

Especializaciones

Uso de cumarina en pacientes ambulatorios adultos de un hospital público en Córdoba, Argentina.

Autores: *Farm. María Cecilia Freytes**, *Farm. Esp. María Emilia Gavelli*, *Dra. Elena María Vega*. *Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital Nacional de Clínicas, Farmacia Central. Santa Rosa 1564 Alberdi, Córdoba, Argentina. *Teléfono: 0054-351-4337030. Email: mceciliafreytes@hotmail.com*

RESUMEN:

Antecedentes y objetivo: Cumarina es indicada para tratar el linfedema, se ha generado controversia respecto a los beneficios del tratamiento, y sus posibles efectos adversos (EA) hepáticos.

Cápsulas de cumarina (CC) de 200mg son elaboradas en el área de farmacia de un hospital público de Córdoba, se ha detectado un incremento significativo en su dispensación a pacientes ambulatorios en los últimos años, sin reportes de sospechas de EA.

El objetivo fue describir su uso en pacientes ambulatorios adultos atendidos en el Servicio de Flebología y Linfología (SFL) del hospital durante el año 2016.

Materiales y métodos: estudio transversal observacional y descriptivo a partir de historias clínicas (HC). Los datos fueron registrados y analizados en Microsoft Excel®. La seguridad se analizó mediante tres algoritmos.

Resultados: 58 pacientes tenían diagnóstico de linfedema, 49 femeninos y 71 años promedio. El número de consultas promedió $2,8 \pm 1,6$. Los tratamientos fueron de 200 mg/día y $6 \pm 3,8$ meses, con tratamientos complementarios: elasto-compresión, cumarina tópica y diosmina-hesperidina oral, entre otros. Además, un promedio de $3,2 \pm 1,7$ medicamentos por paciente para las patologías base. El 71% tuvo buena respuesta al tratamiento. Tres, presentaron aumento de enzimas hepáticas y otros dos, hepatitis.

Conclusiones: permitió conocer el estado de situación en el uso de CC 200 mg en pacientes ambulatorios adultos atendidos en el SFL del hospital durante el año 2016, anteriormente inexistente.

Los resultados en efectividad fueron en su mayoría buenos o superiores. Los casos de sospecha de EA estuvieron en el límite superior como lo reportado en bibliografía.

Palabras clave: 1,2-Benzopironas* cumarinas* linfedema* efectividad* efectos adversos

ABSTRACT:

Background and objectives: Coumarin is indicated for treating lymphedema. There is controversy about benefits of treatment and potential hepatic risk.

Coumarin 200 mg capsules (CC) are prepared at a public hospital's pharmacy unit. Their dispensing to adult ambulatory patients has increased in the last years without any suspected adverse event reported.

The objective was to describe its use in adult ambulatory patients who assisted to the Phlebology and Lymphology Service (PLS) at the National Clinical Hospital (NCH) during 2016.

Materials and methods: transversal observational descriptive. Data were retrieved from the patients' medical records. The patients, treatments and response to treatment details were registered and analysed using Microsoft Excel® spreadsheets. Three algorithms were used to analyse the safety of the medicinal product.

Results: there were 58 patients with lymphedema, 49 female and 71 years old average. The medical consultations per patient averaged 2.8 ± 1.6 . The prescribed amount was 200 mg/day and the duration of treatment was 6.0 ± 3.8 months. The most common complementary treatments used were compression therapy, coumarin topical use and diosmin-hesperidin oral use. Along with the lymphedema treatment, patients used medicines 3.2 ± 1.7 . Seventy-one percent patients had good response to treatment. About security, 3 patients had increased hepatic enzyme and 2 patients presented hepatitis.

Conclusions: the data collected made possible to know the use of CC 200 mg in adult ambulatory patients who were treated in the PLS at the NCH during 2016, previously unknown.

The responses to treatment were mostly good or superior, but there were adverse effects suspected cases.

Keywords: 1, 2-Benzopyrones* coumarines* lymphedema* effectiveness* side effects

RESUMEN GRÁFICO:

Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba (Arg)

Revisión de historias clínicas

Año 2016
90 pacientes, 58 con linfedema.



¿Cómo?
¿Cuánto?

¿Efectivo?

¿Seguro?

- Dosis: 200 mg cumarina/día.
- Duración de tratamiento: 6±3,8 meses.
- Otros: elastocompresión, cumarina tópica, entre otros
- Los registros de la historia clínica indican que en el 71% de los casos la evolución del paciente fue buena o superior.
- 5 pacientes no presentaron mejoría.
- 5 pacientes con problemas hepáticos, 3 con valores de laboratorio alterados.
- 2 pacientes con hepatitis.
- En todos los casos se desconoce la evolución clínica.

INTRODUCCIÓN:

Si bien la producción de medicamentos a escala industrial cubre altamente los requerimientos farmacoterapéuticos de las personas, existen un número creciente de situaciones que requieren ser atendidas fuera de ese marco (1). Siendo los servicios de farmacia hospitalaria los encargados de cubrir esas necesidades, mediante la elaboración magistral (2).

Uno de los hospitales públicos de Córdoba, Argentina, cuenta con un área de farmacia (AF) en donde se elaboran numerosos medicamentos, la mayoría no disponibles comercialmente, como las cápsulas de cumarina (CC) de 200 mg indicadas para el tratamiento del linfedema.

Linfedema es un problema de salud crónico y progresivo, originado por el mal funcionamiento del sistema linfático, que produce hinchazón de las extremidades debido a la acumulación anormal de linfa en el compartimento intersticial (3,4,5,6,7). Su tratamiento en general, es sintomático; orientado a reducir el edema, mejorar su evolución y controlar sus complicaciones, para lograr la recuperación psico-funcional del paciente (3,6,8).

La Terapia Descongestiva Compleja que combina drenaje linfático manual (DLM),

compresión, ejercicio y cuidado de la piel, es en la actualidad, el tratamiento *gold standard*. Pudiéndose adicionar distintos tratamientos farmacológicos (3,6,8).

La cumarina, una benzopirona, que se indica para el tratamiento del edema linfático, ha generado gran controversia debido a los excelentes resultados observados en la reducción del mismo en contraposición con sus posibles EA a nivel hepático (7,9).

En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* no aprobó el uso de cumarina. Varios países europeos sí lo hicieron, pero más tarde, a raíz de reportes, algunos de ellos, lo revocaron (5,8,10,11).

En Argentina, existe una especialidad medicinal en forma de grageas para administración oral, que contiene 15mg de cumarina combinada con un flavonoide, de acción linfo y fleboquinética, autorizada para el tratamiento de los síntomas relacionados a la insuficiencia veno-linfática y edemas regionales por dicha insuficiencia (agente estabilizador de capilares según el código ATC) (12).

Dado que la dosis de cumarina en esta especialidad medicinal es inferior a la indicada para el tratamiento del linfedema (van de 100 a 400 mg

por día, vía oral (3)), se hace necesaria la elaboración de una formulación magistral de administración oral con la dosis sugerida para esta patología.

En Argentina, el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, solo se aplica a especialidades medicinales autorizadas sin considerar a los medicamentos magistrales.

Siendo la misión esencial del farmacéutico la de contribuir al uso racional de los medicamentos como eje fundamental de su actividad profesional, es imprescindible su participación en cada una de las etapas; tanto del proceso de elaboración, como en las de indicación-tratamiento, y más aún en las de uso de los medicamentos por el paciente (2).

El farmacéutico debe trabajar según procedimientos normalizados, cumpliendo con las buenas prácticas de elaboración de formulaciones farmacéuticas para garantizar la calidad y trazabilidad del producto elaborado. Brindando así seguridad al paciente respecto de la formulación, pero no de su uso ni de los resultados obtenidos con el tratamiento (13).

Al haber observado un incremento significativo en la dispensación de CC a pacientes ambulatorios adultos del hospital, que pasó de 12.000 unidades en el año 2011 a 39.000 en el 2016, sin haber recibido a nivel del AF, reporte alguno de EA y teniendo en cuenta que es un medicamento no disponible, de elaboración magistral en dicho servicio, se decidió llevar a cabo este estudio que permitirá dar visibilidad a la situación.

El objetivo general del estudio fue describir el uso de CC de 200 mg en pacientes ambulatorios adultos atendidos por el Servicio de Flebología y Linfología (SFL) del hospital durante el año 2016. Analizando específicamente: características demográficas y mórbidas; dosis, intervalos, duración y resultados del tratamiento, respecto a efectividad y seguridad.

MATERIALES Y MÉTODOS:

El estudio fue transversal, observacional y descriptivo.

La recopilación de datos correspondientes al año 2016 a partir de las HC, se realizó durante los meses de septiembre a diciembre del 2017. Se accedió a las HC en papel, que se retiraron del

Servicio de Archivo y Bioestadística (SAB) mediante la autorización del director del hospital.

Para determinar la población en estudio se establecieron los siguientes criterios:

- Se incluyeron pacientes adultos ambulatorios atendidos por el SFL del hospital a los que se les dispensaron CC más de una vez en el AF, durante el año 2016.

- Se excluyeron aquellos pacientes de los cuales no se disponía de ficha de datos personales en el AF o que no se pudo acceder a su HC o que tuvieron registro de no adhesión al tratamiento.

Durante el año 2016 se dispensó CC más de una vez a 490 pacientes, de los cuales 452 tenían ficha de datos personales en el AF. De estos solo 98 habían sido atendidos en el SFL del hospital y contaban con número de HC. Se excluyeron 3 pacientes fallecidos y cinco que no adhirieron al tratamiento quedando un total de 90 pacientes en estudio.

Las variables estudiadas se resumen en la Tabla N° 1.

Tabla N° 1. Variables estudiadas	
<i>Respecto al paciente</i>	
Edad al momento de la primera consulta en el SFL, durante el año de estudio	
Sexo biológico	masculino/femenino
Diagnóstico	Se agruparon en cuatro diagnósticos para los que se indicó CC: edema, trastorno trófico venoso, úlcera y otros (várices, erisipela, eritema, infección, etc.).
Medicación habitual	Cantidad y grupo terapéutico según el Sistema de Clasificación ATC de medicamentos indicados por otros profesionales.
<i>Respecto al tratamiento con CC 200 mg</i>	
Dosis diaria	miligramos (mg) por día
Duración del tratamiento	Meses
Tratamientos complementarios	No farmacológicos (drenaje linfático manual, elasto-compresión, ultrasonido) y/o farmacológicos, con detalle y vía de administración: tópico, inyectable u oral.
Respuesta al	Se definieron cuatro categorías:

tratamiento	sin modificaciones, buena, muy buena y muy buena + (más).
Evaluación de función hepática	Análisis clínicos realizados, valores hallados y suspensión o no del tratamiento por parte del médico.
Derivación a otros especialistas	Sí/No. En caso afirmativo, ¿cuáles?
Cantidad de consultas realizadas al SFL durante el período de estudio.	

El instrumento utilizado para el registro y análisis de datos fue una planilla diseñada en Microsoft Excel® conforme a la necesidad de información determinada mediante una prueba piloto, con 10 HC.

Para establecer una relación de causalidad en los posibles casos de EA a nivel hepático se utilizaron los algoritmos de Naranjo, el sistema María y Victorino (MyV) y el método Roussel Uclaf Causality Assessment (RUCAM), los dos últimos específicos para estos efectos (14,15).

Cabe destacar que este estudio no requirió de revisión por comités institucionales o nacionales por ser un estudio observacional y descriptivo, no incluyó población vulnerable y se respetaron los principios de la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS:

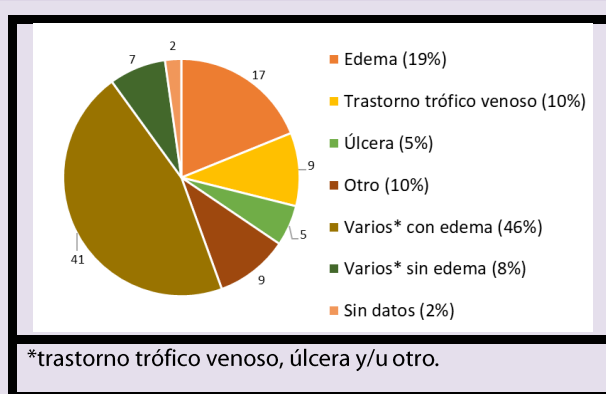
Los 90 pacientes estudiados tenían una edad promedio de 70,6 ± 6,9 años y 73 eran de sexo femenino, realizaron un promedio de 2,8 ± 1,6 [1-12] consultas en el SFL.

Respecto a los diagnósticos, en 58 pacientes era de linfedema, y de estos, en 41 el edema estaba asociado a otro trastorno circulatorio.

Se encontró que CC fue indicada para otros diagnósticos diferentes al edema.

En la Tabla N° 2 se observan los diagnósticos encontrados.

Tabla N°2. Distribución de los diagnósticos observados para los cuales se indicó CC 200mg.



En cuanto a los tratamientos, a todos los pacientes se les indicó CC 200 mg/día asociada a algún tratamiento complementario físico y/o farmacológico. Se observaron 35 combinaciones de tratamientos, siendo las más utilizadas en orden decreciente las siguientes:

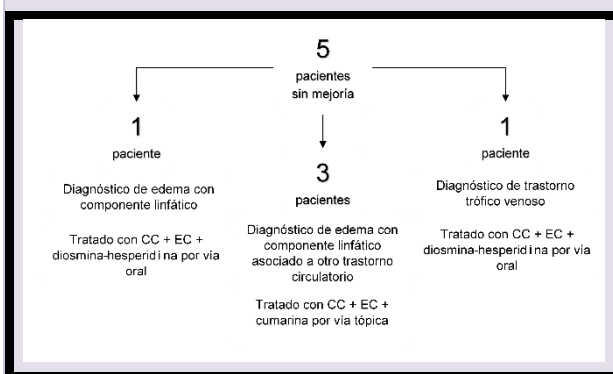
1. CC + elastocompresión (EC) + cumarina vía tópica (13 pacientes).
2. CC + EC (11 pacientes).
3. CC + EC + diosmina - hesperidina vía oral (11 pacientes).
4. CC + EC + cumarina vía tópica + diosmina - hesperidina vía oral (8 pacientes).

La duración promedio de los tratamientos fue de 6 ± 3,8 meses [0,5-12].

La medicación habitual para patologías base, fue de 3,2 ± 1,7 [1-9] medicamentos, además de CC, destacándose los antihipertensivos, utilizados por el 46,7% de la población.

Respecto a la respuesta clínica de los pacientes con diagnóstico de edema, y de acuerdo a lo relatado por los médicos en las HC, se puede afirmar que en el 71% de los pacientes la evolución fue buena o superior (muy buena o muy buena +). Sólo en 5 pacientes (7%) no se observó mejoría. En la Figura N° 2 se detallan sus características.

Figura N°2. Cantidad de pacientes sin mejoría: diagnósticos y tratamiento.



		medicamentos que también pueden producir efectos adversos a nivel hepático. No hubo nueva exposición a CC.	
RUCAM	posible relación	probable relación	
María y Victorino	improbable relación		
Observaciones	No les solicitaron análisis de función hepática durante el año en estudio.		

Un paciente de sexo masculino, 85 años de edad, con diagnóstico de linfedema asociado a otros trastornos circulatorios, y que acudió a dos consultas en un mes de tratamiento, refirió sentirse peor con el tratamiento de CC+EC. Cabe destacar que conjuntamente con cumarina tomaba, un antihipertensivo, un antiespasmódico y un anti prostático; la terazocina, que presenta como EA el edema periférico, pudiendo haber interferido con la acción de CC (16).

Relacionado con la seguridad del tratamiento, se encontraron tres pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas. Dos de ellos no volvieron a la consulta. Al tercer paciente, el médico tratante le indicó suspender CC.

Otros dos pacientes presentaron cuadros de hepatitis durante el tratamiento, se detallan en la Tabla N° 4.

Tabla N° 4: Pacientes que presentaron cuadro de hepatitis.

	Paciente 1	Paciente 2
Características	sexo femenino, 83 años	sexo femenino, 69 años
Tratamiento, duración y respuesta	CC + DLM + EC + diosmina - hesperidina durante 9 meses, buena respuesta.	CC, EC + cumarina vía tópica durante 3 meses, buena respuesta.
Otros medicamentos	insulina, enalapril, hidroclorotiazid a y levotiroxina	losartan, amlodipina y alprazolam
Evaluación de causalidad	Naranjo Posible relación de causalidad entre la administración de CC y el cuadro de hepatitis, debido a la coadministración de	

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

Dado que las CC pertenecen al grupo de medicamentos no disponibles y que son elaboradas como formulación magistral en el AF de este hospital. Y siendo este, el primer estudio descriptivo realizado respecto a su uso, es importante destacar su relevancia ya que permitió poner en evidencia escrita datos demográficos, clínicos y de vigilancia, útiles para la toma de decisiones en beneficio de los pacientes. Además, favoreció la comunicación entre el AF y el SFL.

La población en estudio estaba constituida en su mayoría por pacientes de sexo femenino, coincidiendo con lo mencionado en bibliografía (17,18,19).

La edad promedio de los pacientes se corresponde con el hecho que el hospital es prestador del seguro de salud de jubilados y pensionados del estado nacional (PAMI); circunstancia que determina también, que se trate de una población polimedicada (20,21).

Debido a que los pacientes consultaron con poca frecuencia o no volvieron a la consulta una vez finalizado su tratamiento, no fue posible la detección de probables EA hepáticos, cuya latencia oscila entre 5 días y 3 meses después de iniciado el tratamiento (15).

Se observó que el 36% de los pacientes estudiados, tenían diagnóstico de trastornos del sistema circulatorio diferentes al linfedema. Al no encontrar bibliografía que sustente tal indicación, se consultó a los profesionales del SFL quienes expresaron utilizarlo por fuera de la indicación autorizada debido a los buenos resultados observados en sus pacientes. Extrapolando este resultado al total de la población a la que se le

dispensó CC en el año 2016, es probable que más de la mitad de los 490 pacientes no hayan presentado linfedema sino otro trastorno del sistema circulatorio.

Si bien se han realizado numerosos estudios buscando determinar la eficacia de los distintos tratamientos para linfedema, el nivel de evidencia no permite conclusiones firmes sobre el tratamiento individual más efectivo. Sin embargo, se puede afirmar que las mejorías se observaron utilizando tratamientos combinados (22). Por lo que la respuesta al tratamiento, buena o superior en la mayoría de los pacientes, según el análisis subjetivo del profesional prescriptor, no puede adjudicarse solo al efecto de CC. A todos los pacientes de este estudio se les indicó 200 mg diarios de cumarina acompañada, siempre, de una terapia complementaria (3). Entre los tratamientos complementarios se pueden mencionar las terapias físicas, como EC y DLM; las terapias farmacológicas vía tópica, como cumarina, vitaminas y antibióticos; y los tratamientos por vía oral como la asociación con flavonoides (diosmina - hesperidina).

La gran cantidad de combinaciones de tratamientos observada sugiere la inexistencia de un único protocolo de tratamiento.

Reportes de EA hepáticos en pacientes tratados con cumarina se conocen desde el año 1989. Estos varían desde un aumento en los valores de enzimas hepáticas con una recuperación total del paciente hasta fallas graves del órgano con necesidad de trasplante o muerte de los pacientes, a dosis de cumarina que oscilan entre 90 y 400 mg/día (23,24).

En este estudio se encontraron cinco casos (5,6%) de sospecha de EA hepáticos con dosis de 200 mg/día, sin desenlace fatal en ninguno de ellos. (7,8,9). Sin embargo, no se puede estimar un valor real de incidencia ya que se desconoce cuál fue realmente el número de pacientes que presentaron alguna alteración hepática.

Respecto a la aplicación de los algoritmos de causalidad, los tres empleados han arrojado resultados disímiles debido a la falta de datos para poder responder a todas las preguntas.

Cabe aclarar que los casos de sospecha de EA encontrados durante el estudio no fueron reportados al Sistema Nacional de

Farmacovigilancia por ser un medicamento de elaboración magistral.

Existieron numerosos inconvenientes y limitaciones en el desarrollo del estudio. Como que hubo tres pacientes que fallecieron entre el año 2016 y el momento de la toma de datos, no pudiendo acceder a sus HC ya que pasaron al archivo pasivo.

Otra limitación la constituyen los casos de abandono del tratamiento durante el período de estudio, sin posteriores controles y/o sin registros en sus HC, no siendo posible establecer el motivo del abandono, ni si existió o no la posibilidad de algún EA.

También es posible que los pacientes realizaran consultas o análisis clínicos fuera del hospital, sin que hayan quedado registros.

Respecto a las HC observadas, su interpretación fue compleja debido a que son en papel y, en ocasiones, pobres de datos o la letra era ilegible.

Cabe destacar que, de nuestra población de 90 pacientes, 79 fueron tratados por el mismo profesional y los 11 restantes por otros dos, hecho que contribuyó a disminuir la variabilidad en cuanto a diagnóstico y evolución de la patología, que se hizo agrupando en categorías arbitrarias acorde a las expresiones de los profesionales tratantes por no encontrar registros de parámetros de seguimiento como lo indica la bibliografía ni registro de los diagnósticos utilizando un sistema de clasificación estandarizado como la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10) (25) o el Sistema de Clasificación Integral para los Trastornos Venosos Crónicos (CEAP) (26). Tampoco se encontró diferenciación en los registros, entre el diagnóstico de linfedema y flebolinfedema, ambos con componente linfático. Por los aspectos mencionados, no fue posible analizar estadísticamente los datos recopilados.

El sistema de HC informatizado solucionaría los problemas respecto a la variabilidad en los registros y a la falta de protocolos de prescripción (27).

Para concluir, a pesar de los inconvenientes y limitaciones, los datos recabados permitieron realizar un diagnóstico de situación y conocer el uso de CC de 200 mg en pacientes ambulatorios adultos

atendidos por el SFL del hospital durante el año 2016.

Se conoció la distribución de la población en cuanto al sexo, la edad promedio y, algunos datos respecto a características mórbidas, como cantidad y clasificación de medicamentos concomitantes.

Las dosis y los intervalos de administración de CC fueron homogéneos. La duración de los tratamientos fue variada (desde 15 días a 12 meses).

Los resultados relacionados a efectividad fueron en su mayoría buenos o superiores, con un 5% de sospecha de posibles EA hepáticos acorde a lo encontrado en bibliografía (8,9). Estas complicaciones y más aun las graves podrían evitarse mediante la implementación de un sistema de vigilancia activa con la participación de los profesionales prescriptores y demás integrantes del equipo de salud. De esta manera quedaría cerrado el ciclo de utilización de este medicamento de elaboración magistral.

AGRADECIMIENTOS:

A las Dras. Erica Bolcato y María Teresa Funes del SFL y al personal del Área de Bioestadística y Archivo del hospital.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Herrero de Tejada A. Guía para el desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios. Formulaciones Magistrales [Internet]. Madrid: Organización Mundial de la Salud; 1997 [Citado 2018 Ago 28]. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/Hsp/HSE/doc191.pdf>
- Directivas para Farmacias en Establecimientos Asistenciales. Resolución N° 166/2012 Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, Dirección de Jurisdicción Farmacia, Córdoba, Argentina (May 07, 2012).
- Nieto S, editor. Linfedema de las extremidades. Tratamiento médico. Buenos Aires: Fundación Salvador Nieto; 1994.
- Fundación Salvador Nieto. Linfedema [Internet]. Buenos Aires: Fundación Salvador Nieto;

c1999-2007 [citado 2018 Ago 28]. Disponible en: <http://archive.li/Pf2UJ>

- Cheville AL, McGarvey CL, Petrek JA, Russo SA, Taylor ME, Thiadens SRJ. Lymphedema Management. Semin Radiat Oncol. 2003; 13(3):290-301.
- Kayiran O, De La Cruz C, Tane K, Soran A. Lymphedema: From diagnosis to treatment. Turk J Surg 2017; 33(2): 51-7.
- Grada AA, Phillips TJ. Lymphedema. Diagnostic workup and management. J Am Acad Dermatol. 2017; 77(6):995-1006. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.03.021
- Galindo García A, Rial Horcajo R, Sánchez Hervás L, Serrano Hernando FJ. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la enfermedad linfática crónica. Medicine. 2017; 12(41): 2462-5.
- Hu M, Piller NB. Strategies for Avoiding Benzopyrone Hepatotoxicity in Lymphedema Management—The Role of Pharmacogenetics, Metabolic Enzyme Gene Identification, and Patient Selection. Lymphat Res Biol. 2017; 00 (00): 1-7.
- Poage EG, Rodrick JR, Wanchai A, Stewart BR, Cormier JN, Armer JM. Exploring the usefulness of botanicals as an adjunctive treatment for lymphedema: a systematic search and review. PM R. 2015 Mar;7(3):296-310. doi: 10.1016/j.pmrj.2014.09.019
- Coumarin. En: Meyler's Side Effects of Drugs. Aronson JK, editor. Netherlands: Elsevier B.V.; 2016.
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Vademecum Nacional de Medicamentos [Internet]. Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación [citado 2018 Ago 28]. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/conultaPublica/listado.zul>
- Guía de buenas prácticas de la actividad farmacéutica - Elaboración de productos sanitarios oficinales. Resolución 1326/2010 Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, Dirección de Jurisdicción Farmacia, Córdoba, Argentina (Dic 29, 2010).
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Ministerio de Salud. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. Buenas prácticas de farmacovigilancia. [Internet] Buenos Aires: ANMAT, 2009. [citado 2018 Ago 28].

- Disponible en:
https://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/Guia_BPF.pdf
15. Health & Human Services. LiverTox. Clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda, MD: US National Institutes of Health; [citado 2018 Ago 28]. Disponible en:
<https://livertox.nih.gov/Causality.html>
16. Drugs.com. Terazosin Hydrochloride [Internet]. Bethesda: AHFS DI Essentials c2000-2018 [citado 2018 Ago 28]. Disponible en:
<https://www.drugs.com/monograph/terazosin-hydrochloride.html>
17. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffeld DJ, eds. Fitzpatrick's Dermatología en Medicina General. 7° ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2009. v 3, p. 1684-85.
18. Charles Edouard Otrante D, Quiñones Castro M, Borrás Migués M, Rodríguez Villalonga L, Chirino Díaz L. Insuficiencia venosa crónica y calidad de vida. Rev Cubana de Angiol y Cir Vasc. 2010; 11(1): 27-33.
19. Rodríguez Villalonga L E. El dilema del linfedema [Internet]. La Habana: Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascul; 2010 [citado 2018 Ago 28]. Disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol12_01_11/ang1111.htm
20. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Santa Fe. Concepto y factores determinantes de la polimedicación. Actualidad Farmacéutica. 2011; (2): 6-10.
21. Boss GR, Seegmiller JE. Age-Related Physiological Changes and Their Clinical Significance. West J Med. 1981; 135(6): 434-40.
22. The International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2016 Consensus document of the International Society of Lymphology. Lymphology. 2016; 49: 170-84.
23. Jak MA, Gersberg M, Sgro C, Decocq G, Hamel JD, Morin M, et al. French Pharmacovigilance Survey Evaluating the Hepatic Toxicity of Coumarin. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 1998; 7: 45-50.
24. Morrison L, Welsby PD. Side-effects of coumarin. Postgrad Med J 1995; 71: 701-2C.
25. Edición electrónica de la CIE-10-ES. 2ª Ed. [Internet] España: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, Subdirección General de Información Sanitaria y Evaluación; 2018. [citado 2018 Ago 28]. Disponible en:
<https://eciemaps.msssi.gob.es/ecieMaps/browser/matabuscador.html>
26. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. J Vasc Surg. 1995; 21:635-45.
- Assetta A, Fernández Romero D, Rosell S, Saldaña A, Stavisky de Feldman L, Ure J. Sistemas de información hospitalaria. Intramed [Internet]. 2006 Dic [citada 2018 Ago 15]; Disponible en:
<https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=44061>