

## PERFIL DE SEGURIDAD DEL USO DE UN ANTICOAGULANTE EN PACIENTES GERIÁTRICOS MAYORES DE 65 AÑOS.

### SAFETY PROFILE OF THE USE OF AN ANTICOAGULANT IN GERIATRIC PATIENTS OLDER THAN 65 YEARS

Nancy Burguet Lago<sup>+</sup> (0000-0002-4413-1294)  
Yenilen Troche Concepción<sup>+</sup> (0000-0002-4069-1446).

a Empresa Laboratorios AICA. Biocubafarma.

\* nburguet@aica.cu

Recibido: 2 de febrero de 2023;

Aceptado: 08 de marzo de 2023;

#### RESUMEN

La Heparina sódica 5000UI/mL, es un medicamento anticoagulante de uso exclusivo de hospitales de amplio uso en el mundo, la Organización Mundial de la Salud, lo incluye en un listado de fármacos de primera necesidad, al referir que al año ayuda a salvar más de 100 millones de vida. En Cuba, la Empresa Laboratorio AICA<sup>+</sup> es titular de este medicamento, por lo que es de su interés conocer el perfil de seguridad del uso de este anticoagulante en pacientes geriátricos mayores de 65 años, siendo este el objetivo del presente trabajo. Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal de serie de casos. A través de notificaciones espontáneas, desde el 2018 hasta 2022. El universo incluyó 13 pacientes con más de 65 años. Se analizó tipo de evento, sistemas de órganos afectados, sexo del paciente, antecedentes patológicos, vía, dosis de administración, motivo de prescripción médica, secuencia temporal, personal que notifica, nivel de atención donde aparecieron, región del país donde se manifestaron. Se clasificaron en severidad, causalidad y frecuencia. Se notificaron 32,5% eventos adversos en pacientes con sangramientos como evento principal, la piel como sistema de órgano más afectado, predominó el sexo masculino, portadores de cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica. Vía de administración más utilizada intravenosa en dosis cíclica o diaria de 5000UI hasta 30000UI, suministrada por angina inestable, enfermedad tromboembólica, anticoagulante, hemodiálisis, sangramientos e infarto del miocardio, con síntomas en las primeras 24h del tratamiento, notificadas en su mayoría por médicos desde el nivel secundario de salud. Santiago de Cuba comunicó el mayor número de casos. Los eventos adversos en su mayoría clasificaron como, moderados, posible y frecuentes, solo un paciente mostró efecto adverso grave con desenlace favorable para la vida. A modo de conclusión podemos plantear que la Heparina sódica 5000UI/mL, en el tiempo objeto de estudio resultó ser un producto seguro para pacientes geriátricos de más de 65 años.

**Palabras clave:** eventos adversos; ancianos, Heparina sódica; notificaciones.

#### ABSTRACT

Sodium Heparin 5000UI/mL, is an anticoagulant medication for the exclusive use of hospitals that is widely used in the world. The World Health Organization includes it in a list of essential drugs, stating that a year it helps to save more 100 million life. In Cuba, the AICA<sup>+</sup> Laboratory Company is the owner of this medicine, so it is of interest to know the safety profile of the use of this anticoagulant in geriatric patients over 65 years of age, this being the objective of this work. An observational, descriptive and cross-sectional study of case series was carried out. Through spontaneous notifications, from 2018 to 2022. The universe included 13 patients over 65 years of age. The type of event, affected organ systems, patient sex, pathological history, route, dose of administration, reason for medical prescription, time sequence, personnel reporting, level of care where they appeared, region of the country where they manifested, were analyzed. They were classified in severity, causality and frequency. 32.5% adverse events were reported in patients with bleeding as the main event, skin as the most affected organ system, males predominating, carriers of ischemic heart disease, arterial hypertension, and chronic kidney disease. The most widely used route of administration is intravenous in cyclical or daily doses of 5,000 IU to 30,000 IU, given for unstable angina, thromboembolic disease, anticoagulant, hemodialysis, bleeding, and myocardial infarction, with symptoms in the first 24 hours of treatment, mostly reported by physicians since the secondary level of health. Santiago de Cuba reported the highest number of cases. Most of the adverse events were classified as moderate, possible and frequent, only one patient showed a serious adverse effect with a favorable outcome for life. As a conclusion, we can state that sodium Heparin 5000UI/mL, at the time under study, turned out to be a safe product for geriatric patients over 65 years of age.

**Keywords:** adverse events; seniors; sodium Heparin; notifications.

## INTRODUCCION

En la literatura científica se describe que más de la mitad de los eventos adversos a medicamentos se registran en pacientes mayores de 65 años, esto responde a que la vejez es la parte del ciclo de vida que se caracteriza por el deterioro de las funciones normales y la capacidad de adaptación del cuerpo humano, esto conlleva al consumo de medicamentos que en los ancianos se caracteriza por un incremento de la polifarmacia, que se considera un indicador de fragilidad en el adulto mayor (Gort *et al*, 2019); (Barris *et al*, 2020). Según la OMS define la polifarmacia como un “síndrome geriátrico que comprende el uso simultáneo de más de tres fármacos, sin incluir vitaminas ni suplementos alimentarios” (OMS, 2010).

La aparición de reacciones adversas a los medicamentos (RAM) ha ocurrido desde épocas remotas, aparecieron con las primeras sustancias empleadas por el hombre con fines curativo, cualquier producto con actividad farmacológica potencial puede actuar como un remedio o un veneno. A finales del siglo XIX, surgieron los primeros reportes sobre problemas de seguridad de medicamentos, al aparecer casos de muerte súbita en pacientes anestesiados con cloroformo y en pacientes sifilíticos tratados con arsenicales que mostraron ictericia. Los hechos que más han contribuido a tomar conciencia de la necesidad de definir, cuantificar, estudiar y prevenir los efectos indeseados de los medicamentos responde a las muertes producidas por ingerir jarabe de sulfanilamida y a la mayor tragedia conocida como la epidemia producida por la talidomida, que produjo malformaciones en recién nacido (Rodríguez *et al*, 2019).

El correcto uso de medicamentos permite eliminar o controlar un gran número de enfermedades, lo que trae consigo el bienestar de las personas y ayuda a aumentar la esperanza de vida; sin embargo, no se puede perder de vista que el uso de medicamento puede generar reacciones adversas, que nos son más que cualquier efecto adverso no deseado que surge en el curso de administración de un medicamento y además existe la sospecha de que pueda ser causado por el medicamento (Porto, 2019). Estas reacciones adversas deben ser reportadas con el fin de identificar nuevos riesgos y conocer el perfil de seguridad del medicamento responsable de la reacción adversa (Barrero y Bestard, 2022)<sup>a</sup>.

En el caso particular de los pacientes en edad geriátrica hay una predisposición al desarrollo de RAM, que pueden estar relacionadas con la disminución de la reserva funcional, los cambios en la farmacocinética y farmacodinamia propios del envejecimiento y el número de enfermedades crónicas que conllevan al aumento del consumo de drogas de este grupo etario (Gort *et al*, 2019). Los ancianos desarrollan siete veces más efectos adversos que los jóvenes, se estima que las RAM en este grupo etario lleven a la hospitalización por ser un grupo de riesgo (Santos *et al*, 2018).

En el mundo los anticoagulantes se usan con mucha frecuencia para la prevención y tratamiento de las trombosis venosas profunda (TVP), el trombo embolismo pulmonar (TEP) y la prevención del accidente cerebro-vascular isquémico secundario a fibrilación auricular (FA), entre otros. La terapia anticoagulante aporta beneficios, pero a su vez puede ocasionar eventos adversos (Vallejos *et al*, 2020).

En el momento que se comercializan nuevos medicamentos para el tratamiento de una determinada enfermedad, el perfil de seguridad de ese medicamento no es bien conocido, durante los ensayos clínicos se pueden detectar algunos efectos adversos, pero estos no son todo lo representativos de la realidad, para los ensayos clínicos se selecciona un grupo poblacional, por lo que es necesario realizar un estudio de farmacovigilancia postcomercialización con el fin de identificar, evaluar y prevenir los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados, que permita conocer la seguridad de este fármaco en la práctica clínica habitual, al exponer una gran población al fármaco por un tiempo

prolongado, los estudios de farmacovigilancia están orientados a la toma de decisiones que permitan mantener la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en una situación favorable, o bien suspender su uso cuando esta relación no sea favorable (Santos *et al*, 2018). En Cuba, el producto Heparina sódica 5000UI/mL en el año 2018, fue reformulado por especialistas de la Unidad de Desarrollo e Innovación (UDI), de la Empresa Laboratorios AICA<sup>+</sup> que pertenece a la industria farmacéutica cubana (Burguet *et al*, 2020). Por ser un medicamento con menos de cinco años en el mercado nacional, se evaluó la seguridad en la práctica clínica habitual (Burguet *et al*, 2022)<sup>a</sup>; (Burguet *et al*, 2022)<sup>b</sup>. Sin embargo, es interés de la empresa productora conocer el comportamiento de este producto en la edad geriátrica por ser un grupo vulnerable por 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 (Barris *et al*, 2020).

Se propone como objetivo del presente trabajo, conocer el perfil de seguridad del uso del producto Heparina sódica 5000UI/mL (anticoagulante) en pacientes geriátricos mayores de 65 años, mediante la detección de eventos adversos, a través de las 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*

El estudio se enmarcó en un periodo de tiempo desde junio del año 2018 hasta diciembre del 2022, en Cuba

### *Universo*

El total de las notificaciones de pacientes geriátricos con más de 65 años con eventos adversos a la Heparina sódica 5000UI/mL, notificados 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.

### *Aspectos éticos*

El estudio siguió los principios de la ética en las investigaciones de salud por lo que se respetó el anonimato de los pacientes (Martí *et al*, 2020).

### *Variables*

Las variables en estudio fueron: tipo de evento, sistemas de órganos afectados, sexo del paciente. Se evaluaron también los antecedentes patológicos, vía, dosis de administración y motivo de prescripción médica. Se evaluaron, además, secuencia temporal, personal que realiza la notificación, nivel de atención donde aparecieron estas, y región del país donde se manifestaron. Los eventos adversos se clasificaron en severidad, causalidad y frecuencia.

## RESULTADOS

Se recibieron durante, en la base de dato nacional FarmaVigiC, un total de 40 notificaciones que se corresponden con algún tipo de reacción adversa en pacientes que recibieron tratamiento con el producto Heparina sódica 5000UI/mL. De esas 40 notificaciones, 13(32,5%) correspondieron a pacientes geriátricos con más de 65 años.

Los eventos adversos agrupados según tipo de efecto adverso, en la base de datos, para pacientes en edad geriátrica (más de 65 años) mostraron como reacción principal: hematoma,

hematoma subcutáneo, hematuria, metrorragia, habones y fiebre. También, otros tipos de eventos adversos como: vómitos, náuseas, urticaria y escalofríos. Los resultados de los sistemas de órganos afectados se muestran en la figura 1.



**Fig. 1.** *Sistemas de órganos afectados.*

**Fuente:** Base de datos nacional (FarmaVigiC) (Ministerio de Salud Pública, 2008).

Al evaluar los resultados en cuanto a sexo, se evidenció que 7 del total de los casos de aparición de eventos adversos que representa un 53,8%, se correspondía con el sexo masculino. Los pacientes que presentaron eventos adversos eran portadores de antecedentes patológicos como cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y Enfermedad Renal Crónica (ERC).

La vía de administración intravenosa (iv) fue la más utilizada, 8 casos para un (61,5%), seguida por la vía subcutánea (sc) con 3 (23,0%), otra de las vías aplicada fue la endovenosa (ev) con un total de 2 que se corresponde con un 15,4%. En este estudio se pudo apreciar que la cantidad de dosis empleadas, varían desde 5000U como dosis única hasta 30000U en dosis cíclica o diaria.

La Heparina sódica 5000UI/mL, se aplicó (motivos de la prescripción) en pacientes con angina inestable, enfermedad tromboembólica, infarto agudo de miocardio (IMA), trombosis venosa profunda, como anticoagulante, hemodiálisis y sangramiento uterino anormal.

Al evaluar la secuencia temporal, se pudo corroborar que en la mayoría de las notificaciones (11 para un 84,6%) los síntomas asociados con la sospecha de RAM aparecieron dentro de las primeras 24h, es decir, el mismo día en que se inició el tratamiento. Los síntomas se manifestaron hasta 6 días después de iniciado el tratamiento en 1 paciente (9,1%), en igual número de caso 1 (9,1%) se manifestó la RAM a las 4 semanas del tratamiento.

En la tabla 1 aparecen las notificaciones de RAM según especialidad del notificador.

**Tabla 1.** Reacciones adversas a Heparina sódica 5000UI/mL notificadas según especialidad del notificador.

Notificador	Número	%
Personal medico	8	61,5
Licenciada en farmacia	4	30,7
Licenciada en enfermería	1	7,7
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Base de datos nacional (FarmaVigiC) (Ministerio de Salud Pública, 2008).

El 100% de las notificaciones de reacciones adversas al producto en estudio, en pacientes mayores de 65 años, se informaron desde la atención secundaria (as). Al evaluar los resultados según las regiones del país donde surgieron las reacciones, se corroboró que la provincia Santiago de Cuba fue la que informó el mayor número de notificaciones (7 para un 53,8%), seguido de las provincias Santa Clara y Artemisa que presentaron igual número de casos; 2, para un 18,2% respectivamente, y 1 caso (9,1%) para las provincias Pinar del Río y La Habana.

En la tabla 2 se reflejan los resultados de la clasificación según severidad.

**Tabla 2.** Clasificación de los eventos adversos según relación de severidad

Relación de severidad	Número	%
Moderada	8	61,5
Leve	4	30,7
Grave	1	7,7
Total	13	100,0

**Fuente:** Base de datos nacional (FarmaVigiC) (Ministerio de Salud Pública, 2008).

La relación de causalidad se expone en la tabla 3, donde se evidencia que el mayor porcentaje de reacciones está dentro del grupo de probables.

**Tabla 3.** Clasificación de los eventos adversos según relación de causalidad.

Relación de causalidad	Número	%
Posible	6	46,1
Probable	5	38,4
Condicional	1	7,7
Definitiva	1	7,7
Total	13	100,0

**Fuente:** Base de datos nacional (FarmaVigiC) (Ministerio de Salud Pública, 2008).

La tabla 4 evidencia los eventos adversos clasificados según relación de frecuencia.

**Tabla 4.** Eventos adversos clasificados según relación de frecuencia.

Relación de frecuencia	Número	%
Frecuente	7	53,8
Rara	5	38,4
Ocasional	1	7,7
Total	13	100,0

**Fuente:** Base de datos nacional (FarmaVigiC) (Ministerio de Salud Pública, 2008).

## DISCUSIÓN

El método de notificaciones espontáneas empleado en esta investigación, puede ser la causa de los bajos porcentajes obtenidos 13(32,5%). Este es un método en el que no interviene el investigador, dentro de sus ventajas se puede señalar que es sencillo, barato, alerta sobre una

RAM de manera rápida, monitorea gran cantidad de medicamentos, sin embargo, el método describe la infranotificación como principal desventaja (Tarragó *et al*, 2019).

La infranotificación en farmacovigilancia es una realidad mundial, existen varios factores que pueden dificultar la detección de las RAM y como consecuencia contribuir a la infranotificación, por ejemplo a pesar de que un fármaco se utilice con frecuencia el efecto adverso puede ocurrir de manera inusual, por lo que puede pasar de manera inadvertida, otra situación es que la RAM puede afectar a cualquier órgano o sistema por lo que la aparición de otros signos y síntomas se pueden confundir con manifestaciones de la enfermedad que está siendo tratada, o síntomas de un nuevo padecimiento (Tarragó *et al*, 2019).

En Cuba, con el fin de vigilar la seguridad de los medicamentos, una vez comercializados, se creó la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFV), a pesar de que este sistema cubano de farmacovigilancia dispone de un mecanismo creado donde la recolección de notificaciones espontáneas de reacciones adversas a medicamentos, es su mayor fuente de información y disponer de acciones normalizadas y métodos de trabajo, no está libre del fenómeno de la infranotificación Alfonso (Alfonso *et al*, 2017). Al respecto Barrero y Bestard, (2022) <sup>a</sup> hacen referencia a que las limitaciones del sistema son conocidas y se trabaja en función de erradicarlas de manera sistemática.

La sistematización realizada sobre los eventos adversos notificados para la heparina, permitió conocer que es un medicamento con muchos efectos secundarios. Máximo en los pacientes geriátricos que tienen más probabilidades de tener RAM, en este grupo poblacional concurre la asociación de varias enfermedades (ya sean crónicas o no) lo que tiene una mayor posibilidad de recibir múltiples medicamentos (Gort *et al*, 2019) ;(Mosqueda *et al*, 2020). Los cambios que conllevan el envejecimiento convierte la prescripción médica en pacientes geriátricos en un proceso complejo, los pacientes de estas edades deben ser valorados de forma integral para la prescripción medicamentos con el fin de evitar el uso de inapropiados de estos y la aparición de RAM (Santos *et al*, 2018).

La hemorragia es la principal complicación en pacientes a los que se les ha aplicado tratamiento con Heparina sódica 5000UI/mL, resultados similares han reportado otros investigadores que han evaluado los eventos adversos de otros anticoagulantes, donde la severidad de los episodios hemorrágicos puede ir desde sangrado menores hasta intracraneales que ponen en peligro la vida del paciente (Linkins *et al*, 2003). En el caso particular de la heparina sódica en un estudio realizado la principal reacción adversa es la asociada a hemorragia de las vías digestivas (Vallejos *et al*, 2020).

De manera general los estudios de anticoagulantes muestran como la reacción adversa de mayor ocurrencia las hemorragias, desde leves (petequias y equimosis) hasta severas hemorragias como por ejemplo hemorragias de vías digestivas. El 30% de los pacientes que usan Heparina sódica 5000UI/mL, sufren problemas con las plaquetas/células de la sangre (trombocitopenia) (Casamitjana, 2001); (CECMED, 2021).

La piel resultó ser de los sistemas de órganos, el más afectado, seguido en segundo lugar del genitourinario. El hecho que la piel ocupe el primer lugar coincide con lo notificado en la literatura científica consultada; que hace referencia a los posibles efectos en la piel, como una complicación que puede resultar de la terapia con heparina (Casamitjana, 2001). En el caso del sistema genitourinario responde a que la eliminación de la heparina se produce por vía renal, en forma de metabolitos. Al tratarse de pacientes en edad geriátrica, este sistema se encuentra deteriorado. Otros sistemas afectados fueron: el digestivo, el hemolinfopoyético y el respiratorio.

Al evaluar la variable sexo, se pudo conocer que el masculino obtuvo el mayor número de notificaciones, este resultado coincidió con lo planteado por Gort *et al*, (2019) que referenció

en su estudio el predominio el sexo masculino (52,0 %), las edades 60 - 69 años. Sin embargo, de manera general este resultado no concuerda con lo comunicado en la literatura, que hace referencia a que las mujeres tienen un riesgo de 1,5 a 1,7 veces superior; de sufrir los eventos adversos de los medicamentos en comparación con el sexo masculino (Gamiño, 2018). Los resultados pueden deberse a que la Heparina sódica 5000UI/mL es un medicamento que se dosifica por peso corporal del paciente, por ende, en promedio los hombres pesan más que las mujeres. De ahí que el sexo masculino recibió mayor dosis de este producto, por tanto, tuvo mayor posibilidad de desarrollar eventos adversos y de ahí se derive el mayor número de notificaciones.

Los antecedentes patológicos descritos coinciden con lo planteado por otros autores, los que hacen referencia que las pluripatologías pueden influir en la reacción del organismo ante la administración de un nuevo medicamento (Barris *et al*, 2020).

En el Resumen de las Características del Producto (RCP) se describen las vías de administración, la cantidad de dosis, y la variación de dosis empleadas que se refieren en esta investigación. En cuanto a la variación de dosis, se corresponde a que la dosis de heparina debe ser individualizada y ajustada según los tiempos de coagulación de cada paciente (CECMED, 2021). También se refiere en la RCP los motivos de la prescripción de Heparina sódica 5000UI/mL, el tiempo transcurrido entre el tratamiento y la aparición de eventos adversos con la administración de este producto.

Como se puede apreciar en la Tabla 1 según especialidad del notificador, el personal médico comunicó el mayor número de notificaciones de RAM, seguidos de los Licenciados en farmacia y sólo un reporte se realizó por Licenciados en enfermería. El hecho de que el mayor número de reporte coincida con el personal médico corrobora lo planteado por Maza *et al* (2018), que expresan que el personal médico se siente comprometido con informar los efectos adversos, esto permite mejorar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes, además ayuda a conocer el perfil de seguridad de cualquier medicamento (Maza *et al*, 2018). Notificar las sospechas de reacciones adversas por el personal sanitario es de suma importancia, permite actualizar la información de seguridad de los medicamentos, y por lo tanto, minimizar los riesgos (AEMPS, 2008).

Aunque el número de reportes es bajo llama la atención que solo 1 reporte fue comunicado por el personal de enfermería, siendo los enfermeros quienes están en una estrecha relación con el paciente, lo que le permite la identificación oportuna y reporte de eventos adversos, así como la toma de acciones para mejorar la seguridad del paciente, por tal motivo, esperábamos encontrar un mayor número de reportes notificados por el personal de enfermería (Barrero y Bestard, 2022)<sup>b</sup>. Al consultar artículos científicos referentes al tema, se encontró que un colectivo de autores reportó en un estudio realizado en el Hospital Provincial Docente Clínico quirúrgico “Saturnino Lora Torres”, que las enfermeras fueron las que informaron la mayor cantidad de notificaciones por ser las que tienen mayor contacto con el paciente a través del plan de cuidado y evolución de enfermería (Casas *et al*, 2016).

Desde la atención secundaria (as), se notificó el 100% de reacción adversa a la Heparina sódica 5000UI/mL en pacientes geriátricos con más de 65 años, este resultado responde que este producto está indicado para uso hospitalario. Lo cual coincide con lo planteado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS, 2008) y por Santos, (2018), que entre el 10 y 20% de los pacientes hospitalizados presentan eventos adversos.

Santiago de Cuba fue la provincia que notificó el mayor número de casos. Algunas provincias no han comunicado la aparición de RAM, esto puede responder a que no hayan aparecido eventos o que se deba al problema de la infranotificación (Tarragó *et al*, 2019).

La evaluación de causalidad permite determinar el grado de probabilidad de la reacción adversa producida por el fármaco, en este particular por orden decreciente aparecieron reacciones dentro de la categoría posibles, seguida de las probables, condicionales y por último las definitivas. Que el mayor número fueran clasificadas como posibles, coinciden con los resultados obtenidos por Vallejos *et al*, 2020 en un estudio realizado en pacientes hospitalizados al que les aplicaron anticoagulantes.

Al evaluar el análisis de la relación de frecuencia se evidencia que el mayor porcentaje de reacciones estuvo dentro del grupo de frecuentes, resultados que se refieren en la mayoría de los estudios consultados (Santos *et al*, 2018).

Los eventos adversos a los fármacos son una causa frecuente de enfermedad, discapacidad o incluso muerte, por ende, es necesario realizar estudios de la seguridad de un medicamento en la práctica clínica habitual (López *et al*, 2018). De lo anterior se infiere la importancia de esta investigación, que permitió evaluar el perfil de seguridad de la Heparina sódica 5000UI/mL, para pacientes geriátricos con edad superior a los 65 años. Con ello se sugiere que no representa un problema para la salud pública al detectarse pocos eventos adversos, a pesar de ser un grupo con factores de riesgos asociados por la edad. Por lo que se puede plantear concluir que es un producto seguro para este grupo etario.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AEMPS. (2008). *Nota informativa. Eventos adversos en Estados Unidos y Alemania asociados a la administración de heparina sódica con impurezas*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; [actualizado 28 marzo 2008; citado 20 octubre 2022]. <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2008/home.htm>
- Alfonso, I., Jiménez, G., Ortega, G., Hevia, R.B., Calvo, D.M., Acosta, D. (2017). Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de la Autoridad Reguladora en Cuba. *Rev. Cubana de Farmacia*, 51(1), [Internet]. <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/192>
- Barrero L, Bestard L A. (2022). La notificación espontánea de las reacciones adversas a medicamentos. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 51(1), e1561. versión impresa ISSN 0138-6557 versión On-line ISSN 1561-3046 [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572022000100022](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572022000100022)
- Barrero, L., Bestard, L. A. (2022). Enfermería y la notificación espontánea de las reacciones adversas a medicamentos en Cuba. *Revista Cubana de Enfermería*, 38(3), e5518 [https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es\\_E\\_S](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_E_S)
- Barris, D., Sabio, B., Sánchez, R., Benítez, G., Compañía, M.I., Navarro, E. (2020). Resultados del servicio de farmacovigilancia en una farmacia comunitaria. *Farmacéuticos Comunitarios*, 12(4) ,30-36. Doi: 10.33620/FC.2173-9218.(2020/Vol12).004.04
- Burguet, N., Campaña, A., Toledo, G. (2022). Vigilancia de seguridad del inyectable en solución Heparina sódica 5000UI/mL a partir de notificaciones espontáneas. *Ars Pharm*, 63(3) ,244-252. <https://doi.org/10.30827/ars.v63i3.23980>
- Burguet, N., Campaña, A., Troche, Y. (2022). Heparina sódica 5000 UI/mL, detección de eventos adversos relacionados con errores de medicación: notificaciones espontáneas. *Rev. CENIC Cienc. Biol*, 53(2), 160-167. e-ISSN: 2221-2450. <https://>

- [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S2221-24502022000200160](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2221-24502022000200160)
- Burguet, N., Troche, Y., Baeza, A.N., Toledo, G., Herrera, Y. (2020).Desarrollo tecnológico del inyectable heparina sódica 5000 UI/mL en solución. *Ars Pharm*, 61(2) ,127-133. <http://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i2.12208>
- Casamitjana, N. (2001). Anticoagulantes inyectables. Heparinas. *Revista Farmacia Profesional*, 15(5) ,74-83. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-anticoagulantes-inyectables-heparinas-13013454>
- Casas, S., Gross, M.C., Ramos, L., Herrero, H., Malo de Molina, R. (2016). Reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Provincial Docente Clínico quirúrgico “Saturnino Lora Torres”. *MEDISAN*, 20(8) ,1077-1083 <https://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/793>
- CECMED. (2021). *Resumen de las características del producto*. La Habana: Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos; [actualizado 30 julio; citado 20 octubre 2022]. <https://www.cecmecmed.cu/registro/rcp>
- Gamiño, J. (2018). *Farmacovigilancia en México. Noticia 032 /2018*. [monografía en internet]. México: Universidad Nacional Autónoma de México. <https://www.c3.unam.mx/comnoticias.html>
- Gort, M., Guzmán, N.M., Mesa, D., Miranda, P.A., Espinosa, Y. (2019). Caracterización del consumo de medicamentos en el adulto mayor. *Rev Cubana Med Gen Integr* ,35(4), e970 versión impresa ISSN 0864-2125versión On-line ISSN 1561-3038 [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252019000400010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252019000400010&lng=es).
- Linkins L.A., Choi, P.T. Douketis J.D. (2003). Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism, a meta-analysis, *Ann. Intern. Med.*, 139(11), 893-900
- López, C., Viga, C., Aguzzi, A., De Leonardi, G., De Leonardi, A., López, V. (2018). Farmacovigilancia hacia una mayor seguridad en el uso de medicamentos. *Rev. Fac Cienc Med Cordoba*, (Suppl JIC XIX):272-273. Doi: <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v0.n0.21495>
- Martí, A.N., Burguet, N., Valcárcel, N. (2020). Caracterización del proceso de capacitación en farmacovigilancia en un hospital de cuidados terciarios. *EDUMECENTRO*, 12(4) ,122-140. ISSN 2077-2874. RNPS 2234 [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2077-28742020000400122](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2077-28742020000400122)
- Maza, J.A., Aguilar, L.M., Mendoza, J.A. (2018). Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente. *Rev Sanid Milit*, 72(1) ,47-53. Versión impresa ISSN: 0301-696X [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0301-696X2018000100047&script=sci\\_abstract](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0301-696X2018000100047&script=sci_abstract)
- Ministerio de Salud Pública. (2008). *Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. “Gestión de la Base de Datos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia”*. Recuperado de <https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/PNO%20004%20BASE%20DE%20DATOS%20FV.pdf>
- Mosqueda, C., Jiménez, G., Alfonso, I. (2020).Caracterización de reacciones adversas medicamentosas reportadas en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras (2013-2019). *Acta Médica [revista en Internet]*, 21(2), <https://www.revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/95/html>

- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2010). *Medicamentos: uso racional de los medicamentos*. <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/es>
- Porto, J.A. (2019). Reacciones adversas a medicamentos. Generalidades. Criterios de derivación. *Protoc diagn ter pediatr*, 2,285-95.  
[https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/20\\_ra\\_medicamentos\\_generalidades.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/20_ra_medicamentos_generalidades.pdf)
- Rodríguez, R., Gómez, B., Rodríguez, Y., Díaz, M.T. (2019). Las reacciones adversas como causa de hospitalización. *Correo Científico Médico (CCM)*, 23(1) ,223-243.  
<https://www.medigraphic.com/pdfs/correo/ccm-2019/ccm191n.pdf>
- Santos, L., Jiménez, G., Alfonso, I. (2018). Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición. *Rev Cub Salud Publica*, 44(1) ,71-85 versión impresa ISSN 0864-3466 versión On-line ISSN 1561-3127  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662018000100071](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662018000100071)
- Tarragó, S.S., Gravier, R., Gil del Valle, L. (2019). La Farmacovigilancia en Cuba y la Infranotificaciones de Reacciones Adversas a los Medicamentos. *Horizonte sanitario*, 18(1) ,7-15. Doi: 10.19136/hs.a18n1.2514
- Vallejos, Á., Bello, A., Domínguez, M.M., Cuervo, M.P., Fajardo. D. E., Quiroga, C.A., *et al.* (2020). Perfil de uso de anticoagulantes en pacientes hospitalizados, interacciones farmacológicas y reacciones adversas identificadas. *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm*, 49(1), 137-158.  
<https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v49n1.87030>

*No existe conflicto de intereses entre las autoras*

#### **CONTRIBUCCION AUTORAL**

**Nancy Burguet Lago:** conceptualización; investigación; metodología; visualización; redacción - borrador original.

**Yenilen Troche Concepción:** redacción-revisión y edición.