

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Revisión de la monografía de heparina en la Farmacopea Europea

Review of the monograph of heparin in the European Pharmacopoeia

Díaz Díaz, G

Laboratorios B. Braun Medical S.A., Ronda de los Olivares, Parcela 11. Polígono Industrial Los Olivares.
23009. Jaén
gines.diaz@bbraun.com

RESUMEN

La heparina es un glicosaminoglicano siendo el anticoagulante de elección más importante en terapéutica. La crisis iniciada por su adulteración provocó la revisión de las monografías de heparina no fraccionada en las distintas Farmacopeas, con la incorporación de nuevas técnicas específicas para la detección de cualquier contaminante antes de la puesta en el mercado y enfatizo la importancia de aplicar los conceptos de aseguramiento de la calidad en la cadena de suministro de las materias primas.

PALABRAS CLAVE: Heparina, condroitin sulfato hipersulfatado (OSCS), aseguramiento de la calidad, trazabilidad.

ABSTRACT

Glycosaminoglycan heparin is an anticoagulant of choice to be the most important in therapy. The crisis initiated by the adulteration caused the revision of the monographs of unfractionated heparin in the various Pharmacopoeias, with the incorporation of new techniques for the detection of any contaminant before placing on the market and emphasize the importance of applying the concepts quality assurance in the supply chain of raw materials.

KEYWORDS: Heparin, chondroitin sulfate oversulfated (CSOs), quality assurance, traceability.

I. INTRODUCCIÓN.

La crisis de la contaminación mundial de heparina en 2008 condujo a las autoridades sanitarias, a realizar pasos fundamentales para un mejor control de los fabricantes de esta materia prima, incluyendo e implementando adecuados procesos analíticos para asegurar la producción y puesta en el mercado de heparina cumpliendo con los requisitos de calidad, seguridad y eficacia.

Revisaremos los aspectos principales de la producción de este principio activo de origen biológico, incluyendo los estadios iniciales para una mayor comprensión de las dificultades relativas a su obtención, así como evidenciaremos como el status de las técnicas analíticas mantenido hasta ese momento no pudo detectar la adulteración del principio activo y ocasiono defectos de calidad que se tradujeron en reacciones adversas en pacientes, dando origen a la revisión de dichas técnicas y por ende a la monografía de Farmacopea.

II. OBTENCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

La heparina es una preparación que contiene la sal sódica o cálcica de un glicosaminoglicano sulfatado, presente en los tejidos de los mamíferos. Por hidrólisis total de esta sustancia se libera D-glucosamina, ácido D-glucorónico, ácido L-idurónico, ácido acético y ácido sulfúrico. Su propiedad característica es la de retardar la formación de coágulo en la sangre.

La heparina (no fraccionada) es el anticoagulante parenteral de elección cuando se precisa una anticoagulación de rápido inicio y corta duración. Actúa fundamentalmente aumentando la velocidad de neutralización de la trombina y del factor Xa por parte de la antitrombina III, uniéndose a ésta de forma reversible. Al unirse a la antitrombina III, inactiva a los factores activados IX, X, XI, XII e inhibe la conversión de protrombina a trombina, inhibiendo la trombosis. También forma un complejo con la trombina, inactivándola. Inhibe el factor estabilizante de la fibrina, evitando la formación de un coágulo de fibrina estable.

El ratio usual para la obtención de este principio activo de origen animal (procedente del pulmón del ganado vacuno o de la mucosa intestinal del cerdo, ganado bovino u ovino) en su mayoría de la mucosa intestinal del cerdo y el producto final heparina es el que continuación se describe:

- Aproximadamente se necesitan 1500 cerdos para obtener alrededor de 1000 kg de mucosa intestinal porcina;
- Se pueden obtener dependiendo de diversos factores (ej. edad del animal, raza, método de producción, etc.) entre 25 y 50 megas [(25.000.000 – 50.000.000 I.U. (unidades internacionales)] de heparina. Asumiendo que la potencia activa de este material está en 180 I.U./mg obtenemos entre 140 g y 280 g de heparina de 1000 kg de mucosa (así la concentración de heparina en la mucosa es 0,025 %)

La mucosa intestinal utilizada proviene de animales que han sido examinados antes y después de ser sacrificados en los mataderos autorizados y sometidos a control veterinario según la legislación sanitaria. Después del examen estos animales deben cumplir con la exigencia de que son aptos para el consumo humano y así la mucosa intestinal que proviene de los mismos puede ser utilizada para la producción de heparina.

La recogida y acumulación de mucosa intestinal porcina cumple con estos requerimientos:

- Los establecimientos poseen registros dónde se indican: los animales que entran en el matadero y su procedencia, los test sanitarios realizados y sus resultados;
- Inspección de los animales a la entrada del matadero y una marca de identificación que permite conocer la granja de origen.
- Resultados de los análisis efectuados para asegurarse que cumplen con los requisitos para el consumo humano.

La mucosa intestinal porcina recién obtenida puede ser tratada directamente para obtener un intermedio denominado “crudo de heparina” o transportada mediante cisternas desde los mataderos adecuadamente conservada, mediante la adición de un conservante (metabisulfito) para evitar el crecimiento bacteriano.

El primer paso es la obtención del crudo de heparina más estable y fácil de transportar. Para ello, se realiza un proceso inicial que puede variar según el fabricante de acuerdo con la información recogida en el DMF (*Drug Master File*) consistente habitualmente en un proceso de digestión enzimático, de dónde se extrae la molécula de Heparina mediante complejación y filtración. Pasos iniciales y aislamiento del crudo de Heparina:

- Digestión: calentamiento de la mucosa y ajuste de pH con Hidróxido sódico;
- Filtración;
- Intercambio iónico,
- Precipitación con etanol;
- Desecación.

El crudo de heparina es un polvo desecado que es fácilmente almacenado y transportado. La calidad de este crudo es controlada mediante una serie de test sencillos: determinación de potencia, pH, pérdida por desecación y absorción. ***El proceso de purificación de este crudo de Heparina es crítico para la calidad y seguridad del producto.***

El diagrama del proceso de purificación varía, como comentábamos, según el DMF de cada fabricante siendo los pasos más habituales:

- Disolución;
- Tratamiento con permanganato potásico;

-
- Hidrólisis alcalina;
 - Tratamiento con peróxido de hidrógeno;
 - Adsorción ;
 - Decoloración,
 - Filtración,
 - Precipitación;
 - Liofilización;
 - Homogeneización;
 - Envasado de la Heparina ingrediente activo (*API- Active Pharmaceutical Ingredient*)

En este proceso de tratamiento es necesario identificar aquellos puntos específicos en donde se realiza la inactivación viral y la eliminación o incorporación de impurezas a la materia prima.

a. **Documentación virológica.** Atendiendo a los requerimientos de la Unión Europea de este ingrediente activo es necesario realizar estudios de seguridad viral, así como validación de los estudios virales de tal forma que el proceso de obtención demuestre la eliminación e inactivación de dichos virus. El estudio se realiza empleando, por ejemplo, los siguientes virus: Poliomyelitisvirus Tipo I (abbr. polio), parvovirus porcino (abbr. PPV), virus bovino de la diarrea viral (abbr. BVDV), etc.

b. **Impurezas.**

i. **Impurezas de la materia prima:** Las impurezas pueden provenir de la propia materia prima (mucosa intestinal porcina) al tratarse de una sustancia de origen animal, cuyos residuos pueden contener: impurezas de proteínas y nucleótidos, Dermatan sulfato, metales pesados, contaminación microbiológica, endotoxinas bacterianas, etc.

ii. **Impurezas propias del proceso de purificación:**

- Disolventes residuales: metanol, etanol, etc.
- Metales pesados;
- Impurezas inorgánicas (potasio, manganeso, meta-bisulfito, etc.);
- Acetato sódico;
- Oxalatos;
- Peróxidos,

Todos los fabricantes de la materia prima *deben cumplir los requisitos establecidos en la monografía de Farmacopea Europea*, así como adicionalmente incorporar en sus especificaciones aquellos requisitos que permitan la determinación de una forma rutinaria, o mediante validación del proceso, de *aquellas impurezas que puedan ser aportadas por los reactivos utilizados durante el proceso de purificación o por subproductos del propio proceso*.

Por ello, es necesario durante el desarrollo del DMF la caracterización del producto mediante técnicas que permitan determinar la identidad propia de la molécula como por ejemplo: Infrarrojos, Absorción Ultravioleta-visible, espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (^{13}C -NMR, ^1H -NMR), peso molecular, electroforesis, etc.

III. TRAZABILIDAD, CADENA DE SUMINISTRO Y ELIMINACIÓN DEL RIESGO DE CONTAMINACIÓN CRUZADA.

La trazabilidad de los medicamentos es un requisito indispensable para poder detectar cualquier incidencia en la calidad y seguridad de los mismos. Consiste en determinar la procedencia y el origen de las distintas materias primas que intervienen en la fabricación de un medicamento, para poder aislar, detectar e identificar cualquier defecto de calidad atribuible a cualquier componente del mismo.

En el caso de medicamentos cuyos principios activos y excipientes son de origen químico, este seguimiento aunque complicado debe quedar de manifiesto en las guías de fabricación o protocolos de fabricación de cada uno de sus componentes, en el caso que nos ocupa el ingrediente activo es un producto de origen natural (mucosa intestinal porcina) y resulta complicado dicho seguimiento.

Así para la heparina, es necesario establecer la trazabilidad desde la granja de producción porcina hasta la obtención del principio activo, y todo ello va a depender de cómo este establecida la cadena de suministro en cada fabricante de principio activo, y como éste asegura la idoneidad de los distintos procesos para evitar la incorporación de contaminantes en la misma. Por lo tanto, la trazabilidad es el elemento fundamental para garantizar que no exista o se introduzcan contaminantes u otras especies animales en la cadena de suministro y alteren la composición del producto.

Este objetivo se consigue estableciendo procedimientos escritos que describan; el transporte desde el matadero hasta las instalaciones de proceso, cuando los pasos iniciales de obtención del crudo de heparina se realizan en las instalaciones del fabricante o controlando estas fases iniciales en el propio matadero, para minimizar el riesgo de contaminación de la fuente con otra especie animal. Los procedimientos deben asegurar la:

- *Trazabilidad desde el matadero hasta la granja de la materia prima (mucosa intestinal).* Este objetivo se consigue acotando las fechas de recogida de las tripas y trazándolas con las granjas de origen.
- *Trazabilidad en el transporte.* Mediante el registro de los mataderos en los que se ha efectuado la recogida y la cantidad de tripas recogidas en cada uno de ellos.
- *Trazabilidad en las distintas plantas de procesos de digestión.* Documentando los distintos contenedores de transporte y su origen, utilizados para realizar las primeras fases de purificación.

Este objetivo, aunque complicado es factible en sociedades estructuradas y con una normativa sanitaria amplia en los distintos sectores, que desarrollan normas que previenen y protegen la salud pública de los consumidores en todos sus ámbitos y la monitorizan realizando inspecciones sanitarias en los distintos puntos de la cadena de suministro.

La globalización de los mercados, la garantía del abastecimiento de este anticoagulante (mayor demanda) y la presión económica existente en esta última década para abaratar los costes productivos de los medicamentos, ha desembocado en que las compañías farmacéuticas recurran a países emergentes China, India, etc. para buscar fabricantes que aseguren el suministro, bien sea del crudo de heparina para su posterior procesamiento en plantas europeas, o a la propia importación de este principio activo de estos países, a un menor coste. Con la incorporación de estos países emergentes como China dónde las cadenas de suministro están más atomizadas, siendo un enmarañado sistema de pequeños suministradores y proveedores locales, se hace casi imposible un seguimiento adecuado de los requisitos técnicos y el aseguramiento de la calidad. Uniendo a este aspecto las dificultades culturales y lingüísticas que pueden suponer para un adecuado conocimiento de los sistemas productivos de los mismos.

IV. CRISIS MUNDIAL DE LA HEPARINA

En enero 2008 varias compañías farmacéuticas anuncian la retirada voluntaria de lotes de heparina solución, debido a un incremento de incidencias de reacciones adversas. Estas reacciones adversas graves incluyeron: reacciones alérgicas o de hipersensibilidad con síntomas como náuseas o vómitos, sudoración excesiva, dificultad para respirar, y casos de hipotensión grave que requirieron tratamiento. Estas reacciones podían estar asociadas a la administración de este medicamento.

Así la Agencia Americana de Medicamentos y Alimentos [*Food and Drug Administration (FDA)*] confirmó a inicios de 2008 que varias partidas de la heparina sódica comercializada en el país por la empresa Baxter Internacional estaban contaminadas y que dicha heparina provenía de China. La mayor parte de las reacciones se produjeron en centros de hemodiálisis, casi exclusivamente entre los pacientes que reciben una dosis elevada (5.000-50.000 unidades en bolo intravenoso) y que les fue administrada en unos pocos minutos. Estas reacciones adversas ocurrieron pocos minutos después de que se aplicó la inyección de heparina, aunque no se excluía la posibilidad de reacciones retardadas. Las heparinas de bajo peso molecular, también se vieron afectadas (los procesos de producción de heparina de bajo peso molecular, se inician mediante el fraccionamiento o depolimeración de la heparina natural) y se limitó el uso de las mismas solo a la inyección subcutánea, ya que esta vía no estaba asociada con la ocurrencia de eventos adversos graves citados anteriormente.

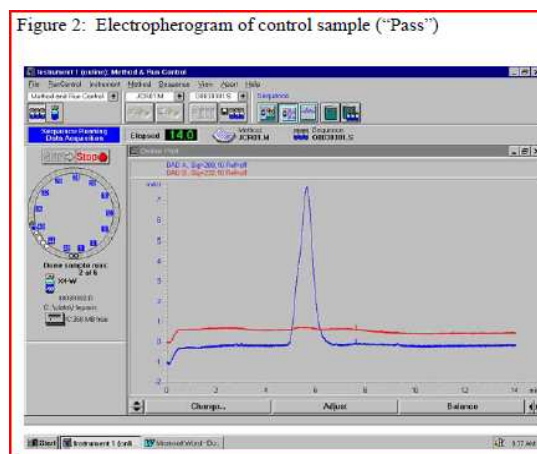
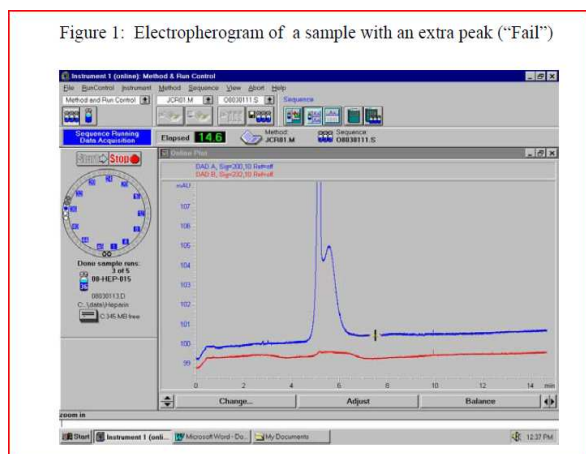
Los organismos reguladores mostraron dificultades para proteger al paciente; por un lado para demostrar cuál era el contaminante presente en la heparina que originaba estos

efectos y relacionarlo con el “mecanismo biológico” que conducía a esas reacciones adversas y por otro para mantener heparina en el mercado no creando una situación de desabastecimiento. Todas estas acciones fueron extremadamente monitorizadas por las agencias sanitarias con el objetivo de balancear el beneficio-riesgo, por las implicaciones en el abastecimiento del mercado al ser el anticoagulante de elección en cualquier intervención quirúrgica.

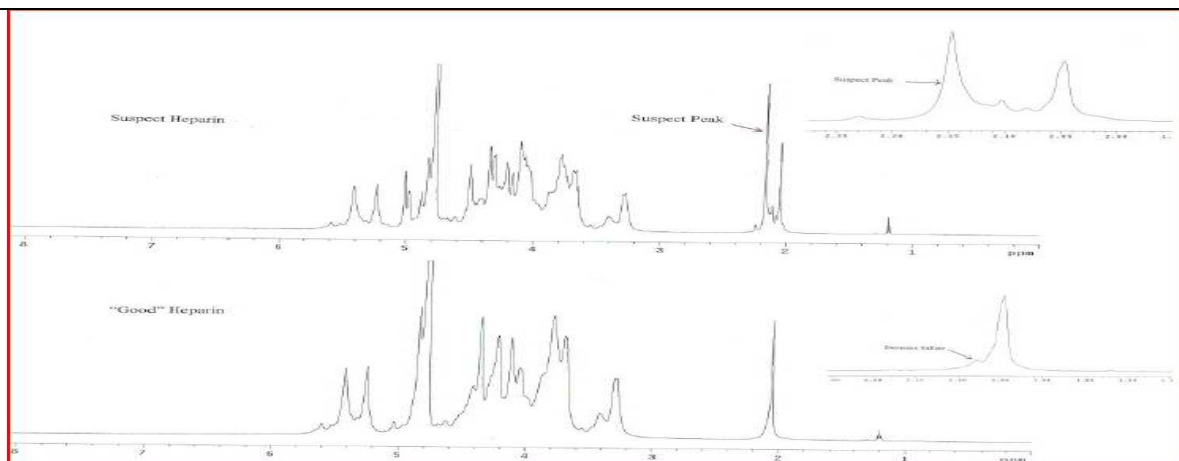
Las monografías de F.Eur, U.S.P. y la JP (Farmacopea japonesa) del medicamento dónde se describen las especificaciones y técnicas analíticas con las que debía cumplir, **no permitían la detección, ni caracterización del contaminante presente.**

Mientras se intentaba avanzar sobre el origen de la causa de estos acontecimientos, se desarrollaron dos test específicos que permitieron la identificación de un componente presente en la heparina entre un 5 y un 20% que con los test tradicionales no era detectado, sulfato de condroitina hiperulfatado (OSCS). El sulfato de condroitina está hecho de cartílago de animal, y se utiliza como suplemento dietético para tratar el dolor en las articulaciones. La versión hipersulfatada no se produciría naturalmente sino que estaría químicamente modificada. El OSCS a diferencia del condroitinsulfato común, emula la actividad de la heparina, y, por lo tanto, parece heparina cuando se somete a las pruebas estándares.

- Determinación de la impureza de heparina mediante Electroforesis Capilar: El electroferograma no muestra ningún pico extra distinguible en el pico de la heparina.



- Determinación de la impureza de heparina mediante Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear, $^1\text{H-NMR}$: Los protones N-acetyl de la heparina deberían mostrar un solo pico a 2,04 ppm (+/- 0,02 ppm). Un pequeño pico de dermatan sulfato, correspondiente a los N-acetyl protones del dermatan sulfato, puede aparecer a 2,08 ppm. Ningún pico debe ser visible entre 2,15 +/- 0,02 ppm.



Ambos métodos fueron adoptados rápidamente por los fabricantes y comercializadores de medicamentos y principios activos a la vez que se iniciaron pruebas sobre los diversos lotes en proceso de producción o cuyo periodo de validez no había expirado.

Estas pruebas se tenían que realizar en la propia materia prima (muestras de retención de materias primas) para mediante la trazabilidad de las mismas determinar en que lotes de medicamentos se habían utilizado dichas materias primas, en caso de detección del contaminante OSCS, poder iniciar actividades de retirada del mercado.

V. MONOGRAFÍA DE LA HEPARINA EN FARMACOPEA EUROPEA

La Farmacopea Europea en su III ed. incluía sendas monografías sobre la Heparina Cálcica (*Heparinum calcicum*) 1997:0332 y Heparina Sódica (*Heparinum natricum*) en ella se define el producto, la producción, características, identificación, ensayos, valoración, condiciones de etiquetado y almacenamiento. La actividad de la heparina se establecía según su grado; para administración parenteral no debe ser menor de 150 U.I. y para administración no parenteral no debe ser menor de 120 U.I. por miligramo de sustancia desecada, así como los diversos ensayos que debe cumplir este ingrediente activo, con el considerando de esterilidad y endotoxinas para productos de administración parenteral.

Como hemos indicado, estos ensayos no permitían la detección del contaminante OSCS, así que los test específicos desarrollados fueron incorporados a la monografía de heparina de la Farmacopea Europea en 2008 edición 6.2. *Heparinum calcicum* 08/2008:0332 y *Heparinum natricum* 08/2008:0333, mediante una aprobación de urgencia.

En esta versión se incluyó en el apartado de producción del principio activo, de una parte una mención expresa al sistema de aseguramiento de la calidad “*All stages of production and sourcing are subjected to a suitable quality system*”, con el objetivo de reforzar el conocimiento de todas las fases productivas del ingrediente activo, con clara referencia a la trazabilidad de la materia prima de origen animal proveniente de la mucosa intestinal del cerdo y su posible contaminación con otras especies animales u otras sustancias.

De otra, la materia prima estaría libre de contaminación de glicosaminoglicanos hipersulfatados “*to ensure freedom from contamination by over-sulphated glycosaminoglycans*”.

Así se incluía como requerimientos adicionales de la monografía de Farmacopea Europea la:

- *Espectroscopia de resonancia magnética nuclear: El ¹H-NMR espectro obtenido a una frecuencia de al menos 300 MHz cumple con las especificaciones aprobadas por la autoridad competente.*
- *Electroforesis capilar: El electroferograma obtenido cumple con las especificaciones aprobadas por la autoridad competente.*

Esta nueva monografía aunque incluía estos requerimientos, se trataba de un primer paso para su adecuación, ya que no explicaba cuales eran las especificaciones aprobadas por la autoridad competente de ¹H-NMR, ni de electroforesis capilar requeridas para el principio activo. A su vez, no consideraba que al tratarse de un principio activo de origen natural, tenía un contaminante asociado como es el dermatan sulfato para el cual no se establecía ningún límite, ni tampoco consideraba la dificultad de los fabricantes y laboratorios farmacéuticos de disponer de este tipo de técnicas analíticas más asociadas a equipos de investigación y desarrollo que a la fabricación y comercialización de principios activos y medicamentos. Por ello, la mayoría de laboratorios tenían que subcontratar la técnica a empresas especializadas en las mismas y/o a los servicios instrumentales de las universidades.

En este periodo, se inicio un proceso de colaboración entre todos los agentes intervinientes en la fabricación de este medicamento: laboratorios farmacéuticos, fabricantes de materia prima, proveedores, agencias sanitarias (FDA, EMEA, Afssaps, BfArM, AEMPS, etc.) con el objetivo de revisar todos los lotes de medicamento disponibles en el mercado, todos los procedimientos de fabricación de la heparina, metodologías analíticas, etc. Entre ellos cabe destacar la labor desempeñada por el Grupo 6, Sustancias Biológicas del EDQM (*European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*) de la Comisión de Farmacopea Europea, que ha dedicado sus esfuerzos durante los dos últimos años al desarrollo, unificación y adopción de criterios comunes para la calidad y seguridad de este medicamento.

Fruto de esta colaboración y de los diversos talleres sobre caracterización de heparina, se adopta la nueva monografía de heparina por La Comisión de Farmacopea Europea en su 136ª sesión el 24 de marzo de 2010, entrando en vigor el 01 de agosto de 2010, *Heparinum calcicum* 08/2010:0332 y *Heparinum natricum* 08/2010:0333.

Esta revisión profunda de la monografía pretende asegurar el control de calidad de la heparina no fraccionada, para ello se han utilizado las aportaciones realizadas por los fabricantes de materias primas y los laboratorios farmacéuticos, realizando la evaluación de lotes de producto. Las modificaciones incluidas son:

- **Definición.** Se establece un solo grado de heparina, no diferenciándose según el tipo de administración. Se eleva la potencia hasta un mínimo de 180 IU/mg (sustancia seca) con lo cual los procesos de purificación se hacen más exigentes.

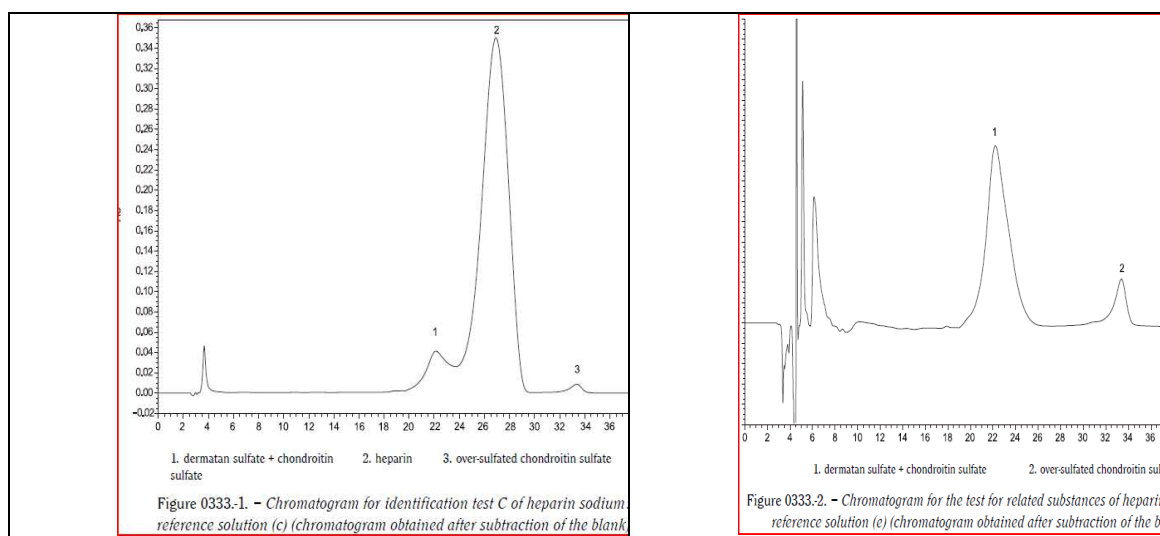
- **Producción.** Los ensayos introducidos en este apartado de $^1\text{H-NMR}$ y electroforesis capilar se eliminan y se incorporan dentro de los apartados de identificación y ensayos. Continuando con el énfasis de la aplicación de un sistema de aseguramiento de la calidad, basado en las prácticas habituales de los fabricantes europeos, de confirmar la especie animal de procedencia así como cualquier material que pudiera contaminar la materia prima " *identity of the source species and the absence of material from the other species is verified by appropriate testing during production*". El origen de la materia prima se indica en el apartado de definición y expresamente se indica como requerimiento la necesidad de que los animales de los que se extrae la materia prima deben cumplir con los requerimientos de salud adecuados para el consumo humano.

- **Identificación.** Los ensayos específicos de rotación óptica y electroforesis capilar son reemplazados por $^1\text{H-NMR}$ mucho más específico y cromatografía líquida de intercambio iónico SAX-HPLC. Destacamos que aunque el $^1\text{H-NMR}$, no es una técnica habitual de los laboratorios farmacéuticos, si en cambio el HPLC, este ensayo permanece no solo para permitir la identificación de la heparina, sino también para alertar y prevenir a los usuarios de una posible contaminación de la misma.

- **Impurezas nucleotídicas.** El límite del ensayo se ha restringido basado en los datos de los lotes evaluados.

- **Proteínas.** Se ha reemplazado el ensayo absorbancia por el ensayo Lowry.

- **Sustancias relacionadas.** Se ha introducido el ensayo mediante SAX-HPLC, permitiendo la diferenciación de contaminantes naturales de aquellos ligados al proceso de producción (tales como dermatan sulfato y condroitin sulfato) de aquellos contaminantes sintetizados químicamente. Límites para estos contaminantes naturales se han establecido en consideración a los lotes evaluados, ya que ambos co-eluyen en el mismo ensayo.



- **Nitrógeno.** Se ha establecido un límite inferior según los resultados de los lotes

evaluados.

- **Metales pesados.** El método C se ha reemplazado por el método F, en línea con la política general sobre metales pesados.
- **Cenizas sulfúricas.** Debido a la gran especificidad de los ensayos introducidos se ha eliminado.

Por último, en el etiquetado de la materia prima se debe indicar la especie animal de origen.

La revisión de la monografía de Farmacopea Europea ha llevado acompañado la necesidad de disponer de nuevos estándares de referencia químicos (CRS), que están disponibles desde el 01 de agosto de 2010 para una aplicación correcta de los requerimientos de la nueva monografía: heparina para análisis físicoquímicos lote 1 (Y0001282), heparina sódica y cálcica para identificación por NMR lote 1 (Y0001283) (Y0001287) respectivamente y dermatan sulfato y OSCS.

Esta revisión no solo se ha efectuado en la monografía de la Farmacopea Europea, sino que el impacto de la crisis mundial se ha traducido en la revisión de las monografías de la heparina en las farmacopeas de Estados Unidos y Japón.

Revisión de la monografía de la USP.

La U.S. Pharmacopoeia (USP) y en colaboración con la Food and Drug Administration (FDA) y los fabricantes llevó a la modernización de los estándares de heparina USP. Estas modificaciones se realizaron en varias fases con el objetivo de asegurar el suministro y colaborar en prevenir la futura adulteración. La última revisión está especialmente focalizada en incluir *un nuevo método para la determinación de la masa molecular, mejorar la identificación y el test de impurezas para la heparina.*

Revisión de la monografía de Heparina sódica y Cálcica en Japón

En agosto de 2008 la Farmacopea Japonesa (JP) XV revisó parcialmente la monografía de la heparina con la introducción del test de impurezas para OSCS por ¹H-NMR. La heparina cálcica también fue revisada en el suplemento 2 de la JP XV, en octubre de 2009, incluyendo la definición de heparina en este mismo suplemento. En junio 2010, JP XV fue parcialmente revisada, donde los test de identificación y los test de pureza y sustancias relacionadas se realizaban por WAX-HPLC adoptándose para ambas heparinas sódica y cálcica. El test de pureza de galactosamina por HPLC será incluido en la monografía. Adicionalmente a estas revisiones, las condiciones analíticas de OSCS y ¹H-NMR serán revisados en la monografía de la heparina. Se prevé que en el futuro, se revisará también el test de pureza de proteínas, pureza de ácidos nucleídos y la actividad anti-IIA incluyéndose en la monografía.

VI. CONCLUSIONES

La crisis de la heparina nos ha demostrado la importancia de continuar con la modernización de las técnicas analíticas, realizar la revisión de los procesos de producción de materias primas y medicamentos, enfatizando el conocimiento de los distintos agentes intervinientes en la cadena de suministro (trazabilidad) y la garantía de la calidad.

Ha generado la revisión de los estándares de calidad utilizados, incorporando nuevos estándares químicos e incluyendo los mismos en las monografías de las distintas Farmacopeas. En particular el desarrollo de modernos métodos analíticos para asegurar la calidad del producto y facilitar la detección de posibles contaminantes, con el objetivo de discriminar cualquier adulteración o contaminación del principio activo, ya sea de origen natural o sintético, para proteger la salud del paciente y disponer de un recurso terapéutico con todas las garantías de calidad, seguridad y eficacia.

BIBLIOGRAFIA

1. Hot Topics: USP information. www.usp.org/hottopics/heparin
 2. FDA Public Health Advisory. Important Warnings and Instructions for Heparin Sodium Injection (Baxter), February 11, 2008.
 3. FDA. Information on Adverse Event Reports and Heparin, April 8, 2008 updated April 21, 2008. FDA. Baxter to Proceed with Recall of Remaining Heparin Sodium Vial Products, February 28, 2008.
 4. Guerrini M, Beccati D, Shriver Z. Oversulfated chondroitin sulfate is a contaminant in heparin associated with adverse clinical events. *Nat Biotechnol* 2008; DOI: 10. 1038/nbt1407. Available at: www.nature.com/nbt.
 5. Kishimoto TK, Viswanathan K, Ganguly T, et al. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *New Engl J Med* 2008; DOI: 10. 1056/NEJMoa0803200. Available at: <http://www.nejm.org>.
 6. Estados Unidos atribuye un centenar de muertes a una heparina fabricada en China. *Conusmer.es*, 23 de abril 2008.
 7. OMS. Contaminant detected in heparin material of specified origin in the USA and in Germany; Information Exchange System, Alert N° 118, 7 March 2008.
 8. Carter Dougherty y Elisabeth Rosenthal, Germans Seek China Tie to Blood Thinner Heparin, *The New York Times*, March 8, 2008.
 9. AEMPS. Actualización de la información sobre la presencia de impurezas en heparinas. Nota informativa de la AEMPS, 17 de abril de 2008.
 10. AFSSAPS. Vigilance sur les héparines de bas poids moléculaire - message destiné aux professionnels de santé, Agence Française de Securite Sanitaire des Produits de Sante, 09 avril 2008
 11. MHRA. Low molecular weight heparin - Enoxaparin Sodium (Clexane) pre-filled syringes Class 4 medicines defect information (Caution in Use). April 24, 2008.
 12. Woods AJJ. Playing "kick the FDA" - Risk-free for players but hazardous to public health. *N Engl J Med* 2008;358:1774-5.
 13. Heparin Monographs Further Revised: USP's Stage 2 heparin monograph revisions address identification, potency, and impurities, Anita Y. Szajek, Tina S. Morris, William F. Koch, Darrell R. Abernethy, and Roger L. Williams, *Pharmaceutical Tecnology*, Volume 33, Issue , pp. 136-137, 2009.
 14. Heparin Sodium and Heparin Injection monographs as Interim Revision Announcements. *USP Pharmacopoeial Forum (PF)* 35 (5). Sept-Oct 2009, pp 1085-1089.
 15. Fourth workshop on the Characterisation of Heparin Products. 8-9 July London 2010.
-