adaptadas a nuestro entorno son:

- En caso de trombocitopenia leve, con recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/l$, se sugiere mantener la dosis terapéutica de anticoagulación.
- En caso de trombocitopenia con recuentos $< 50 \times 10^9/l$, pero superiores a $20 \times 10^9/l$, se sugiere reducir un 50% la dosis de HBPM.
- En caso de trombocitopenia con recuentos $\leq 20 \times 10^9/l$:
 - Si han transcurrido > 30 días desde el diagnóstico de ETV se sugiere interrumpir transitoriamente la anticoagulación.
 - Si han transcurrido > 30 días desde el diagnóstico (ETV aguda) se sugiere la transfusión de plaquetas con el objetivo de mantener los recuentos por encima de $20 \times 10^9/l$, y anticoagular con dosis intermedias de HBPM.
- En la fase aguda de la ETV puede considerarse la inserción de un filtro de vena cava inferior en caso de trombocitopenia con recuentos $\leq 20 \times 10^9/l$ o en pacientes con recuentos plaquetarios de $20-50 \times 10^9/l$ y baja reserva cardiopulmonar, sobre todo si se prevé una duración de la trombocitopenia superior a 5-7 días.

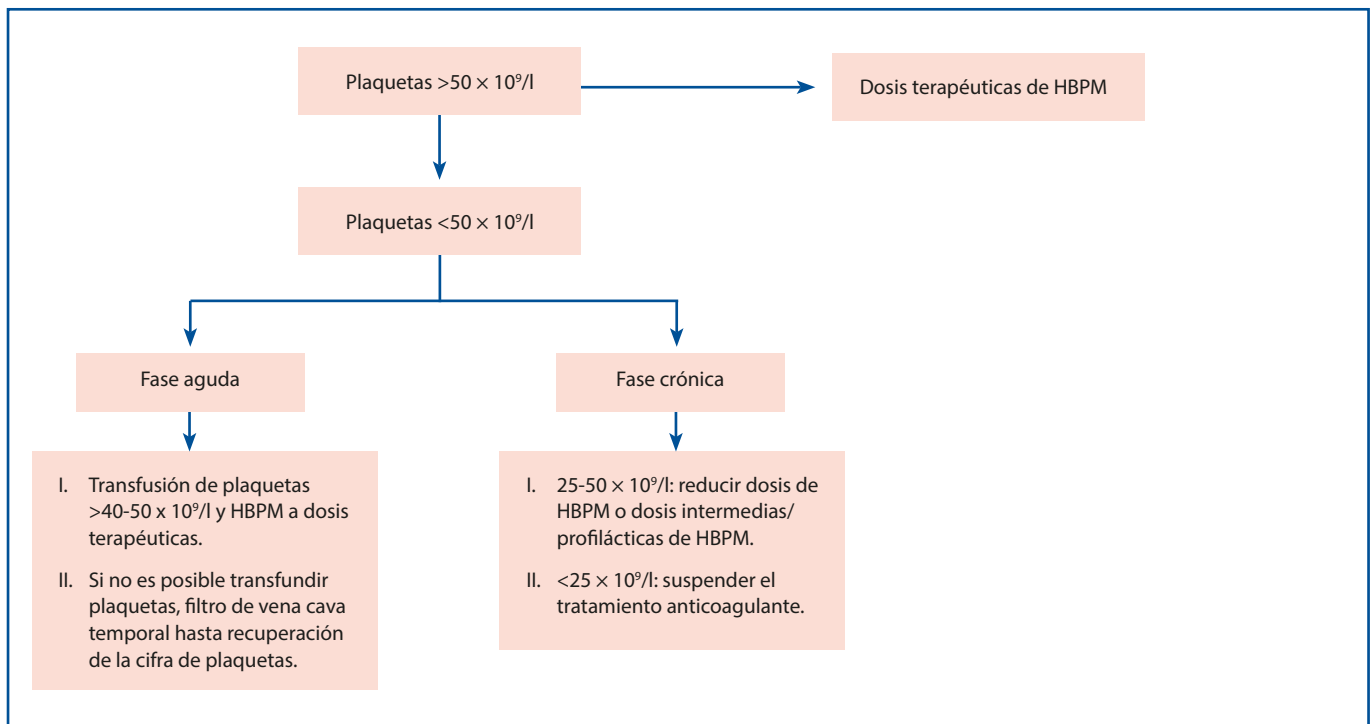
En los pacientes inestables es preferible el uso de heparina no fraccionada en vez de HBPM por la posibilidad de monitorizar el efecto anticoagulante, su vida media corta y la posibilidad de reversión con sulfato de protamina en caso de sangrado vital.

Un trabajo que incluyó 78 pacientes con tumores hematológicos y ETV en el contexto de trombocitopenia sugiere que la interrupción transitoria de la anticoagulación en caso de trombocitopenia grave reduciría la incidencia de eventos adversos. Sin embargo, se trata de un estudio retrospectivo con un número muy limitado de pacientes (y de eventos) como para poder extraer conclusiones de calado⁴⁶.

Puntos clave

- Las leucemias agudas, los linfomas y el mieloma se asocian con un riesgo relevante de ETV.
- Determinados fármacos de uso común en estos pacientes (L-asparaginasa en la LLA, ácido transretinoico en la LPA, IMiD en el MM) incrementan significativamente dicho riesgo al inducir un estado procoagulante por diversos mecanismos.
- La aplicación de nuevas pruebas de laboratorio (generación de trombina, tromboelastometría y otras) para identificar pacientes con muy alto riesgo trombótico es un campo muy atractivo de investigación.
- A diferencia de los pacientes con neoplasias sólidas, no está claro que el hecho de sufrir un episodio de ETV se asocie con una menor supervivencia en el paciente hematológico.
- En general, las mismas recomendaciones de prevención y tratamiento de la ETV en los pacientes con cáncer son aplicables a los pacientes con neoplasias hematológicas.
- En la práctica clínica habitual, el uso de tromboprolifaxis en pacientes con neoplasias hematológicas es menor que en los pacientes con tumores sólidos.
- La mayor frecuencia de trombocitopenia (por la propia enfermedad o secundaria a los tratamientos) complica el manejo de la ETV en esta población. En ausencia de estudios, se sugiere el algoritmo de actuación que se muestra en la Figura 4.

Figura 4. Algoritmo de tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa asociada a cáncer en pacientes con trombocitopenia.



HBPM: heparina de bajo peso molecular.

Abreviaturas

AAS: ácido acetilsalicílico.

ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto.

HBPM: heparina de bajo peso molecular.

HR: *hazard ratio*.

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

IMID: fármaco inmunomodulador.

LMA: leucemia mieloblástica aguda.

LNH: linfomas no Hodgkin.

LPA: leucemia promielocítica aguda.

LLA: leucemia linfoblástica aguda.

MM: mieloma múltiple.

TVP: trombosis venosa profunda.

Bibliografía

- Elice F, Rodeghiero F. Hematologic malignancies and thrombosis. *Thromb Res.* 2012;129:360-6.
- Fallouh N, McGuirk HM, Flanders SA, Chopra V. Peripherally inserted central catheter-associated deep vein thrombosis: a narrative review. *Am J Med.* 2015;128:722-38.
- Falanga A, Marchetti M, Russo L. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *Curr Opin Oncol.* 2012;24:702-10.
- Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood.* 2009;113:3911-7.
- Colombo R, Gallipoli P, Castelli R. Thrombosis and hemostatic abnormalities in hematological malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14:441-50.
- Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, Rayón C, Parody R, de la Serna J, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood.* 2009;113:775-83.
- Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Mariani G, de Gaetano G, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood.* 2006;108:2216-22.
- Nowak-Göttl U, Kenet G, Mitchell LG. Thrombosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: epidemiology, aetiology, diagnosis, prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22:103-14.
- Mitchell L, Lambers M, Flege S, Kenet G, Li-Thiao-Te V, Holzhauer S, et al. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood.* 2010;115:4999-5004.
- 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.
- Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S, Lazzari MA, de Gaetano G, Storti S, et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. *Blood.* 2010;115:5322-8.
- Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, et al. Rituximab in B-cell hematologic malignancies: a review of 20 years of clinical experience. *Adv Ther.* 2017;34:2232-73.
- Kekre N, Connors JM. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood Rev.* 2019;33:24-32.
- Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, McCarty OJT, Danilov AV, DeLoughery TG. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. *J Thromb Haemost.* 2017;15:835-47.
- Elice F, Fink L, Tricot G, Barlogie B, Zangari M. Acquired resistance to activated protein C (aAPCR) in multiple myeloma is a transitory abnormality associated with an increased risk of venous thromboembolism. *Br J Haematol.* 2006;134:399-405.
- Crowley MP, Kevane B, O'Shea SI, Quinn S, Egan K, Gilligan OM, et al. Plasma thrombin generation and sensitivity to activated protein C among patients with myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22:554-62.
- Kristinsson SY, Fears TR, Gridley G, Turesson I, Mellqvist UH, Björkholm M, et al. Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood.* 2008;112:3582-6.
- Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M, Goldin LR, Schulman S, Blimark C, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood.* 2010;115:4991-8.
- Za T, De Stefano V, Rossi E, Petrucci MT, Andriani A, Annino L, et al. Arterial and venous thrombosis in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: incidence and risk factors in a cohort of 1491 patients. *Br J Haematol.* 2013;160:673-9.
- Zangari M, Siegel E, Barlogie B, Anaissie E, Saghaififar F, Fassas A, et al. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood.* 2002;100:1168-71.
- Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:986-93.
- Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood.* 2012;119:933-9.
- Leleu X, Rodon P, Hulin C, Daley L, Dauriac C, Hacini M, et al. MELISSE, a large multicentric observational study to determine risk factors of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with immunomodulatory drugs. *Thromb Haemost.* 2013;110:844-51.
- Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2013;11:56-70.
- Zangari M, Fink L, Zhan F, Tricot G. Low venous thromboembolic risk with bortezomib in multiple myeloma and potential protective effect with thalidomide/lenalidomide-based therapy: review of data from phase 3 trials and studies of novel combination regimens. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;11:228-36.
- Nayak L, Shi H, Atkins GB, Lin Z, Schmaier AH, Jain MK. The thromboprotective effect of bortezomib is dependent on the transcription factor Kruppel-like factor 2 (KLF2). *Blood.* 2014;123:3828-31.
- Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M, Schulman S, Landgren O. Thrombosis is associated with inferior survival in multiple myeloma. *Haematologica.* 2012;97:1603-7.
- Halligan CS, Lacy MQ, Vincent Rajkumar S, Dispenzieri A, Witzig TE, Lust JA, et al. Natural history of thromboembolism in AL amyloidosis. *Amyloid.* 2006;13:31-6.

29. Antic D, Milic N, Nikolovski S, Todorovic M, Bila J, Djurdjevic P, *et al.* Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol.* 2016;91:1014-9.
30. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, Fiala M, Schoen M, Wildes TM, *et al.* Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *Am J Hematol.* 2019 Aug 4. doi: 10.1002/ajh.25603. [Epub ahead of print]
31. Rupa-Matysek J, Brzeźniakiewicz-Janus K, Gil L, Krasiński Z, Komarnicki M. Evaluation of the ThroLy score for the prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies in clinical practice. *Cancer Med.* 2018 May 15. doi: 10.1002/cam4.1540. [Epub ahead of print].
32. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Russi I, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(12):CD008500.
33. Schünemann H, Ventresca M, Crowther M, Di Nisio M, Briel M, Zhou Q, *et al.* An individual participant data meta-analysis of 13 randomized trials to evaluate the impact of prophylactic use of heparin in oncological patients. ASH 59th Annual Meeting & Exposition. Atlanta (GA), USA; 2017. Abstr. 626.
34. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, *et al.* apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:711-9.
35. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, *et al.* rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:720-8.
36. Agnelli G. Direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:781-3.
37. Zwicker JI, Rojan A, Campigotto F, Rehman N, Funches R, Connolly G, *et al.* Pattern of frequent but nontargeted pharmacologic thromboprophylaxis for hospitalized patients with cancer at academic medical centers: a prospective, cross-sectional, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2014;32:1792-6.
38. Panizo E, Alfonso A, García-Mouriz A, López-Picazo JM, Gil-Bazo I, Hermida J, *et al.* Factors influencing the use of thromboprophylaxis in cancer outpatients in clinical practice: a prospective study. *Thromb Res.* 2015;136:1145-8.
39. Figueroa R, Alfonso A, Marcos M, López-Picazo JM, García-Mouriz A, Gil-Bazo I, *et al.* Differences in venous thromboembolism prevention and outcome between hospitalized patients with solid and hematologic malignancies. *TH Open.* 2019;3:e153-6.
40. Hunault-Berger M, Chevallier P, Delain M, Bulabois CE, Bologna S, Bernard M, *et al.* Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: the CAPELAL study. *Haematologica.* 2008;93:1488-94.
41. Farrell K, Fyfe A, Allan J, Tait RC, Leach M. An antithrombin replacement strategy during asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia is associated with a reduction in thrombotic events. *Leuk Lymphoma.* 2016;57:2568-74.
42. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, *et al.* Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1891-4.
43. Easaw JC, Shea-Budgell MA, Wu CM, Czaykowski PM, Kassir J, Kuehl B, *et al.* Canadian consensus recommendations on the management of venous thromboembolism in patients with cancer. Part 2: treatment. *Curr Oncol.* 2015;22:144-55.
44. Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, Zwicker JI, Noble S, Ay C, *et al.* Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1246-9.
45. Pachón V, Trujillo-Santos J, Domènech P, Gallardo E, Font C, González-Porras JR, *et al.* Cancer-associated thrombosis: beyond clinical practice guidelines — a multidisciplinary (SEMI-SEOM-SETH) expert consensus. *TH Open.* 2018;2:e373-86.
46. Houghton DE, Key NS, Zakai NA, Laux JP, Shea TC, Moll S. Analysis of anticoagulation strategies for venous thromboembolism during severe thrombocytopenia in patients with hematologic malignancies: a retrospective cohort. *Leuk Lymphoma.* 2017; 58:2573-81.



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 trombopprofilaxis 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 trombosismo y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y factores de riesgo de los pacientes. **Contraindicaciones.** Enoxaparina sódica está contraindicada en pacientes con: - Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección "Lista de excipientes"; - Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) mediada inmunológicamente en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"); - Sangrado activo clínicamente significativo y enfermedades de alto riesgo de hemorragia, incluyendo ictus hemorrágico

reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasias malignas con riesgo alto de sangrado, cirugía cerebral, espinal u oftalmológica recientes, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales; - Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** - **General:** Enoxaparina sódica no se debe utilizar intercambiablemente (unidad por unidad) con otras HBPMs. Estos medicamentos difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades anti-Xa y anti-IIa específicas, unidades, dosis, y seguridad y eficacia clínica. Esto resulta en diferencias en sus farmacocinéticas y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad antitrombina, e interacciones plaquetarias), dosificación y posible eficacia clínica y seguridad. Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones de uso específico proporcionadas por el laboratorio. - **Antecedentes de TIH (>100 días):** Está contraindicado el uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de TIH mediada inmunológicamente dentro de los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver sección "Contraindicaciones"). Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años. Se debe utilizar enoxaparina sódica con extrema precaución en pacientes con antecedentes (>100 días) de trombocitopenia inducida sin anticuerpos circulantes. La decisión de usar enoxaparina sódica en estos casos sólo debe realizarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo y después de considerar tratamientos alternativos que no incluyan heparinas (por ej. danaparoido de sodio o lepirudina). - **Monitorización del recuento de plaquetas:** Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la trombopenia aparezca, habitualmente lo hace entre el día 5º y 21º posterior al inicio del tratamiento con enoxaparina sódica. El riesgo de TIH es más alto en pacientes después de cirugía, y principalmente después de cirugía cardíaca y en pacientes con cáncer. Por lo tanto, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo del tratamiento con enoxaparina sódica y después periódicamente a lo largo del tratamiento. Si hay síntomas clínicos que sugieren TIH de tipo inmune (cualquier nuevo episodio de tromboembolismo arterial y/o venoso, cualquier lesión cutánea dolorosa en el lugar de inyección, cualquier reacción alérgica o reacción anafilactoide durante el tratamiento), se debe realizar el recuento de plaquetas. Los pacientes deben estar al tanto de que estos síntomas pueden ocurrir y si suceden, deben informar a su médico de atención primaria. En la práctica, si se observa un descenso significativo en el recuento de plaquetas (30 a 50 % del valor inicial), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica e instaurar al paciente otro tratamiento alternativo anticoagulante que no incluya heparinas. - **Hemorragia:** Como con cualquier otro anticoagulante, se pueden producir sangrado en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, se debe investigar el origen de la hemorragia e instaurar el tratamiento adecuado. Al igual que otros anticoagulantes, enoxaparina sódica se debe usar con precaución en las situaciones con aumento potencial de riesgo de hemorragia, tales como: alteraciones de la hemostasis; antecedentes de úlcera péptica; ictus isquémico reciente; hipertensión arterial grave; retinopatía diabética reciente; cirugía neuro u oftalmológica, uso concomitante de medicación que afecte la hemostasis (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). - **Pruebas analíticas:** A las dosis empleadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no afecta de forma significativa a las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, así como tampoco a la agregación plaquetaria o a la unión del fibrinógeno a las plaquetas. A dosis más elevadas, se puede producir la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA). La prolongación del TTPa y TCA no están relacionadas de forma lineal con el aumento de la actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de enoxaparina sódica. - **Anestesia espinal/epidural o punción lumbar:** No se debe realizar anestesia espinal/epidural o punción lumbar dentro de las 24 horas de administración de enoxaparina sódica a dosis terapéuticas (ver sección "Contraindicaciones"). Cuando se administra enoxaparina sódica, se ha notificado la aparición de hematomas neuroaxiales en pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos se dan en casos raros con pautas de dosificación de enoxaparina sódica de 4.000 UI (40 mg) una vez al día o menores. El riesgo de estos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales permanentes tras la intervención quirúrgica, con la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la hemostasis como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), con punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas, o en pacientes con antecedentes de cirugía espinal o malformaciones espinales. Para reducir el posible riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal o punción espinal, se deberá tener en cuenta el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica. Se recomienda realizar la inserción o retirada del catéter epidural o la punción lumbar cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sódica sea bajo; sin embargo, se desconoce el tiempo exacto para obtener un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente. Para pacientes con un aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min, es necesario tener en cuenta otras consideraciones debido a que la eliminación de enoxaparina sódica es más prolongada (ver sección "Farmacología y forma de administración"). Si el médico decide que 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/anafilatoide incluyendo shock*. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuentes: dolor de cabeza*. **Trastornos vasculares:** Raras: hematoma espinal* (o hematoma neuroaxial). Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Trastornos hepatobiliares:** - Muy frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas, niveles > 3 veces del límite superior de normalidad); - Poco frecuentes: lesión hepática hepatocelular*; - Raras: lesión hepática colestásica*. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** - Frecuentes: urticaria, prurito, eritema; - Poco frecuentes: dermatitis bullosa; - Raras: alopecia*; vasculitis cutánea*, necrosis cutánea* normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritematosas, infiltradas y dolorosas); Nódulos en el lugar de inyección* (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina). Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos. **Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:** Raras: osteoporosis* después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** - Frecuentes: hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección (como edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor, o reacción); - Poco frecuentes: Irritación local, necrosis cutánea en el punto de inyección. - **Exploraciones complementarias:** Raras: Hiperpotasemia* (ver secciones 4.4 y 4.5). **Descripción de reacciones adversas seleccionadas Hemorragias:** Estas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal. En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas de disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dl o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores. Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan a la hemostasia (ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

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

Trombocitopenia y trombocitosis:

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

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

β: Incremento de plaquetas > 400 G/L

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina en niños (ver sección "Posología y forma de administración"). **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis: Signos y síntomas:** La sobredosis accidental con enoxaparina sódica, tras la administración IV, extracorpórea o SC, puede conducir a complicaciones hemorrágicas. Después de la administración oral de incluso dosis elevadas, es poco probable que la enoxaparina sódica se absorba. **Tratamiento:** Los efectos pueden ser ampliamente neutralizados por la inyección IV lenta de protamina. La dosis de protamina depende de la dosis de enoxaparina sódica inyectada; 1 mg de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, dentro de las 8 horas siguientes a la administración de la enoxaparina sódica. En caso de superar las 8 horas tras la administración de la enoxaparina sódica, o si es necesaria una segunda dosis de protamina, se podrá proceder a la perfusión de 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica. Después de 12 horas de la administración de la inyección de enoxaparina sódica, ya no será necesario administrar protamina. No obstante, incluso con dosis elevadas de protamina, la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica nunca es totalmente neutralizada (un máximo del 60 %) (ver la ficha técnica de las sales de protamina). **Lista de excipientes:** Agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades: Inyección SC:** No mezclar con otros productos. **Inyección IV en bolo (sólo para la indicación de IAMCEST):** Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección "Posología y forma de administración". **Período 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: n° reg 58502; CLEXANE 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada: n° reg 58503; CLEXANE 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada: n° reg 62470; CLEXANE 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada: n° reg 62471; CLEXANE 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada: n° reg 62472; CLEXANE 12.000 UI (120 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada: n° reg 63002; CLEXANE 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada: n° 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.



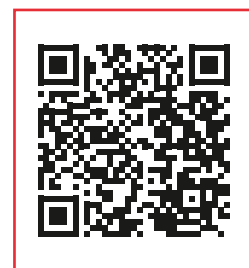
ONCOLOGY
THROMBOSIS RISK



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

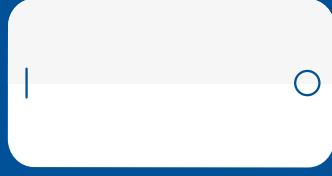
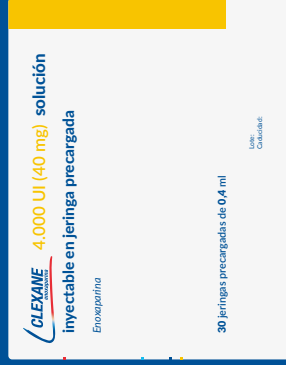


<http://oncology.trombosisvenosa.es>



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.

