

THROMBOSIS

M E D I C I N E

Número 3 - 2017

Revisión

Trombosis venosa profunda en los síndromes de compresión venosa

Dr. Sergi Bellmunt
Dr. Antoni Riera-Mestre

SANOFI 

©Sanofi y los autores

Edita: Esmon Publicidad, S.A.

Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona

esmon@esmon.es

ISBN: 978-84-946605-6-6

DL B10508-2017

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.

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

THROMBOSIS

M E D I C I N E

Número 3 - 2017

Monografías coordinadas por:

Dr. Antoni Riera-Mestre

*Unidad Funcional de ETV. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge - IDIBELL.
Facultad de Medicina. Universitat de Barcelona.*

Dr. Javier Trujillo Santos

*Unidad de Tromboembolismo. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario
Santa Lucía (Cartagena, Murcia). Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM).*

Revisión

Trombosis venosa profunda en los síndromes de compresión venosa

Dr. Sergi Bellmunt

Dr. Antoni Riera-Mestre

Índice

Introducción.....	5
Síndrome del opérculo torácico.....	5
Síndrome del cascanueces o <i>nutcracker syndrome</i>	9
Síndrome de May-Thurner.....	13
Síndrome de atrapamiento poplíteo.....	15
Puntos clave/conclusiones	17
Bibliografía	18

Trombosis venosa profunda en los síndromes de compresión venosa

Dr. Sergi Bellmunt¹, Dr. Antoni Riera-Mestre²

¹Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular. Unidad Funcional de Enfermedad Tromboembólica Venosa. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona.

²Unidad Funcional de ETV. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge - IDIBELL. Facultad de Medicina. Universitat de Barcelona.

Correspondencia:

Sergi Bellmunt

E-mail: sbellmunt@vhebron.net

Resumen

En este capítulo trataremos los síndromes de compresión venosa por estructuras anatómicas no tumorales. Los cuatro principales son el síndrome del opérculo torácico (SOT) o síndrome del desfiladero toracobraquial o síndrome del estrecho torácico superior; el síndrome del cascanueces, también conocido por su término anglosajón *nutcracker syndrome* (NCS); el síndrome de May-Thurner (SMT); y el síndrome de atrapamiento poplíteo (SAP). Las manifestaciones clínicas de estos síndromes estarán relacionadas con el territorio de drenaje de la vena, que variará si se trata de una vena que drena una extremidad, como en el SOT, el SMT y el SAP, o que drena un órgano, como en el caso del NCS. Estos síndromes suelen afectar a gente joven y son infrecuentes, por lo que es escaso su conocimiento. El presente capítulo pretende profundizar en la fisiopatología, la presentación clínica y el tratamiento de estos síndromes de compresión venosa, para su diagnóstico correcto y la optimización de su tratamiento.

Introducción

Los síndromes de compresión venosa incluyen aquellas patologías en las que existe compresión extrínseca de una vena por estructuras que se relacionan anatómicamente con ella, afectando su función o llegando a provocar su trombosis. Por ello, no nos referiremos a los casos en que existe una compresión por estructuras patológicas que provocan efecto masa, como quistes o tumores (por ejemplo, el síndrome de vena cava superior por compresión tumoral mediastínica). En concreto, haremos referencia a los cuatro síndromes compresivos más importantes¹⁻⁴:

- *Síndrome del opérculo torácico (SOT)*, también llamado síndrome del desfiladero toracobraquial o síndrome del estrecho torácico superior. Nos referimos a la compresión que puede afectar a la vena subclavia a su paso por el espacio anatómico comprendido entre la primera costilla, la clavícula y los músculos escalenos medio y anterior. Este síndrome puede afectar tanto a la vena como a la arteria o a los nervios del plexo braquial, por lo que la clínica puede ser variada.
- *Síndrome del cascanueces*, habitualmente conocido por su término anglosajón *nutcracker syndrome* (NCS). Se refiere a la compresión de la vena renal izquierda a su paso entre la arteria mesentérica superior y la arteria aorta (en su versión anterior), o entre la arteria aorta y la columna en los casos de vena renal izquierda retroaórtica (versión posterior). También existen casos con vena renal izquierda doble, una posterior y otra anterior, formando un anillo.
- *Síndrome de May-Thurner (SMT)*, producido por la compresión de la vena iliaca izquierda entre la arteria iliaca primitiva derecha y la columna.
- *Síndrome de atrapamiento poplíteo (SAP)*, debido a una alteración de la anatomía muscular en la región poplíteo que puede provocar una compresión tanto de la arteria como de la vena poplíteo.

En todos estos síndromes, no solo hemos de tener en cuenta la posibilidad de embolización pulmonar de dicha trombosis, sino que hemos de valorar la posible afectación funcional residual que provocará el cuadro, teniendo en cuenta que, además de existir un factor anatómico compresivo persistente, la pared de la vena suele estar dañada debido a microtraumatismos repeti-

dos. Ello implica que cualquier acción terapéutica sobre el vaso ha de considerar este doble objetivo: restablecer la permeabilidad venosa y corregir el factor anatómico, para así eliminar la causa del cuadro.

Estos síndromes suelen afectar a gente joven y sin antecedentes patológicos, y además, son infrecuentes, lo que provoca su desconocimiento entre los profesionales, posibles errores diagnósticos o tratamientos inadecuados. Si bien la sospecha diagnóstica de SOT debe ser automática en casos de trombosis de miembro superior no relacionada con patología tumoral o catéteres venosos, en los casos de SMT, SAP o NCS la sospecha estará dificultada por la clínica inespecífica o si su primera manifestación es en forma de trombosis. En cualquier caso, conocer estos síndromes nos va a permitir incorporar su sospecha diagnóstica a nuestra batería de posibles diagnósticos diferenciales.

Síndrome del opérculo torácico

Definición

El SOT, también llamado síndrome del desfiladero toracobraquial o síndrome del estrecho torácico superior, se caracteriza por la compresión dinámica de las estructuras que discurren entre la salida torácica y la axila a través del túnel cervico-axilar, concretamente al espacio anatómico triangular comprendido entre la primera costilla, la clavícula y los músculos escalenos medio y anterior^{1,5}. Como ya hemos comentado, se han descrito tres tipos: neurológico, arterial y venoso, generalmente causados por compresión del plexo braquial, la arteria subclavia y la vena subclavia, respectivamente. La forma neurológica supone el 95% aproximadamente de las presentaciones del SOT, representando la forma venosa y arterial el 4% y el 1%, respectivamente^{6,7}. Por el interés de este capítulo, centraremos el estudio del SOT en su afectación trombótica venosa.

La trombosis venosa profunda (TVP) en las extremidades superiores (EES) se clasifica en primaria o secundaria según su patogénesis. La forma primaria ocurre en pacientes sin ninguna causa aparente y representa menos de la tercera parte de las TVP en las EES. La TVP en las EES primaria incluye tanto la TVP no provocada, con o sin trombofilia, como la relacionada con el microtraumatismo repetido debido al movimiento,



La trombosis venosa profunda (TVP) en las extremidades superiores (EES) se clasifica en primaria o secundaria según su patogénesis



Lo que provoca la trombosis de la vena áxilo-subclavia, conocida como síndrome de Paget-Schroetter o trombosis posesfuerzo^{4,8}. Este síndrome afecta sobre todo a pacientes jóvenes y a menudo está relacionado con el SOT⁹. También existe el síndrome de McCleery, que se manifiesta por edema de una extremidad superior debido a la obstrucción intermitente por un SOT venoso, pero sin trombosis⁵. Las formas secundarias son más frecuentes (aproximadamente el 80% de las TVP en las EES) y ocurren en especial en portadores de dispositivos endovasculares y en pacientes con cáncer^{10,11}.

Otros factores de riesgo de la TVP en las EES son compartidos por la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en general y ya se comentaron en el primer número de *Thrombosis Medicine* (Tabla 1, página 6). A pesar de ello, importantes factores de riesgo para la ETV, como la edad o la obesidad, parecen tener un papel menor en la TVP de las EES^{10,12}. Así mismo, el papel de la trombofilia en el desarrollo de TVP en las EES también es controvertido^{10,11,13}. De hecho, estudios recientes con pacientes de la práctica clínica habitual reflejan que la presencia de trombofilia en estos casos es menor que en otras formas de ETV^{14,15}.

Epidemiología

La TVP en las extremidades inferiores (EII) y la embolia pulmonar (EP) son las principales manifestaciones de la ETV. La TVP en las EES es infrecuente; representa un 4-10% de los casos diagnosticados de ETV^{16,17}. A pesar de ello, como ha ocurrido con la ETV globalmente,

también ha aumentado su incidencia en los últimos años, debido en gran parte a un mayor uso de catéteres centrales que, junto al cáncer, son sus principales factores de riesgo¹⁶⁻¹⁸.

Fisiopatología

A diferencia del SOT neurológico y arterial, en el cual la compresión se produce dentro del triángulo interescalénico, formado por los músculos escaleno anterior y medio y la primera costilla, el SOT venoso ocurre en el espacio costoclavicular delimitado por el ligamento costoclavicular, la clavícula y la primera costilla^{4,8,19}. Esto se debe a que la vena subclavia tiene una reentrada torácica por delante del músculo escaleno anterior, entre la clavícula y la primera costilla unidas por el ligamento costo-clavicular. Tal encrucijada puede comprimir la vena subclavia con tan solo el movimiento de abducción del brazo^{10,11}. Diversas etiologías subyacentes pueden facilitar la compresión venosa en el espacio costoclavicular, como la hipertrofia del ligamento costoclavicular o de los músculos escalenos secundaria a ejercicios de compresión repetitivos, la presencia de una costilla cervical o callos de fractura previa. Además, los traumatismos repetidos debidos a la compresión de la vena subclavia pueden provocar la formación de un tejido fibroso perivascular que puede agravar la compresión sobre esta vena de forma mantenida^{4,8}.

Clínica

En relación con el SOT venoso y la TVP en las EES, el edema y el dolor de la extremidad superior afectada son la clínica más frecuente, que presentan el 80% y el 30-50% de los pacientes, respectivamente^{10,12}. Además, pueden mostrar enrojecimiento del brazo, cianosis o circulación colateral en la zona del hombro (signo de Urschel)^{12,20}. La TVP debida a esfuerzos repetidos (síndrome de Paget-Schroetter o trombosis posesfuerzo) afecta sobre todo a jóvenes, mayoritariamente varones, y suele ocurrir en el brazo dominante. Estos pacientes en general presentan sintomatología más intensa que la de una TVP en las EES secundaria, de forma más aguda y a menudo con el antecedente de ejercicio intenso reciente^{4,8}. El porcentaje de pacientes con TVP en las EES que se presentan con EP es del 5-9%, marcadamente inferior

que el 30% que ocurre en los pacientes con TVP en las EEII^{10,12,21}. El síndrome posttrombótico también es menos frecuente en los pacientes con TVP en las EESS que en los pacientes con TVP en las EEII, siendo del 20% aproximadamente en los primeros y llegando hasta el 50% en los segundos^{10,12,21,22}. La TVP axilo-subclavia presenta mayor riesgo de desarrollar este síndrome respecto a otras localizaciones más distales en las EESS^{15,22}. Las principales escalas utilizadas para definir este síndrome se han realizado para las EEII, y en los pocos estudios que analizan el síndrome posttrombótico en las EESS su definición es heterogénea, siendo la escala más utilizada la modificada de Villalta^{15,22-25}.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de la TVP en las EESS se recomienda seguir los mismos algoritmos que para la TVP en las EEII (ampliamente detallados en el número 2 de *Thrombosis Medicine*). Cabe destacar que Constans *et al.*²⁶ desarrollaron y validaron una escala de probabilidad pretest específicamente para pacientes con sospecha de TVP en las EESS, que incluye cuatro factores: catéter venoso (1 punto), dolor localizado (1 punto), edema de una extremidad (1 punto) y otro diagnóstico igualmente probable (-1 punto). De -1 a 0 puntos, la probabilidad de TVP en las EESS es del 9-13%, mientras que si resulta de 1 o ≥ 2 puntos la probabilidad asciende al 20-38% y al 64-70%, respectivamente²⁶. De acuerdo a esta escala de Constans, los pacientes con 1 punto o menos se consideran “improbables” de padecer una TVP en las EESS, y los pacientes con ≥ 2 puntos se consideran “probables”. En general, se considera que aquellos pacientes con una probabilidad clínica baja de padecer una TVP en las EESS pueden ser excluidos de realizar alguna prueba diagnóstica de imagen siempre que tengan una determinación negativa de dímero D. A pesar de ello, la determinación del dímero D tiene un papel limitado en la exclusión de la posibilidad de trombosis en la TVP de las EESS^{15,27}. La determinación del dímero D presenta también escasa utilidad para descartar eventos de ETV en los pacientes con cáncer activo, motivo por el cual, ante la sospecha clínica, debería realizarse una prueba diagnóstica objetiva²⁸. Los pacientes con catéter central o marcapasos también se consideran de alto riesgo, y la determinación del dímero D parece no excluir adecuadamente la presencia de TVP en las EESS²⁹.

En este sentido, conviene recordar que existen diferentes métodos de determinación del dímero D con distinta capacidad de excluir un evento de ETV. Los métodos ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) y sus derivados poseen una sensibilidad de al menos el 95%, lo que permite excluirlo en pacientes con probabilidad pretest baja o moderada. Las pruebas cuantitativas basadas en látex tienen una sensibilidad inferior al 95%, por lo que tan solo permiten excluirlo en pacientes con probabilidad pretest baja, y no en aquellos con probabilidad pretest intermedia. En los pacientes con sospecha clínica elevada o con una determinación positiva de dímero D y sospecha clínica baja o intermedia (según el método de determinación utilizado), debería realizarse una prueba de imagen.

La ecografía es la exploración inicial más utilizada para confirmar el diagnóstico de TVP, también en las EESS³⁰. En la práctica clínica habitual, la “ecografía de compresión venosa” es la técnica común en el estudio inicial de la TVP en las EESS, con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 96%^{10,30}. A pesar de ello, esta técnica puede no detectar trombosis restringidas a una vena proximal, debido a la imposibilidad de los ultrasonidos de visualizar los tejidos a través de las estructuras óseas, como la primera costilla, o el gas, por el ápex pulmonar. La ecografía Doppler puede ayudar en esta situación, y también la angiografía venosa por resonancia magnética (angio-RM) o por tomografía computarizada (angio-TC), aunque la evidencia en el diagnóstico de la TVP aguda en las EESS es limitada³⁰.

Para el estudio concreto del SOT en los pacientes con TVP en las EESS se recomienda una angio-RM o una angio-TC con maniobras consistentes en la realización de imágenes de esta área con los brazos en posición neutra y otras imágenes con los brazos en hiperabducción, con la finalidad de detectar compresiones vasculares en esta última posición^{19,31} (Figura 1). En este sentido, cabe destacar que la rentabilidad de la prueba mejora transcurridas unas semanas del diagnóstico, para que la presencia de la trombosis no artefacte una posible compresión venosa. Se recomienda también una minuciosa anamnesis, buscando síntomas que también sugieran afectación arterial o neurológica. Igualmente podríamos buscar signos de esta compresión provocando la reproducción de la sintomatología neurológica o la reducción o la pérdida del pulso radial mediante las denominadas pruebas de provocación, con las ma-

Figura 1. Síndrome del opérculo torácico bilateral en paciente con antecedente de trombosis venosa profunda en las extremidades superiores. Flecha amarilla: estenosis de la vena subclavia derecha. Flecha azul: falta de llenado de la vena subclavia izquierda.



niobras de Adson (escalenos), Eden (costo-clavicular), Roos (costo-clavicular con esfuerzo durante 5 minutos, produciendo además claudicación neurológica) y Wright (hiperabducción).

Tratamiento

El tratamiento recomendado en los pacientes con TVP en las EESS es el mismo que en aquellos con TVP en las EEII, ya comentado en el número 2 de *Thrombosis Medicine*. A pesar de ello, como la recurrencia de la ETV y la aparición de síndrome postrombótico después de un evento de TVP primaria en las EESS es baja, el tratamiento extendido (más allá de 3 meses) no suele realizarse en estos pacientes. En aquellos pacientes con contraindicación para la anticoagulación debería valorarse la colocación de un filtro de vena cava superior. Cabe tener en cuenta que dicha colocación es técnicamente más complicada que en la vena cava inferior, con una tasa de complicaciones mayores del 3,8% en una revisión que incluyó 209 casos³².

Al existir algunas evidencias sobre el tratamiento fibrinolítico administrado localmente en la TVP en las EEII para reducir la aparición de síndrome postrom-

bótico, dicho tratamiento podría suponer una opción en determinados pacientes con TVP en las EESS^{33,34}. En concreto, podría contemplarse en pacientes seleccionados con TVP que afecte a las venas subclavia y axilar en determinadas ocasiones: síntomas intensos de menos de 14 días de evolución, con buena capacidad funcional, con una esperanza de vida de más de 1 año y bajo riesgo de sangrado. En estos casos, y siempre que se tenga un fácil acceso a un centro con experiencia en la administración de fármacos fibrinolíticos de forma local y se estime un alto riesgo de desarrollar un síndrome postrombótico con un bajo riesgo de sangrado y baja complejidad para su aplicación, se puede contemplar este tratamiento³³. Los fármacos fibrinolíticos presentan un alto riesgo hemorrágico, por lo que siempre deben valorarse sus contraindicaciones, tanto para la administración local como para la sistémica (Tabla 1)^{33,35}.

Tabla 1. Contraindicaciones de la fibrinólisis farmacológica (vía sistémica y local)³³.

Absolutas
- Lesión estructural intracraneal
- Hemorragia intracraneal previa
- Ictus isquémico <3 meses
- Sangrado activo
- Cirugía cerebral o espinal reciente
- Traumatismo craneal con fractura o lesión cerebral reciente
- Diatésis hemorrágica
Relativas
- Hipertensión arterial no controlada (sistólica >180 o diastólica >110 mmHg)
- Sangrado reciente (extracraneal)
- Cirugía o procedimiento invasivo recientes
- Ictus isquémico >3 meses
- Anticoagulación
- Reanimación cardiopulmonar
- Retinopatía diabética
- Embarazo
- Pericarditis o derrame pericárdico
- Bajo peso (<60 kg)
- Edad >75 años
- Sexo femenino
- Raza negra

Aunque la presencia concomitante de EP es menos habitual en la TVP en las EESS que en las EEII, su pronóstico a los 3 meses es similar en ambos grupos^{14,15}. Esto se debe, sobre todo, a un mayor porcentaje de pacientes con cáncer y catéteres centrales entre los pacientes con TVP en las EESS. A pesar de ello, la recurrencia de la ETV después de un evento de TVP primaria en las EESS es baja, y el hecho de presentar un SOT no implica un mayor riesgo de recurrencia que en los pacientes con TVP en las EESS sin SOT^{15,36}. En un reciente trabajo que comparó la evolución de pacientes con TVP en las EESS según presentaran SOT (10 pacientes) o no (11 pacientes), en la angio-RM o la angio-TC con maniobras tan solo un paciente con SOT presentó una recurrencia tras una media de seguimiento sin tratamiento anticoagulante de 52 meses¹⁵.

Respecto al tratamiento quirúrgico del SOT para descomprimir el paquete vasculonervioso, es controvertido, especialmente cuando solo afecta a la vena subclavia. A falta de estudios aleatorizados, el tratamiento quirúrgico descompresivo a todos los pacientes con TVP en las EESS y SOT no está recomendado^{15,20,33,36}.

Síndrome del cascanueces o *nutcracker syndrome*

Definición

Se define este síndrome como el conjunto de signos y síntomas provocados por una compresión de la vena renal izquierda a su paso entre la arteria aorta y las estructuras adyacentes. Se le da el nombre de “cascanueces” (en inglés, *nutcracker*) debido a la imagen que provoca dicha compresión y que simula un “cascanueces partiendo una nuez”. Cuando no provoca sintomatología se denomina “fenómeno del cascanueces”.

La vena renal izquierda tiene dos posibles recorridos anatómicos, ambos variantes de la normalidad³⁷⁻⁴⁰:

- *Variante anterior*: la vena renal izquierda drena en la vena cava inferior gracias a un recorrido anterior a la aorta, en un espacio entre esta y la arteria mesentérica superior.
- *Variante posterior*: el recorrido de la vena transcurre posterior a la aorta, entre esta y la columna. Se ha estimado que esta variante se presenta aproximadamente en el 20% de los casos, de los cuales entre



Los fármacos fibrinolíticos presentan un alto riesgo hemorrágico, por lo que siempre deben valorarse sus contraindicaciones, tanto para la administración local como para la sistémica



un 0,5% y un 3,7% son retroaórticas y el 17% restante corresponde a una forma en la que existe una vena renal izquierda supernumeraria, que “abraza” ambas venas a la aorta en forma de anillo.

Prevalencia

La prevalencia de este cuadro es desconocida y ello se debe básicamente a la gran variabilidad en su presentación clínica. Puede presentarse a cualquier edad, pero es más frecuente en la tercera y la cuarta décadas de la vida, y se relaciona más con el sexo femenino y el hábito leptosómico. Ello se ha explicado por la escasa grasa abdominal en la zona preaórtica, que provocaría un ángulo de salida muy cerrado de la arteria mesentérica superior.

Fisiopatología

El daño que provoca este cuadro se debe al aumento de presión que se produce en la vena renal, en la porción previa a la compresión. Mientras que en condiciones normales esta presión es menor de 1 mmHg, en el NCS aumenta y puede llegar a ser de 3 mmHg o más. Este aumento de presión puede provocar la rotura de la pared de los capilares venosos intraparenquimatosos y el sistema excretor renal. Ello provocaría una comunicación entre el sistema excretor y el venoso, que podría ir desde una hematuria microscópica hasta una hematuria franca.

Otra forma de presentación es la proteinuria ortostática, también por el daño causado por el aumento de la presión venosa que provoca la bipedestación. Este aumento de presión se considera que es diagnóstico de NCS y solo puede ser determinado mediante pruebas invasivas con catéter intravenoso^{41,42}.

Clínica

La clínica de los pacientes, aparte de la hematuria, es muy variada e inespecífica, incluyendo dolor abdominal o dolor lumbar izquierdo, o incluso dolor cólico debido al paso de coágulos a través del uréter⁴³. El NCS también puede expresarse en forma de varices de las EEII, aunque por la elevada prevalencia del síndrome varicoso no se sospechará este cuadro a no ser que se acompañe de cualquier otro de los signos o síntomas de los citados previamente.

La presencia de trombosis venosa de la vena renal izquierda debida a un NCS es excepcional y ha sido muy poco descrita en la literatura⁴⁴. La clínica que pueden presentar estos pacientes es dolor en la fosa lumbar izquierda con aparición o empeoramiento de la hematuria. La sospecha de un NCS se establecerá por los datos de la anamnesis, la presencia de hematuria previa o la clínica de congestión pélvica.

Debido a que la vena renal izquierda forma parte del sistema excretor gonadal izquierdo, puede haber clínica asociada de congestión venosa que en los hombres se expresa en forma de dolor testicular izquierdo o incluso en forma de varicocele, que puede llegar a provocar infertilidad. En las mujeres puede provocar un síndrome de congestión pélvica, por lo que es importante saber diferenciar ambas situaciones. El síndrome de congestión pélvica se define como un dolor crónico y persistente en la región pélvica, durante más de 6 meses, que empeora en bipedestación, acompañado o no de dispareunia, disuria o hematuria; puede acompañarse, además, de varices pelvianas, vulvares o en las EEII⁴⁵. Las principales diferencias entre ambos cuadros se muestran en la Tabla 2.

Diagnóstico

El diagnóstico del NCS se realizará gracias a una adecuada sospecha diagnóstica, al detectar alguno de los

Tabla 2. Principales diferencias entre el síndrome del cascanueces y el síndrome de congestión pélvica.

Síndrome de congestión pélvica	Síndrome del cascanueces
Síntomas	
Dolor pélvico >6 meses	Dolor abdominal y náuseas o vómitos (por compresión de venas espláncnicas)
Dolor que empeora en bipedestación	Dolor en el flanco izquierdo
Dolor lumbar, rectal o labial	Dolor abdominal bajo
Dismenorrea	
Dispareunia	
Signos	
Varices vulvares o vaginales	
Microhematuria	Hematuria intermitente

signos y síntomas antes citados, y se verá facilitado si existe una asociación de estos. La primera aproximación diagnóstica de cualquier molestia pélvica o abdominal suele realizarse mediante ecografía abdominopélvica. Esta exploración tiene una sensibilidad del 78% y una especificidad del 100% para el diagnóstico del NCS, y se basa en el estudio morfológico y hemodinámico de la vena renal izquierda, estudio que puede variar dependiendo de la posición del paciente y en el que se calcularán las velocidades de la vena renal y en la dilatación del sistema venoso pélvico^{46,47}. Los parámetros ultrasonográficos utilizados para aproximar el diagnóstico son tanto morfológicos como hemodinámicos, y tienen una cierta variabilidad dependiendo del explorador, siendo los más utilizados⁴⁸:

- Una ratio >5 entre el diámetro anteroposterior de la vena renal izquierda en el hilio renal y en el punto de compresión.
- Un pico de velocidad en el punto de compresión >100 cm/s.
- Una ratio >3 entre la velocidad en el punto de compresión y la velocidad en el hilio renal, y >5 en bipedestación prolongada de más de 15 minutos.

El diagnóstico por TC con contraste o por RM con contraste puede establecerse por un hallazgo en un estudio no dirigido, o puede servirnos para realizar una

Figura 2. A y B. La flecha señala el estrechamiento de la vena renal izquierda a su paso entre las arterias aorta y mesentérica superior en la tomografía computarizada con contraste.

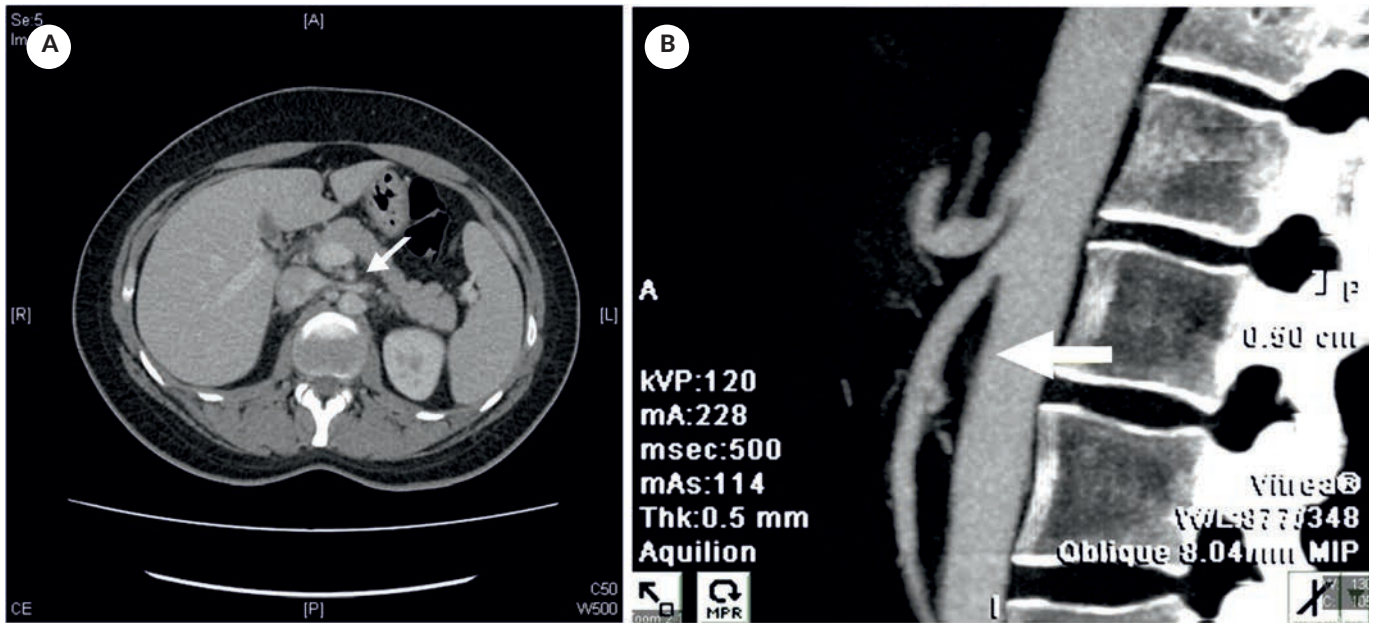


Imagen A: por cortesía del Dr. Esaú Martínez, Hospital de Mataró. Imagen B: por cortesía del Dr. Luis Izquierdo Lamoca, Hospital Universitario Madrid Montepríncipe.

confirmación diagnóstica tras los estudios clínico y ecográfico previos (Figura 2). Ambos estudios se realizarán en una fase venosa y nos mostrarán, en los planos sagital y axial, la compresión de la vena renal izquierda por la pinza aortomesentérica y una dilatación de la vena renal previa a la estenosis^{41,49,50}. Otros datos morfológicos que pueden ayudarnos a orientar el cuadro son^{41,43,48,51,52}:

- Ángulo de salida de la arteria mesentérica superior respecto a la aorta $<41^\circ$, teniendo en cuenta que el ángulo de salida normal es de 90° . Este signo tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 56%.
- Una distancia entre el cuerpo de la arteria mesentérica superior y la aorta 3 mm, considerando normal una distancia de 10-14 mm.
- Signo del “pico” $>32^\circ$, que se refiere al ángulo que provoca elafilamiento de la vena renal izquierda tras su dilatación previa a la estenosis. Este signo tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad del 89% en el diagnóstico del NCS.
- Ratio entre el diámetro de la vena en el hilio y en la zona del pinzamiento $>4,9$, con una sensibilidad del 67% y una especificidad del 100%.

El uso de exploraciones invasivas, como la flebografía, solo está indicado en los casos en que se decida

realizar una confirmación diagnóstica y, en un mismo tiempo, llevar a cabo un tratamiento percutáneo. Esta confirmación diagnóstica puede hacerse obteniendo imágenes con contraste o constatando un gradiente de presión ≥ 3 mmHg entre la vena renal izquierda previa a la estenosis y la vena cava inferior⁵³.

Tratamiento

El tratamiento de estos pacientes suele ser conservador, debido a que no existe un criterio unificado sobre cómo tratarlos de forma efectiva. Además, al ser mayoritariamente cuadros clínicamente leves, la prudencia en el manejo suele ser la norma. En estos casos leves se puede aconsejar un aumento de peso si la complexión es muy delgada, analgesia para el dolor pélvico y contención elástica cuando exista afectación del sistema venoso de las EEII. En algunos casos de dolor pélvico se puede aconsejar tratamiento hormonal. Si hay hematuria, pueden beneficiarse de este tratamiento conservador principalmente los pacientes menores de 18 años, pues se ha observado una resolución espontánea en el 75% de los casos a los 2 años de seguimiento⁵⁴. Cuando existe proteinuria ortostática, se ha reportado beneficio con el uso de inhibidores de la angiotensina⁵⁵.

“

En el NCS, cuando no haya respuesta al tratamiento conservador o cuando la presentación clínica sea más grave (con mucha sintomatología, hematuria significativa y persistente, o proteinuria persistente) puede plantearse una reparación, que puede ser endovascular o mediante cirugía abierta ”

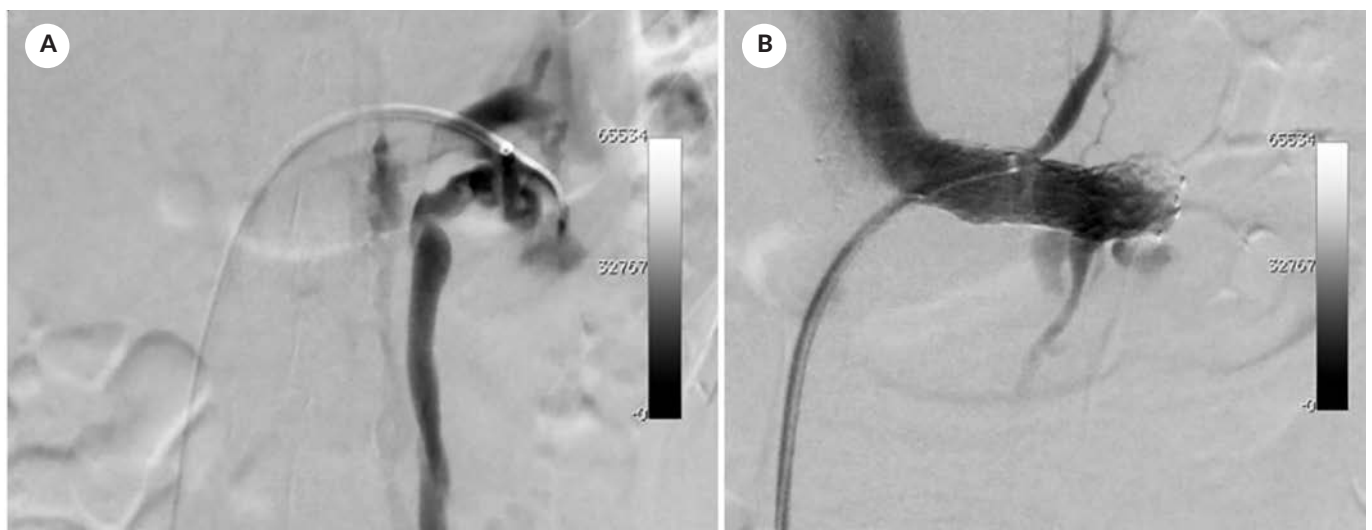
No existe experiencia en el tratamiento de la trombosis venosa debida a un NCS, por su escasa incidencia. Los autores que han publicado al respecto han optado por la anticoagulación. En uno de los casos se ofreció corrección quirúrgica tras objetivar una reabsorción del trombo a las 3 semanas del tratamiento⁴⁴.

Cuando no haya respuesta al tratamiento conservador o cuando la presentación clínica sea más grave (con mucha sintomatología, hematuria significativa y

persistente, o proteinuria persistente) puede plantearse una reparación, que puede ser endovascular o mediante cirugía abierta⁵⁶. Se han descrito numerosas técnicas quirúrgicas abiertas, todas encaminadas a liberar o derivar el flujo de la vena, tanto actuando sobre la arteria mesentérica superior como sobre la vena renal o sus colaterales: autotransplante renal, transposición de la vena renal izquierda, *bypass* de la vena renal a la vena cava inferior, transposición de la arteria mesentérica superior, unión de la vena gonadal izquierda a la vena cava inferior o a la vena iliaca izquierda, y otras variantes^{57,58}. Las posibles complicaciones de estas técnicas son las propias de una laparotomía o lumbotomía, con acceso al retroperitoneo y manipulación de vasos sanguíneos. En general, se prefieren las técnicas derivativas de los vasos venosos, sin necesidad de manipular la arteria mesentérica superior.

Respecto a las técnicas endovasculares, se aplicarán dependiendo de la clínica predominante, ya que la frecuente asociación con un síndrome congestivo pélvico y la detección de un reflujo en las venas gonadales hace que en ocasiones se realice una embolización de dichas venas gonadales como único tratamiento, o como adicional al tratamiento de la vena renal izquierda mediante angioplastia y colocación de *stent* (Figuras 3 y 4)⁵⁹⁻⁶¹. Las complicaciones de estas técnicas son las propias del uso de contraste yodado (posibles alergias

Figura 3. Imágenes flebográficas en las que se ve el catéter en la vena renal izquierda, introducido por acceso femoral. A) El contraste rellena las colaterales de la vena, principalmente la gonadal, sin paso hacia la vena cava. B) Con el *stent* ya implantado, se observa un correcto paso del contraste a la vena cava inferior.



Imágenes por cortesía del Dr. Luis Izquierdo Lamoca, Hospital Universitario Madrid Montepríncipe.

Tabla 3. Resumen de las diferentes técnicas invasivas publicadas y sus resultados.

Autor	Año	Nº casos	Tratamientos	Seguimiento	Resultados
Wang <i>et al.</i> ⁶¹	2012	30 (2 ♀, 28 ♂)	Stent autoexpandible (14 mm de diámetro y 60 mm de longitud)	12 meses	Dos stents migraron a la vena cava El 93% resolvieron la hematuria
Scultetus <i>et al.</i> ⁶²	2001	9	Stent exovascular (2) Stent endovascular (1) Bypass gonadal-cava (3) Tratamiento conservador	36 meses	Dolor: éxito en el 90% Microhematuria: éxito en el 100% Un stent parcialmente trombosado
Reed <i>et al.</i> ⁶³	2009	23 (13 ♀, 10 ♂)	Transposición de la vena renal (1) Dos venas renales se hallaron trombosadas en la cirugía Sin tratamiento (12)	26 meses	El 80% de los pacientes presentaron dolor lumbar izquierdo El 100% de los casos con hematuria se resolvieron o mejoraron
Hocquelet <i>et al.</i> ⁶⁴	2014	33♀	Embolización pélvica en todas las pacientes	26 meses	20 pacientes resolvieron los síntomas Un fallo técnico

Modificada de Jeanneret *et al.*⁴⁵.

y nefrotoxicidad) y las que puedan derivarse de la liberación de material en vasos de gran calibre, como la migración de *coils* o *stents*, o su trombosis asociada a embolia pulmonar. No existe un protocolo claramente establecido sobre el tratamiento médico posterior a la colocación de un *stent* en la vena renal izquierda, aunque se suele aconsejar tratamiento anticoagulante durante un mínimo de 6 meses tras el procedimiento, para evitar la trombosis inmediata del *stent*⁶¹. En la Tabla 3 se ofrece un resumen de las diferentes técnicas invasivas publicadas y sus resultados⁶¹⁻⁶⁴.

Síndrome de May-Thurner

Definición

El SMT se refiere a la aparición de una TVP que afecta a la vena iliaca común izquierda debido a la compresión que sufre entre la arteria iliaca común derecha y la columna lumbar, en la zona del promontorio sacro o la quinta vértebra lumbar. Este síndrome puede estar

Figura 4. La flecha señala el refuerzo metálico del borde del stent en la vena renal izquierda, que se muestra permeable.

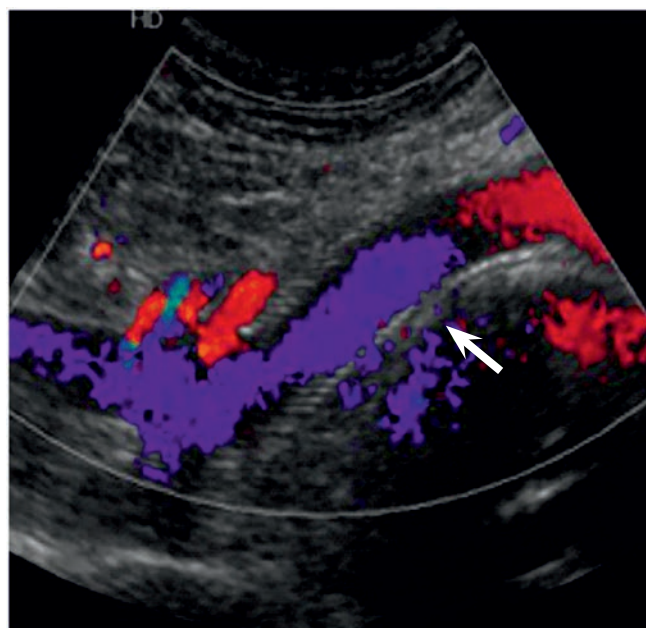


Imagen por cortesía del Dr. Luis Izquierdo Lamoca, Hospital Universitario Madrid Montepíncipe.

“

En el SMT, no existe un protocolo claramente establecido sobre el tratamiento médico posterior a la colocación de un *stent* en la vena renal izquierda, aunque se suele aconsejar tratamiento anticoagulante durante un mínimo de 6 meses tras el procedimiento, para evitar la trombosis inmediata del *stent* ”

precedido, y no debe confundirse, con el síndrome de Cockett, que hace referencia al conjunto de signos y síntomas de insuficiencia venosa crónica que se deben a la compresión de la vena iliaca común izquierda sin presencia de TVP.

Epidemiología

De todas las TVP iliacas, se considera que como mínimo el 20% de los casos son un SMT, y algunas series han descrito que esta relación puede llegar a ser de 1:2 casos^{65,66}. A pesar de ello, se han descrito compresiones venosas asintomáticas hasta en uno de cada cuatro individuos evaluados⁶⁷. Se presenta básicamente en mujeres de 20 a 40 años de edad, y uno de los factores de riesgo descritos es el embarazo, ya que los cambios que se presentan en la pelvis aumentan todavía más la presión sobre la vena iliaca⁶⁸.

Fisiopatología

La disposición anatómica de dichas estructuras hace que la pulsatilidad de la arteria impacte de forma repetida sobre la vena iliaca, provocando microtraumatismos en el endotelio, dañándolo y variando su composición molecular y estructural, con depósitos de elastina y

colágeno⁵³. Esta variación de la estructura provoca una obstrucción progresiva al flujo venoso que puede llegar a producir sintomatología de insuficiencia venosa y la trombosis del vaso.

Clínica

A menudo se presenta una clínica progresiva de insuficiencia venosa que afecta a la extremidad inferior izquierda, debido a la hipertensión venosa que se produce por la estenosis, que incluye cualquier fase del amplio espectro clínico de esta: desde leve sintomatología sin signos hasta la úlcera venosa, pasando por varicosidades, varices tronculares, edema y dermatitis de la extremidad. El SMT, propiamente dicho, se describe cuando existe una TVP del miembro, siendo etiquetada frecuentemente de trombosis idiopática, si bien puede coexistir con factores predisponentes como el reposo prolongado, la toma de anticonceptivos, cirugía reciente o, como ya se ha comentado, el embarazo.

Diagnóstico

La presencia de una trombosis venosa en el sector iliaco proximal suele ser diagnosticada mediante ecografía Doppler. La exploración puede demostrar la trombosis por visualización directa de la vena ocupada o mediante signos indirectos, como cuando no existe una variación fásica respiratoria de la curva Doppler en la vena femoral común, que sí se observa en los casos de permeabilidad venosa. A pesar de ello, la vena iliaca proximal no es visible en el 20-50% de los casos debido a cuestiones anatómicas, gas intestinal o poca experiencia del profesional^{66,69,70}.

Si bien es cierto que el diagnóstico de la TVP sintomática no es difícil, no es frecuente etiquetar el cuadro de un SMT a no ser que se haya sospechado o diagnosticado previamente a la trombosis. En este sentido, la TC con contraste y la RM con contraste son técnicas indicadas para estudiar tanto el síndrome de Cockett como el SMT, ya que permiten detectar la lesión estenosante venosa, así como la dilatación del resto de las venas del sistema pélvico y abdominal, colaterales compensadoras y otras vías de suplencia (lumbares, plexo presacro, venas pélvicas y venas de la pared abdominal) (Figura 5).

Figura 5. Imagen sagital que muestra un estrechamiento de la vena iliaca izquierda comprimida entre la columna (flecha negra) y la arteria iliaca derecha, que se ve como una circunferencia (flecha blanca). Las mediciones muestran la diferencia de calibre en este punto.



Imagen por cortesía del Dr. Luis Izquierdo Lamoca, Hospital Universitario Madrid Montepríncipe.

Al igual que en el NCS, la flebografía no se realiza a no ser que esté indicada alguna maniobra terapéutica en el mismo acto. La utilización de un catéter venoso permitirá medir el gradiente de presión entre la vena iliaca izquierda previa a la estenosis y la vena cava. Existirá repercusión hemodinámica si el gradiente es >2 mmHg en reposo o >3 mmHg tras el ejercicio^{53,67,70-72}.

Tratamiento

El tratamiento básico, en ausencia de trombosis venosa, es similar al de cualquier insuficiencia venosa, principalmente con contención elástica. En caso de trombosis venosa se realiza anticoagulación según las indicaciones de las guías como en cualquier otra TVP, tal como se explicó ampliamente en el número 2 de *Thrombosis Medicine*.

En pacientes muy seleccionados, aplicando indicaciones restringidas y con el objetivo de prevenir el síndrome posttrombótico, podría estar indicado realizar una repermeabilización de la trombosis venosa en fase

aguda mediante trombectomía farmacomecánica. Esta técnica puede plantearse en pacientes con una TVP iliofemoral (como en el caso que nos ocupa), síntomas de menos de 14 días de evolución, buena capacidad funcional, esperanza de vida de más de 1 año y escaso riesgo de sangrado³³. Las contraindicaciones de la terapia trombolítica, tanto local como sistémica, se muestran en la Tabla 1.

Tras la repermeabilización de la vena suele apreciarse una lesión estenosante en el origen de la vena iliaca común izquierda, momento en que está indicada la colocación de un stent venoso para mantener la vena permeable^{73,74}. En este procedimiento puede colocarse un filtro de vena cava temporal para evitar la embolización pulmonar de fragmentos de trombo lisado, y suele realizarse con el paciente en decúbito prono, por un acceso poplíteo⁷⁵⁻⁷⁷. Tras la colocación del stent se suele indicar tratamiento adyuvante con anticoagulación durante un tiempo que no está consensuado por todos los autores, pero que suele ser de un mínimo de 6 meses⁵³. El uso de antiagregación tampoco está estandarizado, pero algunos autores aconsejan hacerlo de modo indefinido. La permeabilidad primaria y secundaria de estos procedimientos endovasculares es del 80% y el 93%, respectivamente⁷⁸ (Figura 6). También existe la posibilidad de realizar un estudio mediante ultrasonido intravascular (IVUS) para localizar de forma exacta la lesión estenosante dentro de la luz del vaso⁷⁴.

Esta pauta de anticoagulación inicial y antiagregación indefinida también suele usarse en los casos de síndrome de Cockett, sin trombosis venosa, cuando se implanta un stent para corregir la estenosis venosa iliaca.

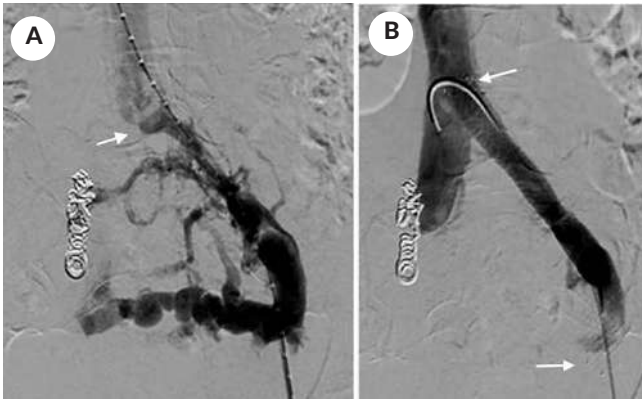
La cirugía abierta, con trombectomía quirúrgica o técnicas derivativas, como por ejemplo una intervención de Palma con *bypass* fémoro-femoral venoso, actualmente ya no se realiza porque, en los casos en que se indica un tratamiento, este es siempre endovascular^{79,80}.

Síndrome de atrapamiento poplíteo

Definición

El SAP se debe a una alteración de la anatomía en la región poplíteo que puede provocar una compresión

Figura 6. A) Vena iliaca izquierda con una gran colateralidad hacia el territorio izquierdo debido a una estenosis venosa (flecha). B) Correcta permeabilidad del vaso gracias al stent venoso (las flechas señalan el inicio y el final del stent) con ausencia de circulación colateral.



Imágenes por cortesía del Dr. Luis Izquierdo Lamoca, Hospital Universitario Madrid Montepríncipe.

tanto de la arteria como de la vena poplítea. En los casos de compresión arterial puede producir clínica de isquemia de extremidades, desde claudicación intermitente por estenosis arterial hasta isquemia grave por oclusión arterial. En los casos de compresión venosa, dará clínica de insuficiencia venosa o, incluso, de trombosis venosa.

Ello suele deberse a un recorrido anómalo de la inserción del gemelo, aunque la vena también puede ser comprimida por otras afecciones, como quistes de Baker, aneurismas de arteria poplítea, quistes adventiciales de poplítea u otras anomalías osteomusculares. Esta compresión dependerá de la posición anatómica de la extremidad y suele producirse con la extensión de la rodilla y la flexión plantar del pie producida por una contracción de la musculatura gemelar.

Epidemiología

Se estima que una de cada cuatro personas presenta una compresión venosa poplítea, pero no se considera patológica si no presenta sintomatología^{81,82}. En un estudio de 35 casos de atrapamiento arterial se detectó que un 13% presentaban además atrapamiento venoso⁸³.

Clínica

Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar varices en la pierna (no en el muslo), e incluso pueden tener trombosis venosa. El síndrome compresivo como causa de trombosis venosa es difícilmente diagnosticable, ya que una vez instaurada la trombosis es muy complicado sospecharla y diagnosticarla. Los pacientes también pueden presentar edema intermitente de la extremidad, dependiente de la actividad y del ortostatismo.

Diagnóstico

Las pruebas diagnósticas que permitan el diagnóstico de SAP deben ir precedidas de una sospecha clínica en los casos en que no exista una estructura evidente que comprima (aneurisma arterial, quiste de Baker, etc.).

La ecografía Doppler puede detectar compresiones en el estudio morfológico, e incluso cambios de calibre postestenótico. Esta compresión es dependiente de las maniobras de flexo-extensión del pie, por lo que la prueba debería ser dinámica en los casos de sospecha clínica previa a la trombosis (por ejemplo, si hay sospecha de atrapamiento arterial con clínica de claudicación intermitente).

La angio-RM puede informar sobre anomalías de inserción muscular (la causa más frecuente). En caso de sospecha, la alteración puede ser provocada por las maniobras adecuadas de flexo-extensión del pie. La flebografía no se utiliza para el diagnóstico del SAP⁸⁴.

Tratamiento

Los pacientes asintomáticos pueden ser tratados de forma conservadora, y en caso de trombosis venosa debe instaurarse anticoagulación de acuerdo con las recomendaciones internacionales, tal como se comentó en el número 2 de *Thrombosis Medicine*.

Los casos de trombosis venosa aislada no suelen tratarse quirúrgicamente; solo suelen intervenir si se presenta una alteración arterial. En este caso, la intervención consistirá en liberar las inserciones anómalas que comprimen los vasos o en la reparación de las lesiones que ejercen efecto masa de compresión⁸⁵.

Puntos clave/conclusiones

- El SOT venoso se debe a la compresión de la vena subclavia a su paso entre la primera costilla, la clavícula y los músculos escalenos. Es una causa de forma primaria de TVP en las EESS, especialmente tras esfuerzos repetidos (síndrome de Paget-Schroetter). Además de edema y dolor, puede aparecer el signo de Urschel (circulación colateral en la zona del hombro). La escala de Constans es útil para valorar su probabilidad previa a la realización de una ecografía Doppler.
- El NCS se refiere a la compresión de la vena renal izquierda a su paso entre la arteria aorta y las estructuras adyacentes. La clínica es muy variada e incluye hematuria, dolor abdominal (que requiere diferenciarlo del síndrome de congestión pélvica), dolor lumbar izquierdo o varices en las EEII. Suele diagnosticarse mediante TC con contraste.
- El SMT es causa, como mínimo, de un 20% de las TVP iliacas, y se debe a la compresión que sufre la vena iliaca común izquierda entre la arteria iliaca común derecha y la columna lumbar. Su diagnóstico se establece mediante ecografía Doppler.
- El SAP suele estar causado por una inserción anómala del gemelo, aunque la vena poplítea también puede ser comprimida por otras estructuras. Esta compresión se produce en general por una contracción de la musculatura gemelar. Sin TVP provoca edema intermitente de la extremidad, dependiente de la actividad y del ortostatismo. Su diagnóstico suele realizarse mediante ecografía Doppler.
- El tratamiento recomendado en todos ellos es la anticoagulación, reservando la fibrinólisis local, la cirugía abierta y el tratamiento endovascular para casos graves seleccionados.

Bibliografía

- Illig KA, Doyle AJ. A comprehensive review of Paget-Schroetter syndrome. *J Vasc Surg.* 2010;51:1538-47.
- Fong JK, Poh AC, Tan AG, Taneja R. Imaging findings and clinical features of abdominal vascular compression syndromes. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;203:29-36.
- Noorani A, Walsh SR, Cooper DG, Varty K. Entrapment syndromes. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37:213-20.
- Butros SR, Liu R, Oliveira GR, Ganguli S, Kalva S. Venous compression syndromes: clinical features, imaging findings and management. *Br J Radiol.* 2013;86:20130284.
- Klaassen Z, Sorenson E, Tubbs RS, Arya R, Meloy P, Shah R, et al. Thoracic outlet syndrome: a neurological and vascular disorder. *Clin Anat.* 2014;27:724-32.
- Nichols AW. Diagnosis and management of thoracic outlet syndrome. *Curr Sports Med Rep.* 2009;8:240-9.
- Kellar J, Trigger C. Thoracic outlet syndrome with secondary Paget Schroetter syndrome: a rare case of effort-induced thrombosis of the upper extremity. *West J Emerg Med.* 2014;15:364-5.
- Moore R, Wei Lum Y. Venous thoracic outlet syndrome. *Vasc Med.* 2015;20:182-9.
- Shebel ND, Marin A. Effort thrombosis (Paget-Schroetter syndrome) in active young adults: current concepts in diagnosis and treatment. *J Vasc Nurs.* 2006;24:116-26.
- Mai C, Hunt D. Upper-extremity deep venous thrombosis: a review. *Am J Med.* 2011;124:402-7.
- Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med.* 2011;364:861-9.
- Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ. Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients. *Circulation.* 2004;110:1605-11.
- Martinelli I, Battaglioli T, Bucciarelli P, Passamonti SM, Manucci PM. Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities. *Circulation.* 2004;110:566-70.
- Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, Valle R, Barrón M, Guil M, et al.; RIETE Investigators. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. *Chest.* 2008;133:143-8.
- Riera-Mestre A, Buonaro A, Villegas AR, Corbella X. Primary upper extremity deep vein thrombosis: clinical characteristics and outcome according to the presence of thoracic outlet syndrome. *Eur J Intern Med.* 2016;30:e19-20.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107:14-8.
- Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2363-71.
- Kearon C, Ageno W, Cannegieters SC, Cosmi B, Geersing G-J, Kyrle PA, for the Subcommittees on Control of Anticoagulation and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked VTE: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14:1-4.
- Demondion X, Herbinet P, Van Sint Jan S, Boutry N, Chantelot C, Cotten A. Imaging assessment of thoracic outlet syndrome. *Radiographics.* 2006;26:1735-50.
- Urschel HC Jr, Razzuk MA. Neurovascular compression in the thoracic outlet: changing management over 50 years. *Ann Surg.* 1998;228:609-17.
- Prandoni P, Bernardi E, Marchiori A, Lensing AW, Prins MH, Villalta S. The long term clinical course of acute deep vein thrombosis of the arm: prospective cohort study. *BMJ.* 2004;329:484-5.
- Elman EE, Kahn SR. The post-thrombotic syndrome after upper extremity deep venous thrombosis in adults: a systematic review. *Thromb Res.* 2006;117:609-14.
- Villalta S, Bagatella P, Piccioli A, Lensing A, Prins M, Prandoni P. Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the post-thrombotic syndrome (abstract). *Haemostasis.* 1994;24:158a.
- Kahn SR, Hirsch A, Shrier I. Effect of postthrombotic syndrome on health-related quality of life after deep venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 2002;162:1144-8.
- Kahn SR, Elman EA, Bornais C, Blostein M, Wells PS. Post-thrombotic syndrome, functional disability and quality of life after upper extremity deep venous thrombosis in adults. *Thromb Haemost.* 2005;93:499-502.
- Constans J, Salmi LR, Sevestre-Pietri MA, Perusat S, Nguon M, Degeilh M, et al. A clinical prediction score for upper extremity deep venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2008;99:202-7.
- Merminod T, Pellicciotta S, Bounameaux H. Limited usefulness of D-dimer in suspected deep vein thrombosis of the upper extremities. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2006;17:225-6.
- Geersing GJ, Zuithoff NPA, Kearon C, Anderson DR, Ten Cate-Hoek AJ, Elf JL, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g1340.
- van Es N, Bleker SM, Di Nisio M, Kleinjan A, Beyer-Westendorf J, Camporese G, et al.; ARMOUR study investigators. A clinical decision rule and D-dimer testing to rule out upper extremity deep vein thrombosis in high-risk patients. *Thromb Res.* 2016;148:59-62.
- Di Nisio M, Van Sluis GL, Bossuyt PM, Buller HR, Porreca E, Rutjes AW. Accuracy of diagnostic tests for clinically suspected upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2010;8:684-92.
- Moriarty JM, Bandyk DF, Broderick DF, Cornelius RS, Dill KE, Francois CJ, et al. ACR appropriateness criteria imaging in the diagnosis of thoracic outlet syndrome. *J Am Coll Radiol.* 2015;12:438-43.
- Owens CA, Bui JT, Knuttinen MG, Gaba RC, Carrillo TC. Pulmonary embolism from upper extremity deep vein thrombosis and the role of superior vena cava filters: a review of the literature. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21:779-87.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149:315-52.
- Enden T, Haig Y, Klow NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379:31-8.
- Riera-Mestre A, Becattini C, Giustozzi M, Agnelli G. Thrombolysis in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res.* 2014;134:1265-71.
- Lee JT, Karwowski JK, Harris EJ, Haukoos JS, Olcott C. Long-term thrombotic recurrence after nonoperative management of Paget-Schroetter syndrome. *J Vasc Surg.* 2006;43:1236-43.

37. Preza Fernandes J, Amorim R, Gomes MJ, Oliveira V, Reis A, Ribeiro-Castro J. Posterior nutcracker syndrome with left renal vein duplication: a rare cause of haematuria in a 12-year-old boy. *Case Rep Urol.* 2012;2012:849681.
38. Fong JK, Poh AC, Tan AG, Taneja R. Imaging findings and clinical features of abdominal vascular compression syndromes. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;203:29-36.
39. Poyraz AK, Firdolas F, Onur MR, Kocakoc E. Evaluation of left renal vein entrapment using multidetector computed tomography. *Acta Radiol.* 2013;54:144-8.
40. Cuéllar i Calàbria H, Quiroga Gómez S, Sebastià Cerqueda C, Boyé de la Presa R, Miranda A, Alvarez-Castells A. Nutcracker or left renal vein compression phenomenon: multidetector computed tomography findings and clinical significance. *Eur Radiol.* 2005;15:1745-51.
41. Kim KW, Cho JY, Kim SH, Yoon JH, Kim DS, Chung JW, et al. Diagnostic value of computed tomographic findings of nutcracker syndrome: correlation with renal venography and renocaval pressure gradients. *Eur J Radiol.* 2011;80:648-54.
42. Kim WS, Cheon JE, Kim IO, Kim SH, Yeon KM, Kim KM, et al. Hemodynamic investigation of the left renal vein in pediatric varicocele: Doppler US, venography, and pressure measurements. *Radiology.* 2006;241:228-34.
43. Kurklinsky AK, Rooke TW. Nutcracker phenomenon and nutcracker syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:552-9.
44. Mallat F, Hmida W, Jaidane M, Mama N, Mosbah F. Nutcracker syndrome complicated by left renal vein thrombosis. *Case Rep Urol.* 2013;2013:168057.
45. Jeanneret C, Beier K, von Weymarn A, Traber J. Pelvic congestion syndrome and left renal compression syndrome – clinical features and therapeutic approaches. *Vasa.* 2016;45:275-82.
46. Takebayashi S, Ueki T, Ikeda N, Fujikawa A. Diagnosis of the nutcracker syndrome with color Doppler sonography: correlation with flow patterns on retrograde left renal venography. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172:39-43.
47. Park SJ, Lim JW, Cho BS, Yoon TY, Oh JH. Nutcracker syndrome in children with orthostatic proteinuria: diagnosis on the basis of Doppler sonography. *J Ultrasound Med.* 2002;21:39-45.
48. Zucker EJ, Ganguli S, Ghoshhajra BB, Gupta R, Prabhakar AM. Imaging of venous compression syndromes. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016;6:519-32.
49. Wong HI, Chen MC, Wu CS, Fu KA, Lin CH, Weng MJ, et al. The usefulness of fast-spin echo T2-weighted MR imaging in nutcracker syndrome: a case report. *Korean J Radiol.* 2010;11:373-7.
50. Buschi AJ, Harrison RB, Norman A, Brenbridge AG, Williamson BR, Gentry RR, et al. Distended left renal vein: CT/sonographic normal variant. *AJR Am J Roentgenol.* 1980;135:339-42.
51. Lamba R, Tanner DT, Sekhon S, McGahan JP, Corwin MT, Lall CG. Multidetector CT of vascular compression syndromes in the abdomen and pelvis. *Radiographics.* 2014;34:93-115.
52. Fong JK, Poh AC, Tan AG, Taneja R. Imaging findings and clinical features of abdominal vascular compression syndromes. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;203:29-36.
53. Butros SR, Liu R, Oliveira GR, Ganguli S, Kalva S. Venous compression syndromes: clinical features, imaging findings and management. *Br J Radiol.* 2013;86:20130284.
54. Shin JI, Park JM, Lee SM, Shin YH, Kim JH, Lee JS, et al. Factors affecting spontaneous resolution of hematuria in childhood nutcracker syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:609-13.
55. Ha TS, Lee EJ. ACE inhibition can improve orthostatic proteinuria associated with nutcracker syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:1765-8.
56. Menard MT. Nutcracker syndrome: when should it be treated and how? *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2009;21:117-24.
57. Wang L, Yi L, Yang L, Liu Z, Rao J, Liu L, et al. Diagnosis and surgical treatment of nutcracker syndrome: a single-center experience. *Urology.* 2009;73:871-6.
58. Marone EM, Psacharopulo D, Kahlberg A, Coppi G, Chiesa R. Surgical treatment of posterior nutcracker syndrome. *J Vasc Surg.* 2011;54:844-77.
59. Perkov D, Vrkić Kirhmajer M, Novosel L, Popić Ramač J. Transcatheter ovarian vein embolisation without renal vein stenting for pelvic venous congestion and nutcracker anatomy. *Vasa.* 2016;45:337-41.
60. Neste MG, Narasimham DL, Belcher KK. Endovascular stent placement as a treatment for renal venous hypertension. *J Vasc Interv Radiol.* 1996;7:859-61.
61. Wang X, Zhang Y, Li C, Zhang H. Results of endovascular treatment for patients with nutcracker syndrome. *J Vasc Surg.* 2012;56:142-8.
62. Scultetus A, Villavicencio J, Gillespie D. The nutcracker syndrome: its role in the pelvic venous disorders. *J Vasc Surg.* 2001;34:812-9.
63. Reed N, Kalra M, Bower T, Vrtiska TJ, Ricotta JJ 2nd, Gloviczki P. Left renal vein transposition for nutcracker syndrome. *J Vasc Surg.* 2009;49:386-94.
64. Hocquelet A, Le Bras Y, Balian E, Bouzgarrou M, Meyer M, Rigou G, et al. Evaluation of the efficacy of endovascular treatment of pelvic congestion syndrome. *Diagn Interv Imaging.* 2014;95:301-6.
65. Noorani A, Walsh SR, Cooper DG, Varty K. Entrapment syndromes. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37:213-20.
66. Eliahou R, Sosna J, Bloom AI. Between a rock and a hard place: clinical and imaging features of vascular compression syndromes. *Radiographics.* 2012;32:E33-E49.
67. Lugo-Fagundo C, Nance JW, Johnson PT, Fishman EK. May-Thurner syndrome: MDCT findings and clinical correlates. *Abdom Radiol (NY).* 2016;41:2026-30.
68. Eliahou R, Sosna J, Bloom AI. Between a rock and a hard place: clinical and imaging features of vascular compression syndromes. *Radiographics.* 2012;32:e33-49.
69. Mousa AY, AbuRahma AF. May-Thurner syndrome: update and review. *Ann Vasc Surg.* 2013;27:984-95.
70. Brinegar KN, Sheth RA, Khademhosseini A, Bautista J, Oklu R. Iliac vein compression syndrome: clinical, imaging and pathologic findings. *World J Radiol.* 2015;7:375-81.
71. Oguzkurt L, Ozkan U, Tercan F, Koç Z. Ultrasonographic diagnosis of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. *Diagn Interv Radiol.* 2007;13:152-5.
72. Oguzkurt L, Ozkan U, Uluhan S, Koc Z, Tercan F. Compression of the left common iliac vein in asymptomatic subjects and patients with left iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19:366-70.
73. Cil BE, Akpınar E, Karcaaltincaba M, Akinci D. Case 76: May-Thurner syndrome. *Radiology.* 2004;233:361-5.
74. Ahmed HK, Hagspiel KD. Intravascular ultrasonographic findings in May-Thurner syndrome (iliac vein compression syndrome). *J Ultrasound Med.* 2001;20:251-6.
75. Suwanabol PA, Tefera G, Schwarze ML. Syndromes associated with the deep veins: phlegmasia cerulea dolens, May-Thurner syndrome, and nutcracker syndrome. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2010;22:223-30.

76. Nazarian GK, Bjarnason H, Dietz CA Jr, Bernadas CA, Hunter DW. Iliofemoral venous stenoses: effectiveness of treatment with metallic endovascular stents. *Radiology*. 1996;200:193-9.
77. Titus JM, Moise MA, Bena J, Lyden SP, Clair DG. Iliofemoral stenting for venous occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2011;53:706-12.
78. Shebel ND, Whalen CC. Diagnosis and management of iliac vein compression syndrome. *J Vasc Nurs*. 2005;23:10-7.
79. Lou WS, Gu JP, He X, Chen L, Su H-B, Chen G-P, et al. Endovascular treatment for iliac vein compression syndrome: a comparison between the presence and absence of secondary thrombosis. *Korean J Radiol*. 2009;10:135-43.
80. O'Sullivan GJ, Semba CP, Bittner CA, Kee ST, Razavi MK, Sze DY, et al. Endovascular management of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. *J Vasc Interv Radiol*. 2000;11:823-36.
81. Hölper P, Kotelis D, Attigah N, Hyhlik-Dürre A, Böckler D. Long-term results after surgical thrombectomy and simultaneous stenting for symptomatic iliofemoral venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39:349-55.
82. Passari G, Lentini S, Benedetto F, La Spada M, Spinelli F. Cross-femoral venous by-pass (Palma's procedure) to relieve venous hypertension due to retroperitoneal leiomyosarcoma: a case report. *Acta Chir Belg*. 2010;110:383-6.
83. Raju S, Neglen P. Popliteal vein entrapment: a benign venographic feature or a pathologic entity? *J Vasc Surg*. 2000;31:631-41.
84. Bouhoutsos J, Daskalakis E. Muscular abnormalities affecting the popliteal vessels. *Br J Surg*. 1981;68:501-6.
85. Butros SR, Liu R, Oliveira GR, Ganguli S, Kalva S. Venous compression syndromes: clinical features, imaging findings and management. *Br J Radiol*. 2013;86:20130284.



CLEXANE 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable: Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 2.000 UI (equivalente a 20 mg) en 0,2 ml de agua para preparaciones inyectables; **CLEXANE 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable:** Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 4.000 UI (equivalente a 40 mg) en 0,4 ml de agua para preparaciones inyectables; **CLEXANE 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable:** Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 6.000 UI (equivalente a 60 mg) en 0,6 ml de agua para preparaciones inyectables; **CLEXANE 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable:** Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 8.000 UI (equivalente a 80 mg) en 0,8 ml de agua para preparaciones inyectables; **CLEXANE 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable:** Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 10.000 UI (equivalente a 100 mg) en 1,0 ml de agua para preparaciones inyectables; **CLEXANE 12.000 UI (120 mg)/1 ml solución inyectable:** Cada jeringa

precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 12.000 UI (equivalente a 120 mg) en 1,0 ml de agua para preparaciones inyectables; **CLEXANE 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable:** Cada jeringa precargada contiene enoxaparina sódica con una actividad anti-Xa de 15.000 UI (equivalente a 150 mg) en 1,0 ml de agua para preparaciones inyectables. **Forma farmacéutica:** Solución inyectable en jeringa precargada. **Indicaciones terapéuticas:** - Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto, en particular en aquellos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general incluyendo cirugía oncológica; en pacientes médicos con una enfermedad aguda (como insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas) y movilidad reducida con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso. - Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), excluyendo el EP que probablemente requiera tratamiento trombolítico o cirugía. - Prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. - Tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), en combinación con ácido acetilsalicílico por vía oral. - Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea (ICP). **Posología y forma de administración:** Posología: Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto: El riesgo tromboembólico individual de cada paciente puede ser estimado utilizando un modelo validado de estratificación de riesgo. - En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 2.000 UI (20 mg) una vez al día vía inyección subcutánea (SC). La iniciación preoperatoria (2 horas antes de la intervención) de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) ha demostrado ser efectiva y segura en pacientes con riesgo moderado. En pacientes con riesgo moderado, el tratamiento con enoxaparina sódica se debe mantener durante un periodo mínimo de 7-10 días sea cual sea el estado de recuperación (por ej. movilidad). Se debe continuar la profilaxis hasta que el paciente no tenga una movilidad reducida significativa. - En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) administrada una vez al día vía SC, administrando preferiblemente la primera inyección 12 horas antes de la intervención. Si fuera necesario una iniciación profiláctica preoperatoria con enoxaparina sódica antes de las 12 horas (por ej. pacientes de alto riesgo en espera de una cirugía ortopédica diferida), la última inyección se debe administrar no más tarde de 12 horas antes de la cirugía y reanudarse 12 horas después de la cirugía. Se recomienda prolongar la trombopprofilaxis hasta 5 semanas en pacientes que se van a someter a cirugía ortopédica mayor y hasta 4 semanas en pacientes con un alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) que se van a someter a una cirugía oncológica abdominal o pélvica. **Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos:** La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 4.000 UI (40 mg) una vez al día vía SC. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribirá durante al menos de 6 a 14 días sea cual sea el estado de recuperación (por ej. movilidad). No se ha establecido el beneficio para un tratamiento mayor de 14 días. **Tratamiento de la TVP y EP:** Enoxaparina sódica se puede administrar SC bien en una inyección al día de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o bien en dos inyecciones al día de 100 UI/kg (1 mg/kg). El médico deberá seleccionar la pauta posológica basándose en una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de sangrado. La pauta posológica de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administrada una vez al día se debería utilizar en pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV. La pauta posológica de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrada dos veces al día se debería utilizar en otros pacientes tales como pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena iliaca). El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un periodo medio de 10 días. Se debe iniciar el tratamiento anticoagulante por vía oral cuando sea apropiado (ver "Intercambio entre enoxaparina sódica y anticoagulantes orales"). **Prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis:** La dosis recomendada es de 100 UI/kg (1 mg/kg) de enoxaparina sódica. En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, se debe reducir la dosis a 50 UI/kg (0,5 mg/kg) para doble acceso vascular o 75 UI/kg (0,75 mg/kg) para acceso vascular simple. Durante la hemodiálisis, se debe introducir la enoxaparina sódica en la línea arterial del circuito al comienzo de la diálisis. El efecto de esta dosis es generalmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, si aparecieran anillos de fibrina, por ejemplo después de una sesión más larga de lo habitual, se podría administrar una nueva dosis de 50 UI a 100 UI/kg (0,5 a 1 mg/kg). No hay datos disponibles de utilización de enoxaparina sódica en pacientes para profilaxis o tratamiento durante las sesiones de hemodiálisis. Síndrome coronario agudo: tratamiento de la angina inestable e IAMSEST y tratamiento de IAMCEST agudo: - Para el tratamiento de angina inestable e IAMSEST, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 100 UI/kg (1 mg/kg) cada 12 horas por vía SC administrada en combinación con tratamiento antiplaquetario. Se debe mantener el tratamiento durante un mínimo de 2 días y continuarlo hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días. Se recomienda ácido acetilsalicílico para todos los pacientes sin contraindicaciones a una dosis oral inicial de carga de 150-300 mg (en pacientes que nunca han sido tratados con ácido acetilsalicílico) y una dosis de mantenimiento a largo plazo de 75-325 mg/día independientemente de la estrategia de tratamiento. - Para el tratamiento de IAMCEST agudo, la dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo intravenoso (IV) de 3.000 UI (30 mg) más una dosis SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) seguido de una administración SC de 100 UI/mg (1mg/kg) cada 12 horas (máximo 10.000 UI (100 mg) para cada una de las dos primeras dosis SC). Se debe administrar de forma conjunta un tratamiento antiplaquetario apropiado como ácido acetilsalicílico vía oral (de 75 mg a 325 mg una vez al día) al menos que esté contraindicado. La duración recomendada del tratamiento es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, lo que suceda primero. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), enoxaparina sódica debe ser administrada entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio del tratamiento fibrinolítico. Para dosificación en pacientes ≥ 75 años, ver apartado de "Pacientes de edad avanzada". Para pacientes sometidos a ICP, si la última dosis de enoxaparina sódica SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) de enoxaparina sódica. **Población pediátrica:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina sódica en población pediátrica. **Pacientes de edad avanzada:** Para todas las indicaciones excepto IAMCEST, no "es necesaria ninguna reducción de dosis en pacientes de edad avanzada, a menos que la función renal esté alterada (ver más abajo "Insuficiencia renal" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo)". Para el tratamiento del IAMCEST agudo en pacientes de edad avanzada ≥ 75 años, no administrar inicialmente el bolo IV. Iniciar el tratamiento con 75 UI/kg (0,75 mg/kg) por vía SC cada 12 horas (sólo para cada una de las dos primeras dosis un máximo de 7.500 UI (75 mg) vía SC, seguido de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) vía SC para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes de edad avanzada con función renal alterada, ver más abajo "Insuficiencia renal" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo". **Insuficiencia hepática:** Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática y se debe tener precaución en estos pacientes (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Insuficiencia renal:** (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). - Insuficiencia renal grave: No se recomienda enoxaparina sódica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina <15 ml/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Se recomiendan los siguientes ajustes posológicos para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min): Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa: 2.000 UI (20 mg) SC una vez al día; Tratamiento de la TVP y EP: 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día; Tratamiento de la angina inestable e IAMSEST: 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC una vez al día; Tratamiento de IAMCEST agudo en pacientes por debajo de 75 años: 1 x 3.000 UI (30 mg) bolo IV seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC, y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC cada 24 horas y en pacientes por encima de 75 años: No bolo IV inicial, 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC y después 100 UI/kg (1 mg/kg) peso corporal SC cada 24 horas. Estos ajustes posológicos recomendados, no afectan a la indicación de hemodiálisis. - Insuficiencia renal leve o moderada: Aunque no se recomienda ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min), se recomienda una monitorización clínica cuidadosa. **Forma de administración:** No se debe administrar CLEXANE 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 (ver "Instrucciones de uso: técnica de inyección subcutánea de la jeringa precargada"). 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

Peso [kg]	UI	Dosis requerida 30 UI/kg (0,3 mg/kg) [mg]	Volumen a inyectar cuando está diluido 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

seguida inmediatamente de una inyección SC. Enoxaparina sódica se debe administrar en una línea IV. No se debe mezclar ni administrar conjuntamente con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso IV escogido se debe limpiar con una cantidad suficiente de solución salina o de dextrosa, de forma previa y posteriormente a la administración del bolo IV de enoxaparina sódica, para así limpiar el puerto del medicamento. Se puede administrar enoxaparina sódica de forma segura en una solución salina normal (0,9%) o 5% dextrosa en agua. - Bolo inicial de 3.000 UI (30 mg): para el bolo inicial de 3.000 UI (30 mg), utilizando una jeringa precargada y graduada de enoxaparina sódica, desechar el volumen sobrante de manera que queden únicamente 3.000 UI (30 mg) en la jeringa. Entonces la dosis de 3.000 UI (30 mg) se puede inyectar directamente en la línea IV. - Bolo adicional para ICP cuando la última administración SC fue dada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo: Para pacientes sometidos a una ICP, si la última dosis SC fue administrada en el período anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, se debe administrar un bolo IV adicional de 30 UI/kg (0,3 mg/kg). Se recomienda diluir el medicamento a 300 UI/ml (3 mg/ml) para asegurar la exactitud del pequeño volumen que se debe inyectar. Extraer con una jeringa el volumen requerido de solución diluida para la administración en la línea IV. Una vez completada la dilución, el volumen a inyectar se calcula utilizando la siguiente fórmula [Volumen de solución diluida (ml) = Peso del paciente (kg) x 0,1] o utilizando la tabla que se muestra a continuación. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente justo antes de su uso. **Inyección línea arterial:** Se administra a través de la línea arterial de un circuito de diálisis para la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante 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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **A dosis utilizadas para profilaxis:** Se debe mantener un intervalo de al menos 12 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis profiláctica y la inserción del catéter o aguja. Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 12 horas antes de la retirada del catéter. Para pacientes con aclaramiento de creatinina de [15-30] ml/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 24 horas. El inicio preoperatorio 2 horas antes de enoxaparina sódica 2.000 UI (20 mg) no es compatible con la anestesia neuroaxial. **A dosis utilizadas para tratamiento:** Se debe mantener un intervalo de al menos 24 horas libre de punciones entre la última inyección de enoxaparina sódica a dosis curativa y la inserción del catéter o aguja (ver sección "Contraindicaciones"). Para técnicas continuas, se debe observar un retraso similar de al menos 24 horas antes de la retirada del catéter. Para pacientes con aclaramiento de creatinina de [15-30] ml/min, se debe considerar duplicar el tiempo de punción/inserción o retirada del catéter a, al menos, 48 horas. Los pacientes que reciben las dos dosis diarias (es decir 75 UI/kg (0,75 mg/kg) dos veces al día o 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces a día) deben omitir la segunda dosis de enoxaparina sódica para poder obtener un retraso suficiente antes de la inserción o la retirada del catéter. Los niveles anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y estos retrasos no son una garantía de que el hematoma neuroaxial sea evitado. Asimismo, se debe considerar no utilizar enoxaparina sódica hasta al menos 4 horas después de la punción espinal/epidural o después de la retirada del catéter. El retraso se debe basar en una evaluación del beneficio-riesgo considerando el riesgo para trombosis y el riesgo de sangrado en el contexto del procedimiento y factores de riesgo de los pacientes. **Contraindicaciones.** Enoxaparina sódica está contraindicada en pacientes con: - Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección "Lista de excipientes"; - Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) mediada inmunológicamente en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"); - Sangrado activo clínicamente significativo y enfermedades de alto riesgo de hemorragia, incluyendo ictus hemorrágico reciente, úlcera gastrointestinal, presencia de neoplasias malignas con riesgo alto de sangrado, cirugía cerebral, espinal u oftalmológica recientes, sospecha o varices esofágicas confirmadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares mayores intraespirales o intracerebrales; - Anestesia espinal o epidural o anestesia locoregional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** - **General:** Enoxaparina sódica no se debe utilizar intercambiablemente (unidad por unidad) con otras HBPMs. Estos medicamentos difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades anti-Xa y anti-IIa específicas, unidades, dosis, y seguridad y eficacia clínica. Esto resulta en diferencias en sus farmacocinéticas y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad antitrombina, e interacciones plaquetarias), dosificación y posible eficacia clínica y seguridad. Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones de uso específico proporcionadas por el laboratorio. - **Antecedentes de TIH (>100 días):** Está contraindicado el uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de TIH mediada inmunológicamente dentro de los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes (ver sección "Contraindicaciones"). Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años. Se debe utilizar enoxaparina sódica con extrema precaución en pacientes con antecedentes (>100 días) de trombocitopenia inducida sin anticuerpos circulantes. La decisión de usar enoxaparina sódica en estos casos sólo debe realizarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo y después de considerar tratamientos alternativos que no incluyan heparinas (por ej. danaparoid 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 5° y 21° posterior al inicio del tratamiento con enoxaparina sódica. El riesgo de TIH es más alto en pacientes después de cirugía, y principalmente después de cirugía cardíaca y en pacientes con cáncer. Por lo tanto, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo del tratamiento con enoxaparina sódica y después periódicamente a lo largo del tratamiento. Si hay síntomas clínicos que sugieren TIH de tipo inmune (cualquier nuevo episodio de tromboembolismo arterial y/o venoso, cualquier lesión cutánea dolorosa en el lugar de inyección, cualquier reacción alérgica o reacción anafilactoide durante el tratamiento), se debe realizar el recuento de plaquetas. Los pacientes deben estar al tanto de que estos síntomas pueden ocurrir y si suceden, deben informar a su médico de atención primaria. En la práctica, si se observa un descenso significativo en el recuento de plaquetas (30 a 50 % del valor inicial), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con enoxaparina sódica e instaurar al paciente otro tratamiento alternativo anticoagulante que no incluya heparinas. - **Hemorragia:** Como con cualquier otro anticoagulante, se pueden producir sangrado en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, se debe investigar el origen de la hemorragia e instaurar el tratamiento adecuado. Al igual que otros anticoagulantes, enoxaparina sódica se debe usar con precaución en las situaciones con aumento potencial de riesgo de hemorragia, tales como: alteraciones de la hemostasis; antecedentes de úlcera péptica; ictus isquémico reciente; hipertensión arterial grave; retinopatía diabética reciente; cirugía neuro u oftalmológica, uso concomitante de medicación que afecte la hemostasis (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). - **Pruebas analíticas:** A las dosis empleadas en la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no afecta de forma significativa a las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, así como tampoco a la agregación plaquetaria o a la unión del fibrinógeno a las plaquetas. A dosis más elevadas, se puede producir la prolongación del tiempo de trombolastina global 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 antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de enoxaparina sódica. - **Anestesia espinal/epidural o punción lumbar:** No se debe realizar anestesia espinal/epidural o punción lumbar dentro de las 24 horas de administración de enoxaparina sódica a dosis terapéuticas (ver sección "Contraindicaciones"). Cuando se administra enoxaparina sódica, se ha notificado la aparición de hematomas neuroaxiales en pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Estos eventos se dan en casos raros con pautas de dosificación de enoxaparina sódica de 4.000 UI (40 mg) una vez al día o menores. El riesgo de estos eventos aumenta con el uso de catéteres epidurales permanentes tras la intervención quirúrgica, con la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la hemostasis como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), con punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas, o en pacientes con antecedentes de cirugía espinal o malformaciones espinales. Para reducir el posible riesgo de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia/analgesia epidural o espinal o punción lumbar, se deberá tener en cuenta el perfil farmacocinético de la enoxaparina sódica. Se recomienda realizar la inserción o retirada del catéter epidural o la punción lumbar cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sódica sea bajo; sin embargo, se desconoce el tiempo exacto para obtener un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente. Para pacientes con un aclaramiento de creatinina [15-30] ml/min, es necesario tener en cuenta otras consideraciones debido a que la eliminación de enoxaparina sódica es más prolongada (ver sección "Posología y forma de administración"). Si el médico decide que debe administrar un tratamiento anticoagulante durante un procedimiento de anestesia/analgesia espinal o epidural o punción lumbar, se debe vigilar al paciente de forma frecuente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento o debilidad de extremidades inferiores), trastornos funcionales del intestino y/o vejiga. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente si experimentan alguno de los signos o síntomas anteriormente descritos. Si se tiene la sospecha de que existen signos o síntomas de hematoma espinal, se debe iniciar de inmediato un diagnóstico y un tratamiento que incluya la descompresión de la médula espinal, incluso si este tratamiento no puede prevenir o revertir las secuelas neurológicas. - **Necrosis cutánea / vasculitis cutánea:** Con el uso de HMPMs se han notificado necrosis cutánea y vasculitis cutánea, y se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento. - **Procedimientos de revascularización coronaria percutánea:** Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable, IAMSEST e IAMCEST agudo, se deben ajustar de forma precisa a los intervalos recomendados entre las dosis de enoxaparina sódica. Es importante alcanzar la hemostasia en el lugar de la punción después de la ICP. En caso de que se utilice un dispositivo de cierre, el manguito se puede quitar inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, el manguito se debe quitar 6 horas después de la última inyección IV/SC de enoxaparina sódica. Si continúa el tratamiento con enoxaparina sódica, la siguiente dosis programada no se debe administrar antes de que hayan transcurrido 6-8 horas desde la retirada del manguito. Se debe observar la zona donde se ha realizado el procedimiento por si surgen signos de hemorragia o la formación de hematomas. - **Endocarditis infecciosa aguda:** Generalmente no se recomienda el uso de heparina en pacientes con endocarditis infecciosa aguda debido al riesgo de hemorragia cerebral. Si este uso se considerada 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 trombopprofilaxis 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 trombopprofilaxis. 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 trombopprofilaxis 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 trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo. - **Pacientes de edad avanzada:** En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en profilaxis. En pacientes de edad avanzada (en especial los pacientes con edades de 80 años y en adelante) puede aumentar el riesgo de padecer complicaciones hemorrágicas a dosis terapéuticas. Se recomienda una monitorización clínica cuidadosa y tener en cuenta una posible reducción en pacientes mayores de 75 años tratados de IAMCEST (ver sección "Posología y forma de administración"). - **Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal, el aumento de la exposición a la enoxaparina sódica está relacionado con un aumento del riesgo de hemorragia. En estos pacientes, se recomienda una cuidadosa monitorización clínica, y se podría considerar la monitorización biológica midiendo la actividad anti-Xa (ver sección "Posología y forma de administración"). No se recomienda enoxaparina sódica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina <15 ml/min) debido a la falta de datos en esta población fuera de la prevención de la formación de coágulos en la circulación extracorpórea durante la hemodíalisis. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina

“Posología y forma de administración”). No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) y leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min). - **Insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia hepática, se debe utilizar con precaución enoxaparina sódica debido a un aumento potencial del riesgo de sangrado. En pacientes con cirrosis hepática es poco fiable y no se recomienda el ajuste de dosis basándose en la monitorización de los niveles de anti-Xa. - **Pacientes con bajo peso corporal:** En mujeres de bajo peso corporal (<45 kg) y en hombres de bajo peso corporal (<57 kg) se ha observado un aumento en la exposición a enoxaparina sódica a las dosis usadas en profilaxis (no ajustadas según el peso), lo cual podría aumentar el riesgo de padecer una hemorragia. Por lo tanto, se recomienda someter a estos pacientes a una cuidadosa monitorización clínica. - **Pacientes obesos:** Los pacientes obesos presentan un riesgo mayor de sufrir tromboembolismo. No se ha determinado por completo la seguridad y eficacia de las dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) y no existe un consenso para el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo. - **Hiperpotasemia:** Las heparinas pueden inhibir la secreción adrenal de aldosterona, provocando una hiperpotasemia (ver sección “Reacciones adversas”), en especial en pacientes que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente, y que estén tomando medicamentos que se conoce que aumentan el potasio (ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”). Se debe controlar de forma regular el potasio en sangre, especialmente en pacientes con alto riesgo. - **Trazabilidad:** HBPMs son medicamentos biológicos. Para mejorar la trazabilidad de las HBPM, se recomienda que el profesional sanitario anote en el historial médico del paciente el nombre y número de lote del producto administrado. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** **Uso concomitante no recomendado:** - **Medicamentos que afectan a la hemostasia** (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). Antes del tratamiento con enoxaparina sódica, se recomienda la interrupción de algunos medicamentos que pueden afectar a la hemostasia, a menos que su uso esté estrictamente indicado. Si la combinación está indicada, se debe usar enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico, cuando sea necesario. Estos agentes incluyen medicamentos como: - Salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, y AINEs incluyendo ketorolaco; - Otros trombolíticos (por ej. alteplasa, reteplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa y uroquinasa) y anticoagulantes (ver sección “Posología y forma de administración”). **Uso concomitante con precaución:** Se pueden administrar con precaución junto con enoxaparina sódica los siguientes medicamentos: **Otros medicamentos que afectan 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:** Los medicamentos que aumentan los niveles de potasio pueden administrarse junto con enoxaparina sódica bajo supervisión médica y control analítico (ver secciones “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Reacciones adversas”). **Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Embarazo:** En humanos, no hay ninguna evidencia de que la enoxaparina atraviese la barrera placentaria durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. No se dispone de información sobre el primer trimestre. Estudios en animales no han mostrado evidencia alguna de fetotoxicidad o teratogenicidad. Los datos en animales han mostrado que el paso de enoxaparina a través de la placenta es mínimo. Enoxaparina sódica sólo se debe utilizar durante el embarazo si el médico ha establecido una necesidad clara. Las mujeres embarazadas que reciban enoxaparina sódica deben ser monitorizadas cuidadosamente para evidencias de sangrado o anticoagulación excesiva, y deben ser advertidas acerca del riesgo de hemorragia. En general, los datos sugieren que no hay evidencia de aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia u osteoporosis respecto al riesgo observado en mujeres no embarazadas, además de los observados en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). Si se planea una anestesia epidural, se recomienda retirar antes el tratamiento con enoxaparina sódica (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). **Lactancia:** No se sabe si la enoxaparina inalterada se excreta en la leche humana. Durante el período de lactancia en rata, el paso de enoxaparina o sus metabolitos a la leche es muy bajo. La absorción oral de enoxaparina sódica es poco probable. Se puede utilizar CLEXANE durante la lactancia. **Fertilidad:** No hay datos clínicos para enoxaparina sódica en fertilidad. Los estudios en animales no mostraron ningún efecto en la fertilidad. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de la enoxaparina sódica sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **Reacciones adversas:** **Resumen del perfil de seguridad:** Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina sódica en ensayos clínicos. Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida, 559 para el tratamiento de la TVP con o sin EP, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del IAMCEST agudo. La pauta posológica de enoxaparina sódica administrada durante estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 4.000 UI (40 mg) SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes médicos con patología aguda y movilidad gravemente reducida. En el tratamiento de la TVP con o sin EP, los pacientes que recibían enoxaparina sódica fueron tratados con una dosis de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas o con una dosis de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas, y en el estudio clínico para el tratamiento del IAMCEST agudo, la pauta posológica de enoxaparina sódica fue de 3.000 UI (30 mg) IV en bolo, seguido de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC cada 12 horas. En estudios clínicos, las reacciones notificadas más frecuentemente fueron hemorragias, trombocitopenia y trombocitosis (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”, más adelante). **Tabla de reacciones adversas:** A continuación se detallan otras reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificadas en la experiencia postcomercialización (* indica reacciones en experiencia postcomercialización). Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100); raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada sistema de clase de órganos. **Trastornos de la sangre y del tejido linfático:** - Frecuentes: hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis; - Raras: eosinofilia*; - Raras: 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 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). **Trastornos del sistema inmunológico:** - Frecuentes: reacción alérgica; - Raras: reacción anafiláctica/anaflatoide incluyendo shock*. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuentes: dolor de cabeza*. **Trastornos vasculares:** Raras: hematoma espinal* (o hematoma neuroaxial). Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). **Trastornos hepatobiliares:** - Muy frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas, niveles > 3 veces del límite superior de normalidad); - Poco frecuentes: lesión hepática hepatocelular*; - Raras: lesión hepática colestásica*. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** - Frecuentes: urticaria, prurito, eritema; - Poco frecuentes: dermatitis bullosa; - Raras: alopecia*; - Raras: vasculitis cutánea*, necrosis cutánea* normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomatosas, 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:** Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal. En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas de disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dl o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores. Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan a la hemostasia (ver secciones “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

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

Trombocitopenia y trombocitosis:

β: Incremento de plaquetas > 400 G/L

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

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina en niños (ver sección “Posología y forma de administración”). **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del

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

medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso

Humano: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis: Signos y síntomas:** La sobredosis accidental con enoxaparina sódica, tras la administración IV, extracorpórea o SC, puede conducir a complicaciones hemorrágicas. Después de la administración oral de incluso dosis elevadas, es poco probable que la enoxaparina sódica se absorba. **Tratamiento:** Los efectos pueden ser ampliamente neutralizados por la inyección IV lenta de protamina. La dosis de protamina depende de la dosis de enoxaparina sódica inyectada; 1 mg de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica, dentro de las 8 horas siguientes a la administración de la enoxaparina sódica. En caso de superar las 8 horas tras la administración de la enoxaparina sódica, o si es necesaria una segunda dosis de protamina, se podrá proceder a la perfusión de 0,5 mg de protamina por 100 UI (1 mg) de enoxaparina sódica. Después de 12 horas de la administración de la inyección de enoxaparina sódica, ya no será necesario administrar protamina. No obstante, incluso con dosis elevadas de protamina, la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica nunca es totalmente neutralizada (un máximo del 60 %) (ver la ficha técnica de las sales de protamina). **Lista de excipientes:** Agua estéril para preparaciones inyectables.

Incompatibilidades: Inyección SC: No mezclar con otros productos. **Inyección IV en bolo (sólo para la indicación de IAMCCEST):** Enoxaparina sódica se puede administrar de forma segura con una solución salina normal (0,9%) o 5% de dextrosa acuosa (ver sección "Posología y forma de administración"). **Período de validez:** 3 años (Clexane 2.000 UI/4.000 UI/6.000 UI/10.000 UI), 2 años (Clexane 12.000 UI/14.000 UI).

Precauciones especiales de conservación: No conservar a temperatura superior a 25° C. No congelar. **Naturaleza y contenido del envase:**

CLEXANE 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable: Caja con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, conteniendo cada una 2.000 UI (20 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 5,73 € P.V.P. (IVA) 5,96 €. Caja con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml, conteniendo cada una 2.000 UI (20 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 25,38 € P.V.P. (IVA) 26,40 €. Envase clínico con 50 jeringas precargadas. **CLEXANE 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable:** Caja con 2 jeringas precargadas de 0,4 ml, conteniendo cada una 4.000 UI (40 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P.11,14 € P.V.P. (IVA) 11,58 €.

Caja con 10 jeringas precargadas de 0,4 ml, conteniendo cada una 4.000 UI (40 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 49,19 € P.V.P. (IVA) 51,16 €. Caja con 30 jeringas precargadas de 0,4 ml, conteniendo cada una 4.000 UI (40 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 130,04 € P.V.P. (IVA) 135,24 € Envase clínico con 50 jeringas precargadas. **CLEXANE 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable:** Caja con 2 jeringas precargadas de 0,6 ml, conteniendo cada una 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. P.V.P.18,76 € P.V.P. (IVA) 19,51 €. Caja con 10 jeringas precargadas de 0,6 ml, conteniendo cada una 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 75,86 € P.V.P. (IVA) 78,90 €. Caja con 30 jeringas precargadas de 0,6 ml, conteniendo cada una 6.000 UI (60 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 179,41 € P.V.P. (IVA) 186,59 €.

CLEXANE 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable: Caja con 2 jeringas precargadas de 0,8 ml, conteniendo cada una 8.000 UI (80 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 22,97 € P.V.P. (IVA) 23,88 €. Caja con 10 jeringas precargadas de 0,8 ml, conteniendo cada una 8.000 UI (80 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 92,75 € P.V.P. (IVA) 96,46 €. Caja con 30 jeringas precargadas de 0,8 ml, conteniendo cada una 8.000 UI (80 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 209,11 € P.V.P. (IVA) 217,47 €.

CLEXANE 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable: Caja con 2 jeringas precargadas de 1 ml, conteniendo cada una 10.000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 26,27 € P.V.P. (IVA) 27,32 €. Caja con 10 jeringas precargadas de 1 ml, conteniendo cada una 10.000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 106,18 € P.V.P. (IVA) 110,43 €. Caja con 30 jeringas precargadas de 1 ml, conteniendo cada una 10.000 UI (100 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 232,81 € P.V.P. (IVA) 242,12 €.

CLEXANE 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml solución inyectable: Caja con 10 jeringas precargadas de 0,8 ml, conteniendo cada una 12.000 UI (120 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 128,94 €; P.V.P. (IVA) 134,10 €. Caja con 30 jeringas precargadas de 0,8 ml, conteniendo cada una 12.000 UI (120 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 278,01 € P.V.P. (IVA) 289,13 €.

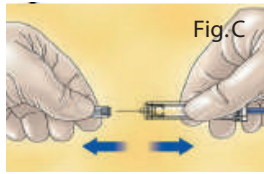
CLEXANE 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable: Caja con 10 jeringas precargadas de 1 ml, conteniendo cada una 15.000 UI (150 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 143,74 € P.V.P. (IVA) 149,49 €. Caja con 30 jeringas precargadas de 1 ml, conteniendo cada una 15.000 UI (150 mg) de enoxaparina sódica. P.V.P. 309,51 € P.V.P. (IVA) 321,89 €.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones: Instrucciones de uso para la técnica de inyección subcutánea: Ver sección "Posología y forma de administración". En caso de que el paciente vaya a administrarse él mismo la inyección (autoinyección), el profesional sanitario le mostrará cómo hacerlo, antes de abandonar el hospital. Es esencial que el paciente siga exactamente estas instrucciones. En caso de dudas el paciente debe preguntar al profesional sanitario para que se las aclare. Es necesario realizar una inyección subcutánea (bajo la piel) de forma correcta con el fin de reducir el dolor y hematoma en el punto de inyección. Para evitar cualquier pinchazo accidental después de la inyección, las jeringas precargadas van equipadas con un dispositivo de seguridad automático. **Preparación del lugar de inyección:** El lugar recomendado para la inyección es la zona del tejido graso del abdomen bajo, al menos a 5 cm del ombligo y hacia cualquiera de ambos costados. (Figura A Antes de la inyección lávese las manos. Limpie (no frote), la zona elegida para realizar la inyección, con un trozo de algodón con alcohol. Elija una zona diferente del abdomen bajo para cada inyección. (Figura B).

Preparación de la jeringa antes de la inyección: Compruebe la caducidad en el envase o en la jeringa. Si ha caducado no se debe utilizar. Verifique que la jeringa no está dañada y que el producto es una solución clara sin partículas. Si la jeringa estuviera dañada o el producto no fuera claro utilice otra jeringa. (Figura C). **Para las dosis de 20 mg y 40 mg:** Quite el capuchón tirando del mismo. Podría aparecer una gota en el extremo de la aguja. Si esto sucede, hay que eliminar la gota antes de administrar la inyección. Para ello se debe dar golpecitos suaves con el dedo a la jeringa, siempre con la aguja apuntando hacia abajo, hasta que se desprenda la gota. La jeringa precargada está lista para ser utilizada. No elimine el aire de la jeringa antes de administrar la inyección. **Para la dosis de 60 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg y 150 mg:** - Quite el capuchón tirando del mismo. - Ajuste la dosis que tiene que ser inyectada (si fuera necesario). La cantidad de solución que hay que inyectar debe ajustarse dependiendo del peso del paciente; por lo tanto se debe eliminar cualquier exceso de medicamento antes de administrar la inyección. Mantenga la jeringa apuntando hacia abajo (para mantener la burbuja de aire en la jeringa) y expulse el exceso de medicamento en un contenedor adecuado. **NOTA:** Si el exceso de medicamento no se expulsa antes de la inyección, no se podrá activar el dispositivo de seguridad al finalizar la inyección. Cuando no es necesario ajustar la dosis, la jeringa precargada está lista para ser utilizada. No elimine el aire de la jeringa antes de administrar la inyección. Podría aparecer una gota en el extremo de la aguja. Si esto sucede, hay que eliminar la gota antes de administrar la inyección. Para ello se debe dar golpecitos suaves con el dedo a la jeringa, siempre con la aguja apuntando hacia abajo, hasta que se desprenda la gota. **Administración de la inyección:** Mientras que se está tumbado o sentado en una posición cómoda, tomar un pliegue cutáneo entre el dedo pulgar y el índice. Mantener la aguja en un ángulo adecuado respecto al pliegue cutáneo y pinchar en dicho pliegue. Este pliegue cutáneo debe mantenerse mientras se administra la inyección. (Fig. D). Completar la administración de la inyección utilizando todo el medicamento de la jeringa. Una vez administrada toda la inyección, extraer la jeringa del lugar de inyección manteniendo el dedo en el émbolo. (Fig. E).

Para jeringas con dispositivo de seguridad: Orientar la jeringa hacia abajo, alejada de sí mismo y de otras personas, y presionar firmemente el émbolo para activar el sistema de seguridad. La funda protectora cubrirá la aguja automáticamente a la vez que se escuchará un CLIC que confirma la activación del sistema de seguridad. (Fig. F). Depositar la jeringa inmediatamente en el contenedor más cercano para eliminación de agujas. (Fig. G). 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. **Número de autorización de comercialización:** CLEXANE 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable: n° reg 58502; CLEXANE 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable: n° reg 58503; CLEXANE 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable: n° reg 62470; CLEXANE 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable: n° reg 62471; CLEXANE 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable: n° reg 62472; CLEXANE 12.000 UI (120 mg)/1 ml solución inyectable: n° reg 63002; CLEXANE 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable: n° reg 63000

Condiciones de dispensación: Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por la Seguridad Social. Aportación reducida. **CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO. Titular sanofi-aventis, S.A., Josep Pla 2; 08019 Barcelona. Fecha de la revisión del texto:** 28 Abril 2017.





1 vez al día
150 UI (1,5 mg)/kg/24h

2 veces al día
100 UI (1 mg)/kg/12h



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

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

Bibliografía

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

* Enfermedad Tromboembólica Venosa
HBPM: Heparina de bajo peso molecular



