



ONCOLOGY THROMBOSIS RISK

Año 2020 - Número 22

Revisión

Trombosis asociada a catéteres venosos centrales

Dra. Laura Ortega Morán, Dra. Gemma Aguado Orihuela



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.



Dra. Laura Ortega Morán

Graduada en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid. Especialista en Oncología Médica. Máster en Oncología Médica - Certificación SEOM por la Universidad de Girona. Especialista Universitario en Enfermedad Tromboembólica Venosa y Cáncer por la Universidad Católica San Antonio de Murcia. Médico Adjunto de Oncología Médica, Unidad de Tumores Digestivos y Neuroendocrinos, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Miembro de la Sección de Trombosis y Cáncer de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).



Dra. Gemma Aguado Orihuela

Graduada en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid. Especialista en Oncología Médica. Médico Adjunto de Oncología Médica, Unidad de Tumores Genitourinarios y Ginecológicos, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Sobre esta monografía

Nuestro objetivo ha sido realizar una revisión amplia y actualizada de la trombosis asociada a catéteres venosos centrales en el paciente con cáncer, una complicación frecuente y cuyo manejo difiere ligeramente del de otros eventos tromboembólicos en el paciente oncológico.

©Sanofi y los autores
Edita: Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona
esmon@esmon.es
DL B 5607-2015
ISBN 978-84-17394-51-6

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 2020 - Número 22

Monografías coordinadas por:

Dr. Andrés Muñoz Martín

Servicio de Oncología Médica.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Revisión

Trombosis asociada a catéteres venosos centrales

Dra. Laura Ortega Morán, Dra. Gemma Aguado Orihuela

Resumen	4
Introducción	5
Evidencia clínica del riesgo de trombosis	5
Profilaxis de la trombosis asociada a catéter venoso central	7
Tratamiento de la trombosis asociada a catéter venoso central.....	10
Puntos clave.....	13
Abreviaturas	13
Bibliografía.....	14

Trombosis asociada a catéteres venosos centrales

Dra. Laura Ortega Morán, Dra. Gemma Aguado Orihuela

Servicio de Oncología Médica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid.

Correspondencia:

Laura Ortega Morán

E-mail: laura.ortega@salud.madrid.org

Resumen

Los catéteres venosos centrales (CVC) se utilizan con frecuencia en el paciente oncológico para la administración de tratamientos antineoplásicos, nutrición parenteral u otros tratamientos intravenosos domiciliarios, y pueden presentar complicaciones importantes. La trombosis asociada a CVC acontece en aproximadamente el 14-18% de los pacientes con cáncer, y es sintomática en torno al 1-5%. Los factores que se han asociado a un mayor riesgo de trombosis son la inserción del catéter en el lado izquierdo, en la vena subclavia, y la posición inadecuada de la punta del catéter, por lo que se recomienda su colocación en el lado derecho, en la vena yugular y con la punta del catéter situada en la unión de la vena cava superior con la aurícula derecha. Por otro lado, los catéter implantables se han asociado a un menor riesgo de trombosis en comparación con los catéteres centrales de inserción periférica. A pesar de ser una complicación frecuente en el paciente con cáncer, no se recomienda la anticoagulación profiláctica sistemática, dada la ausencia de fuerte evidencia para apoyar su uso. Con respecto al tratamiento, no existen estudios aleatorizados específicamente realizados en pacientes con trombosis asociada a CVC, por lo que las recomendaciones se extrapolan de los estudios realizados en pacientes con trombosis venosa profunda de miembros inferiores. Se recomienda la anticoagulación, preferiblemente con heparina de bajo peso molecular, durante al menos 3 meses en caso de que se haya retirado el catéter o durante tanto tiempo como el catéter permanezca colocado. El papel que los anticoagulantes orales de acción directa puedan tener en este contexto aún está por dilucidar.

Introducción

Los catéteres venosos centrales (CVC) se utilizan con frecuencia en los pacientes oncológicos para la administración de tratamientos antineoplásicos, nutrición parenteral u otras terapias intravenosas en el domicilio. Además, permiten mejorar la calidad de vida al disminuir el número de venopunciones¹.

En el momento actual se dispone de varios tipos de CVC: tunelizados, no tunelizados, implantables, centrales de inserción periférica (PICC, *Peripheraly Inserted Central Catheter*), para aféresis o para diálisis. Además, los catéteres pueden diferir en el número de luces (única, doble, triple) y en la presencia o ausencia de válvulas que impidan el reflujo de la sangre dentro de la luz^{1,2}. La elección del tipo de catéter depende de las necesidades clínicas de cada paciente.

A pesar de las numerosas ventajas que puede suponer disponer de un acceso venoso central, los CVC no están exentos de complicaciones tanto a corto plazo (punción arterial, neumotórax) como a largo plazo (infección, trombosis)¹⁻³.

No existe una definición estándar de la trombosis asociada a catéter. La más aceptada hace referencia a la trombosis de la vena en la cual asienta el catéter¹. Otras definiciones contemplan la formación de una funda de fibrina alrededor del catéter, la formación de un coágulo en su punta, la oclusión de su luz o la tromboflebitis superficial de la vena periférica canalizada. Estas últimas definiciones suponen situaciones de menor gravedad dado que suelen producir síntomas locales o interferir en la infusión o la aspiración a través del catéter¹⁻³. Por el contrario, la trombosis asociada a catéter propiamente dicha puede producir complicaciones importantes, como el síndrome de vena cava superior, la embolia de pulmón o la sepsis, así como condicionar el retraso de la administración de los fármacos antineoplásicos¹⁻³.

Con respecto a la embolia de pulmón, en la literatura existe una variación significativa en la incidencia comunicada. Si bien los estudios más antiguos llegaron a reportar una incidencia de hasta el 15%⁴, los más recientes parecen indicar que es una complicación poco frecuente⁵. Por otro lado, la infección se ha considerado a la vez causa y consecuencia de la trombosis. En primer lugar, la sepsis predispone a la formación de trombos. De igual manera, la trombosis del catéter favorece la colonización bacteriana y su diseminación a través del torrente sanguíneo^{1,3}. Finalmente, el

síndrome posttrombótico parece ser menos frecuente que en otras complicaciones trombóticas, y la mayoría de los pacientes se recuperan sin secuelas¹⁻³.

En relación con la fisiopatología de la trombosis asociada a catéter se ha postulado que la inserción del catéter provoca un daño en el sitio de acceso que favorece la formación del trombo. Además, la presencia del catéter en la vena produce una disminución del flujo de sangre alrededor de este, lo que conduce a estasis venosa. Por otro lado, los movimientos del catéter dentro de la vena causan erosiones endoteliales. Todo ello, sumado al estado de hipercoagulabilidad propio del cáncer, lleva a la formación de un trombo mural^{2,3}.

El objetivo de esta monografía es hacer una revisión actualizada sobre la incidencia, los factores de riesgo, la profilaxis y el tratamiento de la trombosis asociada a CVC.

Evidencia clínica del riesgo de trombosis

Globalmente, la trombosis asociada a CVC representa el 70-80% de las trombosis venosas profundas de miembros superiores y aproximadamente el 10% de los casos de enfermedad tromboembólica venosa^{1,2}.

La incidencia de esta complicación varía notablemente en la literatura científica, debido a diferencias en el diseño de los estudios (prospectivos vs. retrospectivos), la selección de los pacientes (oncológicos vs. no oncológicos), el tipo y la localización del CVC, la duración del seguimiento, la modalidad de detección (sintomática vs. cribado sistemático), la técnica empleada (ecografía vs. venografía) y la definición del evento¹⁻³. Los estudios iniciales de los años 1980-1990 reportaron incidencias tan altas como del 66%, pero los estudios más recientes han evidenciado que solo el 14-18% de los pacientes con cáncer desarrollan trombosis asociada a CVC cuando se realiza un cribado sistemático con venografía o ecografía^{1,2}. La incidencia de trombosis sintomática es mucho menos frecuente, pues acontece en el 1-5% de los pacientes¹⁻³.

La incidencia de trombosis asociada a PICC no está claramente establecida. En un estudio retrospectivo que incluía 340 pacientes oncológicos, fue del 5,6%⁶. En otro estudio prospectivo con 311 pacientes oncológicos evaluados con ecografía Doppler semanal durante al menos 1 mes, la incidencia de trombosis asociada al catéter fue del 51,4%, siendo sintomática en el 54,4% de los casos⁷. Las

incidencias reportadas en la literatura varían del 1% al 25,7% para las trombosis sintomáticas y del 35% al 71,9% para las trombosis asintomáticas⁷.

Con respecto a la incidencia de trombosis de los catéteres implantables, en el estudio ONCOCIP, que incluyó 3.032 pacientes con tumores sólidos seguidos durante 12 meses, la incidencia de trombosis sintomática relacionada con el catéter fue del 3,8%⁸. En otro estudio con 1.097 pacientes oncológicos, la incidencia de trombosis sintomática fue del 5,9% a los 3 meses⁹.

En las últimas dos décadas, a pesar de que el empleo de los CVC se ha incrementado notablemente, la incidencia de trombosis asociada a ellos ha disminuido, probablemente debido a la mejora de las técnicas de inserción y al empleo de catéteres menos trombogénicos¹⁻³.

Factores de riesgo de la trombosis asociada a catéter venoso central

Numerosos estudios observacionales han intentado elucidar cuáles son los factores de riesgo de la trombosis asociada a CVC. Estos estudios presentan importantes limitaciones, como el diseño retrospectivo, el pequeño tamaño muestral y la heterogeneidad de las definiciones utilizadas y de las poblaciones estudiadas². Los potenciales factores de riesgo extraídos de los estudios observacionales se resumen en la Tabla 1.

En el metaanálisis de Saber *et al.*¹⁰, que incluyó 5.636 pacientes de cinco ensayos clínicos aleatorizados y siete estudios prospectivos, las características que se asociaron con un mayor riesgo de trombosis del catéter de manera significativa fueron la inserción en la vena subclavia en comparación con las venas del brazo (*odds ratio* [OR]: 2,16; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,07-4,34), el antecedente de enfermedad tromboembólica venosa (OR: 2,03; IC95%: 1,05-3,92) y la posición inadecuada de la punta del catéter (OR: 1,92; IC95%: 1,22-3,02). Por el contrario, los catéteres implantables se asociaron con una reducción del riesgo del 57% en comparación con los PICC (OR: 0,43; IC95%: 0,23-0,80). Otros factores que se asociaron con la trombosis del catéter, si bien de forma no estadísticamente significativa, fueron el mayor número de luces, los procedimientos técnicos difíciles, la inserción en el lado izquierdo, la exposición a estrógenos y la ausencia de tromboprofilaxis.

Con respecto a los factores de riesgo relacionados con el catéter, los PICC se han asociado con un mayor riesgo de trombosis que los catéteres implantables. En una revisión de 11 estudios con casi 4.000 pacientes se encontró que los PICC se asociaron con 2,6 veces más riesgo de trombosis que otros CVC (*p* <0,0001)⁵. Se ha postulado que esto puede deberse a su mayor longitud, lo que genera un aumento de la movilidad del catéter en la vena, con el consiguiente daño endotelial¹⁻³. También se ha propuesto que puede

Tabla 1. Factores de riesgo de trombosis asociada a catéter venoso central.

Relacionados con el catéter	Diseño (PICC > Hickman > catéter implantable). Material (polietileno o cloruro de polivinilo > silicona o poliuretano). Presencia de válvulas (no valvulados > valvulados). Localización de la punta (proximal a la vena cava superior > unión con la aurícula derecha). Número de luces (triple > doble > única). Calibre o diámetro del catéter (grande > pequeño). Oclusión del catéter
Relacionados con la inserción	Vena de entrada (femoral > subclavia > yugular); en PICC (cefálica > basílica ≈ braquial) [3] Técnica de inserción (percutánea > <i>cut-down</i> > guiada por ecografía). Lado de inserción (izquierdo > derecho). Tiempo desde la inserción (menos de 10 días > menos de 100 días > más de 100 días) [2] Cateterización previa, inserciones traumáticas o múltiples intentos.
Relacionados con el paciente	Antecedente de enfermedad tromboembólica venosa. Trombofilia hereditaria (factor V Leiden o mutación gen protrombina). Infección sistémica o relacionada con el catéter. Tipo de tumor y estadio (especialmente metastásico). Administración de quimioterapia, radioterapia torácica o eritropoyetina [3] Manejo en una unidad de críticos [3] Hipercoagulabilidad adquirida, como trombocitopenia inducida por heparinas o síndrome de hiperestimulación ovárica [3]

PICC: catéter central de inserción periférica.
Modificado de Lee *et al.*

estar relacionado con un menor riesgo de infección de los catéteres implantables¹.

La inadecuada posición de la punta del catéter ha sido consistentemente reportada en los estudios como un factor de riesgo de trombosis. Se ha postulado que tener la punta del catéter en la unión de la vena cava superior con la aurícula derecha puede ser protector, al existir un mayor efecto dilucional de los agentes antineoplásicos infundidos o al disminuir el contacto directo de la punta con el endotelio¹. Por otro lado, los catéteres que presentan un mayor diámetro son más propensos a producir estasis venosa, así como un flujo turbulento a su alrededor, lo que puede condicionar un aumento del riesgo de trombosis¹.

En cuanto a los factores relacionados con la inserción, la punción de la vena subclavia se ha asociado a un alto riesgo de trombosis en numerosos artículos¹¹. Se ha postulado que podría deberse a factores tanto anatómicos como técnicos¹⁰. Sin embargo, un estudio realizado en una unidad de críticos ha reportado similar riesgo de trombosis con la punción de la vena subclavia y de la vena yugular¹². Por otro lado, los procedimientos técnicos difíciles pueden aumentar el riesgo de trombosis debido al daño endotelial propio del procedimiento¹.

En lo referente a los factores relacionados con el paciente, una revisión de 25 estudios observacionales con un total de 14.107 pacientes no identificó ningún factor de riesgo con una asociación consistentemente significativa en los estudios analizados, si bien el uso de quimioterapia, el antecedente de enfermedad tromboembólica venosa y la diabetes se han reconocido como factores de riesgo independientes en tres estudios cada uno. La heterogeneidad de los estudios ha podido limitar los hallazgos de la revisión¹³. En un ensayo clínico se objetivó que la presencia de metástasis a distancia se asoció con un aumento del riesgo de trombosis del catéter (OR: 9,36; IC95%: 1,53-57,05)¹⁴.

La trombofilia hereditaria es otro factor que se ha asociado con un aumento del riesgo de trombosis de los CVC. Un estudio prospectivo que incluyó 277 pacientes con catéteres tipo Hickman concluyó que los pacientes heterocigotos para el factor V Leiden tuvieron 7,7 veces más riesgo de trombosis sintomática del catéter¹⁵. Otro estudio prospectivo con 252 pacientes objetivó que los pacientes con mutación en el gen de la protrombina tenían 2,3 veces más riesgo de trombosis¹⁶. En el metaanálisis de Dentali *et al.*¹⁷, que incluyó 10 estudios con 1.000 pacientes, los pacientes con mutación en el factor V Leiden tuvieron 4,6 veces más riesgo de trombosis asociada al catéter, mientras que

en aquellos con mutación en el gen de la protrombina el riesgo fue 4,9 veces mayor.

Profilaxis de la trombosis asociada a catéter venoso central

En las dos últimas décadas se han probado numerosas estrategias con el objetivo de reducir la trombosis asociada a los CVC. El uso de heparina para lavar o sellar el catéter ha sido una estrategia estándar durante muchos años; sin embargo, la evidencia para apoyar esta medida es débil¹⁸. Otra estrategia de prevención local ha sido el empleo de catéteres recubiertos con heparina, pero los datos sobre su beneficio son escasos y procedentes de estudios con poca potencia¹⁸. Por lo tanto, actualmente no existe una evidencia fuerte de que el empleo de catéteres recubiertos de heparina reduzca las complicaciones trombóticas asociadas al catéter.

Por otro lado, el empleo de urocinasa en la prevención de las infecciones y de las trombosis asociadas a catéter ha sido estudiado en un ensayo clínico aleatorizado¹⁹, en el que se objetivó una reducción significativa de la trombosis asociada al catéter en comparación con placebo (1,3% vs. 9%; riesgo relativo [RR]: 0,14; IC95%: 0,02-0,82). Sin embargo, debido al limitado número de estudios que han explorado esta estrategia, no se recomienda la profilaxis sistemática de la trombosis asociada a catéter con agentes trombolíticos².

Finalmente, la eficacia y la seguridad de la anticoagulación profiláctica con antagonistas de la vitamina K (AVK) y heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se ha investigado en diversos estudios aleatorizados (los más importantes se resumen en las Tablas 2 y 3).

Los estudios más antiguos sugirieron que el empleo de warfarina a dosis bajas (1 mg al día) o de HBPM a dosis profilácticas podía reducir la incidencia de trombosis asociada a CVC en los pacientes con cáncer; sin embargo, estos estudios tienen limitaciones metodológicas importantes, por ser de pequeño tamaño, ser abiertos o tener como objetivo primario la detección de trombosis asintomáticas.

El estudio de Bern *et al.*²⁰ comparó la administración de warfarina, 1 mg al día durante 90 días, con no administrar ningún tratamiento. De los 82 pacientes que completaron el estudio, la incidencia de trombosis asociada al catéter fue del 9,5% en el grupo con warfarina y del 37,5% en el grupo de no tratamiento ($p < 0,001$). Monreal *et al.*²¹ estudiaron

Tabla 2. Estudios positivos de anticoagulación a dosis profilácticas en la prevención de la trombosis asociada a catéteres.

Estudio	Diseño	n	Población	Tipo de catéter	Objetivo	Tratamiento	Incidencia de trombosis	Comentarios
Bern <i>et al.</i> , 1990 ²⁰	Aleatorizado Controlado Abierto	82	Tumores sólidos Hematológicos	Implantable	Trombosis detectada por venografía a los 90 días o antes si síntomas	Warfarina 1 mg/día durante 90 días vs. no tratamiento	9,5% vs. 37,5% ($p < 0,001$)	No cambios en los parámetros de coagulación
Monreal <i>et al.</i> , 1996 ²¹	Aleatorizado Controlado Abierto	29	Tumores sólidos	Implantable	Trombosis detectada por venografía a los 90 días o antes si síntomas	Dalteparina 2.500 UI/día durante 90 días vs. no tratamiento	6% vs. 62% ($p = 0,002$)	Reclutamiento cerrado precozmente No complicaciones hemorrágicas
Park <i>et al.</i> , 1999 ²²		80				Warfarina 1 mg/día vs. no tratamiento	13% vs. 29% ($p = 0,07$)	
Lavau-Denes <i>et al.</i> , 2013 ²³	Fase III Aleatorizado Controlado Abierto	420	Tumores sólidos	Venoso central subclavio	Trombosis detectada por ecografía Doppler en el día 1 o venografía en el día 90 o antes si síntomas	Warfarina 1 mg/día durante 3 meses vs. HBPM 2500 UI/día durante 3 meses vs. no tratamiento	2% vs. 3% vs. 5% ($p = 0,035$)	No diferencias entre warfarina y HBPM No eventos adversos graves

HBPM: heparina de bajo peso molecular.

la administración de dalteparina, 2.500 UI al día durante 90 días, en comparación con no tratamiento. El estudio se cerró prematuramente tras haber reclutado 29 pacientes al objetivar una incidencia de trombosis del 6% en el grupo de tratamiento y del 62% en el de no tratamiento (RR: 6,75; IC95%: 1,05-43,58; $p = 0,002$). En el estudio de Park *et al.*²², con 80 pacientes, la incidencia de trombosis en el grupo de warfarina (1 mg al día) fue del 13%, frente al 29% en el grupo de no tratamiento ($p = 0,07$). Lavau-Denes *et al.*²³, en un estudio más reciente, encontraron que la administración de warfarina a dosis de 1 mg al día o HBPM (dalteparina, nadroparina o enoxaparina) a dosis de 2.500 UI al día redujo significativamente la incidencia de trombosis asociada al catéter en comparación con no tratamiento ($p = 0,035$); no hubo diferencias entre warfarina y HBPM.

Por el contrario, los estudios más recientes, aleatorizados y controlados, que han evaluado el empleo de warfarina o de HBPM en la prevención de la trombosis asociada a CVC no han demostrado una reducción significativa de esta. Heaton *et al.*²⁴ compararon warfarina (1 mg al día) con no tratamiento en 88 pacientes con neoplasias hematológicas, y encontraron una incidencia de trombosis sintomática del 18% en el grupo de tratamiento y del 12% en el grupo de no tratamiento ($p = 0,4$). Couban *et al.*²⁵ evaluaron la tromboprofilaxis con warfarina (1 mg al día) en comparación con placebo en 255 pacientes, la mayoría con neoplasias hema-

tológicas (80%), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la tasa de trombosis asociada a catéter (4,6% vs. 4%, respectivamente; *hazard ratio*: 1,2; IC95%: 0,37-3,94). Verso *et al.*²⁶ valoraron el empleo de enoxaparina (40 mg al día durante 6 semanas) en comparación con placebo en 385 pacientes, y no objetivaron diferencias en la incidencia de trombosis (14% vs. 18%, respectivamente; $p = 0,35$). Karthaus *et al.*²⁷ tampoco encontraron diferencias en la incidencia de trombosis con el empleo de dalteparina (5.000 UI al día) o placebo (3,7% vs. 3,4%; $p = 0,88$). Niers *et al.*²⁸ evaluaron el empleo de nadroparina (2.850 UI al día durante 3 semanas) frente a placebo en 113 pacientes con neoplasias hematológicas, y la incidencia de trombosis asociada al catéter no difirió entre los dos grupos.

Uno de los estudios más grandes en el contexto de la prevención de la trombosis asociada a catéter, el estudio WARP²⁹, aleatorizó 1.590 pacientes para recibir warfarina a dosis fijas de 1 mg al día, warfarina a dosis ajustada según el *International Normalized Ratio* (1,5-2,0) o no tratamiento. El empleo de warfarina no disminuyó la incidencia de trombosis sintomática en comparación con no tratamiento (5,9% vs. 5,9%; OR: 0,99; IC95%: 0,57-1,72; $p = 0,98$), con una tendencia al sangrado mayor en el grupo de tratamiento (7 vs. 1; $p = 0,07$). Al comparar los dos grupos de tratamiento se objetivó una reducción de la trombosis asociada al catéter en el grupo de warfarina a dosis ajustadas (3% vs. 7%; RR:

Tabla 3. Estudios negativos con anticoagulación a dosis profilácticas para la prevención de la trombosis asociada a catéter.

Estudio	Diseño	n	Población	Tipo de catéter	Objetivo	Tratamiento	Incidencia de trombosis	Comentarios
Heaton <i>et al.</i> , 2002 ²⁴	Aleatorizado Controlado Abierto	88	Hematológicos	Hickman Groshong	Trombosis sintomática detectada con venografía	Warfarina 1 mg/día vs. no tratamiento	18% vs. 12% ($p = 0,4$)	
Couban <i>et al.</i> , 2005 ²⁵	Aleatorizado Controlado (placebo) Doble ciego Multicéntrico	255	Tumores sólidos Hematológicos	PICC Implantables Hickman	Trombosis sintomática detectada con venografía o ecografía	Warfarina 1 mg/día vs. placebo	4.6% vs. 4% (HR 1,2; IC95%: 0,37-3,94)	No diferencias significativas en sangrados mayores ($p = 0,5$)
Verso <i>et al.</i> , 2005 ²⁶	Aleatorizado Controlado (placebo) Doble ciego Multicéntrico	385	Tumores sólidos Hematológicos	Implantables Hickman	Trombosis detectada por venografía a las 6 semanas o antes si síntomas	Enoxaparina 40 mg/día durante 6 semanas vs. placebo	14% vs. 18% (RR: 0,78; IC95%: 0,47-1,31; $p = 0,35$)	No sangrados mayores
Karhaus <i>et al.</i> , 2006 ²⁷	Fase III Aleatorizado Controlado (placebo) Doble ciego Multicéntrico	439	Tumores sólidos Hematológicos	Mayoría implantables	Trombosis detectada por venografía o ecografía a las 16 semanas o antes si síntomas	Dalteparina 5000 UI/día durante 16 semanas vs. placebo	3,7% vs. 3,4% (RR: 1,09; IC95%: 0,37-3,19; $p = 0,88$)	No diferencias significativas en sangrados mayores (1 vs. 0)
Niers <i>et al.</i> , 2007 ²⁸	Aleatorizado Controlado (placebo) Doble ciego Unicéntrico	113	Hematológicos		Trombosis detectada por venografía a las 3 semanas	Nadroparina 2850 UI/día durante 3 semanas vs. placebo	17% vs. 9% ($p = 0,49$)	No diferencias significativas en sangrados
Young <i>et al.</i> , 2009 ²⁹ WARP	Aleatorizado Controlado Abierto Multicéntrico	1.590	Tumores sólidos Hematológicos	Todos	Trombosis sintomática detectada por venografía	Warfarina 1 mg/día o warfarina a dosis ajustadas para INR 1,5-2,0 vs. no tratamiento	5,9% vs. 5,9% (OR: 0,99; IC95%: 0,57-1,72; $p = 0,98$)	Tendencia a sangrado mayor en el grupo de tratamiento (7 vs. 1; $p = 0,07$) No diferencias en supervivencia
De Cicco <i>et al.</i> , 2009 ³⁰	Aleatorizado Controlado Abierto	450	Tumores sólidos Hematológicos		Trombosis detectada por venografía a los 8 y 30 días, y después a los 90, 150 y 210 días, o antes si síntomas.	Acenocumarol 1 mg/día 3 días antes y 8 días después vs. dalteparina 5000 UI/día 2 horas antes y 8 días después vs. no tratamiento	21,9% acenocumarol vs. 52,6% no tratamiento ($p < 0,01$) 40% dalteparina vs. 52,6% no tratamiento ($p = 0,05$)	No diferencias en trombosis sintomáticas ($p = 0,57$) No diferencias en sangrado mayor No diferencias en supervivencia

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; INR: *International Normalized Ratio*; PICC: catéter central de inserción periférica; RR: riesgo relativo.

0,38; IC95%: 0,20-0,71; $p = 0,002$), con una tendencia a más sangrados mayores (3,4% vs. 1,5%; OR: 2,28; IC95%: 0,95-5,48; $p = 0,09$).

De Cicco *et al.*³⁰, evaluaron la tromboprofilaxis de corta duración en la prevención de la trombosis asociada a catéter. Para ello, 450 pacientes fueron aleatorizados a recibir acenocumarol, 1 mg al día 3 días antes y durante 8 días después de la inserción del catéter, o dalteparina, 5.000 UI 2 horas antes y durante 8 días después, o ningún tratamiento. El objetivo era la trombosis asociada a catéter detectada con venografía a los 8 y 30 días. La tromboprofilaxis redujo la incidencia de trombosis asociada a catéter

(21,9% con acenocumarol vs. 52,6% con no tratamiento, $p < 0,01$; 40% con dalteparina vs. 52,6% con no tratamiento, $p = 0,05$); sin embargo, la mayoría de las trombosis fueron no oclusivas y asintomáticas. Con respecto a la incidencia de trombosis sintomáticas, no hubo diferencias entre los tres grupos (0,9% con acenocumarol, 2,5% con dalteparina y 2,6% con no tratamiento; $p = 0,57$).

Recientemente se ha publicado una revisión Cochrane³¹ con 3.777 pacientes procedentes de seis ensayos clínicos que comparaban HBPM con no tratamiento, cinco ensayos clínicos que comparaban AVK con no tratamiento y tres ensayos clínicos que comparaban HBPM con AVK, en la prevención

de la trombosis asociada a catéter. Los autores concluyen que el tratamiento con HBPM probablemente disminuya la incidencia de trombosis sintomática durante los primeros 3 meses de seguimiento (RR: 0,43; IC95%: 0,22-0,81), sin aumentar la incidencia de sangrados mayores (RR: 1,49; IC95%: 0,06-36,28). Tampoco encontraron diferencias en la mortalidad a 3 meses (RR: 0,82; IC95%: 0,53-1,26). Con respecto a los AVK, no hallaron beneficio de su administración en comparación con no tratamiento en la prevención de la trombosis asociada a catéter (RR: 0,61; IC95%: 0,23-1,64). En cuanto a los estudios que compararon HBPM y AVK, no objetivaron diferencias en la incidencia de trombosis sintomática (RR: 1,83; IC95%: 0,44-7,61) ni de sangrado mayor (RR: 3,11; IC95%: 0,13-73,11) entre ambos tratamientos, con un aumento del riesgo de trombocitopenia a los 3 meses con HBPM (RR: 1,69; IC95%: 1,20-2,39).

Con los datos actuales, la mayoría de las guías nacionales e internacionales³²⁻³⁶ no recomiendan la tromboprolifaxis sistemática en los pacientes oncológicos portadores de CVC. Por el contrario, recomiendan la colocación del catéter en el lado derecho, en la vena yugular y con la punta posicionada en la unión de la vena cava superior con la aurícula derecha.

Tratamiento de la trombosis asociada a catéter venoso central

Los objetivos del tratamiento de la trombosis asociada a catéter son reducir los síntomas, disminuir el riesgo de embolia de pulmón y prevenir la recurrencia³⁷. En el estudio del registro RIETE³⁸ se incluyeron 558 pacientes con trombosis asociada a catéter, la mayoría de los cuales recibieron tratamiento con HBPM durante 3-6 meses, y se halló que la incidencia de retrombosis durante el tratamiento anticoagulante fue del 7% al año. La mayoría de las recurrencias ocurrieron durante los primeros 2 meses. La anticoagulación prolongada (>90 días) disminuyó el riesgo de recurrencia un 77% (OR: 0,23; IC90%: 0,10-0,56).

En el momento actual no existen estudios prospectivos ni aleatorizados para guiar el tratamiento agudo y a largo plazo de la trombosis asociada a catéter en los pacientes oncológicos. Los ensayos clínicos de fase III que han evaluado el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes con cáncer han excluido a aquellos con trombosis asociada al catéter. Baumann *et al.*³⁷ realizaron una revisión de 23 estudios observacionales en la que ponen

de manifiesto la heterogeneidad en la práctica clínica del tratamiento de la trombosis asociada a catéter, tanto en la elección del agente anticoagulante como en la duración del tratamiento.

Las recomendaciones de las principales guías nacionales e internacionales se basan en los datos obtenidos en los estudios de trombosis venosas profundas de miembros inferiores³⁷. Las principales recomendaciones se encuentran resumidas en la Tabla 4.

En primer lugar, no se recomienda la retirada del catéter, excepto si no es necesario su uso, no funciona correctamente o está infectado, existe contraindicación para la anticoagulación o persisten los síntomas a pesar de esta³³⁻³⁶. En un estudio piloto con 74 pacientes con trombosis asociada a catéter tratados con anticoagulación durante 3 meses no hubo necesidad de retirada del catéter por mal funcionamiento ni por extensión de la trombosis en ninguno de los pacientes³⁹. En caso de que se precise su retirada, no existen datos sobre el momento óptimo para hacerlo. Se recomienda retirarlo a los 5-7 días tras el inicio de la anticoagulación para disminuir el riesgo de desprendimiento del trombo con la manipulación³⁶.

En segundo lugar, se recomienda anticoagulación, preferiblemente con HBPM, durante un mínimo de 3 meses si el catéter ha sido retirado o durante tanto tiempo como el catéter permanezca colocado³³⁻³⁶.

El papel de la terapia trombolítica en el tratamiento de la trombosis asociada a catéter no está claro. En el estudio de Schindler *et al.*⁴⁰, publicado en 1999, 18 pacientes con trombosis asociada a catéter recibieron tratamiento trombolítico con urocinasa (75.000-150.000 U/h) durante 24-96 horas dentro de una vena superficial del miembro superior homolateral. En todos los pacientes se consiguió una respuesta clínica parcial o completa, y radiológica en la mitad, y pudo mantenerse el catéter en 12 pacientes. Sin embargo, cuatro pacientes presentaron sangrado mayor. Dada la escasez de datos sobre su eficacia y seguridad, las guías solo lo recomiendan en casos de trombosis masiva del catéter y embolia de pulmón³⁵.

El tratamiento trombolítico puede ser una opción cuando existe obstrucción de la luz del catéter. En el estudio de Son *et al.*⁴¹, la administración de urocinasa (5.000 UI) dentro del catéter durante 30 minutos, con opción de una segunda administración en los casos en que no se consiguiera la repermeabilización, obtuvo un 75% de recanalizaciones, y esta maniobra fue más efectiva en los PICC que en los reservorios (87,5% vs. 50%; $p = 0,007$). En este estudio no hubo



ONCOLOGY
THROMBOSIS RISK



CON LA FORMACIÓN DE TU FUTURO

Accede a todo el contenido de forma exclusiva a través de la



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

Publicación nº 21

Leucemias, linfomas y mieloma múltiple

Dr. Ramón Lecumberri Villamediana

Servicio de Hematología,
Clínica Universidad de Navarra,
Pamplona.

www.trombosisvenosa.es



SANOFI

Tabla 4. Recomendaciones de las principales guías sobre el tratamiento de la trombosis asociada a catéter.

Guía	Recomendaciones
CHEST 2012³³	<p>*En la mayoría de pacientes con TVP de MMSS asociada a CVC, se sugiere no retirar el catéter si funciona correctamente y existe necesidad del mismo (Grado 2C).</p> <p>*En los pacientes con TVP de MMSS asociada con un CVC que ha sido retirado, se recomienda en pacientes sin cáncer la anticoagulación durante 3 meses (Grado 1B) y se sugiere en pacientes con cáncer (Grado 2C).</p> <p>*En los pacientes con TVP de MMSS asociada con un CVC que no ha sido retirado, se recomienda que en pacientes con cáncer la anticoagulación continúe durante tanto tiempo como el CVC permanezca colocado (Grado 1C) y se sugiere en pacientes sin cáncer (Grado 2C).</p>
ISTH 2013³⁴	<p>*Para el tratamiento de la TAC sintomática, se recomienda anticoagular por un periodo mínimo de 3 meses; en este contexto, se sugieren la HBPM. También pueden utilizarse los AVK, dada la ausencia de comparaciones directas en este contexto entre estos dos tipos de anticoagulantes.</p> <p>*El CVC puede permanecer colocado si funciona correctamente, se encuentra bien posicionado y no está infectado, siempre que se consiga una buena resolución de los síntomas bajo seguimiento estrecho; no se ha establecido un enfoque estándar con respecto a la duración de la anticoagulación.</p>
SEOM 2014³⁵	<p>*La anticoagulación sin retirar el CVC es el enfoque preferido en este contexto.</p> <p>*Se recomienda retirar el CVC si: no funciona correctamente, no se precisa su uso o está infectado, la terapia anticoagulante fracasa o está contraindicada.</p> <p>*La anticoagulación debe continuar durante tanto tiempo como el catéter permanezca colocado y al menos durante 3 meses tras la extracción del mismo.</p> <p>*Se debe considerar la terapia fibrinolítica en caso de TVP de MMSS y EP asociados CVC masivos.</p>
NCCN 2018³⁶	<p>*Se recomienda la terapia anticoagulante (en ausencia de contraindicaciones) durante al menos 3 meses, o durante tanto tiempo como el catéter permanezca colocado, cualquiera sea el periodo más largo.</p> <p>*Considerar retirar el catéter si los síntomas persisten o si el catéter está infectado, disfuncional o no se precisa su uso.</p>

TVP: Trombosis venosa profunda. MMSS: Miembros superiores. CVC: Catéter venoso central. TAC: Trombosis asociada al catéter. HBPM: Heparinas de bajo peso molecular. AVK: Antagonistas de la vitamina K. EP: Embolia de pulmón.

eventos adversos asociados al uso de urocinasa durante el periodo de seguimiento, pero estudios previos reportaron una tasa de recanalizaciones de hasta el 80-96%.

Finalmente, el papel que los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) puedan tener en la prevención y en el tratamiento de la trombosis asociada a catéter en los pacientes oncológicos aún está por determinar. En un estudio piloto que ha evaluado el empleo de rivaroxabán durante 3 meses en 70 pacientes oncológicos con trombosis asociada

a catéter, todos los catéteres permanecieron funcionales, la incidencia de retrombosis fue del 1,43% (un paciente desarrolló una embolia de pulmón fatal) y la incidencia de eventos hemorrágicos fue del 12,85% (seis sangrados mayores y cinco clínicamente relevantes)⁴². Son necesarios más estudios con los ACOD en este contexto antes de poder emitir una recomendación firme. Algunos autores consideran que podrían ser una alternativa razonable a las HBPM después de discutirlo con el paciente⁴³.

Puntos clave

- En aproximadamente el 14-18% de los pacientes con cáncer se detecta trombosis asociada al catéter cuando se realiza un cribado sistemático con una técnica de imagen; sin embargo, la trombosis sintomática acontece en un 1-5% de los pacientes.
- Los factores de riesgo de la trombosis asociada a catéter no están claramente establecidos. Los más consistentemente reportados en la literatura son el empleo de PICC en comparación con los catéteres implantables, la inserción en la vena subclavia, la posición inadecuada de la punta del catéter (proximal a la unión de la vena cava superior con la aurícula derecha), la presencia de metástasis y el antecedente de enfermedad tromboembólica venosa.
- Numerosos estudios aleatorizados han evaluado la eficacia de los AVK y de las HBPM en la prevención de la trombosis asociada a CVC en pacientes oncológicos, sin haber podido demostrar un claro beneficio, por lo que las guías actuales no recomiendan su uso sistemático.
- Con respecto al tratamiento, no existen estudios aleatorizados para guiar el tratamiento de la trombosis asociada a catéter en los pacientes oncológicos. Las guías actuales recomiendan la conservación del catéter y la anticoagulación con HBPM durante tanto tiempo como el catéter permanezca en su sitio. El papel que los ACOD puedan tener en este contexto aún está por dilucidar.

Abreviaturas

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa.

AVK: antagonistas de la vitamina K.

CVC: catéter venoso central.

HBPM: heparina de bajo peso molecular.

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

OR: *odds ratio*.

PICC: catéter central de inserción periférica.

RR: riesgo relativo.

Bibliografía

1. Lee AYY, Kamphuisen PW. Epidemiology and prevention of catheter-related thrombosis in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2012;10:1491-9.
2. Baumann Kreuziger L, Jaffray J, Carrier M. Epidemiology, diagnosis, prevention and treatment of catheter-related thrombosis in children and adults. *Thromb Res.* 2017;157:64-71.
3. Geerts W. Central venous catheter-related thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014;(1):306-11.
4. Monreal M, Raventos A, Lerma R, Ruiz J, Lafoz E, Alastrue A, Llamazares JF. Pulmonary embolism in patients with upper extremity DVT associated to venous central lines – a prospective study. *Thromb Haemost.* 1994;72:548-50.
5. Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, Flanders SA. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013;383(9889):311-25.
6. Aw A, Carrier M, Kocerginski J, McDiarmid S, Tay J. Incidence and predictive factors of symptomatic thrombosis related to peripherally inserted central catheters in chemotherapy patients. *Thrombosis Research.* 2012;130:323-6.
7. Liu Y, Gao Y, Wei L, Chen W, Ma X, Song L. Peripherally inserted central catheter thrombosis incidence and risk factors in cancer patients: a double-center prospective investigation. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:153-60.
8. Decousus H, Bourmaud A, Fournel P, Bertolotti L, Labruyère C, Presles E, et al. Cancer-associated thrombosis in patients with implanted ports: a prospective multicenter French cohort study (ONCOCIP). *Blood.* 2018;132(7):707-16.
9. Hohl Moinat C, Périard D, Grueber A, Hayoz D, Magnin JL, André P, et al. Predictors of venous thromboembolic events associated with central venous port insertion in cancer patients. *J Oncol.* 2014;2014:743181.
10. Saber W, Moua T, Williams EC, Verso M, Agnelli G, Couban S, et al. Risk factors of catheter-related thrombosis (CRT) in cancer patients: a patient-level data (IPD) meta-analysis of clinical trials and prospective studies. *J Thromb Haemost.* 2011;9(2):312-9.
11. Freytes CO. Thromboembolic complications related to central venous access catheters in cancer patients. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33:389-96.
12. Parienti JJ, Mongardon N, Megarbane B, Mira JP, Kalfon P, Gros A, et al. Intravascular complications of central venous catheterization by insertion site. *N Engl J Med.* 2015; 373:1220-9.
13. Leung A, Heal C, Perera M, Pretorius C. A systematic review of patient-related risk factors for catheter-related thrombosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;40(3):363-73.
14. Verso M, Agnelli G, Kamphuisen PW, Ageno W, Bazzan M, Lazzaro A, et al. Risk factors for upper limb deep vein thrombosis associated with the use of central vein catheter in cancer patients. *Intern Emerg Med.* 2008;3(2):117-22.
15. Fijnheer R, Pijmans B, Verdonck LF, Nieuwenhuis HK, Roest M, Dekker AW. Factor V Leiden in central venous catheter-associated thrombosis. *Br J Haematol.* 2002;118:267-70.
16. van Rooden CJ, Rosendaal FR, Meinders AE, van Oostayen JA, van der Meer FJ, Huisman MV. The contribution of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations to the risk of central venous catheter-related thrombosis. *Haematologica.* 2004;89:201-6.
17. Dentali F, Gianni M, Agnelli G, Ageno W. Association between inherited thrombophilic abnormalities and central venous catheter thrombosis in patients with cancer: a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2008;6:70-5.
18. Mitchell MD, Anderson BJ, Williams K, Umscheid CA. Heparin flushing and other interventions to maintain patency of central venous catheters: a systematic review. *J Adv Nurs.* 2009;65:2007-21.
19. van Rooden CK, Schippers EF, Guiot HF, Barge RM, Hoyens MM, van der Meer FJ, et al. Prevention of coagulase-negative staphylococcal central venous catheter-related infection using urokinase rinses: a randomized double-blind controlled trial in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol.* 2008;26(3):428-33.
20. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, Bothe A Jr, Benotti PN, Arkin CF, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med.* 1990;112(6):423-8.
21. Monreal M, Alastrue A, Rull M, Mira X, Muxart J, Rosell R, Abad A. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices: Prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Hemost.* 1996;75(2):251-3.
22. Park K, Oh Sy, Kim WS, et al. Randomised phase III trial of very low dose warfarin to prevent catheter-associated thrombosis. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1999;2330 (abstract).
23. Lavau-Denes S, Lacroix P, Maubon A, Preux PM, Genet D, Vénat-Bouvet L, et al. Prophylaxis of catheter-related deep vein thrombosis in cancer patients with low-dose warfarin, low molecular weight heparin, or control: a randomized, controlled, phase III study. *Cancer Chemotherapy Pharmacology.* 2013;72:65-73.
24. Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med J.* 2002;32:84-8.
25. Couban S, Goodyear M, Burnell M, Dolan S, Wasi P, Barnes D, et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4063-9.
26. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, Di Somma FC, Paoletti F, Ageno W, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients.
27. Karthaus M, Kretzschmar A, Kroning H, Biakhov M, Irwin D, Marschner N, et al. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol.* 2006;17(2):289-96.
28. Niers TM, Di Nisio M, Klerk CP, Baarsalg HJ, Buller HR, Biemond BJ. Prevention of catheter-related venous thrombosis with

- nadroparin in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled study. *J Thromb Haemost.* 2007;5(9):1878-82.
29. Young AM, Billingham LJ, Begum G, Kerr DJ, Hughes AI, Rea DW, *et al.* Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): an open-label randomised trial. *Lancet.* 2009;373:567-74.
 30. De Cicco M, Matovic M, Balestreri L, Steffan A, Pacenzia R, Malafrente M, *et al.* Early and short-term acenocumarine or dalteparin for the prevention of central vein catheter-related thrombosis in cancer patients: a randomized controlled study based on serial venographies. *Annals of Oncology.* 2009;20:1936-42.
 31. Kahale LA, Tsoiakian IG, Hakoum MB, Matar CF, Barba M, Yosucio BED, *et al.* Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018, Issue 6. Art. No: CD006468.
 32. Mandala M, Falanga A, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22 Suppl 6:vi85-92.
 33. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ, for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2)(Suppl):7S-47S.
 34. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, *et al.* International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2013;11(1):71-80.
 35. Muñoz AJ, Font C, Navarro LM, Borrega P, Martín M. Clinical guide SEOM on venous thromboembolism in cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2014;16:1079-90.
 36. National Comprehensive Cancer Network. Cancer-associated venous thromboembolic disease (Version 2.2018). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf. Accessed January 8, 2019.
 37. Baumann Kreuziger L, Onwuemene O, Kolesar E, Crowther M, Lim W. Systematic review of anticoagulant treatment of catheter related thrombosis. *Thrombosis Research.* 2015; 136:1103-9.
 38. Bauman Kreuziger L, Cote L, Verhamme P, Greenberg S, Caprini J, Muñoz FJ, Valle R, Monreal Bosch M. A RIETE registry analysis of recurrent thromboembolism and hemorrhage in patients with catheter-related thrombosis. *Journal of Vascular Surgery venous and lymphatic disorders.* 2015.
 39. Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, Anderson DR, Andreou R, Mangal JE, *et al.* A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (the Catheter Study). *J. Thromb Haemost.* 2007;5(8):1650-53.
 40. Schindler J, Bona RD, Chen HH, Feingold JM, Edwards RL, Tutschka PJ, *et al.* Regional thrombolysis with urokinase for central venous catheter-related thrombosis in patients undergoing high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1999;5(1):25-9.
 41. Son JT, Min SY, Kim JI, Choi PW, Heo TG, Lee MS, *et al.* Thrombolytic therapy using urokinase for management of central venous catheter thrombosis. *Vasc Specialist Int.* 2014;30(4):144-50.
 42. Davies GA, Lazo-Langner A, Gandara E, *et al.* A prospective study of rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients (Catheter 2). *Thromb Res.* 2018;162:88-92.
 43. Kraaijpoel N, Carrier M. How I treat cancer-associated venous thromboembolism. *Blood.* 2019;133(4):291-8.



FICHA TÉCNICA 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO CLEXANE 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable en jeringa precargada, CLEXANE 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada, CLEXANE 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada, CLEXANE 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada, CLEXANE 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada, CLEXANE 12.000 UI (120 mg)/1,2 ml solución inyectable en jeringa precargada, CLEXANE 15.000 UI (150 mg)/1,5 ml solución inyectable en jeringa precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA Composición cualitativa y cuantitativa 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml** 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. **4.000 UI (40 mg)/0,4 ml** 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. **6.000 UI (60 mg)/0,6 ml** 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. **8.000 UI (80 mg)/0,8 ml** 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. **10.000 UI (100 mg)/1,0 ml** 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. **12.000 UI (120 mg)/1,2 ml** Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 12.000 UI (equivalente a 120 mg) en 1,2 ml de agua para preparaciones inyectables. **15.000 UI (150 mg)/1,5 ml** Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 15.000 UI (equivalente a 150 mg) en 1,5 ml de agua para preparaciones inyectables. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. Enoxaparina sódica es un principio activo biológico que se obtiene por depolimerización alcalina del éster benzílico de heparina obtenido de la mucosa intestinal porcina. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Solución inyectable en jeringa precargada. Solución transparente, de incolora a amarillenta, valor de pH 5,5-7,5. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** CLEXANE está indicado en adultos para: • La 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. • La profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa 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. • El tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía. • La prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. • El síndrome coronario agudo: - 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). **4.2 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. o Se recomienda prolongar la tromboprofilaxis hasta 5 semanas en pacientes que se van a someter a cirugía ortopédica mayor. o Se recomienda prolongar la profilaxis 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 ilíaca). 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", al final de la sección 4.2). **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/kg (1 mg/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. o Para dosificación en pacientes \geq 75 años, ver apartado de "Pacientes de edad avanzada". o 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 sección 4.4). 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 sección 4.4. **Insuficiencia hepática** Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 5.1 y 5.2) y se debe tener precaución en estos pacientes (ver sección 4.4). **Insuficiencia renal** (ver secciones 4.4 y 5.2) - **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. Tabla de dosificación para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min):

enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 10.000 UI (equivalente a 100 mg) en 1,0 ml de agua para preparaciones inyectables. 12.000 UI (120 mg)/1,2 ml Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 12.000 UI (equivalente a 120 mg) en 1,2 ml de agua para preparaciones inyectables. 15.000 UI (150 mg)/1,5 ml Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 15.000 UI (equivalente a 150 mg) en 1,5 ml de agua para preparaciones inyectables. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. Enoxaparina sódica es un principio activo biológico que se obtiene por depolimerización alcalina del éster benzílico de heparina obtenido de la mucosa intestinal porcina. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Solución inyectable en jeringa precargada. Solución transparente, de incolora a amarillenta, valor de pH 5,5-7,5. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** CLEXANE está indicado en adultos para: • La 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. • La profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa 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. • El tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía. • La prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. • El síndrome coronario agudo: - 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). **4.2 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. o Se recomienda prolongar la tromboprofilaxis hasta 5 semanas en pacientes que se van a someter a cirugía ortopédica mayor. o Se recomienda prolongar la profilaxis 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 ilíaca). 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", al final de la sección 4.2). **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/kg (1 mg/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. o Para dosificación en pacientes \geq 75 años, ver apartado de "Pacientes de edad avanzada". o 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 sección 4.4). 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 sección 4.4. **Insuficiencia hepática** Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 5.1 y 5.2) y se debe tener precaución en estos pacientes (ver sección 4.4). **Insuficiencia renal** (ver secciones 4.4 y 5.2) - **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. Tabla de dosificación para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min):

Indicación	Pauta posológica de dosificación
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 (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
Tratamiento de IAMCEST agudo (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, descartando 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. o 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, desecher 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. o 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. Para obtener una solución de 300 UI/ml (3 mg/ml), utilizando una jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica, se recomienda utilizar una bolsa de perfusión de 50 ml (es decir usando una solución salina normal (0,9%) o una solución de dextrosa en agua al 5%) de la siguiente manera: Extraer 30 ml de la bolsa de perfusión con una jeringa y desecher. Inyectar la totalidad del contenido de la jeringa precargada de 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica en los restantes 20 ml de la bolsa. Agitar suavemente el contenido de la bolsa. Extraer con una jeringa el volumen requerido de solución diluida para la administración en la línea IV. Una vez 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. Volumen para inyectar en la línea IV una vez completada la dilución a una concentración de 300 UI (3 mg)/ml.

Peso [kg]	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
130	3900	39	13
135	4050	40,5	13,5
140	4200	42	14
145	4350	43,5	14,5
150	4500	45	15

• **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 hemodíalisis. **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 4.4). - **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 también sección 4.3). Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 24 horas antes de la retirada del catéter. Para pacientes con aclaramiento de creatinina de [15-30] ml/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 48 horas. Los pacientes que reciben las dos dosis diarias (es decir 75 UI/kg (0,75 mg/kg) dos veces al día o 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces a día) deben omitir la segunda dosis de enoxaparina sódica para poder obtener un retraso suficiente antes de la inserción o la retirada del catéter. Los niveles anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y estos retrasos no son una garantía de que el hematoma neuroaxial sea evitado. Asimismo, se debe considerar no utilizar enoxaparina sódica hasta al menos 4 horas después de la punción espinal/epidural o después de la retirada del catéter. El retraso se debe basar en una evaluación del beneficio-riesgo considerando el riesgo para trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y factores de riesgo de los pacientes. **4.3 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 6.1. • Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) mediada inmunológicamente en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver también sección 4.4); • 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 4.4). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** • **General.** Enoxaparina sódica no se debe utilizar intercambiamente (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 anti-trombina, 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 4.3). Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años. Se debe utilizar enoxaparina sódica con extrema precaución en pacientes con antecedentes (>100 días) de trombocitopenia inducida sin anticuerpos circulantes. La decisión de usar enoxaparina sódica en estos casos sólo debe realizarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo y después de considerar tratamientos alternativos que no incluyan heparinas (por ej. danaparoides de sodio o lepirudina). • **Monitorización del recuento de plaquetas** Con las HBPMs existe riesgo de TIH mediada por anticuerpos. En caso de que la trombopenia aparezca, habitualmente lo hace entre el día 5º y 21º posterior al inicio del tratamiento con enoxaparina sódica. El riesgo de TIH es más alto en pacientes después de cirugía, y principalmente después de cirugía cardíaca y en pacientes con cáncer. Por lo tanto, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo del tratamiento con enoxaparina sódica y después periódicamente a lo largo del tratamiento. Si hay síntomas clínicos que sugieren TIH de tipo inmune (cualquier nuevo episodio de tromboembolismo arterial y/o venoso, cualquier lesión cutánea dolorosa en el lugar de inyección, cualquier reacción alérgica o reacción anafilactoide durante el tratamiento), se debe realizar el recuento de plaquetas. Los pacientes deben estar al tanto de que estos síntomas pueden ocurrir y si suceden, deben informar a su médico de atención primaria. En la práctica, si se observa un descenso significativo en el recuento de plaquetas (30 a 50 % del valor inicial), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica e instaurar al paciente otro tratamiento alternativo anticoagulante que no incluya heparinas. • **Hemorragia** Como con cualquier otro anticoagulante, se pueden producir sangrados en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, se debe investigar el origen de la hemorragia e instaurar el tratamiento adecuado. Al igual que otros anticoagulantes, enoxaparina sódica se debe usar con precaución en las situaciones con aumento potencial de riesgo de hemorragia, tales como: - alteraciones de la hemostasis - antecedentes de úlcera péptica, - ictus isquémico reciente, - hipertensión arterial grave, - retinopatía diabética reciente, - cirugía neuro u oftalmológica, - uso concomitante de medicación que afecte la hemostasis (ver sección 4.5). • **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 trombolastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA). La prolongación de TTPa y TCA no están relacionadas de forma lineal con el aumento de la actividad anti-trombótica 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 4.3). 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 (ver sección 5.2). 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 4.2). Si el médico decide que debe administrarse 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 considerara 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 trombolitico 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 trombolitico. Ciertos 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 trombolitico 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 trombolitico. 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 4.2 y sección 5.2). • **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 secciones 4.2 y 5.2). 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 hemodíalisis. 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 4.2). 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 (ver sección 5.2). • **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 (ver sección 5.2). • **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 4.8), 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 4.5). 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. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** **Uso concomitante no recomendado:** • **Medicamentos que afectan a la hemostasia (ver sección 4.4)** 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, streptokinasa, tenecteplasa y uroquinasa) y **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 glicoproteína IIb/IIIa indicados en síndromes agudos coronarios debido al riesgo de sangrado, • Dextrano 40 • Glucocorticoides sistémicos. • **Medicamentos que aumentan los niveles de potasio:** Lo medicamentos que aumentan los niveles de potasio pueden administrarse junto con enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico (ver secciones 4.4 y 4.8). **4.6 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 (ver sección 5.3). 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 reciben 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 4.4). Si se planea una anestesia epidural, se recomienda retirar antes el tratamiento con enoxaparina sódica (ver sección 4.4). **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 (ver sección 5.3). **4.7 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. **4.8 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 4.4 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 inmunológica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infarto de órganos o isquemia de las extremidades (ver sección 4.4). **Trastornos del sistema inmunológico** • Frecuentes: reacción alérgica • Raras: reacción anafiláctica/anafilactoide incluyendo shock*. **Trastornos del sistema nervioso** • Frecuentes: dolor de cabeza*. **Trastornos vasculares** • Raras: hematoma espinal* (o hematoma neuroaxial). Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente (ver sección 4.4). **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 eritomasas, 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 intracraniales 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 4.4 y 4.5).

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>	<i>Muy frecuentes: Hemorragia*</i> <i>Raras: Hemorragia retroperitoneal</i>	<i>Frecuentes: Hemorragia*</i>	<i>Muy frecuentes: Hemorragia*</i> <i>Poco frecuentes: Hemorragia intracranial, hemorragia retroperitoneal</i>	<i>Frecuentes: Hemorragia*</i> <i>Raras: Hemorragia retroperitoneal</i>	<i>Frecuentes: Hemorragia*</i> <i>Poco frecuentes: Hemorragia intracranial, hemorragia retroperitoneal</i>

*: tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal. *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>	<i>Muy frecuentes: Trombocitosis*</i> <i>Frecuentes: Trombocitopenia</i>	<i>Poco frecuentes: Trombocitopenia</i>	<i>Muy frecuentes: Trombocitosis*</i> <i>Frecuentes: Trombocitopenia</i>	<i>Poco frecuentes: Trombocitopenia</i>	<i>Frecuentes: Trombocitosis*</i> <i>trombocitopenia</i> <i>Muy raras: Trombocitopenia inmunológica</i>

#: Incremento de plaquetas >400 G/L. **Población pediátrica** No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina en niños (ver sección 4.2). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las 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>. **4.9 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). **6. DATOS FARMACÉUTICOS** **6.1 Lista de excipientes** Agua para preparaciones inyectables. **6.2 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 4.2. **6.3 Período de validez** 3 años (CLEXANE 2.000 UI, 4.000 UI, 6.000 UI, 8.000 UI and 10.000 UI). 2 años (CLEXANE 12.000 UI and 15.000 UI). **6.4 Precauciones especiales de conservación** No conservar a temperatura superior a 25° C. No congelar. **6.5 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 PREVENTISM 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 PREVENTISM 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 PREVENTISM 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. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. **6.6 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** sanofi-aventis, S.A., Josep Pla 2, 08019 Barcelona (España) **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** CLEXANE 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable en jeringa precargada: nº reg 58502 CLEXANE 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada: nº reg 58503 CLEXANE 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada: nº reg 62470 CLEXANE 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada: nº reg 62471 CLEXANE 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada: nº reg 62472 CLEXANE 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada: nº reg 63002 CLEXANE 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada: nº reg 63000 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** CLEXANE 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable en jeringa precargada: 26 octubre 1989/ julio 2007 CLEXANE 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada: 26 octubre 1989/ julio 2007 CLEXANE 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada: 2 julio 1999/ enero 2009 CLEXANE 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada: 2 julio 1999/ enero 2009 CLEXANE 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada: 2 julio 1999/ enero 2009 CLEXANE 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada: 24 abril 2000/ octubre 2009 CLEXANE 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada: 22 mayo 2000/ noviembre 2009 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Abril 2018 **Representante Local:** sanofi-aventis, S.A./Josep Pla, 2 - 08019 Barcelona (España). La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** CLEXANE 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas (CN 671993.0): PVP: 4,88 €, PVP IVA: 5,07 €; 10 jeringas (CN 671972.5): PVP: 24,39 €, PVP IVA: 25,37 €; 50 jeringas con dispositivo PREVENTIS (CN 639484.7): PVP: 61,30 €, PVP IVA: 63,75 €. CLEXANE 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas (CN 671996.1): PVP: 9,76 €, PVP IVA: 10,15 €; 10 jeringas sin o con dispositivo PREVENTIS (CN 671975.6): PVP: 48,78 €, PVP IVA: 50,74 €; 30 jeringas (CN 671995.4): PVP: 130,04 €, PVP IVA: 135,24 €; 50 jeringas con dispositivo PREVENTIS (CN 639492.2): PVP: 122,58 €, PVP IVA: 127,49 €. CLEXANE 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas (CN 671976.3): PVP: 14,64 €, PVP IVA: 15,22 €; 10 jeringas sin o con dispositivo PREVENTIS (CN 671997.8): PVP: 73,18 €, PVP IVA: 76,10 €; 30 jeringas (CN 672593.1): PVP: 179,41 €, PVP IVA: 186,59 €. CLEXANE 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas (CN 671977.0): PVP: 11,05 €, PVP IVA: 11,49 €; 10 jeringas sin o con dispositivo PREVENTIS (CN 671998.5): PVP: 55,21 €, PVP IVA: 57,42 €; 30 jeringas (CN 675294.4): PVP: 156,25 €, PVP IVA: 162,50 €. CLEXANE 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas (CN 671978.7): PVP: 13,79 €, PVP IVA: 14,35 €; 10 jeringas sin o con dispositivo PREVENTIS (CN 671999.2): PVP: 69,00 €, PVP IVA: 71,76 €; 30 jeringas (CN 675195.4): PVP: 183,83 €, PVP IVA: 191,18 €. CLEXANE 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada, 10 jeringas sin o con dispositivo PREVENTIS (CN 671979.4): PVP: 82,81 €, PVP IVA: 86,12 €; 30 jeringas (CN 675296.8): PVP: 211,41 €, PVP IVA 219,87 €. CLEXANE 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada, 10 sin o con dispositivo PREVENTIS (CN 671980.0): PVP: 103,51 €, PVP IVA: 107,65 €; 30 jeringas (CN 675297.5): PVP: 257,79 €, PVP IVA: 268,10 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el SNS. Aportación reducida. **CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.**





ONCOLOGY
THROMBOSIS RISK



CON LA FORMACIÓN DE TU FUTURO

Accede a todo el contenido de forma exclusiva a través de la



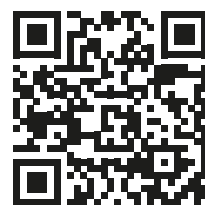
Contenido exclusivo realizado por expertos oncólogos y liderado por el Dr. Andrés Muñoz
(Comité ejecutivo - Sección Trombosis y Cáncer de la Sociedad de Oncología Médica Española - SEOM)

Conoce la biblioteca

BIBLIOTECA ON-LINE

Monografías coordinadas por: Dr. Andrés Muñoz Martín

ONCOLOGY
THROMBOSIS RISK



www.trombosisvenosa.es

SANOFI



CLEXANE[®], LA HBPM ORIGINAL CON MÁS EVIDENCIA¹

327 PUBLICACIONES REALIZADAS EN PACIENTES CON CÁNCER

CON MÁS DE 2500 PACIENTES TRATADOS*



Hospitalizado



Ambulatorio en
tratamiento con
quimioterapia



Tratamiento en
fase aguda y a
largo plazo en el
paciente
oncológico



Profilaxis en el
paciente quirúrgico
oncológico



Mieloma múltiple
en tratamiento
con talidomida/
lenalidomida

1. PubMed.gov. US National Library of Medicine, National Institutes of Health, [2013]. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> Search: 12th February 2019, Search terms: "name HBPM" AND (thrombosis OR postthrombotic OR thromboembolism OR embolism) AND "name of special population" Special Populations: Cancer / Pregnancy/ Elderly / Children/ Renal failure / Obesity / Stroke / Intensive care.*Búsqueda acotada a: "nombre HBPM" AND (thrombosis OR postthrombotic OR thromboembolism OR embolism) AND Cancer #HBPM: enoxaparin NOT Biosimilar, Tinzapin, Bemiparin

30 AÑOS
DE CONFIANZA