

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



IDENTIFICACION DE POSIBLE SEÑAL RELACIONADA AL USO DE
ENOXAPARINA SÓDICA Y PANCITOPENIA HACIENDO USO DE LA BASE
VIGIBASE

INFORME FINAL DEL TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD DE
DIPLOMADO DE ESPECIALIZACION

PARA OPTAR EL GRADO DE
LICENCIADO(A) EN QUIMICA Y FARMACIA

PRESENTADO POR:

BEATRIZ ESTER MARTINEZ BONILLA

MIRNA GISELA PORTILLO GOMEZ

MAYO DE 2023

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

SECRETARIO GENERAL

MAESTRO FRANCISCO ANTONIO ALARCON SANDOVAL

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

LICDA. REINA MARIBEL GALDAMEZ

SECRETARIA

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCION DE PROCESO DE GRADO

DIRECTORA GENERAL

M.Sc. ENA EDITH HERRERA SALAZAR

TRIBUNAL EVALUADOR

LIC. ALEXIS ANTONIO GUADRÓN MELÉNDEZ

LIC. ALVIN TEDIS CRUZ SALMERON

TUTOR

PhD. DAVID FRANCISCO TORRES ROMERO

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco a mi Padre del cielo por ser la guía en mi camino, darme sabiduría, y coraje de luchar por alcanzar mis metas.

A mis queridísimos padres Hernán Martínez y Nenita (QDDG) que han sido el pilar fundamental en mi formación personal y académica. Gracias por su amor.

A José María por brindarme apoyo incondicional durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento y acompañarme en todos mis sueños.

A mis hermanos Doris, Alex, Omar y David por estar siempre pendiente de mi proceso académico.

A mis cuñadas y sobrinos por su cariño y motivación a lo largo de toda la carrera.

A mis compañeros laboratoristas mis más sinceros agradecimientos, especialmente a Luis Alonzo, Jaime, Miguel (QDDG), y Víctor.

A mis compañeros de trabajo y docentes, Doctor Willber Castro, Licda. Emperatriz Acosta, Licda. Dalila Anaya, Lic. Marco Aquino y Licda Sara Ramos. Quienes me brindaron todo el apoyo.

A mi asesor de trabajo de grado, PhD David Torres por su tiempo, guía y dedicación.

A mis compañeras de trabajo Arely y Lupita. Finalmente, a mi compañera del diplomado Gisela Portillo.

GRACIAS A TODOS

Beatriz Ester Martínez

AGRADECIMIENTOS

A mi padre Dios y a nuestra madre María Auxiliadora por darme la sabiduría, la fuerza para culminar este proceso que en los años fue difícil pero nunca me desamparo.

A mi Papá, Francisco Portillo (QDDG) porque desde el inicio de todo fue mi inspiración en este mundo de Química y Farmacia, gracias a su amor y sus consejos hoy soy lo que soy. Hoy puedo decir que donde quiera que el este, está orgulloso de mi.

Agradezco a mi mamá porque no se dio por vencida a pesar de las adversidades y los golpes que nos dio la vida, y ese fue mi ejemplo para nunca rendirme, Agradezco a mi hermana por acompañarme en todo este proceso estando a mi lado y aun en la distancia y estar al pendiente de mí.

Agradezco a todos los amigos y compañeros que en estos años nuestros caminos se encontraron y compartimos juntos un salón de clases, hicimos juntos una tarea, reímos, nos desvelamos y lloramos... y ahora disfrutamos en placer de la victoria.

Agradezco a todos mis profesores por compartir sus conocimientos y orientarnos en el camino para formarnos como excelentes profesionales. Y en especial a mi tutor de tesis PhD. David Torres por la dedicación y paciencia y a mi compañera de diplomado Beatriz Martínez.

Y por último agradezco a mi esposo David Guandique porque al final de este camino me diste la motivación y aliento para finalizar estos últimos pasos, por ayudarme a cerrar este proceso y recordarme siempre que tengo el potencial; ¡y este día lo he logrado!

Mirna Gisela Portillo

DEDICATORIA

A Dios todopoderoso, por llevarme de su mano durante todos estos años y así poder hacer realidad este sueño tan anhelado.

Le dedico este triunfo a mis adorados hijos Sebastián y Matías, son la mayor fuente de inspiración y motivación para lograr mis objetivos.

A mis padres Hernán y Nenita (QDDG) por su ejemplo, su amor y por enseñarme que con esfuerzo y dedicación todo es posible.

Beatriz Ester Martínez

DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo a mi hijo Sebastián quien fue el último en incorporarse en este proceso, como una muestra que todo lo que se proponga podrá lograrlo con la ayuda de Dios, su esfuerzo y su disciplina, que nada es imposible a pesar de todas las dificultades.

A mis padres, y en especial a mi padre Francisco Portillo (QDDG) como un tributo al sacrificio que hicieron por mí.

Mirna Gisela Portillo

INDICE

	Nº PÁG
RESUMEN	
CAPITULO I	
1.0 INTRODUCCION	xvi
CAPITULO II	
2.0 OBJETIVOS	
2.1. OBJETIVO GENERAL	
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	
CAPÍTULO III	
3.0 MARCO TEORICO	21
3.1. Datos Clínicos	24
3.1.1. Contraindicaciones	25
3.1.2 Advertencias y Precauciones	25
3.1.3. La interacción con otros medicamentos	26
3.1.4 Reacciones Adversas	27
3.2. Propiedades farmacodinámicas	27
3.3 Mecanismo de Acción	28
3.4. Propiedades Farmacocinéticas	28
3.5. Métodos indicadores de señales cualitativos	31
CAPITULO IV	
4.0 DISEÑO METODOLOGICO	34
4.0.1 Observacional - Analítico	34
4.0.2 Transversal	34

4.0.3 Retrospectivo	34
4.1 Investigación bibliográfica	34
4.2 Modelo matemático	35
CAPITULO V	
5.0 RESULTADOS Y DISCUSION	39
5.1 Revisión bibliográfica y fuente de datos	39
5.2 Análisis de las variables sociodemográficas consideradas	40
5.2.1 Espectro etario	40
5.2.2 Sexo biológico	42
5.2.3 Cualificación de las notificaciones	42
5.2.4 Países con mayor número de notificaciones	43
5.2.5 Frecuencia de Medicamento vrs RAM	43
5.2.6 Gravedad de Evento Adverso	44
5.2.7 Criterio de severidad	45
5.3 Método de desproporcionalidad	46
5.4 Lista de los resultados más importantes de la posible señal	49
CAPITULO VI	
6.0 CONCLUSIONES	52
CAPITULO VII	
7.0 RECOMENDACIONES	54
BIBLIOGRAFIA	
ANEXOS	

INDICE DE FIGURAS

Figura N°	Pág. N°
1 Valores normales del hemograma	30
2 Jerarquía del evento adverso pancitopenia	31
3 Tabla de contingencia 2x2	35
4 Datos de Vigibase	40
5 Grupo etario	41
6 Sexo biologico	42
7 Cualificacion de reportes	43
8 Criterio de gravedad	45
9 Criterio de severidad	46
10 Datos de desproporcionalidad	47
11 Tabla de contingencia de la señal	47
12 Tabla de riesgo-beneficio de la señal	49

INDICE DE FORMULAS

Fórmula N ⁰	Pág. N ⁰
1 Fórmula Cálculo de PRR	32
2 Fórmula Cálculo de ROR	32

INDICE DE ANEXOS

Anexo N°	Pag N°
1 Prospecto de enoxaparina sodica	61
2 Referencia completa de medicamento	67

ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud.

EMA: European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos).

RAM: Reacciones Adversas a Medicamentos.

PRR: Proportional Reporting Ratio (Razón de Notificación Proporcional).

ROR: Reporting Odds Ratio (Odds Ratio de Notificación/Razón de Oportunidades).

HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular

FDA: Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)

UMC: Uppsala Monitoring Center (Centro de Monitoreo Uppsala)

ICSR: Individual Case Safety Report (informes de seguridad de casos individuales)

SOC: Sistema de Clasificación de Órganos

MedDra: Diccionario Médico para Actividades Regulatoras

RESUMEN

Farmacovigilancia es la ciencia que aporta seguridad en los medicamentos desde el desarrollo, elaboración, uso y posteriormente su postcomercialización, con el objetivo de identificar posibles señales de seguridad de riesgo-beneficio del uso de fármacos. El binomio en estudio será enoxaparina sódica y pancitopenia como reacción adversa. Se hará con los reportes de casos individuales, generados por la población en la plataforma de base de datos Vigibase. El análisis se genera de las notificaciones reportadas de la reacción adversa pancitopenia asociada al uso de la enoxaparina sódica a nivel mundial entre 1989 cuando se dio el primer caso, hasta el 15 de noviembre de 2022.

Se llevó a cabo un estudio observacional-Analítico-Transversal, basados en la técnica de minería de datos (Data Mining) de las notificaciones de la base mundial de datos Vigibase. Se analizaron las variables, espectro etario, frecuencia y tipo de evento adverso, de igual manera el método de desproporcionalidad de datos a través de Razón de Notificación Proporcionalidad (PPR), Razón de Oportunidades (ROR), con su respectivo intervalo de confianza (IC_{95%}); que permitirá cuantificar la posible señal del binomio en cuestión. Dando como resultado para PRR y ROR un valor de 1.7.

Se identificó una asociación estadística significativa entre el consumo de enoxaparina sódica y el riesgo de desarrollar pancitopenia. Se aconseja incluir en la ficha técnica de enoxaparina sódica la advertencia de padecer pancitopenia como reacción adversa por el uso del medicamento.

Palabras Claves: enoxaparina sódica, pancitopenia, señal, reacción adversa, minería de datos.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCION

La enoxaparina es una heparina común de bajo peso molecular (HBPM) utilizada en la prevención y el tratamiento de diversos trastornos tromboembólicos. Inicialmente aprobado por la FDA en 1993, se administra mediante una inyección subcutánea o intravenosa y es comercializado por varias compañías farmacéuticas. La enoxaparina reduce notablemente la incidencia de tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados en comparación con la heparina no fraccionada, sin aumentar el riesgo de hemorragia grave y tratamiento de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar que pueda requerir terapia trombolítica o cirugía.

La HBPM es uno de los medicamentos recomendados para los pacientes con COVID-19. Ya que dichos pacientes presentan múltiples complicaciones entre ellas neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, alteraciones hepáticas, cardíacas, renales, neurológicas y trombosis, hasta la muerte. Dando parcialmente una mejor calidad de vida al paciente. La probabilidad de fallecer a causa de COVID-19 está relacionada con diversos factores, tales como la edad, el género, la pertenencia a la raza negra y la existencia de otras enfermedades preexistentes.

Por otra parte, se detallan efectos adversos serios relacionados a enoxaparina sódica (eosinofilia, reacción anafiláctica, lesión hepática, necrosis cutánea, trombocitopenia, pancitopenia). Observados en estudios clínicos y notificaciones postcomercialización, se tomó de interés los casos de pancitopenia, definiendo pancitopenia como la disminución simultánea de las 3 series hematológicas en sangre periférica; glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

Conociendo esta premisa, en este estudio se identifico las posibles señales de enoxaparina sódica en solución inyectable, haciendo uso de la base mundial Vigibase; la cual es una base de datos global de informes de seguridad de casos individuales (ICSR) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) presentados

por los países miembros inscritos en el programa internacional de monitoreo de drogas de la OMS. Es el repositorio de datos de seguridad de medicamentos más grande del mundo.

Se analizaron los casos reportados desde el año 1989 hasta noviembre de 2022, donde se hizo un cruce de datos de acuerdo con el binomio a estudiar y así determinar si es o no una posible señal, también se determinó las variables: país, espectro etario, frecuencia y tipo de evento adverso, esto con el fin de encontrar bajo qué conjunto de variables se aumenta el índice de casos de pancitopenia. Se aplicó el método de desproporcionalidad para establecer la posible asociación causal entre uso de enoxaparina sódica solución inyectable y el efecto adverso pancitopenia, uno de los múltiples trastornos en la sangre humana.

Se llevó a cabo un análisis transversal-retrospectivo del binomio de enoxaparina sódica-pancitopenia, donde se recopilaron los datos obtenidos de la base de datos Vigibase, evaluando el periodo de 1989 a noviembre de 2022, utilizando el método de desproporcionalidad.

CAPITULO II

OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL:

Identificar posibles señales relacionadas al uso de enoxaparina sódica y pancitopenia haciendo uso de la base Vigibase.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1. Extraer de las notificaciones reportadas como evento serio producto de una posible asociación de enoxaparina sódica solución inyectable y el efecto adverso pancitopenia de la base de datos Vigibase, las variables espectro etario, frecuencia y tipo de evento adverso.

2.2.2. Aplicar métodos de desproporcionalidad para establecer la posible asociación causal entre uso de enoxaparina sódica solución inyectable y el efecto adverso pancitopenia desde 1989 hasta noviembre de 2022.

2.2.3. Enlistar los resultados más importantes de la priorización de la posible señal asociada, de acuerdo con su validación y análisis respectivo.

CAPÍTULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEORICO

La farmacovigilancia es definida por la OMS como “la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro posible problema relacionado con los fármacos”. El alcance de la farmacovigilancia ha crecido notablemente en los últimos tiempos y ahora se considera que incluye los siguientes dominios: RAM o eventos adversos, errores de medicación, medicamentos falsificados o de calidad inferior o subestándar, falta de efectividad de los medicamentos, uso indebido y/o abuso de medicamentos e interacción entre medicamentos. (4)

El uso de un medicamento trae consigo una relación riesgo - beneficio, la farmacovigilancia entre uno de sus objetivos es minimizar tales riesgos. Así mismo la mayoría de los fármacos producen reacciones adversas a medicamentos (RAM), de acuerdo con la OMS se refiere a una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica. (4)

Una posible señal se genera, cuando una reacción adversa a medicamentos (RAM), es notificada en la base de datos de los sistemas de farmacovigilancia de forma irregular, cuando aumenta la frecuencia o las incidencias no descritas en la literatura del medicamento. Notificación es la comunicación de una sospecha de reacción adversa a un medicamento a una unidad de farmacovigilancia. (5)

La enoxaparina es una heparina de bajo peso molecular (HBPM) común, utilizada en la prevención y el tratamiento de diversos trastornos tromboembólicos; siendo un medicamento de uso muy frecuente, en pacientes con movilidad restringida y en nuestro país de uso en pacientes covid-19 hospitalizados. Es importante el

estudio de las reacciones adversas que producen los medicamentos, en especial aquellas que podrían convertirse en posibles señales, tal es el caso de la enoxaparina sódica-pancitopenia. Principalmente después de un sondeo en la base de datos mundial vigibase. (6)

Por los antecedentes anteriormente descritos, al realizar la búsqueda de enoxaparina sódica se extraen 52.010 notificaciones de reacciones adversas, entre las RAM observadas hay una de interés por no estar descrita en la literatura de este medicamento y ser una reacción adversa grave. A la fecha el total 136 notificaciones como término preferente reportado; pancitopenia, por uso de enoxaparina sódica encontrada en la base de datos mundial Vigibase, una cantidad suficiente para considerar que existe una posible señal.

Las señales en farmacovigilancia pueden tener diversas definiciones, pero se centran en la información notificada sobre una posible relación causal entre un evento adverso y un fármaco, siendo previamente la relación desconocida o incompletamente documentada. En el informe del grupo de trabajo VIII de CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas), se define una 'señal' como "la información que surge de una o varias fuentes (incluyendo observaciones y experimentos), que sugiere una potencial asociación causal nueva, o un nuevo aspecto de una asociación ya conocida previamente, entre una intervención y un evento o conjunto de eventos relacionados, tanto adversos como beneficiosos, y que se juzga como suficientemente probable como para justificar una acción verificadora". Lo más habitual en farmacovigilancia es manejar eventos adversos. (7)

La OMS define una 'señal' como "la información sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, siendo la relación indeterminada o incompletamente documentada previamente. Por lo general, es necesario tener

más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y la calidad de la información. Una señal es una hipótesis junto con datos y argumentos, y es importante tener en cuenta que una señal no sólo es algo incierto, sino también de naturaleza preliminar. (7)

Los estados miembros participantes inscritos en el programa internacional de monitoreo de drogas de la OMS, emiten notificaciones espontáneas de sospechas de RAM y un fármaco en específico, a la base de datos mundial vigibase. Al mismo tiempo permite generar las posibles señales, su comunicación y la gestión de los riesgos.

Vigibase, es la base de datos del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, que se mantiene en el Centro Colaborador de Uppsala, el UMC, y se encuentra a disposición de todos los Centros Nacionales de los países miembros del programa. Los datos acumulados desde los años 60, reúnen al momento más de 31 millones de casos de sospechas de RAM, o ICSR (informes de seguridad de casos individuales) de todo el mundo. A través de la aplicación Vigilaze se puede consultar en línea la existencia y frecuencia de las RAM de interés. (8)

Las actividades de farmacovigilancia van encaminadas a mejorar la seguridad del paciente, una de las principales prácticas es la utilización de los sistemas de bases de datos a nivel mundial, para la detección de posibles señales a partir de las notificaciones de RAM con un medicamento. La posible señal en estudio fue pancitopenia relacionada al uso de la enoxaparina sódica inyectable.

Inicialmente la enoxaparina fue aprobada por la FDA en 1993, se administra mediante inyección subcutánea o intravenosa y es comercializada por varias compañías farmacéuticas. La enoxaparina reduce notablemente la incidencia de

tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados en comparación con la heparina no fraccionada, sin aumentar el riesgo de hemorragia grave. (6)

La enoxaparina está indicada para la prevención de complicaciones isquémicas en la angina inestable y en el infarto de miocardio sin onda Q; está indicado junto con la intervención percutánea y/u otro tratamiento para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. (6)

La enoxaparina también está indicada en la profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) en cirugía abdominal, reemplazo de cadera, reemplazo de rodilla o pacientes médicos con movilidad severamente restringida durante una enfermedad aguda. Además, la enoxaparina está indicada para el tratamiento hospitalario de la TVP con o sin embolia pulmonar y el tratamiento de la TVP ambulatoria sin embolia pulmonar. (6)

A la recopilación de las características de un medicamento que refleja las condiciones de uso autorizadas y sintetiza la información científica esencial para los profesionales sanitarios; es a lo que llamamos ficha técnica. (5)

3.1. Datos Clínicos.

Enoxaparina sódica es un principio activo biológico que se obtiene por depolimerización alcalina del éster bencílico de heparina obtenido de la mucosa intestinal porcina. Su forma farmacéutica es una solución transparente, de incolora a levemente amarillo claro. (9)

Algunos aspectos definen que no se ha establecido la seguridad y eficacia de enoxaparina sódica en población pediátrica y que éste medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre

su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. (9)

3.1.1. Contraindicaciones

-Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, la heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o a alguno de los excipientes en su fórmula. (9)

- Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) mediada inmunológicamente en los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes. (9)

-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 o anomalías vasculares mayores intraespinales o intracerebrales. (9)

-Anestesia espinal o epidural, anestesia local, anestesia regional, cuando se utiliza la enoxaparina sódica para el tratamiento en las 24 horas previas. (9)

3.1.2 Advertencias y Precauciones

-Intercambiabilidad con otras heparinas. Enoxaparina sódica no se debe intercambiar con otros medicamentos del grupo de las heparinas de bajo peso molecular. Debido a que no son exactamente iguales y no tienen la misma actividad ni las mismas instrucciones de uso. (10)

-Mayor Riesgo de hemorragias, por el uso concomitante de fármacos adicionales que afectan la hemostasia como los AINE, punciones epidurales o espinales traumáticas o repetidas, o paciente con antecedentes de deformaciones espinales (10)

- La inyección de enoxaparina sódica debe usarse con precaución en pacientes con diátesis hemorrágica, hipertensión arterial no controlada o antecedentes de ulceración gastrointestinal reciente, retinopatía diabética, disfunción renal y hemorragia. (10)

-La inyección de enoxaparina sódica debe usarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina. (10)

- Mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas. (10)

3.1.3. La interacción con otros medicamentos

-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. (11)

-Uso concomitante con precaución de enoxaparina junto con los siguientes medicamentos. Inhibidores de la agregación plaquetaria incluyendo ácido acetilsalicílico a dosis antiagregante (cardioprotección), clopidogrel, ticlopidina, antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa indicados en síndromes agudos coronarios debido al riesgo de sangrado. Dextrano 40, Glucocorticoides sistémicos y medicamentos que aumentan los niveles de potasio estos bajo supervisión médica y control analítico. (11)

En lactancia no se sabe si la enoxaparina inalterada se excreta en la leche humana. No hay datos clínicos para enoxaparina sódica en fertilidad. (12)

3.1.4 Reacciones Adversas

-Muy frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 personas). Aumento de las enzimas hepáticas, principalmente transaminasas. (12)

-Frecuentes (pueden afectar 1 de cada 10 personas). Hemorragia, anemia hemorrágica*, trombocitopenia, trombocitosis, reacción alérgica, dolor de cabeza*, urticaria, prurito, eritema, 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). (12)

-Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 100 personas). Lesión hepática hepatocelular*, dermatitis bullosa, irritación local, necrosis cutánea en el punto de inyección. (12)

-Raros (pueden afectar a 1 de cada 1.000 personas). Eosinofilia*, trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis, reacción anafiláctica/anafilactoide incluyendo shock*, hematoma espinal* (o hematoma neuroaxial), lesión hepática colestásica*, alopecia*, vasculitis cutánea*, necrosis cutánea*, nódulos en el lugar de inyección*, osteoporosis*, hiperpotasemia*. (12)

-Frecuencia no conocida. Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).(12)

3.2. Propiedades farmacodinámicas

En los seres humanos, la enoxaparina administrada a una dosis de 1,5 mg / kg por vía subcutánea (SC) se caracteriza por una mayor proporción de actividad anti-Factor Xa a anti-Factor IIa (basado en áreas bajo Curvas de actividad del factor frente al tiempo) en comparación con las proporciones observadas para la heparina. Se observaron aumentos de hasta 1,8 veces los valores de control en el tiempo de trombina (TT) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT). La enoxaparina a una dosis de 1 mg / kg (concentración de 100 mg / ml), administrada por vía subcutánea cada 12 horas a los pacientes en un ensayo

clínico grande, dio como resultado valores de TTPa de 45 segundos o menos en la mayoría de los pacientes. Un bolo intravenoso de 30 mg seguido inmediatamente por una administración subcutánea de 1 mg / kg dio como resultado valores de TTPa posteriores a la inyección de 50 segundos. El valor medio de prolongación del aPTT en el día 1 fue aproximadamente un 16% más alto que en el día 4 de la terapia con enoxaparina. (10)

3.3 Mecanismo de Acción.

La enoxaparina se une a la antitrombina III, un inhibidor de la serina proteasa, formando un complejo que inactiva irreversiblemente el factor Xa, que se utiliza con frecuencia para controlar la anticoagulación en el campo clínico. Después de la inactivación del factor Xa, la enoxaparina se libera y se une a otras moléculas antitrombina. El factor IIa (trombina) es inhibido directamente por enoxaparina, sin embargo, con menos potencia que la heparina no fraccionada (HNF). Debido a la cascada de efectos que resultan de la unión de enoxaparina, la trombina es incapaz de convertir el fibrinógeno en fibrina y formar un coágulo, previniendo eventos tromboembólicos. (6)

3.4. Propiedades Farmacocinéticas.

Los parámetros farmacocinéticos de enoxaparina sódica se han estudiado principalmente en términos de la evolución temporal de la actividad anti-Xa plasmática y también por la actividad anti-IIa, en los rangos de dosis recomendados. En cuanto a la biodisponibilidad absoluta de enoxaparina sódica después de la inyección subcutánea, basada en la actividad anti-Xa, es cercana al 100%. El volumen de distribución de la actividad anti-Xa de enoxaparina sódica es de aproximadamente 4,3 litros y se acerca al volumen sanguíneo. (10)

La enoxaparina sódica se metaboliza principalmente en el hígado por desulfatación y / o despolimerización a especies de menor peso molecular con

una potencia biológica muy reducida. Finalmente es un fármaco de aclaramiento bajo con un aclaramiento plasmático anti-Xa medio de 0,74 l / h después de una infusión intravenosa de 150 UI / kg (1,5 mg / kg) de 6 horas. La eliminación parece monofásica con una vida media de aproximadamente 5 horas después de una sola dosis SC hasta aproximadamente 7 horas después de la administración repetida. (10)

Un estudio clínico en Barcelona, España presenta un caso que denota relación causal del uso de enoxaparina sódica y pancitopenia como reacción adversa. (1) La pancitopenia se define como la disminución simultánea de las 3 series hematológicas en sangre periférica. Reducción de los glóbulos rojos genera; anemia, que a su vez provoca palidez, debilidad, cansancio, mareos y palpitaciones. Reducción de los glóbulos blancos; afecta al sistema inmunitario, aumentando la tendencia a infecciones y fiebre. Reducción de las plaquetas; afecta la coagulación de la sangre, incrementando el riesgo de hemorragias, y produce el surgimiento de equimosis, hematomas y petequias. (13)

Como norma general, se consideran valores normales del hemograma las cifras iguales o superiores a 10g por decilitro de hemoglobina (Hb), 4.500 leucocitos (o 1.000-1.500 neutrófilos) por microlitro (μ l) y 150.000 plaquetas/ μ l. Estas cifras varían en función de la edad y el sexo ver tabla (1)

La gran mayoría de los casos de pancitopenia tiene un origen central, por afectación de la hematopoyesis (disminución de la producción de células, destrucción de los progenitores, ocupación de la médula ósea). Pueden existir casos de origen periférico, por un consumo o destrucción aumentados de las células maduras. (13)

Edad	Hb g/dl	Hto %	Leuc $\times 10^9/l$	Ntf $\times 10^9/l$	Linf $\times 10^9/l$	Mon $\times 10^9/l$	Plaq $\times 10^9/l$
RN a termino	14,9–23,7	47–75	10–26	02,7–14,4	0,2–7,3	0,0–1,9	150–450
2 semanas	13,4–19,8	41–65	6–21	1,5–5,4	2,8–9,1	0,1–1,7	170–500
2 meses	9,4–13,0	28–42	5–15	0,7–4,8	03,3–10,3	0,4–1,2	210–650
6 meses	10,0–13,0	30–38	6–17	1–6	03,3–11,5	0,2–1,3	210–560
1 año	10,1–13,0	30–38	6–16	1–8	03,4–10,5	0,2–0,9	200–500
2-6 años	11,0–13,8	32–40	6–17	1,5–8,5	1,8–8,4	0,15–1,3	210–490
6-12 años	11,1–14,7	32–43	4,5–14,5	1,5–8	1,5–5	0,15–1,3	170–450
12–18 años:							
Mujer	12,1–15,1	35–44	4,5–13,	1,5–60,	1,5–4,5	0,5–1,3	180–430
Hombre	12,1–16,6	35–49	4,5–13,	1,5–60,	1,5–4,5	0,5–1,3	180–430

Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; Leuc: leucocitos; Linf: linfocitos; Mon: monocitos; Ntf: neutrófilos; Plaq: plaquetas; RN: recién nacido

Figura N° 1: Valores normales del hemograma (13)

Una de las causas más frecuentes de pancitopenia es la tóxica, por administración de quimioterapia y/o radioterapia en pacientes con cáncer. Otros fármacos pueden causar mielotoxicidad (inmunosupresores, anticomiciales, antidepresivos, antiinflamatorios, alopurinol, etc.). La pancitopenia causada por fármacos es casi siempre reversible una vez retirado el fármaco causante. (13)

La pancitopenia es un padecimiento raro en relación con el tratamiento de enoxaparina sódica, con insuficientes casos clínicos descritos, entro en vigor por la FDA en 1993. Si bien es cierto que son pocos los casos clínicos, las notificaciones emitidas a la base de datos Vigibase son suficientes para lograr aplicar métodos de desproporcionalidad para establecer la posible asociación. Una manera que ayudará a la clasificación de la RAM a nivel del profesional de farmacovigilancia, será MedDra; éste diccionario proporciona la terminología médica normalizada con estructura jerárquica de 5 niveles, empleada particularmente para la codificación de efectos adversos en informes de estudios clínicos y en bases de datos de farmacovigilancia, así facilitar la búsqueda de los datos, donde se describe el nivel más bajo como el más específico y los niveles superiores se van tornando más generales.(23)(24)

Una vez establecida la jerarquía propuesta por MedDra, se procederá a definir la reacción adversa de pancitopenia asociada al consumo de enoxaparina sódica, la cual se describe detalladamente en la Figura 2.

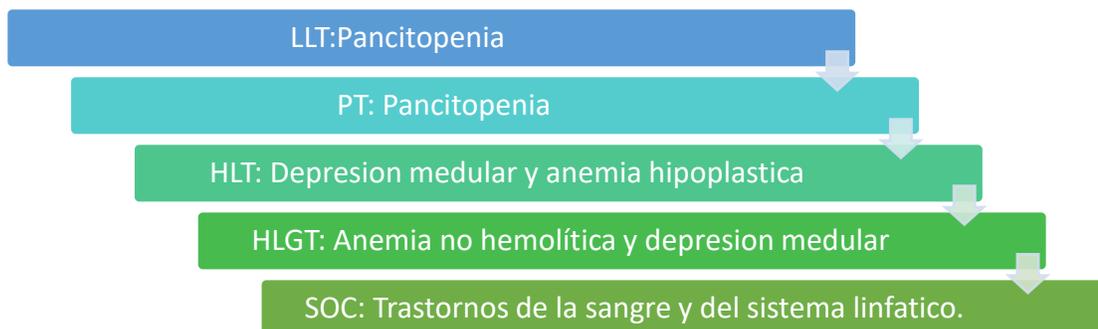


Figura N° 2: Jerarquía del evento adverso pancitopenia (fuente: elaboración propia)

3.5. Métodos indicadores de señales cualitativos.

Se tuvo como objetivo la identificación de posibles señales en base a detectar la desproporción de un tipo de evento asociado a un medicamento, respecto al conjunto de todos los datos acumulados en una base de datos de farmacovigilancia. Para este proceso se aplica la 'extracción de datos' o 'minería de datos', tomado del inglés 'data mining'. (7)

El método, razón de notificación proporcional (Proportional Reporting Ratio, PRR), mide la proporción de notificaciones en la base de datos que contienen una combinación particular de fármaco-evento, y se comparo esta proporción con la de las notificaciones con el mismo evento, pero con el resto de los fármacos, en la misma base de datos. Si la PRR para una combinación de fármaco-evento particular (RAM) es significativamente alta, y no es una reacción reconocida, puede representar una señal. (7).

Así, el cálculo del PRR es:

$$PRR = \frac{\frac{A}{(A+B)}}{\frac{C}{(C+D)}}$$

Formula 1 Cálculo de PRR

De igual manera el método, razón de oportunidades (Reporting Odds Ratio, ROR), muy similar al PRR, en este otro planteamiento estadístico, la hipótesis nula se describe de forma similar, como la razón entre las posibilidades de que una notificación cualquiera contenga una reacción RAM determinada y de que no la contenga es la misma independientemente de que contenga o no el fármaco determinado. (7)

Así, el cálculo del ROR es:

$$ROR = \frac{A * D}{B * C}$$

Fórmula 2 Cálculo de ROR

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLOGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

Para realizar la investigación del tema se utilizará el siguiente tipo de estudio:

4.0.1 Observacional - Analítico: en la investigación, no se modificó la variable evento adverso y se asoció el uso de enoxaparina sódica con la pancitopenia. Se analizaron los resultados obtenidos de la base de datos Vigibase y se realizaron análisis estadísticos a través de la técnica de minería de datos (Data Mining).

4.0.2 Transversal: Se recopilaron y analizaron los datos obtenidos de la base de datos Vigibase y Vigilyze del medicamento enoxaparina sódica inyectable asociado al efecto adverso pancitopenia. El tiempo de ejecución fue paralelo y estuvo comprendido entre 1989 y noviembre de 2022, hasta la obtención de los resultados esperados para determinar si la pancitopenia es una potencial señal.

4.0.3 Retrospectivo: Se revisaron los datos obtenidos de la base Vigibase con respecto a enoxaparina sódica inyectable y el efecto adverso de la pancitopenia, en el período establecido, utilizando el método de desproporcionalidad.

4.1 Investigación bibliográfica

Para la ejecución del trabajo de investigación, se llevó a cabo una recopilación y revisión bibliográfica en la siguiente biblioteca y repositorios:

-Biblioteca Dr. Benjamín Orozco de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

-Biblioteca Central de la Universidad de El Salvador.

- Biblioteca Virtual de la Universidad de El Salvador.

-Red federada de repositorios institucionales de publicaciones científicas

-Sistema Nacional repositorios digitales Argentina

-Red de repositorios latinoamericanos

- Internet.

-Base de datos canadiense DRUNGBANK

-Compendio Electronico de Medicina de la Agencia Europea de Medicamentos
EMC SMPC

Dieron una parte de información y cálculos para la investigación de enoxaparina sódica inyectable y su efecto adverso pancitopenia, con el fin de obtener resultados que indicaron que estamos frente a un efecto adverso verídico.

4.2 Modelo matemático

El trabajo de investigación se realizo bajo las asociaciones estadísticas entre medicamento y evento adverso, donde se distinguió las “potenciales señales” que dieron origen a los reportes individuales. Se realizo bajo la técnica de minería de datos (Data mining), donde se tomaron los datos de base mundial Vigibase y Vigilyze de los casos reportados hasta noviembre de 2022. Se tomaron los reportes de enoxaparina sódica inyectable y todos sus efectos adversos, como la pancitopenia y todos los medicamentos que la producen; se evaluaron las siguientes variables como el espectro etario, frecuencia y tipo de evento adverso. El análisis quedo determinado de acuerdo con la siguiente tabla de contingencia de 2x2.

	Evento Adverso (R)	Otros Eventos Adversos	
Medicamento (P)	A	B	A+B
Otros medicamentos	C	D	C+D
	A+C	B+D	A+B+C+D

Figura N° 3: Tabla de contingencia 2x2. (9)

Criterios que seguir:

- El valor A indica el número de casos individuales con el medicamento sospechoso (P) que implica un evento adverso (R.)
- El valor B indica el número de casos individuales relacionados con el medicamento sospechoso producto(P), que involucra cualquier otro evento adverso excepto (R.)

El valor C indica el número de casos individuales que involucran el evento R en relación con cualquier otro medicamento excepto (P)

- El valor D indica el número de casos individuales que implican cualquier otro evento adverso, pero (R) y cualquier otro medicamento excepto (P)

Tomando como referencia el cuadro de contingencia se podrá realizar los siguientes cálculos

$$PRR = \frac{\frac{A}{(A+B)}}{\frac{C}{(C+D)}}$$

Formula 1 Cálculo de PRR

Donde:

PRR= Proportional Reporting Ratio, o razón de notificación proporcional.

$$ROR = \frac{A * D}{B * C}$$

Formula 2 cálculo de ROR

Donde:

ROR: Reporting Odds Ratio, o razón de oportunidades.

$$IC95\% = e^{(\ln ROR \pm \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}})}$$

Formula 3 Cálculo IC95%

Donde:

C_{95%} =Intervalo de confianza al 95%

CAPITULO V
RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSION

5.1 Revisión bibliográfica y fuente de datos

El ministerio de salud de nuestro país (MINSAL) posee una lista institucional de medicamentos esenciales (LIME), dicha lista es la herramienta técnica para la toma de decisiones en lo referente a medicamentos. La revisión del listado muestra que enoxaparina sódica está dentro del grupo de fármacos que afectan la coagulación y se encuentra en el cuadro de la red de salud pública y privada.

Se revisaron prospectos de diferentes casas comerciales de la enoxaparina sódica, donde se describen todas las posibles reacciones adversas, en la clasificación entre graves, posibles y rara ocasiones que pueden ocurrir, ninguna empresa farmacéutica ha declarado la presencia de pancitopenia como efecto secundario de este medicamento.

Se realizó la investigación de la enoxaparina sódica con el evento adverso pancitopenia, cotejando con los resultados por minería de datos, haciendo uso de la plataforma Vigibase, Se tomo la actualización de los datos del binomio enoxaparina - pancitopenia desde el año 1989 hasta noviembre de 2022.

Para el binomio establecido de enoxaparina – pancitopenia son alrededor de 20 países los que han emitido las notificaciones a la base de datos mundial de la OMS. En nuestro país no se reportan notificaciones de este binomio, según la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia de la DNM (Dirección Nacional de Medicamentos).

De este proceso se obtuvieron 32,991,478 eventos adversos reportados a medicamentos, de los cuales se sometieron al proceso de depuración a través de la clasificación del medicamento de nuestro interés, el segundo filtro la reacción adversa (pancitopenia), y luego se tomó los datos del binomio en estudio de enoxaparina sódica-pancitopenia.

Los datos obtenidos con relación al medicamento de enoxaparina sódica son de 53,308 casos el resultado del evento adverso pancitopenia es de 48,675 casos, al hacer la combinación de los filtros del medicamento y el efecto adverso, se contabilizan un total de 136 casos.

Notificaciones globales	32.991.478
ICSRs de Pancitopenia	48.675
ICSRs de Enoxaparina	53.308
ICSRs de la combinación Enoxaparina-Pancitopenia	136
Edad de los pacientes con mayor número de notificaciones	Más de 75 años (33,8%)
Sexo	Hombres 66 (48.5%) Mujeres 69 (50.7%)
Cualificación de las notificaciones	Médico 84 (61,8%) Farmacéutico 23 (16%) Otros profesionales 12 (12%)
Países con mayores notificaciones	Francia 64 (47,1%) USA 28 (20,6%) Italia 10 (7.4%)

Figura N° 4. Datos extraídos de la fuente de Vigibase del medicamento enoxaparina y evento adverso Pancitopenia (Fuente: Elaboración propia)

5.2 Análisis de las variables sociodemográficas consideradas.

De acuerdo con el procesamiento de datos para la identificación de posibles señales en farmacovigilancia, se tomaron aspectos que sustentan la posible asociación causal de pancitopenia por el uso de enoxaparina.

5.2.1 Espectro etario

El grupo etario está determinado por el rango de las edades de la población desde los bebés con días de nacidos hasta personas de avanzada edad,

que han hecho la divulgación de su reacción adversa y donde se vio una notable incidencia en un rango determinado de edad.

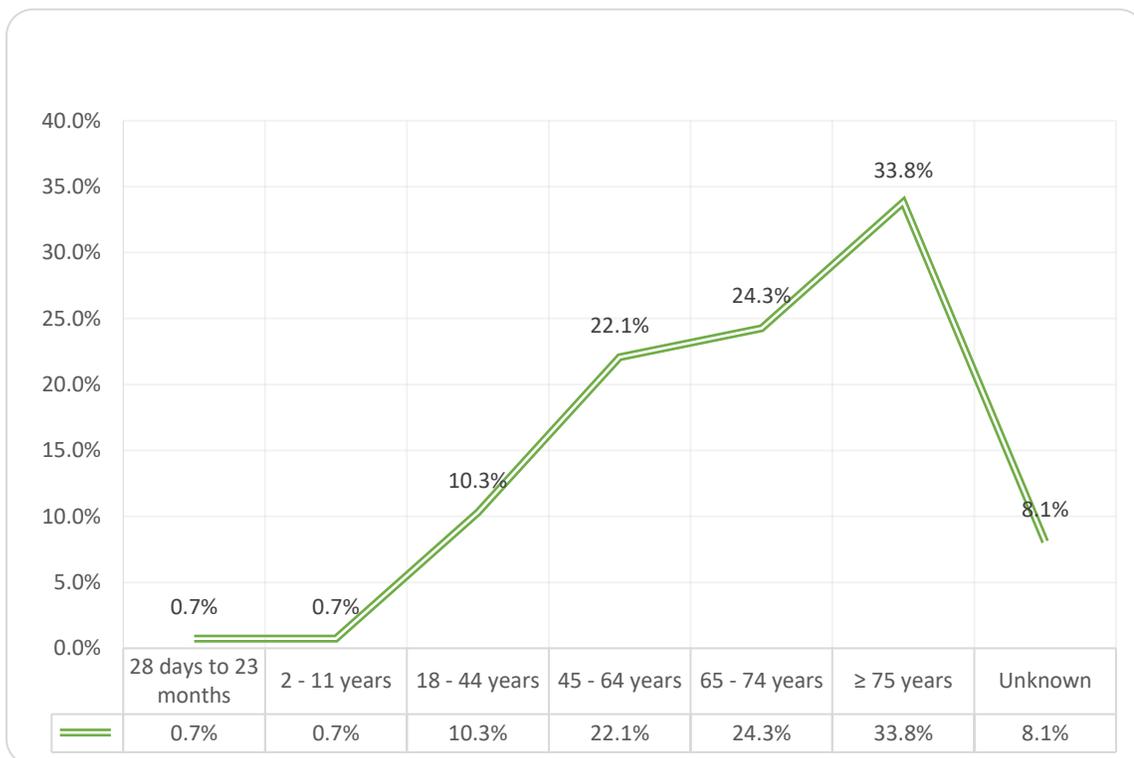


Figura N° 5: Graficas de grupo etario (25)

El grupo etario con mayor incidencia reportada son los pacientes de 75 años y más con un porcentaje de 33,8% y a continuación el intervalo de 65 a 74 años con 24,3%, es decir pacientes de la tercera edad que su estado de salud es vulnerable.

Hay una incidencia en los pacientes de avanzada edad y se cree que, por su deterioro de las funciones renales, se tiene que hacer el ajuste correspondiente en la terapia. También se deben de tener en consideración los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que pueden estar afectando la biodisponibilidad del fármaco. (20)

5.2.2 Sexo biológico

Tal como se describe en las gráficas hay una mayor probabilidad en la población femenina (50.7%) de presentar el efecto adverso de la pancitopenia con la administración del medicamento enoxaparina sódica en comparación a la población masculina (48.5%), esto puede ser por causas principalmente a una inmunidad ya desgastada y una mayor prevalencia de enfermedades crónicas como la diabetes, hipertensión o enfermedades cardiovasculares pueden afectar más en la población femenina. (20)

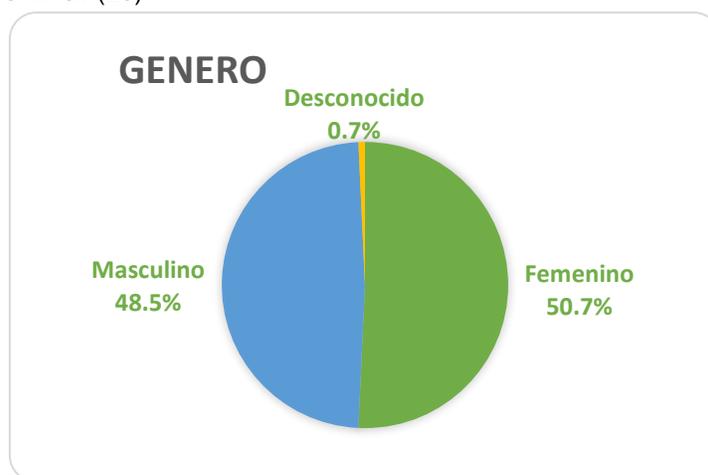


Figura N° 6: Grafico del porcentaje relacionado al sexo biológico (25)

5.2.3 Cualificación de las notificaciones

La mayoría de las notificaciones provienen de médicos, seguido de farmacéuticos y otros profesionales. Esto indica que los profesionales de la salud son una fuente importante de información sobre eventos adversos relacionados con medicamentos.

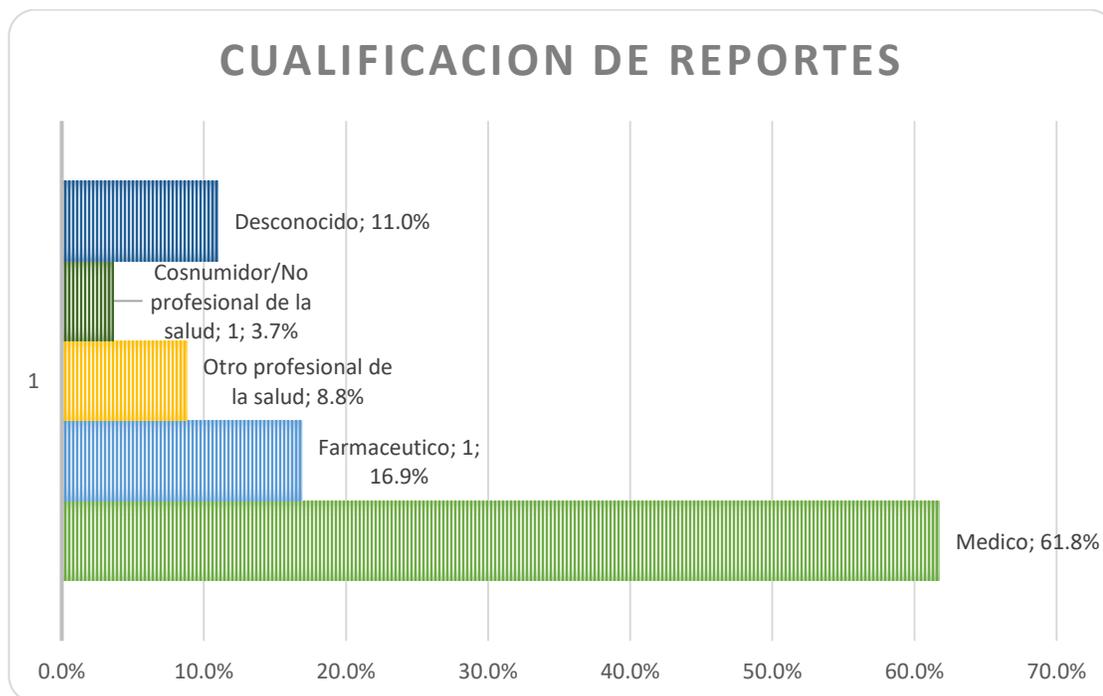


Figura N° 7 Cualificación de reportes (25)

5.2.4 Países con mayor número de notificaciones

Francia, Estados Unidos e Italia son los países con mayores números de notificaciones. Esto pudo reflejar diferencias en la frecuencia de uso de medicamentos en estos países o en la cultura de la notificación de eventos adversos

5.2.5 Frecuencia de Medicamento vrs RAM

La Enoxaparina sódica es una de las heparinas de bajo peso molecular más utilizadas para tratar diversos trastornos tromboembólicos (21). Aunque las primeras notificaciones en la base de datos Vigibase datan de 1989 y se han reportado un total de 25 casos, no fue hasta 1993 que la FDA aprobó su administración por vía subcutánea o intravenosa.

El mayor uso que se le puede dar al medicamento enoxaparina sódica es para prevenir coágulos en personas hospitalizadas. Se puede usar si está

demasiado enfermo para moverse o si está teniendo ataques cardiacos (22), por ellos se debe tener sumo cuidado al momento de la administración ya que enoxaparina sódica tiene una lista extensa de medicamentos con los que puede interactuar y esto puede causar dañado o evitar que el medicamento funcione de acuerdo con su indicación prescrita, para la base de Vigibase nos describen 2910 fármacos con los que pueden hacer interacción la enoxaparina. Se pueden percibir efectos secundarios clasificados como raros, comunes, leves, graves y serios, y al contraponer los datos de las reacciones adversas se tiene un total de 4372 casos según la base de datos Vigibase.

De las más de 4000 reacciones adversas asociadas a la enoxaparina sódica encontramos de la clasificación de los eventos adversos la pancitopenia y esta se encuentra según la lista en la posición N°155 con un total de 136 casos reportado.

La pancitopenia es una enfermedad grave que no debe de ignorarse, puede producir síntomas potencialmente mortales ya que la pancitopenia ocurre cuando un individuo tiene una disminución de los tres tipos de células sanguíneas. Y esto ocurre cuando algo anda mal en la medula ósea, en muchos casos la pancitopenia puede ser reversible con el retiro del medicamento enoxaparina cuando esta sea derivada del medicamento.

5.2.6 Gravedad de Evento Adverso

Los eventos adversos se clasificaron por su gravedad y el tipo de lesión que estos causan al paciente, por esta razón es de vital importancia identificar con prontitud si existe una posible señal que pueda afectar significativamente el riesgo – beneficio de un medicamento, y de esta manera evitar poner en riesgo la salud de los pacientes y generar impacto en la salud pública (ver figura 8).

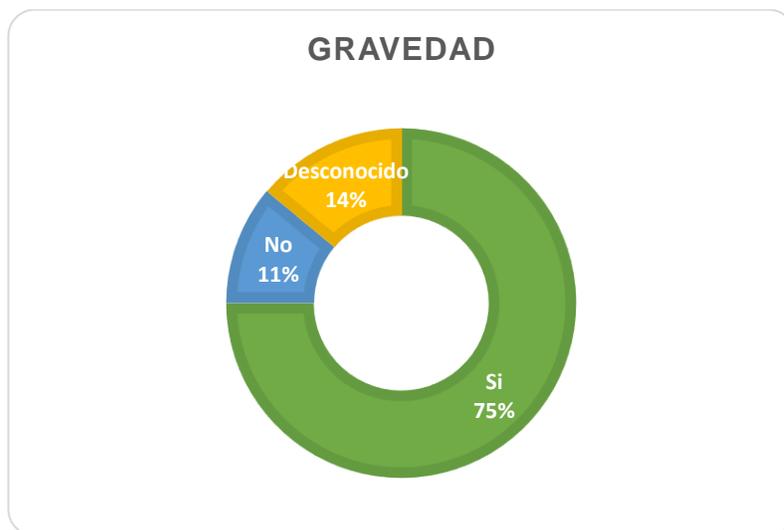


Figura N° 8 Gravedad del binomio enoxaparina sódica-pancitopenia (25)

El gráfico nos muestra un 75% de las 136 notificaciones del binomio en estudio como graves, un porcentaje arriba de lo esperado, puesto que en la descripción de las RAM del medicamento enoxaparina no aparece descrito la pancitopenia, además podría aumentar ese porcentaje con los 19 casos que se presentan en la gráfica N° 8 como desconocidos. Dentro de los parámetros se identificó una posible señal está la severidad de la reacción adversa a medicamento.

Por esta razón, una notificación de una nueva RAM que no se describa en la ficha técnica, ni en las fuentes de información autorizadas, se puede considerar como una posible nueva “señal”, siempre que en la evaluación de causalidad se considere que existe una relación causal entre la utilización del medicamento, y los signos o síntomas que se notifiquen como eventos adversos. (7)

5.2.7 Criterio de severidad

De igual manera en la figura N° 9, se muestran 4 criterios de severidad, observándose con mayor porcentaje la prolongación hospitalaria del

paciente con un 48,5%, seguido de otras condiciones médicas importantes y los criterios restantes son los de porcentajes menores, pero no así los menos críticos, pone en riesgo la vida del paciente y en un 13,2% conlleva a la muerte.

Una de las consideraciones a tomar para determinar como posible señal un grupo de notificación, que dentro de ellas se notifique una muerte no esperada, estas serán codificadas como “posible” ya que estas serán evaluadas seriamente.

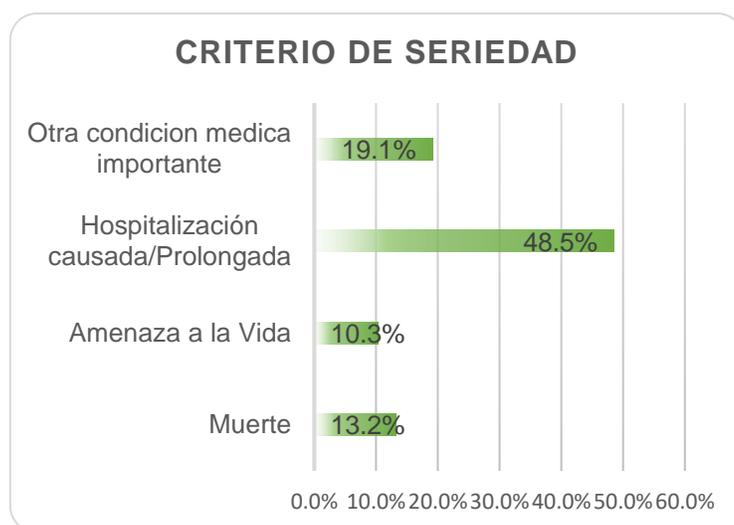


Figura N° 9 Criterio de Seriedad de Pancitopenia con relación a Enoxaparina sódica (25)

5.3 Método de desproporcionalidad

En el cuadro se presentan los principales datos tanto como el medicamento y la reacción adversa de forma individual y hay un número bastante representativo de notificaciones para ambas circunstancias, al hacer el cotejo de los datos de forma combinada entre medicamento y reacción adversa se observan una cantidad de 136 casos que están ligados al uso de la enoxaparina y como reacción adversa la pancitopenia.

Notificaciones globales	32.991.478
ICSRs de Pancitopenia	48.675
ICSRs de Enoxaparina	53.308
ICSRs de la combinación enoxaparina-Pancitopenia	136

Figura N° 10 Datos de desproporcionalidad (25)

Se utilizó el método de la minería de datos a través de los métodos de razón de notificación proporcional (Proportional Reporting Ratio, PRR) y Razón de Oportunidades (Reporting Odds Ratio, ROR), haciendo uso de una tabla de contingencia 2x2 utilizada en epidemiología (figura No 3), y se determinó su límite de confianza al 95%, la cual permitió determinar la desproporcionalidad de los 32,991,478 casos reportados a nivel global, con el binomio enoxaparina-pancitopenia. Más adelante se identificó como posible señal, si el valor de PRR y ROR es mayor a 1. Señales en farmacovigilancia. (7)(14)

Tabla de contingencia de enoxaparina sódica-pancitopenia

	Pancitopenia (R)	Otros Eventos Adversos No Pancitopenia	
Enoxaparina sódica (P)	A 136	B 53.172	53.308
Otros medicamentos No Enoxaparina sódica	C 48.539	D 32.889.631	32.938.170
	48.675	32.942.803	32.991.478

Figura No 11: Tabla de contingencia 2x2 de la posible señal. (Fuente: Elaboración propia)

Cálculo de razón de notificación proporcional (Proportional Reporting Ratio, PRR)

$$\begin{aligned} \text{PRR} &= A/(A+B) / C/(C+D) \\ &= 136 / (136+53,172) / 48,539 / (48,539+32,889,631) \\ &= \mathbf{1,7} \end{aligned}$$

Cálculo de razón de oportunidades (Reporting Odds Ratio, ROR)

$$\begin{aligned} \text{ROR} &= A \times D / B \times C \\ &= 136 \times 32,889,631 / 53,172 \times 48,539 \\ &= \mathbf{1,7} \end{aligned}$$

Cálculo del límite de confianza al 95%

$$\begin{aligned} \text{IC}_{95\%} &= e^{(\ln \text{ROR} \pm \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}})} \\ &= e^{(\ln 1,7 \pm \sqrt{\frac{1}{136} + \frac{1}{53,172} + \frac{1}{48,539} + \frac{1}{32889631}})} \\ &= \mathbf{(1,56 - 1,85)} \end{aligned}$$

Es importante que una medida de asociación PRR y ROR se le determine su límite de confianza para que aporte una inferencia significativa y tenga mayor respaldo los resultados.

El análisis estadístico de los datos que se obtienen a través de las notificaciones que llegan a la base de datos Vigibase, contribuirá a aumentar la detección de señales existentes y eventos asociados a interacciones farmacológicas.

El cálculo de PRR es de 1.7 al igual que el ROR y su intervalo de confianza es mayor a 1. Con estos datos podemos decir que, si existe asociación estadística significativa y que el riesgo de presentar pancitopenia es mayor al consumo de enoxaparina, potenciando así la señal en farmacovigilancia.

5.4 Lista de los resultados más importantes de la posible señal

La Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, 2016 cuenta con diversos factores para priorizar una nueva señal, para destacar el riesgo-beneficio del binomio en estudio. Haremos una comparación con los datos obtenidos.

Factores	Hallazgos
El impacto en los pacientes según su severidad, reversibilidad, prevención potencial, y resultado clínico de la asociación fármaco-RAM.	La pancitopenia puede ser leve, moderada o severa, según el grado de cada citopenia. De acuerdo con uno de los artículo (Omar Alejandro Rangel Selvera, Javier Gómez-Pavón e Isidoro Ruiz-Pérez Cantera (2012) Pancitopenia reversible secundaria a enoxaparina), la pancitopenia puede ser reversible, al dejar de administrar enoxaparina
Las consecuencias en la enfermedad por la interrupción del tratamiento y otras opciones de tratamientos disponibles.	La suspensión de enoxaparina reportada en un paciente de 88 años, con múltiples padecimientos, presentó mejoría considerable en el resultado de sus exámenes de leucocitos, hemoglobina y plaquetas. (Rangel Selvera, GomezPavon 2013).
La fuerza y la consistencia de las pruebas o evidencias que apoyan una asociación.	Un caso clínico reportado y las notificaciones de 20 países respecto al binomio enoxaparina-pancitopenia y el cálculo de ROR, POR, IC _{95%} mayor a la unidad, determinan una asociación significativa.

Figura N° 12: Tabla de Riesgo-Beneficio de la posible señal (Fuente: Elaboración propia)

Factores	Hallazgos
<p>El impacto en Salud Pública, incluyendo el volumen de utilización del medicamento en la población general y en poblaciones especiales.</p>	<p>Enoxaparina sódica se usa para evitar la formación de coágulos en la sangre y en los tubos del aparato de diálisis, antes y después de una operación quirúrgica, en enfermedades agudas, después de un ataque al corazón. De igual manera es considerado el medicamento de elección para el manejo de pacientes que ingresan a Unidades de Cuidados Intensivos con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 emitido por la OMS y en el Lineamientos Técnicos para la Atención Integral de personas con COVID19 emitido por el Ministerio de Salud (MINSAL)</p> <p>En el Hospital Nacional El Salvador se prescriben anualmente 220,000.00 jeringas de Enoxaparina sódica. (Ayala Ayala, Kathia 2022).</p>
<p>El aumento de la frecuencia o de la severidad de una RAM ya conocida.</p>	<p>Dentro de la plataforma digital Vigibase se observan 136 notificaciones del binomio, que se aumenta en 2008, 2011 y 2014, que fluctúa entre 9.6 y 14.%. De los cuales 102 son casos serios y 22 fatales.</p>
<p>La novedad de la sospecha de RAM</p>	<p>La pancitopenia es un posible RAM que no está descrita en la ficha técnica de enoxaparina sódica, ni en sus prospectos.</p>

Continuación Figura N° 12: Tabla de Riesgo-Beneficio de la posible señal (Fuente: Elaboración propia)

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. Se encontró una probable señal de FV, de la asociación entre el uso de enoxaparina sódica y el evento adverso pancitopenia, mediante la utilización de la base de datos Vigibase, en el período comprendido entre 1989 y 2022.
2. Tras aplicar el método estadístico de desproporcionalidad a los datos obtenidos de Vigibase, encontrándose desproporciones mayores a 1, lo que determinó una probable relación causal entre el uso de enoxaparina sódica y la aparición de pancitopenia.
3. Las variables en estudio demuestran, que las personas mayores de 75 años presentan mayor riesgo de padecer pancitopenia por el uso de enoxaparina sódica, igualmente las mujeres de padecerla en comparación a los hombres y que la gravedad de este efecto adverso, es serio.
4. Se identificó un 75% de casos severos de pancitopenia por el uso de enoxaparina sódica de un total de 136 casos relacionados a este binomio, 22 casos fatales y un estudio clínico relacionado directamente.
5. El fármaco -evento adverso representan prioridad en estudios concluyentes para determinar si este representa una señal definitiva.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. Es crucial que las industrias fabricantes de enoxaparina, de seguimiento al estudio de la señal, para determinar si hay relación definitiva de enoxaparina sódica con la pancitopenia, para conocer su severidad y detallar en su hoja de seguridad esta nueva advertencia.
2. Es conveniente que el MINSAL/DNM promueva el hábito de las notificaciones de reportes de eventos adversos, por parte de todos los miembros del sistema de salud de nuestro país y de la industria farmacéutica, para propiciar una red de notificaciones verídicas y objetivas que alimenten la base de datos Nacional de la DNM.
3. Es fundamental que, como país, a través del MINSAL/DNM, se fomente la educación y motivación de la población en general acerca de las notificaciones de farmacovigilancia. De esta forma, se podrá minimizar los riesgos asociados al uso de los medicamentos, lo que resultará en una mejora significativa de la calidad de vida de la población.

BIBLIOGRAFIA

1. Rangel Selvera OA, Gómez-Pavón J, Ruiperez Cantera I. Pancitopenia reversible secundaria a enoxaparina. Rev Esp Geriatria Gerontol. 1 de mayo de 2013;48(3):143-4.
2. Sepúlveda-Rivera CM, Vargas-Trujillo S, Ruiz-Beltrán AM, Mora-Galván JA, Ramírez-Santes VH. Anemia aplásica durante el embarazo: reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Peru Ginecol Obstet. enero de 2019;65(1):83-6.
3. Thunuguntla S. A Rare Case of Enoxaparin Induced Reversible Pancytopenia in a Patient of Decompensated Cryptogenic CLD with Portal Hypertension with Portal Vein Thrombosis Due to Protein S Deficiency. ACCS. 28 de agosto de 2020;2(4):1-4.
4. Organización Mundial de la Salud. OMS indicadores de farmacovigilancia: un manual práctico para la evaluación de los sistemas de farmacovigilancia [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 [citado 15 de agosto de 2022]. 78 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325851>
5. Buenas prácticas del Sistema Español de FARMACOVIGILANCIA de Medicamentos de Uso Humano [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/docs/Buenas-practicas-farmacovigilancia-SEFV-H.pdf>
6. Enoxaparin [Internet]. [citado 16 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01225> Wishart DS, Feunang YD, Guo AC,

Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 4 de enero de 2018;46(D1): D1074-82.

7. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) Señales en Farmacovigilancia SEÑALES EN FARMACOVIGILANCIA [Internet]. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/Consulta-publica-senales-en-farmacovigilancia.pdf>
8. Search – PAHO/WHO | Pan American Health Organization [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/search/r?keys=hq%20dmdocuments%202016%20senales%20farmacovigilancia%2010%2016#gsc.tab=0&gsc.q=hq%20dmdocuments%202016%20senales%20farmacovigilancia%2010%2016>
9. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/82495/FT_82495.pdf - Buscar con Google [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.google.com/search?q=https%3A%2F%2Fcima.aemps.es%2Fcima%2Fpdfs%2Fes%2Fft%2F82495%2FFT_82495.pdf&client=firefox-b-d&ei=eLYdY5OUFay5NoP3O2SqAE&ved=0ahUKEwiTubPG5ov6AhVmGVkFHdy2BBUQ4dUDCA0&oq=https%3A%2F%2Fcima.aemps.es%2Fcima%2Fpdfs%2Fes%2Fft%2F82495%2FFT_82495.pdf&gs_lcp=Cgdnd3Mtdl6EAxKBAhBGABKBAhGGABQrRtYtRtgS5oAXAAeACAAfcBiAH3AZIBAZItMZgBAKABAaABArABAMABAQ&scient=gws-wiz
10. Ayala KA. Uso de enoxaparina sódica para el tratamiento de pacientes COVID-19 Revisión Narrativa [Internet] [other]. Universidad de El Salvador; 2022 [citado 10 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://ri.ues.edu.sv>

11. <https://semfyc.es/wp-content/uploads/2017/04/Ficha-T%C3%A9cnica-enoxaparina.pdf> – Buscar con Google [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.google.com/search?q=https%3A%2F%2Fsemfyc.es%2Fwp-content%2Fuploads%2F2017%2F04%2FFicha-T%25C3%25A9cnica-enoxaparina.pdf&client=firefox-b-d&ei=n0YhY8W0MlfbwbkPjJmf4AY&ved=0ahUKEwiFgl__p5P6AhWHbTABHYzMB2wQ4dUDCA0&oq=https%3A%2F%2Fsemfyc.es%2Fwp-content%2Fuploads%2F2017%2F04%2FFicha-T%25C3%25A9cnica-enoxaparina.pdf&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAXKBAhBGAFKBAhGGABQmwdYmSVg2DZoAnAAeAKAAZIBiAHiKJIBBDQ2LjmYAQCgAQGgAQKwAQDAAQE&sclient=gws-wiz
12. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63000/63000_ft.pdf - Buscar con Google [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.google.com/search?q=https%3A%2F%2Fcima.aemps.es%2Fcima%2Fpdfs%2Fes%2Fft%2F63000%2F63000_ft.pdf&client=firefox-b-d&ei=wV0dY93BD-WI5NoPwf6skAU&ved=0ahUKEwidpti-7Yv6AhXIEIkFHUE_C1IQ4dUDCA0&oq=https%3A%2F%2Fcima.aemps.es%2Fcima%2Fpdfs%2Fes%2Fft%2F63000%2F63000_ft.pdf&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAXKBAhBGABKBAhGGABQwloCWMCKAmD1oQJoAXAAeACAAX2IAX2SAQMwLjGYAQCgAQGgAQKwAQDAAQE&sclient=gws-wiz
13. Rubio Aparicio PM, Riesco SR. Pancitopenia: valoración clínica y diagnóstica. *Anales de Pediatría Continuada* [Internet]. 2012 Jul 1;10(4):217–21. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-pancitopenia-valoracion-clinica-diagnostica-S1696281812700902>

14. OPS/OMS – Red PARF: Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica [Internet]. [citado 27 de agosto de 2022]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=list&slug=red-parf-red-panamericana-armonizacion-d-6&Itemid=270&lang=es#gsc.tab=0
15. Asociación de laboratorios farmacéuticos de investigación y desarrollo AFIDRO. Cartilla de Farmacovigilancia. [citado 27 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://afidro.org/farmacovigilancia/>
16. Pardo Rodríguez MP. Identificación de señales en farmacovigilancia por análisis de desproporcionalidad de reportes en Colombia entre 2012-2017. 2018 [citado 27 de agosto de 2022]; Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/handle/11158/1004>
17. Directriz sobre el uso de métodos estadísticos de detección de señales en el grupo de trabajo de expertos en eudravigilancia del sistema de análisis de datos de eudravigilancia (ev-ewg) [Internet]. Europa.eu. 2006 [citado el 28 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-guideline-use-statistical-signal-detection-methods-eudravigilance-data-analysis-system_en.pdf
18. Sweetman SC, editor. Martindale: The Complete Drug Reference, 36th Edition. 36th Revised edition. London ; Chicago: Pharmaceutical Press; 2009. 3694 p.

19. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 4 de enero de 2018;46(D1): D1074-82.
20. El hombre y la mujer enferman en forma diferente [Internet]. Medigraphic.com. [citado el 3 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2014/un142i.pdf>
21. Un estudio de calidad por diseño (QbD) sobre microesferas poliméricas cargadas con enoxaparina sódica para la administración específica del colon Hales D, Vlase L, Porav SA, Bodoki A, Barbu-Tudoran L, Achim M, Tomuța I *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2017 – Artículo de revista científica
22. Francesco. Enoxaparina: efectos secundarios, dosis, usos y más [Internet]. Estilo de vida saludable. 2020 [cited 2023 Feb 23]. Available from: <https://redsocialesolidaria.org/enoxaparina-efectos-secundarios-dosis-usos-y-mas/>
23. Guía introductoria para la Versión 13.0 de MedDRA [Internet]. 2010 [cited 2023 Feb 23]. Available from: <http://cssp.gob.sv/wp-content/uploads/2016/06/MedRA-clasificaci%C3%B3n.pdf>
24. MedDRA y farmacovigilancia: una herramienta compleja y poco evaluada [Internet]. Salud y Fármacos. Available from: https://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletinfarmacos/boletines/feb201701/mebdra_06/
25. Uppsala Monitoring Centre. (s/f). About VigiBase. Who-umc.org. Recuperado: Noviembre 2022, de <https://who-umc.org/vigibase/>

ANEXOS

ANEXO N°1

PROSPECTO DE ENOXAPARINA SODICA(19)

Prospecto: información para el usuario

Enoxaparina Ledraxen 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada

Enoxaparina sódica

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4. **Contenido del prospecto**

prospecto

1. Qué es Enoxaparina Ledraxen y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Enoxaparina Ledraxen
3. Cómo usar Enoxaparina Ledraxen
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Enoxaparina Ledraxen
6. Contenido del envase e información adicional
- 7.

1. Qué es Enoxaparina Ledraxen y para qué se utiliza

Enoxaparina Ledraxen contiene un principio activo denominado enoxaparina sódica, que es una heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Enoxaparina Ledraxen actúa de dos formas.

- 1) Impidiendo que los coágulos de sangre ya existentes se hagan más grandes. Esto ayuda a su organismo a romperlos y que no sigan haciéndole daño.
- 2) Interrumpiendo la formación de coágulos en la sangre.

Se puede usar Enoxaparina Ledraxen para:

- tratar los coágulos que hay en sangre
- evitar la formación de coágulos en sangre en las siguientes situaciones:
 - antes y después de una operación quirúrgica
 - cuando tiene una enfermedad aguda y tiene que afrontar un período de movilidad reducida
 - cuando tiene angina inestable (una enfermedad en la que no llega suficiente cantidad de sangre al corazón) después de un ataque al corazón
- evitar la formación de coágulos de sangre en los tubos del aparato de diálisis (que se emplea en personas que padecen problemas graves de riñón).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Enoxaparina Ledraxen

NO USE ENOXAPARINA LEDRAXEN

- si es alérgico a enoxaparina sódica o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Los signos de una reacción alérgica incluyen: erupción, problemas para tragar o respirar, hinchazón de labios, cara, garganta o lengua.
- si es alérgico a la heparina o a otras heparinas de bajo peso molecular, como nadroparina, tinzaparina o dalteparina.
- si ha tenido una reacción a la heparina que causó una disminución grave en el número de las células que intervienen en la coagulación (plaquetas) – esta reacción se denomina trombocitopenia inducida por heparina – en los últimos 100 días o si tiene en sangre anticuerpos frente a la enoxaparina.
- si está sangrando abundantemente o padece enfermedades de alto riesgo de sangrado (como úlcera de estómago, intervención reciente de ojos o cerebro), incluyendo accidente cerebrovascular (ictus) hemorrágico reciente.
- si está usando Enoxaparina Ledraxen para tratar coágulos en la sangre y va a recibir anestesia espinal o anestesia epidural o punción lumbar en 24 horas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Enoxaparina Ledraxen no se debe intercambiar con otros medicamentos que pertenezcan al grupo de heparinas de bajo peso molecular. Esto es porque no son exactamente iguales y no tienen la misma actividad ni las mismas instrucciones de uso.

Consulte con su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Enoxaparina Ledraxen si:

- alguna vez ha tenido una reacción a la heparina que causó una disminución grave en el número de las plaquetas
- va a recibir anestesia espinal/lumbar o punción lumbar (ver “Operaciones quirúrgicas y anestesia”): se debe respetar un retraso entre Enoxaparina Ledraxen y el uso de este procedimiento
- le han implantado una válvula cardíaca
- tiene endocarditis (una infección del revestimiento interior del corazón)
- tiene antecedentes de úlcera gástrica
- ha tenido recientemente un ictus (accidente cerebrovascular)
- tiene alta la presión sanguínea
- tiene diabetes o problemas en los vasos sanguíneos de los ojos causados por la diabetes (denominado *retinopatía diabética*)
- ha sido operado recientemente de ojos o cerebro
- es usted una persona de edad avanzada (por encima de los 65 años) y especialmente si es mayor de 75 años
- tiene problemas de riñón
- tiene problemas de hígado
- presenta un peso muy bajo o tiene sobrepeso
- tiene alto los niveles de potasio en sangre (que podría comprobarse con un análisis de sangre)
- actualmente está usando medicamentos que afectan al sangrado (ver a continuación - Uso de Enoxaparina Ledraxen con otros medicamentos)

Podría tener que realizarse un análisis de sangre antes de empezar a utilizar este medicamento y mientras lo esté usando; esto es para comprobar el nivel de las células que intervienen en la coagulación (plaquetas) y los niveles de potasio en sangre.

USO DE ENOXAPARINA LEDRAXEN CON OTROS MEDICAMENTOS

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

- Warfarina – empleada para reducir la coagulación de la sangre
- Aspirina (también conocida como ácido acetil salicílico o AAS), clopidogrel u otros medicamentos usados para interrumpir la formación de coágulos en la sangre (ver también sección 3, “Cambio de tratamiento anticoagulante”)
- Inyección de dextrano – usado como sustitutivo de la sangre
- Ibuprofeno, diclofenaco, ketorolaco y otros medicamentos conocidos como *antiinflamatorios no esteroideos* utilizados para tratar el dolor y la inflamación en artritis y otras enfermedades
- Prednisolona, dexametasona y otros medicamentos utilizados para tratar el asma, la artritis reumatoide y otras enfermedades
- Medicamentos que aumentan el nivel de potasio en sangre como sales de potasio, medicamentos para eliminar líquidos (diuréticos) y algunos medicamentos para tratar problemas de corazón

OPERACIONES QUIRÚRGICAS Y ANESTESIA

En caso de que le vayan a realizar una punción lumbar o vaya a someterse a una operación quirúrgica donde se vaya a utilizar una anestesia espinal o epidural, informe a su médico que está usando Enoxaparina Ledraxen. Ver “Uso de Enoxaparina Ledraxen con otros medicamentos”.

También, informe a su médico si tiene cualquier problema con su columna o si se ha sometido alguna vez a cirugía de columna.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si está embarazada y tiene implantada una válvula cardíaca mecánica, podría tener un riesgo mayor de que se formen coágulos en sangre. Su médico hablará con usted de este tema.

Si está en período de lactancia o planea dar el pecho, debe consultar a su médico antes de utilizar este medicamento.

NIÑOS Y ADOLESCENTES

No se ha evaluado en niños o adolescentes la seguridad y eficacia de Enoxaparina Ledraxen.

CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS

Enoxaparina Ledraxen no afecta la capacidad para conducir y usar máquinas.

Se recomienda que el profesional sanitario anote el nombre comercial y el número de lote del producto que usted esté usando.

QUÉ CANTIDAD SE LE ADMINISTRARÁ

- Su médico decidirá la cantidad de Enoxaparina Ledraxen que se le administrará. La cantidad dependerá del motivo por el que se vaya a usar.
 - Si tiene algún problema de riñón puede que se le administre una cantidad menor de Enoxaparina Ledraxen.
1. Tratamiento de la formación de coágulos en sangre:
 - La dosis habitual es 150 UI (1,5 mg) por kilogramo de peso corporal cada día o 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal dos veces al día.
 - Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Enoxaparina Ledraxen.
 2. Interrupción de la formación de coágulos en sangre en las siguientes situaciones:
 - ❖ *Operaciones o periodos de movilidad limitada por una enfermedad*
 - La dosis dependerá de la probabilidad que usted tenga de desarrollar un coágulo. Se le administrará 2.000 UI (20 mg) o 4.000 UI (40 mg) de Enoxaparina Ledraxen al día.
 - Si le van a operar, le administrarán generalmente la primera inyección 2 o 12 horas antes de la operación.
 - Si tiene movilidad reducida por una enfermedad, le administrarán generalmente 4.000 UI (40 mg) de Enoxaparina Ledraxen al día.
 - Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Enoxaparina Ledraxen.

❖ *Después de que haya tenido un ataque al corazón*

Se puede usar Enoxaparina Ledraxen en 2 tipos diferentes de ataques al corazón, denominados IAMCEST (infarto de miocardio con elevación del segmento ST) o no IAMCEST (IAMSEST). La cantidad de Enoxaparina Ledraxen que se le administre dependerá de la edad y del tipo de ataque al corazón que haya tenido.

Ataque al corazón tipo IAMSEST:

- La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal cada 12 horas.
- Por lo general, su médico le dirá que también tome aspirina (ácido acetilsalicílico).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Enoxaparina Ledraxen.

Ataque al corazón tipo IAMCEST si es menor de 75 años:

- Se le administrará una inyección inicial intravenosa de 3.000 UI (30 mg) de Enoxaparina Ledraxen.
- A la vez se le administrará una inyección de Enoxaparina Ledraxen debajo de la piel (inyección subcutánea). La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal, cada 12 horas.

- Por lo general, su médico le dirá que también tome aspirina (ácido acetilsalicílico).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Enoxaparina Ledraxen.

Ataque al corazón tipo IAMCEST si tiene 75 años o más:

- La dosis habitual es de 75 UI (0,75 mg) por kilogramo de peso corporal, cada 12 horas.
- La cantidad máxima de Enoxaparina Ledraxen administrada en las dos primeras inyecciones es de 7.500 UI (75 mg).
- Su médico decidirá cuánto tiempo recibirá Enoxaparina Ledraxen.

Para pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP):

Dependiendo de cuándo se le administró la última inyección de Enoxaparina Ledraxen, su médico podría decidir administrarle una dosis adicional de Enoxaparina Ledraxen antes de una intervención ICP. Sería por inyección en vena.

3. Interrupción de la formación de coágulos sanguíneos en los tubos del aparato de diálisis
 - La dosis habitual es de 100 UI (1 mg) por kilogramo de peso corporal.
 - Enoxaparina Ledraxen se añade al tubo que sale del cuerpo (línea arterial) al comienzo de la sesión de diálisis. Esta cantidad suele ser suficiente para una sesión de 4 horas. Sin embargo, es posible que su médico practique una nueva inyección de 50 UI a 100 UI/kg (de 0,5 a 1 mg/kg) por kilogramo de peso corporal, si fuera necesario.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que otros medicamentos similares (medicamentos para reducir los coágulos en sangre), Enoxaparina Ledraxen podría causar sangrado, lo que podría potencialmente poner en peligro su vida. En algunos casos el sangrado podría no ser evidente.

Si aprecia cualquier episodio de sangrado que no para por sí mismo o si nota signos de sangrado excesivo (debilidad fuera de lo normal, cansancio, palidez, mareo, dolor de cabeza o hinchazón inexplicable) consulte inmediatamente con su médico.

Su médico podría decidir mantenerle bajo estricta observación o cambiar su medicación.

Interrumpa el tratamiento con Enoxaparina Ledraxen e informe inmediatamente a su médico o enfermero si experimenta cualquier signo de reacción alérgica grave (como dificultad para respirar, hinchazón de labios, boca, garganta u ojos).

Debe informar inmediatamente a su médico

- Si presenta cualquier signo de bloqueo de un vaso sanguíneo por un coágulo de sangre, como:
 - dolor tipo calambre, enrojecimiento, calor o hinchazón en una de sus piernas – que son síntomas de trombosis venosa profunda
 - dificultad para respirar, dolor en el pecho, desmayo o tos con sangre – que son síntomas de embolia pulmonar
- Si tiene erupción cutánea dolorosa con puntos de color rojo oscuro bajo la piel que no desaparecen al presionarlos.

Su médico podría solicitar un análisis de sangre para comprobar el número de plaquetas.

LISTA GENERAL DE POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Sangrado.
- Aumento de las enzimas hepáticas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Si aparecen hematomas con mayor frecuencia de lo habitual. Esto podría deberse a un problema de la sangre debido a un número bajo de plaquetas.
- Placas rosadas en la piel. Aparecen con mayor frecuencia en la zona en la que le han inyectado Enoxaparina Ledraxen.
- Erupción en la piel (habones, urticaria).
- Enrojecimiento y picor en la piel.
- Moratón o dolor en el lugar de inyección.



- Disminución del número de glóbulos rojos en sangre.
- Aumento del número de plaquetas en sangre.
- Dolor de cabeza.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Dolor de cabeza grave repentino. Esto podría ser un signo de hemorragia en el cerebro.
- Sensación de sensibilidad a la palpación e hinchazón del estómago. Podría ser indicativo de una hemorragia gástrica.
- Lesiones rojas y grandes en la piel, de forma irregular con o sin ampollas.
- Irritación en la piel (irritación local).
- Podría apreciar amarilleamiento de la piel u ojos, y oscurecimiento del color de la orina. Esto podría ser debido a un problema de hígado.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Reacción alérgica grave. Los signos de esta reacción podrían incluir: erupción en la piel, problemas para tragar o respirar, hinchazón en los labios, cara, garganta o lengua.
- Aumento del potasio en sangre. Esto es más probable que suceda en personas con problemas de riñón o diabetes. Su médico podrá comprobarlo realizando un análisis de sangre.
- Aumento del número de eosinófilos en sangre. Su médico podrá comprobarlo realizando un análisis de sangre.
- Pérdida de pelo.
- Osteoporosis (una enfermedad en la que los huesos se pueden fracturar con mayor probabilidad) después de un uso prolongado.
- Hormigueo, entumecimiento y debilidad en los músculos (especialmente en la parte inferior del cuerpo) cuando le han practicado una punción lumbar o una anestesia espinal.
- Pérdida de control de la vejiga o el intestino (de modo que no puede controlar sus necesidades).
- Endurecimiento o nódulo en el lugar de inyección.

COMUNICACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Enoxaparina Ledraxen

Conservar por debajo de 25 °C.

No congelar.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice este medicamento si observa algún cambio visible en el aspecto de la solución.

ANEXO N°2

MARTINDALE: LA REFERENCIA COMPLETA DE MEDICAMENTOS

“ENOXAPARINA SODICA”(18)

Enoxaparin Sodium (BAN, USAN, INN)

Enoksapariinatrium; Enoksaparin Natrium; Enoksaparin natrio druska; Enoksaparyna sodowa; Enoxaparin sodná sůl; Enoxaparina sódica; Енохапарине sodique; Енохапариннатрий; Енохапариннатрий; Енохапаринум natrium; PK-10169; RP-54563.

Эноксапарин Натрий

CAS — 9041-08-1; 679809-58-6.

ATC — B01AB05.

ATC Vet — QB01AB05.

Pharmacopoeias. In *Eur*: (see p.vii) and *US*.

Ph. Eur. 6.2 (Enoxaparin Sodium). The sodium salt of a low-molecular-mass heparin that is obtained by alkaline depolymerisation of the benzyl ester derivative of heparin from porcine intestinal mucosa. The majority of the components have a 4-enopyranose uronate structure at the non-reducing end of their chain; 15 to 25% of the components have a 1,6-anhydro structure at the reducing end of their chain. The mass-average molecular mass ranges between 3800 and 5000 with a characteristic value

of about 4500. The degree of sulfation is about 2 per disaccharide unit.

The potency is not less than 90 units and not more than 125 units of anti-factor Xa activity per mg, calculated with reference to the dried substance. The anti-factor IIa activity is not less than 20 units and not more than 35 units per mg, calculated with reference to the dried substance. The ratio of anti-factor Xa activity to anti-factor IIa activity is between 3.3 and 5.3.

A 10% solution in water has a pH of 6.2 to 7.7.

USP 31 (Enoxaparin Sodium). The sodium salt of a depolymerised heparin obtained by alkaline depolymerisation of the benzyl ester derivative of heparin from porcine intestinal mucosa. Enoxaparin sodium consists of a complex set of oligosaccharides that have not yet been completely characterised. The majority of the components have a 4-enopyranose uronate structure at the non-reducing end of their chain. About 20% of the components contain a 1,6-anhydro derivative on the reducing end of the chain. The mass-average molecular weight of enoxaparin sodium is 4,500, the range being between 3,800 and 5,000.

It has a potency of not less than 90 units and not more than 125 units of anti-factor Xa per mg, and not less than 20 units and not more than 35 units of anti-factor IIa per mg, calculated with reference to the dried substance. The ratio of anti-factor Xa activity to anti-factor IIa activity is between 3.3 and 5.3.

A 10% solution in water has a pH of 6.2 to 7.7. Store in airtight containers at a temperature below 40°.

Units

As for Low-molecular-weight Heparins, p.1329.

Adverse Effects, Treatment, and Precautions

As for Low-molecular-weight Heparins, p.1329. Patients with low body-weight (women below 45 kg, men below 57 kg) may be at higher risk of bleeding with prophylactic doses of enoxaparin and require careful monitoring.

Severe bleeding with enoxaparin may be reduced by the slow intravenous injection of protamine sulfate; 1 mg of protamine sulfate is stated to inhibit the effects of 1 mg (100 units) of enoxaparin sodium.

Interactions

As for Low-molecular-weight Heparins, p.1329.

Pharmacokinetics

Enoxaparin is rapidly and almost completely absorbed after subcutaneous injection with a bioavailability of about 100%. Peak plasma activity is reached within 1 to 5 hours. The elimination half-life is about 4 to 5 hours but anti-factor Xa activity persists for up to 24 hours after a 40-mg dose. Elimination is prolonged in patients with renal impairment. Enoxaparin is metabolised in the liver and excreted in the urine, as unchanged drug and metabolites.

◇ References.

1. Hulot JS, *et al.* Effect of renal function on the pharmacokinetics of enoxaparin and consequences on dose adjustment. *Ther Drug Monit* 2004; **26**: 305–10.
2. Kruse MW, Lee JJ. Retrospective evaluation of a pharmacokinetic program for adjusting enoxaparin in renal impairment. *Am Heart J* 2004; **148**: 582–9.

Uses and Administration

Enoxaparin sodium is a low-molecular-weight heparin (p.1329) with anticoagulant properties. It is used in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism (p.1189) and to prevent clotting during extracorporeal circulation. It is also used in the management of unstable angina (p.1157) and in ST-elevation myocardial infarction (p.1175).

In the *prophylaxis of venous thromboembolism* during surgical procedures, enoxaparin sodium is given by subcutaneous injection; treatment is continued for 7 to 10 days or until the patient is ambulant.

- Patients at low to moderate risk are given 20 mg (2000 units) once daily with the first dose about 2 hours pre-operatively.
- In patients at high risk, such as those undergoing orthopaedic surgery, the dose should be increased to 40 mg (4000 units) once daily with the initial dose given about 12 hours before the procedure. Alternatively, a dose of 30 mg (3000 units) may be given subcutaneously twice daily, starting within 12 to 24

hours after operation. After hip replacement surgery

◇ References.

1. Noble S, *et al.* Enoxaparin: a reappraisal of its pharmacology and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disease. *Drugs* 1995; **49**: 388–410.
2. Noble S, Spencer CM. Enoxaparin: a review of its clinical potential in the management of coronary artery disease. *Drugs* 1998; **56**: 259–72.
3. Harvey DM, Offord RH. Management of venous and cardiovascular thrombosis: enoxaparin. *Hosp Med* 2000; **61**: 628–36.
4. Ibbotson T, Goa KL. Enoxaparin: an update of its clinical use in the management of acute coronary syndromes. *Drugs* 2002; **62**: 1407–31.
5. Fareed J, *et al.* Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of enoxaparin: implications for clinical practice. *Clin Pharmacokinet* 2003; **42**: 1043–57.
6. Siddiqui MAA, Wagstaff AJ. Enoxaparin: a review of its use as thromboprophylaxis in acutely ill, nonsurgical patients. *Drugs* 2005; **65**: 1025–36.
7. Carter NJ, *et al.* Enoxaparin: a review of its use in ST-segment elevation myocardial infarction. *Drugs* 2008; **68**: 691–710.

Administration in infants and children. Increasing numbers of infants and children are given anticoagulants for the management of thromboembolism. Few controlled studies have been carried out in this age group and recommendations for therapy have generally been adapted from adult guidelines. Low-molecular-weight heparins may have a number of advantages in children. Enoxaparin has been used for the prophylaxis¹ of thromboembolism in children including neonates, and for treatment in children including neonates^{1–3} and preterm infants.^{1,3–5} Younger children may require a higher dose than older children. US guidelines recommend the following doses for *treatment*⁶ of thromboembolism:

- under 2 months of age: 1.5 mg/kg (150 units/kg) every 12 hours
 - over 2 months of age: 1 mg/kg (100 units/kg) every 12 hours
- Doses for *prophylaxis*⁶ are:
- under 2 months of age: 750 micrograms/kg (75 units/kg) every 12 hours
 - over 2 months of age: 500 micrograms/kg (50 units/kg) every 12 hours

Similar doses are recommended in the UK by the *BNFC*, although it specifies slightly modified doses in neonates, in whom

it recommends 1.5 to 2 mg/kg twice daily for *treatment* and 750 micrograms/kg twice daily for *prophylaxis*.

1. Dix D, *et al*. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2000; **136**: 439–45.
2. Massicotte P, *et al*. Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study. *J Pediatr* 1996; **128**: 313–18.
3. Streif W, *et al*. Use of low molecular mass heparin (enoxaparin) in newborn infants: a prospective cohort study of 62 patients. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; **88**: F365–F370.
4. Dunaway KK, *et al*. Use of enoxaparin in a preterm infant. *Ann Pharmacother* 2000; **34**: 1410–13.
5. Michaels LA, *et al*. Low molecular weight heparin in the treatment of venous and arterial thromboses in the premature infant. *Pediatrics* 2004; **114**: 703–7.
6. Monagle P, *et al*. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; **133** (suppl): 887S–968S.

Administration in renal impairment. Careful monitoring is required when enoxaparin sodium is given to patients with mild to moderate renal impairment.¹ In severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 mL/minute) the dose should be reduced. For prophylaxis of venous thromboembolism, UK licensed product information recommends a dose of 20 mg (2000 units) subcutaneously once daily whereas US licensed product information recommends a subcutaneous dose of 30 mg (3000 units) once daily. For treatment of venous thromboembolism, unstable angina, or acute myocardial infarction in patients aged 75 years or older, a dose of 1 mg/kg (100 units/kg) subcutaneously once daily is advised; patients under 75 years with myocardial infarction should additionally be given a single intravenous dose of 30 mg (3000 units) with the first subcutaneous dose. However, the adequacy of a once-daily dose in patients with acute coronary syndromes has been questioned and alternative dosage regimens have been suggested.^{2,3}

1. Brophy DF, Sica DA. Use of enoxaparin in patients with chronic kidney disease: safety considerations. *Drug Safety* 2007; **30**: 991–4.
2. Hulot J-S, *et al*. Dosing strategy in patients with renal failure receiving enoxaparin for the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 2005; **77**: 542–52.
3. Green B, *et al*. Dosing strategy for enoxaparin in patients with renal impairment presenting with acute coronary syndromes. *Br J Clin Pharmacol* 2005; **59**: 281–90.

Preparations

USP 31: Enoxaparin Sodium Injection.

Proprietary Preparations (details are given in Part 3)

Arg.: Clexane; Dilutol; **Austral.:** Clexane; **Austria:** Lovenox; **Belg.:** Clexane; **Braz.:** Clexane; Cutenox†; Dripanina; **Canad.:** Lovenox; **Chile:** Clexane; Nu-Rox; **Cz.:** Clexane; **Denm.:** Klexane; **Fin.:** Klexane; **Fr.:** Lovenox; **Ger.:** Clexane; **Gr.:** Clexane; **Hong Kong:** Clexane; **Hung.:** Clexane; **India:** Clexane; **Indon.:** Lovenox; **Irl.:** Clexane; **Israel:** Clexane; **Ital.:** Clexane; **Malaysia:** Clexane; **Mex.:** Clexane; **Neth.:** Clexane; **Norw.:** Klexane; **NZ:** Clexane; **Philipp.:** Clexane; **Pol.:** Clexane; **Port.:** Klexane; Lovenox; **Rus.:** Clexane (Клексан); **S.Afr.:** Clexane; **Singapore:** Clexane; **Spain:** Clexane; Decipar; **Swed.:** Klexane; **Switz.:** Clexane; **Thai.:** Clexane; **Turk.:** Clexane; **UK:** Clexane; **USA:** Lovenox; **Venez.:** Clexane; Enoparin.

Multi-ingredient: **Cz.:** Clexane anti Xa-II.