



Heparina de bajo peso molecular (HBPM). Es un antitrombótico anticoagulante. Potencia la acción de la antitrombina III e inactiva el factor Xa de la coagulación. También inactiva el factor IIa (trombina), pero en menor grado (relación antifactor Xa/IIa 4:1 aproximadamente; mientras que la relación en el efecto de la heparina no fraccionada es 1:1). La enoxaparina/HBPM presenta algunas diferencias respecto a la heparina no fraccionada, que le confiere ciertas ventajas:

- Mejor biodisponibilidad subcutánea (SC).
- Permite administración SC frente a la necesidad intravenosa (IV) de la heparina no fraccionada.
- Mayor vida media y por tanto mayor intervalo interdosis.
- Requiere una monitorización menos intensiva.
- Menor riesgo de trombocitopenia, y probablemente menor riesgo de osteoporosis.

## **USO CLÍNICO**

Profilaxis y tratamiento de patología tromboembólica (trombosis venosa profunda [TVP], embolismo pulmonar [EP], tromboembolismo arterial [TEA], trombosis cerebral y de la vena renal), especialmente prevención de trombosis venosa profunda en aquellos pacientes con riesgo tromboembólico (**E: off-label**).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

Profilaxis:

- <2 meses: 0,75 mg/kg/dosis cada 12 horas.
- 2 meses: 0,5 mg/kg/dosis cada 12 horas.

Tratamiento:

- <2 meses: 1,5 mg/kg/dosis cada 12 horas.
- 2 meses: 1 mg/kg/dosis cada 12 horas.

Dosis alternativa: estudios recientes sugieren que son necesarias dosis mayores, especialmente en niños más pequeños. Estas nuevas dosis son empleadas en algunos centros, pero son necesarios estudios que las validen:

- Recién nacidos prematuros: 2 mg/kg/dosis cada 12 horas.
- Recién nacidos a término: 1,7 mg/kg/dosis cada 12 horas.
- Lactantes <3 meses: 1,8 mg/kg/dosis cada 12 horas.
- 3-12 meses: 1,5 mg/kg/dosis cada 12 horas.
- 1-5 años: 1,2 mg/kg/dosis cada 12 horas.
- 6-18 años: 1,1 mg/kg/dosis cada 12 horas.

En Pediatría, no es adecuada la administración cada 24 horas debido al mayor aclaramiento del fármaco comparado con los adultos.

**Administración:**

- No administrar por vía intramuscular (IM).
- Administración subcutánea (SC).
- Administración intravenosa (IV), indicada solo como parte del tratamiento del infarto miocárdico con elevación ST, lavando la vía con SSF antes y después de su administración.

## Monitorización:

La monitorización mediante TP y TTPA no es adecuada, ya que dichas medidas son relativamente insensibles a la actividad de la heparina de bajo peso molecular.

La monitorización de su efecto se debe realizar mediante la actividad antifactor Xa, medida a las 2-6 horas de su administración SC.

- Nivel terapéutico: 0,5-1 U/ml (medido 4-6 horas tras administración SC).
- Nivel profiláctico: prevención de TVP en relación con un catéter venoso central: 0,1-0,3 U/ml (medido 4-6 h tras administración SC).

Nomograma de ajuste de dosis de heparina según antifactor Xa (control 4 h tras la administración de HBPM):

Nivel anti-Xa (UI/ml)	Actitud siguiente dosis	Nuevo control
< 0,35	Aumentar 25%	4 h tras la siguiente dosis
0,35-0,49	Aumentar 10%	
0,5-1	Seguir igual	24 h, a la semana y al mes
1-1,5	Disminuir 20%	Antes de la siguiente dosis
1,6-2	Retrasar 3 h y disminuir 30%	Antes de siguiente dosis y a las 4 h
>2	Suspender hasta anti-Xa 0,5, y disminuir 40%	Antes de la siguiente dosis, y si >0,5, repetir cada 12 h

## Ajuste de dosis en insuficiencia renal:

Cl Cr >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: no hay recomendaciones específicas de ajuste, monitorización estrecha del riesgo de sangrado.

Cl Cr <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: monitorizar antifactor Xa estrechamente. Solo existen pautas específicas para adultos:

- Profilaxis trombosis venosa profunda: 30 mg cada 24 h SC.
- Tratamiento de trombosis venosa profunda: (asociado a tratamiento con acenocumarol), 1 mg/kg/día SC.
- Prevención de complicaciones isquémicas de infarto de miocardio sin onda Q o angina inestable

(con ácido acetilsalicílico) 1mg/kg/día SC.

- Tratamiento de infarto miocárdico con elevación ST: adultos <75 años: dosis IV inicial 30 mg + dosis SC 1 mg/kg (administrada al mismo tiempo que la dosis IV), mantenimiento 1 mg/kg/día SC.

Ajuste de dosis en fallo hepático: ajuste no establecido; usar con precaución en estos pacientes.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a enoxaparina, heparina o cualquiera de sus componentes (productos porcinos ya que la enoxaparina deriva de mucosa intestinal porcina),
- Hemorragia mayor activa (intracraneal, peritoneal...).
- Trombocitopenia o trombosis secundaria a la enoxaparina.
- Endocarditis séptica.

## **PRECAUCIONES**

Usar con precaución en todo paciente pediátrico y con monitorización estrecha.

Pueden ocurrir hemorragias graves (intracraneal o retroperitoneal), que puede ser fatales.

Usar con cautela en pacientes con riesgo de hemorragia: hipertensión arterial (HTA) no controlada, diátesis hemorrágica, neurocirugía o cirugía oftálmica recientes, embarazo, historia reciente de hemorragia gastrointestinal, retinopatía diabética, y hemorragia, tratamiento antiagregante concomitante; o historia de trombocitopenia secundaria a heparina.

Usar con cautela en pacientes con daño renal; disminuir dosis en aquellos con daño renal severo (ClCr <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Se han descrito casos de hiperpotasemia en pacientes con otros factores de riesgo para ello, monitorizar niveles de potasio.

Suspender el tratamiento y considerar tratamiento alternativo si plaquetas <100 000 o trombosis.

No se recomienda como profilaxis de los desórdenes tromboembólicos en pacientes portadores de prótesis valvulares cardiacas.

Riesgo de hematoma epidural o espinal en pacientes en tratamiento con heparina, a los que se les realiza punción lumbar o anestesia epidural. Este riesgo aumenta ante: el uso de catéter epidural para analgesia, uso concomitante de antiagregantes plaquetarios u otros anticoagulantes, historia de deformidad o cirugía espinal, repetición de punción lumbar o traumática. Previo a la colocación o retirada de un catéter epidural, se debe determinar si el paciente está en tratamiento con HBPM e identificar el momento apropiado para su administración. Para disminuir el riesgo potencial de sangrado, deben considerarse la dosis y la vida media de la HBPM, siguiendo las siguientes recomendaciones:

- Debería suspenderse (al menos 2 dosis) y hacerse control de factor anti-Xa previo a una punción lumbar, siempre que sea posible.

- La colocación o retirada del catéter epidural debe retrasarse al menos 12 h tras la administración de dosis profiláctica de HBPM, y al menos 24 h tras la administración de dosis terapéuticas.
- La dosis posterior al procedimiento debe administrarse más allá de 4 horas tras la retirada del catéter.
- En todos los casos, debe valorarse la relación riesgo/ beneficio.
- Estos pacientes deben ser monitorizados neurológicamente de forma estrecha, y tratados inmediatamente. Para minimizar el riesgo de sangrado tras cateterismo percutáneo, seguir estrictamente los intervalos de dosis, e insistir en la hemostasia local.

Los viales de enoxaparina multidosis contiene alcohol benzilo, que puede provocar reacciones alérgicas en pacientes susceptibles, y en altas dosis puede producir toxicidad fatal en neonatos (acidosis metabólica, distrés respiratorio, disfunción neurológica, hipotensión y fallo cardiaco. Evitar aquella enoxaparina que contiene alcohol, en neonatos.

Sobredosis-tratamiento:

Sulfato de protamina:

- 1 mg de sulfato de protamina neutraliza 1 mg de enoxaparina.
- La primera dosis de protamina deber ser igual a la dosis de enoxaparina administrada, si esta se administró en las 8 h previas; o de 0,5 mg de protamina/1 mg de enoxaparina administrada, cuando han pasado más de 8 horas, o cuando se requiere segunda dosis de protamina (indicada cuando TTPA persiste alargado a las 2-4 h de la administración de la primera dosis).
- No es preciso administrar protamina una vez pasadas 12 h tras la administración de enoxaparina.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Sin datos específicos en niños.

Como todos los anticoagulantes, el mayor efecto adverso de la enoxaparina es la hemorragia, a cualquier nivel. El riesgo depende de múltiples variables. A las dosis recomendadas, la enoxaparina no repercute de forma significativa en la agregación plaquetaria.

Presenta menos efectos secundarios que la heparina no fraccionada. Otros efectos secundarios:

- Sistema nervioso central: confusión, dolor, hemorragia cerebral (0,8 %).
- Endocrino y metabólico: hiperlipidemia (muy raro), hiperpotasemia.
- Gastrointestinal: diarrea, náusea.
- Hepático: aumento de GOT y GPT, asintomático, totalmente reversible, raramente asociado a aumento de bilirrubina. Daño hepatocelular y colestásico (raro).
- Hematológico-oncológico: anemia, hemorragia (incluida intracraneal, retroperitoneal o intraocular), trombosis de válvula prostética, trombocitopenia con posible trombosis. La incidencia de trombocitopenia inducida por heparina es menor que con heparina no fraccionada.
- Renal: hematuria.
- Local: vasculitis-hipersensibilidad cutánea, equimosis, hematoma, eritema, irritación y dolor en

el lugar de punción. Hematoma epidural- espinal tras punción lumbar o catéter epidural (ver apartado "Precauciones y advertencias"). Necrosis cutánea en el sitio de punción o a distancia.

- Miscelánea: (raros) reacción alérgica, alopecia, eosinofilia, osteoporosis, prurito, púrpura, osteoporosis.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

No se conocen interacciones en las que se recomiende evitar el uso concomitante.

- La enoxaparina puede aumentar los niveles o efectos de anticoagulantes (riesgo C), colagenasa (riesgo C), obinutuzumab (riesgo C), ibritumomab (riesgo C), deferasirox (riesgo C), tositumomab (riesgo C), palifermin (riesgo C), rivaroxaban (efecto anticoagulante) (riesgo C), lodo I 131, vorapaxar (riesgo X), omacetaxine (riesgo X).
- Puede también aumentar el efecto hiperkaliémico de los diuréticos ahorradores de potasio (inhibidores de aldosterona [riesgo C], bloqueantes del receptor de angiotensina [riesgo C]), sales de potasio (riesgo C).
- Los niveles y efectos de enoxaparina pueden aumentar por: 5 ASA y derivados (riesgo C), salicilatos (riesgo C), antiagregantes plaquetarios (riesgo C), antiinflamatorios no esteroideos (riesgo C), pentosan polisulfato sódico (riesgo C), pentoxifilina (riesgo C), prostaciclina y análogos (riesgo C), trombolíticos (riesgo C), urokinasa (riesgo X), sugamadex (riesgo C), ibrutinib (riesgo C), ácidos grasos omega 3 (riesgo C), tibolone (riesgo C), tipranavir (riesgo C), vitamina E (riesgo C), dasatinib (riesgo C), apixaban (riesgo X).
- Los estrógenos, progestágenos y derivados pueden disminuir el efecto anticoagulante de los anticoagulantes (riesgo D).

Riesgo C: monitorizar.

Riesgo D: considerar modificar terapia.

Riesgo X: evitar combinación.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Composición:** el principio activo es enoxaparina sódica: 0,1 ml = 10 mg. 10 mg de enoxaparina equivale a 1000 UI de actividad antifactor Xa. El otro componente es agua para preparaciones inyectables. Se presenta en forma de solución inyectable contenida en jeringas precargadas listas para su uso.

**Conservación:** no conservar a temperatura superior a 25 °C.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de

- datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en noviembre de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima>
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
  - Ignjatovic V, Najid S, Newall F, *et al.* Dosing and monitoring of enoxaparin (low molecular weight heparin) therapy in children. *Br J Haematol* 2010;149:734-8.
  - Monagle P, Chalmers E, Chan A, *et al.* Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:887-968.
  - Sánchez de Toledo J, Gunawardena S, Munoz R, *et al.* Do neonates, infants and young children need a higher dose of enoxaparin in the cardiac intensive care unit? *Cardiol Young* 2010;20:138-43.
  - UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021 [consultado el 01/11/2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

**Fecha de actualización:** noviembre de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**