

doi: 10.30827/ars.v63i3.23980

Artículos originales

Vigilancia de seguridad del inyectable en solución Heparina sódica 5000UI/mL a partir de notificaciones espontáneas

Safety surveillance of injectable in heparin sodium 5000IU/mL solution from spontaneous notifications

Nancy Burguet-Lago¹  0000-0002-4413-1294

Allelen Campaña-Burguet²  0000-0002-8191-5346

Griset Toledo Carrabeo¹  0000-0001-9235-3556

¹Empresa Laboratorios AICA, Unidad de Desarrollo e Innovación, Departamento de I+D, La Habana, Cuba.

²Universidad de Logroño. La Rioja. España.

Correspondencia

Nancy Burguet Lago
Email nburguet@aica.cu

Recibido: 19.02.2022

Aceptado: 28.05.2022

Publicado: 22.06.2022

Financiación

Sin financiación

Conflicto de intereses

No existe conflictos de intereses

Resumen

Introducción: las reacciones adversas a los medicamentos se relacionan con la seguridad de los productos farmacéuticos. En Cuba, en el año 2018 se realizó la reformulación de heparina, como parte de la mejora continua de calidad, es objetivo realizar la vigilancia de este medicamento en la práctica clínica habitual para evaluar su perfil de seguridad, a partir de notificaciones espontáneas desde junio, 2018 hasta diciembre 2021.

Método: se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal de serie de casos. El universo, estuvo compuesto por notificaciones del producto que aparecen en la base de datos nacional. Se agruparon y analizaron en variables como: tipo de reacción, sistemas de órganos afectados, antecedentes patológicos, grupo etario, y sexo del paciente. Se clasificaron en severidad, causalidad y frecuencia. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables recogidas.

Resultados: se notificaron 31 reacciones adversas, entre las que sobresalieron: sangramiento, hematomas, eritema, habones, rash, rubefacción, temblor, urticaria, e irritación en la zona de inyección. El sistema de órganos más afectado fue la piel (51,61%). Los antecedentes patológicos, el grupo geriátrico (60-86 años) y el sexo femenino condicionaron la aparición de dichas reacciones. Los mayores porcentajes respondieron a las reacciones clasificadas como moderadas, probables y frecuentes. La estadística descriptiva permitió la organización en tablas y gráficos.

Conclusiones: el estudio permitió conocer el perfil de seguridad de este producto de recién incorporación al mercado nacional.

Palabras clave: reacciones adversas; vigilancia de medicamentos; heparina sódica; notificaciones espontáneas

Abstract

Introduction: adverse drug reactions relate to the safety of pharmaceuticals. In Cuba, in 2018 the reformulation of heparin was carried out, as part of the continuous improvement of quality, it is objective to carry out the surveillance of this drug in the usual clinical practice to evaluate its safety profile, from spontaneous notifications from June, 2018 to December 2021.

Method: an observational, descriptive and cross-sectional case series study was conducted. The universe was composed of product notifications that appear in the national database. They were grouped and analyzed in variables such as: type of reaction, affected organ systems, pathological history, group, age and sex of the patient. They were classified into severity, causality and frequency. A descriptive statistical analysis of the collected variables was performed.

Results: 31 adverse reactions were reported, among which stood out: bleeding, bruising, erythema, hives, rash, flushing, tremor, urticaria, and irritation at the injection site. The most affected organ system was the skin (51.61%). The pathological history, the geriatric group (60-86 years) and the female sex conditioned the appearance of these reactions. The largest percentages responded to reactions classified as moderate, probable, and frequent. Descriptive statistics allowed the organization into tables and graphs.

Conclusions: the study allowed to know the safety profile of this product of recent incorporation to the national market.

Keywords: adverse reactions; drug surveillance; heparin sodium; spontaneous notifications

Puntos clave

La heparina sódica 5000 UI/mL, es el medicamento anticoagulante y antitrombótico más utilizado en el mundo, considerado un fármaco de primera necesidad por la OMS. El manejo seguro de medicamentos en la práctica clínica habitual es importante para la seguridad de los pacientes.

Calificar la introducción del inyectable en solución heparina sódica 5000 UI/mL como segura en el mercado nacional cubano.

Los resultados obtenidos tiene implicación en salud pública, al disponer en la práctica de un inyectable en solución heparina sódica 5000 UI/mL seguro. Estudio que se realizó por el método de evaluación de notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas.

Introducción

La farmacovigilancia es una ciencia joven que busca detectar, evaluar, comprender y prevenir los riesgos que los pacientes tienen al tomar un medicamento, para poder minimizarlos, estableciendo estrategias y planes en su manejo, además se ocupa de identificar y valorar las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) que provocan tras su comercialización y durante todo el tiempo que permanezcan en el mercado, lo que permite determinar su seguridad, y así garantizar su efectividad en la población general⁽¹⁻⁴⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) hizo referencia a que aparecen descritas un gran número de reacciones asociadas al uso de heparina sódica.⁽⁵⁾ Se reportan reacciones adversas graves, que incluyen casos de hipotensión intensa y reacciones de tipo alérgico.^(6,7) Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia por el uso de este medicamento son episodios de sangrado, aumento reversible de las enzimas hepáticas, trombocitopenia reversible y reacciones cutáneas diversas.⁽⁸⁾

La heparina, es el medicamento anticoagulante y antitrombótico más utilizado en el mundo, y ha sido considerado como un fármaco de primera necesidad por la OMS, ayuda a salvar más de 100 millones de vidas al año, aparece en la lista de medicinas esenciales de la OMS, que recoge la medicación más importante necesaria en un sistema de salud básico.⁽⁸⁾

En Cuba, la heparina sódica 5000 UI/mL se produce en la Unidad Empresarial de Base (UEB) Laboratorios Liorad que pertenece a la Empresa Laboratorios AICA y se comercializa para uso exclusivo de hospitales. En el año 2018, se realizó la reformulación de este producto como parte de la mejora continua de calidad, en estudio de estabilidad vida estante realizado a diferentes lotes de este inyectable se evidenciaba disminución del pH a los seis meses, acercándose al límite inferior establecido por especificación.^(9,10)

La heparina sódica 5000 UI/mL es un producto nuevo en el mercado nacional, se justifica la necesidad de realizar un estudio de seguridad del inyectable heparina sódica 5000 UI/mL a partir de notificaciones espontáneas. Métodos

Tipo de estudio

Observacional, descriptivo y transversal de serie de casos por el método de evaluación de notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas.

Periodo de observación

Junio del año 2018 hasta diciembre del 2021, en Cuba.

Universo

Todas las notificaciones de pacientes con reacciones adversas a la Heparina sódica 5000 UI/mL, que aparecen reportados en la base de datos nacional (FarmaVigiC) de la Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia (UCNFV) del Ministerio de Salud Pública, validada por la Autoridad Reguladora Nacional

de Cuba. Esta información fue solicitada como parte de una consulta al Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED).

Aspectos éticos

Se trabajó con la totalidad de los reportes de RAM a este producto en el período del estudio, no se modificaron los juicios de valor de los campos de la base de datos. Se respetó el anonimato de los pacientes y el estudio siguió los principios de la ética en la investigación de salud.^(11,12)

Variables

Se tuvieron en cuenta variables como los antecedentes patológicos, las reacciones adversas según grupo etario (niños: menor de 15 años, adultos: 15 a 59 años y ancianos: 60 años y más) y sexo del paciente (masculino y femenino).

Se agruparon los eventos adversos en: tipo de RAM y sistemas de órganos afectados. Se clasificaron en severidad (% de leves, moderadas, graves o mortales), causalidad (% de definitiva, probable, posible, condicional) y frecuencia (% de frecuente, ocasional, rara y no descrita), de acuerdo a los criterios establecidos en las Normas y Procedimientos del Sistema de Farmacovigilancia cubano. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de la medida de tendencia central la moda y el cálculo porcentual de las variables recogidas.

Resultados

Se reportaron en la base de dato nacional FarmaVigiC a través de las notificaciones espontaneas durante el tiempo objeto de estudio 48956 notificaciones de las cuales 31 (0,06%) se corresponde a pacientes que presentaron alguna reacción después de haber recibido tratamiento con Heparina sódica 5000 UI/mL.

El análisis de los antecedentes patológicos, mostraron que los pacientes que presentaron reacciones adversas eran portadores antecedentes de trombosis venosa profunda, puérpera, presentaban cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, ERC, insuficiencia renal, obesidad, y síndrome coronario agudo.

El grupo etario, así como el sexo del paciente, son factores fisiológicos que condicionaron la aparición de RAM, los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1

Tabla 1. Notificaciones según factores fisiológicos que condicionaron la aparición de RAM

Factores fisiológicos		No.	%
Grupo etario	Geriátrico (60-86 años)	18	58,06
	Adultos (19-59 años)	13	41,93
Sexo	Masculino	14	45,16
	Femenino	17	54,83

Fuente: Base de datos nacional (FarmaVigiC)⁽¹³⁾

Los eventos adversos según tipo de RAM, de acuerdo a las categorías de la Organización Mundial de Salud (OMS), fueron sangramiento rectal, hematuria, hemoptisis, metrorragia, hematoma, hematoma subcutáneo, eritema, habones, náuseas, rash en miembros superiores, rubefacción, temblor, urticaria, vómitos e irritación en la zona de inyección. También, se reportan cefalea, diarrea, sudoración, escalofríos, decaimiento, irritación local, picazón, rubor, ardor.

La figura 1 muestra los resultados de los sistemas de órganos afectados

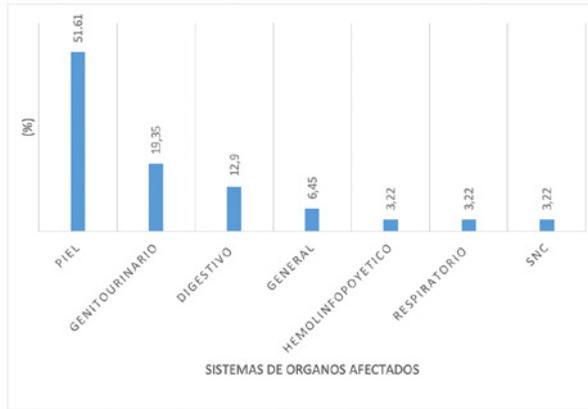


Figura 1. Porcentaje de sistemas de órganos afectados

Fuente: Base de datos nacional (FarmaVigiC)⁽¹³⁾

Los resultados de severidad, causalidad y frecuencia se muestran en las tablas 2,3 y 4

Tabla 2. Muestra las RAM según relación de severidad

Relación de severidad	No.	%
Moderada	18	58,06
Leve	12	38,70
Grave	1	3,22
Total	31	100,0

Fuente: Base de datos nacional (FarmaVigiC)⁽¹³⁾

Tabla 3. Muestra las RAM según relación de causalidad

Relación de causalidad	No.	%
Probable	22	70,96
Posible	6	15,00
Condicional	2	6,41
Definitiva	1	3,22
Total	31	100,0

Fuente: Base de datos nacional (FarmaVigiC)⁽¹³⁾

Tabla 4. Muestra las RAM según relación de frecuencia

Relación de frecuencia	No.	%
Frecuente	22	70,96
No descrita	3	9,67
Ocasional	2	6,41
Rara	4	19,90
Total	31	100,0

Fuente: Base de datos nacional (FarmaVigiC)⁽¹³⁾

En la base de datos, se aprecian algunos espacios vacíos en el campo de los antecedentes patológicos, número de lote, cantidad de dosis empleada, y tipos de RAM secundarios. La estadística descriptiva utilizada en este trabajo permitió la organización en tablas y gráficos. Discusión

El 0,06% de notificaciones reportadas puede deberse, a que el método empleado posee como principal desventaja la infranotificación.⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ La literatura científica consultada, evidenció que con el método de notificaciones espontánea sólo se detecta entre un 6-10% de las RAM.⁽¹⁴⁾

Al respecto la OMS plantea que la infranotificación puede ser tan alta como más del 90% y que en los países que logran la meta de 200 o más notificaciones anuales de RAM por millón de habitantes, sólo el 10% de los médicos las han realizado.^(1,2)

En Cuba, existe un Sistema Cubano de Farmacovigilancia, el cual dispone de una infraestructura creada para la recolección de notificaciones espontáneas.⁽¹⁴⁾ A esto, se suma la cultura adquirida por el personal médico para realizar

reportes de reacciones adversas, no obstante puede haber ocurrido una infranotificación⁽¹⁸⁾

Los resultados de los antecedentes patológicos permitieron plantear que estos coinciden con lo reportado en la literatura que plantea que las pluripatologías pueden influir en la reacción del organismo ante la administración de un nuevo medicamento.⁽¹⁹⁾

En cuanto al grupo etario se evidenció que el 58,06% de reportes espontáneos se corresponden con pacientes geriátricos. Resultado que coincide con lo planteado por la SEFAC; 2020 que reporta que más de la mitad de las sospechas comunicadas se registran en pacientes mayores de 65 años.

La polifarmacia está descrita para pacientes que pertenecen a ese grupo etario, por la complejidad de los tratamientos, los cambios fisiológicos del envejecimiento, el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los medicamentos y la influencia de las enfermedades, así como los problemas funcionales y los aspectos sociales.⁽¹⁹⁾ Se reportaron 13 notificaciones del grupo etario de adultos y no hubo ningún reporte para niños.

El sexo femenino fue el que más condicionó la aparición de RAM, este resultado concuerda con Santos, *et al.* 2018 que hacen referencia a que desde el punto de vista estadístico existe una tasa mayor de RAM en el sexo femenino, esto puede responder a que la mujer tiene una mayor tendencia a acudir a centros de atención médica y, por tanto, a recibir más fármacos por este concepto, otras de las causas puede ser la automedicación, acción que es practicada más con mayor frecuencia por el sexo femenino.⁽²⁰⁾

Los tipos de RAM puestos de manifiesto en este estudio aparecen descritos, la heparina se utiliza para la anticoagulación en los vasos sanguíneos tales como arterias y venas, los pulmones, en diálisis renal y en el corazón, y otras cirugías, es un medicamento con muchos efectos secundarios, la hemorragia es la principal complicación en pacientes a los que se les ha aplicado tratamiento con heparina.^(21,22) Alrededor del 30% de los pacientes que lo usan reportan problemas con las plaquetas / células de la sangre (trombocitopenia).

Las reacciones que aparecen descritas en el sitio de inyección, están reportadas como posibles RAM, se plantea que es posible experimentar irritación, enrojecimiento de la piel, dolor o contusiones leves.⁽²²⁾ También se reporta escozor y ardor de manera especial en la región plantar del pie.⁽²¹⁻²³⁾

Al evaluar los resultados de los sistemas de órganos afectados se pudo apreciar que el más afectado fue la piel, al notificarse un total de 16 reportes que representa un 51,61%. El hecho que sea el sistema de órganos más afectado coincide con otros autores, que hace referencia a los posibles efectos en la piel, como una complicación que puede resultar de la terapia con heparina.^(21,22)

Al evaluar la severidad se aprecia que el mayor porcentaje corresponde a la clasificación de moderadas, varios estudios coinciden en que la mayoría de las notificaciones según severidad se clasifican dentro de este grupo.⁽²⁰⁾ Se reportaron también notificaciones clasificadas como leve y un solo reporte de grave, no hubo ninguna clasificada como mortal. Es decir, que en todos los casos hubo un desenlace favorable el 100% de los casos reportados permanecieron vivos.

Muchas de las RAM, clasificadas como moderadas se manifiestan de manera general cuando la difusión del medicamento alcanza un número elevado de pacientes, es decir, se utiliza en la población en general por lo que las condiciones de la práctica habitual permiten conocer con mayor precisión su perfil de seguridad.⁽²⁰⁾

En este estudio aparece sólo 1 reporte clasificado como grave, un paciente de 83 años, masculino, al que se le aplicó una dosis única de heparina sódica (5000 UI/mL) vía intravenosa por una trombosis venosa profunda, presentó una metrorragia como principal reacción, no se reportan otras reacciones asociadas, el sistema de órgano afectado fue el genitourinario, se clasificó como una reacción probable y frecuente, no aparecen reportados antecedentes patológicos ni medicamentos concomitante.

Las autoras asumen que los cambios fisiológicos del envejecimiento, las enfermedades, así como problemas funcionales pueden haber llevado a la gravedad de este paciente.

Al evaluar de manera general la relación de severidad que parece en la tabla 2, concordamos con lo que plantea la Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria que hacer referencia a que aunque las RAM detectadas en su mayoría no sean graves, se debe estar atento a la detección de sospechas de RAM y evitarlas si es posible con la ayuda de protocolos de seguimiento farmacoterapéutico específicos.⁽²⁰⁾

Los resultados de la tabla 3 concuerdan con el estudio realizado por Casas *et al*, 2016 donde casi la totalidad de las reacciones fueron catalogadas como probables la mayoría de los reportes, 64 para un (59,8%).⁽²⁸⁾ A la clasificación de probable siguieron las clasificadas como posibles, las condicionales y por último las definitivas.

Los espacios en blanco que aparecieron en la base de datos son motivos de preocupación, al respecto Maza, *et al*.2018 planteó que el personal encargado de definir y evaluar reacciones adversas deben evaluar con el personal que reporta las RAM, que envíe las mismas con la mayor información posible, con adecuada calidad para que se pueden utilizar para la toma de decisiones y la generación de señales.^(2,4) Guardado, *et al*.2022 referenció que un buen reporte es aquel que describe todos los aspectos relacionados con la RAM incluso, de tenerse, los resultados de las pruebas de retiro y nuevo reto.⁽²⁹⁾

Al evaluar de manera conjunta los resultados obtenidos en este trabajo se corrobora lo planteado por López, *et al*.2019 que plantea que pese a todas las ventajas que ofrecen los medicamentos, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, hasta el punto de que en algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad.⁽²⁷⁾ Las reacciones adversas a medicamentos deben ser consideradas como un riesgo para la salud y estabilidad del paciente, por lo que pone en alerta al sistema de salud para establecer sistema de farmacovigilancia robusto.⁽³⁰⁾

El poder organizar la información a través de la estadística descriptiva facilitó la comprensión de los datos obtenidos. Este estudio permitió caracterizar las reacciones adversas del inyectable en solución heparina sódica 5000 UI/mL durante la práctica clínica habitual, calificando su introducción en el mercado nacional como segura.

Bibliografía

1. Tarrago SS, Gravier R, Gil L. La Farmacovigilancia en Cuba y la Infranotificaciones de Reacciones Adversas a los Medicamentos. *Rev Horiz Sanitario* 2019; 17(1):7-15 DOI: 10.19136/hs.a18n1.2514
2. Maza JA, Aguilar LM, Mendoza JA. Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente. *Rev Sanid Mil.* 2018; 72(1). Ciudad de México Versión impresa ISSN 0301-696X Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-696X2018000100047
3. Esteban C, Gil A, Ibáñez C. 25 años de farmacovigilancia en la Comunidad de Madrid. *Boletín RAM.* 2017; 24(1):1-8 Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/noticias/2017/06/07/25-anos-farmacovigilancia-comunidad-madrid>

4. Gamiño J. Farmacovigilancia en México Noticia 032 /2018. Unidad de comunicación y diseño México. Publicado: 29 de mayo de 2018 Disponible en: https://www.c3.unam.mx/pdf/noticias/NOTICIA_032.pdf
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Efectos adversos en EEUU y Alemania asociados a la administración de heparina sódica con impurezas. Nota 28 marzo 2008. Disponible en: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/calidad/docs/notainfor-heparina_28-03-8.pdf
6. FDA (Food & Drug Administration). Information in Heparin Sodium injection: Disponible en: <http://www.fda.gov/CDER/drug/infopage/heparin/default.htm> 04 de mayo 2018. Esta información se ha hecho pública a través de las páginas web de la FDA (<http://www.fda.gov/CDER/drug/infopage/heparin/default.htm>) y de BfArM (http://www.bfarm.de/cln_029/nn_424312/DE/Pharmakovigilanz/stufenplanverf/Liste/stp-heparin.html__nnn=true)
7. BfArM (Federal Institute for Drugs and Medical Devices). Rapid alert notification of a quality defect/recall (Heparin-Rotexmedica solution for injection), 5 March 2008 Disponible en: http://www.bfarm.de/cln_029/nn_424312/DE/Pharmakovigilanz/stufenplanverf/Liste/stpheparin.html__nnn=true
8. WHO (World Health Organization). Contaminant detected in heparin material of specified origin in the USA and in Germany; serious adverse events reported; recall measures initiated. Information Exchange System. Alert No. 118, 7 March 2008. Disponible en: <http://www.who.int/medicines/publication>
9. Burguet N, Troche Y, Baeza AN, Toledo G, Herrera Y. Desarrollo tecnológico del inyectable heparina sódica 5.000 UI/mL en solución. *Ars Pharm.* 2020; 61(2):127-133 ISSN: 2340-9894 DOI:<https://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i2.12208> Disponible en: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/61631>
10. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFV). Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia [Internet]. 2017 Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc.../ <https://www.cecmecmed.cu/reglamentacion/aprobadas/normas-procedimientos>
11. Burguet N, Calderón I, Trimiño JA. Reacciones adversas a la succinilcolina en la población infantil cubana durante la práctica clínica habitual. *Rev. CENIC Cienc Biol.* 2019; 50(3): 231-241.
12. Martí AN, Burguet N, Valcárcel N. Caracterización del proceso de capacitación en farmacovigilancia en un hospital de cuidados terciarios. *Rev EDUMECENTRO* 2020; 12(4):122-140
13. Centro para el desarrollo de la farmacoepidemiología unidad coordinadora nacional de farmacovigilancia. Gestión de la base de datos del sistema cubano de Farmacovigilancia. PNO: 004 Página 1 de 5. Edición: 01 Fecha: 8 de Enero del 2008 Recuperado de: <https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/PNO%20004%20BASE%20DE%20DATOS%20FV.pdf>
14. Alfonso I, Jiménez G, Ortega G, Hevia R, Calvo DM, Acosta D. Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de la Autoridad Reguladora en Cuba. *Rev Cuba de Farm* 2017; 51(1)
15. Pérez A, Gea A, Roca A, Gil E, Pérez A. Integración de la farmacovigilancia en la rutina del servicio de farmacia: nueve años de experiencia. *Farm Hosp.* 2019; 43(4): 128-133.
16. Pérez A, Rodríguez G, Máñez G, Pérez A, Montañana R, Martínez P. Implicación del farmacéutico de hospital en la farmacovigilancia. *El Farmacéutico Hospitales.* 2017; 211:10-15.
17. World Health Organization. Pharmacovigilance [Web page] [accessed 1/1/2018]. Available at: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/
18. Organización Mundial de la Salud. (OMS). Indicadores de farmacovigilancia: un manual práctico para la evaluación de los sistemas de farmacovigilancia. Organización Mundial de la Salud. 2019 Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO Publicado en línea: ISBN 9789243508252 Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325851>.

19. Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC). Resultados del servicio de farmacovigilancia en una farmacia comunitaria Farmacéuticos Comunitarios. 2020; 12(4):30-36. DOI: 10.33620/FC.2173-9218.(2020/Vol12).004.04
20. Santos L, Jiménez G, Alfonso I. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición. Rev Cubana Salud Pública. 2018; 44(1):71-85
21. Centro de Información Médica | Consultas de Salud. Los efectos secundarios de la heparina. Publicado: 20 de septiembre, 2016 Disponible en: <https://www.elblogdelasalud.info/centro-informacion-medica/los-efectos-secundarios-de-la-heparina/6186>
22. Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Resumen de las características del producto. Publicado: 6 de Mayo de 2018 Disponible en <https://www.cecmecmed.cu/registro/rcp/medicamentos/heparina-sodica-5000-UI/mL>
23. Amhasefer. Sustituto de heparina. Publicado en: 2021 Disponible en: <http://www.amhasefer.com/am/sustituto-de-heparina/>
24. Salud y Fármacos. Farmacovigilancia. Boletín electrónico para fomentar el acceso y el uso adecuado de medicamentos. Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24 (1):1-29 Disponible en: <http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/>
25. Burguet N, Burguet I. Propuesta de una metodología para la capacitación en Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Rev. CENIC Cienc Biol. 2018; 49(2):15-23
26. Burguet N, López YC, Campaña A. Evaluación del cumplimiento de las buenas prácticas de farmacovigilancia en los Laboratorios Liorad. Rev Cubana Farm. 2020; 53(1): e279.
27. López C, Viga C, Aguzzi A, Leonardi G, Leonardi A, López V. Farmacovigilancia hacia una mayor seguridad en el uso de medicamentos. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba; No Suplemento (Año 2018). Disponible en: https://redib.org/Record/oai_articulo2394545-farmacovigilancia-hacia-una-mayor-seguridad-en-el-uso-de-medicamentos
28. Casas S, Ramos I, Roldán R. Reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico “Saturnino Lora Torres”. Rev MEDISAN 2016; 20(8):1077-1083
29. Guardado M, Bermúdez I, Reyes I, Flores J, López M. Farmacovigilancia en México. Rev Cubana Farm. 2022; 51 (2).
30. Miranda A, Amangandi F, Cunalata V, Toaquiza C. Identificación de reacciones adversas a los medicamentos en un Hospital de segundo nivel de Ecuador. Rev Cubana de Farm. [Internet]. 2021; 53 (4)