



Medicamentos retirados en otros países por problemas de seguridad, entre 2014 y 2023, y su permanencia en el mercado argentino

Medicines withdrawn in other countries due to safety problems, between 2014 and 2023, and their permanence in the Argentine market

Medicamentos retirados de outros países por problemas de segurança, entre 2014 e 2023, e sua permanência no mercado argentino



Mariana Caffaratti^{1,11}, Martín Cañas^{2,11}, Daniel Eduardo Domosbian^{3,11}, Emiliano Giraudo^{4,11}, Ana María González^{5,11}, Andrea Lorenzo^{6,11}, Susana Núñez Montoya^{7,11}, María Teresa Rocha^{8,11}, María Luz Traverso^{9,11}, Sonia Uema^{10,11}.

DATOS DE AUTORES

1. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Centro de Información de Medicamentos; Córdoba, Argentina. Correo de contacto: mcaffaratti@unc.edu.ar. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6141-2688>.
2. Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires. Área de Farmacología. Universidad Nacional "Arturo Jauretche". Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Ciencias Médicas. Centro Universitario de Farmacología; Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0500-5866>.
3. Colegio de Farmacéuticos de la provincia de Buenos Aires; Argentina.
4. Universidad Nacional de San Luis. Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia; Argentina.
5. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Santa Fe; Argentina.
6. Universidad Nacional de Tucumán. Facultad de Bioquímica Química y Farmacia; Argentina.
7. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica; Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2030-0890>.
8. Universidad Nacional del Nordeste. Facultad de Odontología (UNNE); Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4611-0523>.
9. Universidad Nacional de Rosario. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Área Farmacia Asistencial; Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7229-6486>.
10. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Centro de Información de Medicamentos; Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6982-0440>.
11. Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos (RACIM)

Recibido: 2024-08-13 Aceptado: 2024-09-05

 DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v82.n2.46049>

 <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba



Medicamentos retirados en otros países por problemas de seguridad, entre 2014 y 2023, y su permanencia en el mercado argentino

CONCEPTOS CLAVE:

Qué se sabe sobre el tema.

Luego de la aprobación de un medicamento, las agencias sanitarias deben realizar una vigilancia post-comercialización de su seguridad. Cuando existe evidencia de una relación beneficio/riesgo desfavorable se deben adoptar medidas restrictivas como el retiro del mercado. Sin embargo, estas medidas no se toman con la misma rapidez en todos los países. Un trabajo identificó 17 medicamentos hasta el año 2013, que permanecen en el mercado argentino y fueron retirados de otros países por presentar problemas de seguridad.

Qué aporta este trabajo.

En este trabajo se identificaron 7 medicamentos con registros vigentes en Argentina, que fueron retirados de otros países entre enero de 2014 y junio de 2023 por presentar problemas de seguridad. La cantidad de acciones regulatorias relacionadas a aspectos de seguridad de los medicamentos en nuestro país es inferior respecto a la de los países con agencias sanitarias de referencia. La permanencia de estos medicamentos en Argentina debe ser motivo de alerta para los profesionales de la salud y las autoridades reguladoras.

Divulgación

Los medicamentos pueden causar reacciones adversas que perjudican la salud de los pacientes. Cuando un medicamento es aprobado para su comercialización e ingresa en el mercado, se debe vigilar la aparición de reacciones adversas. Cuando se detectan reacciones adversas graves o fatales, puede resultar necesario su retiro del mercado por parte de la autoridad sanitaria. En este trabajo, se identificaron 31 medicamentos que fueron retirados del mercado por presentar problemas de seguridad en otros países entre 2014 y 2023. De ellos se encontró que 7 permanecen con autorización de comercialización en Argentina. La permanencia de estos medicamentos en Argentina debe ser motivo de alerta para los profesionales de la salud y las autoridades reguladoras.



Medicamentos retirados en otros países por problemas de seguridad, entre 2014 y 2023, y su permanencia en el mercado argentino

Resumen

Palabras clave:

retirada de medicamento por seguridad; farmacovigilancia; efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos; vigilancia de productos comercializados.

Introducción: Luego de la aprobación de comercialización de un medicamento, se debe realizar un seguimiento de farmacovigilancia a nivel internacional y adoptar medidas necesarias para reducir el riesgo que pueda presentar su uso. Las medidas restrictivas no se toman con la misma rapidez en todos los países y existen diferencias en los patrones de retiro. **Objetivos:** Identificar medicamentos que han sido retirados de su comercialización por razones de seguridad en países con agencias sanitarias de referencia (SRA), entre enero 2014 y junio 2023. Establecer si dichos medicamentos fueron retirados del mercado en Argentina. **Metodología:** Búsqueda de información en sitios web de SRA, Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y fuentes secundarias. Para cada medicamento retirado por alguna SRA, se constató la vigencia del certificado de comercialización y acciones regulatorias en Argentina. **Resultados:** En los países con agencias sanitarias SRA se retiraron 31 medicamentos por motivos de seguridad. De estos, en Argentina, se identificaron 7 con certificado de comercialización vigente, otros 7 fueron retirados del mercado en su mayoría por los laboratorios fabricantes, 14 nunca fueron comercializados y no se obtuvieron datos de 3. **Conclusión:** En Argentina se identificaron medicamentos que fueron retirados de otros países y continúan con registro vigente. La cantidad de acciones regulatorias relacionadas a aspectos de seguridad en nuestro país fue inferior a las de países con SRA. Es necesario fortalecer el sistema de farmacovigilancia, y que ANMAT aplique medidas que permitan disminuir el riesgo asociado al uso de los medicamentos cuestionados.



Medicines withdrawn in other countries due to safety problems, between 2014 and 2023, and their permanence in the Argentine market

Abstract

Keywords:

safety-based drug withdrawals; pharmacovigilance; drug-related side effects and adverse reactions; product surveillance, postmarketing.

Introduction: After the marketing approval of a medicine, pharmacovigilance monitoring must be carried out at an international level and the necessary measures must be adopted to reduce the risk that its use may present. Restrictive measures are not taken with the same speed in all countries and there are differences in withdrawal patterns. **Objectives:** Identify medicines that have been withdrawn from marketing for safety reasons in countries with health reference agencies (SRA), between January 2014 and June 2023. Establish if these medicines were withdrawn from the market in Argentina. **Methodology:** Search for information on SRA, National Administration of Food Drugs and Medical Technology (ANMAT) websites and secondary sources. For each medication withdrawn by any SRA, the validity of the marketing certificate and regulatory actions in Argentina were verified. **Results:** In countries with SRA health agencies, 31 medications were withdrawn for safety reasons. Of these, in Argentina, 7 were identified with a valid marketing certificate, another 7 were withdrawn from the market mostly by the manufacturing laboratories, 14 were never marketed and no data was obtained for 3. **Conclusion:** In Argentina, medications were identified that were withdrawn from other countries and continue to have a valid marketing certificate. The number of regulatory actions related to safety aspects in our country was lower than those of countries with SRA. It is necessary to strengthen the pharmacovigilance system, and for ANMAT to apply measures that reduce the risk associated with the use of the questioned medications.



Medicamentos retirados de outros países por problemas de segurança, entre 2014 e 2023, e sua permanência no mercado argentino

Resumo

Palavras-chave:

retirada de medicamento baseada em segurança; farmacovigilância; farmacovigilância; efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; vigilância de produtos comercializados.

Introdução: Após a aprovação de comercialização de um medicamento, o monitoramento da farmacovigilância deve ser realizado em nível internacional e devem ser adotadas as medidas necessárias para reduzir o risco que seu uso pode apresentar. As medidas restritivas não são tomadas com a mesma rapidez em todos os países e existem diferenças nos padrões de retirada. **Objetivos:** Identificar medicamentos que foram retirados de comercialização por motivos de segurança em países com agências de referência em saúde (SRA), entre janeiro de 2014 e junho de 2023. Estabelecer se tais medicamentos foram retirados do mercado na Argentina. **Metodologia:** Busca de informações nos sites da SRA, Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos e Tecnología Médica (ANMAT) e fontes secundárias. Para cada medicamento retirado por qualquer SRA, foi verificada a validade do certificado de comercialização e ações regulatórias na Argentina. **Resultados:** Nos países com agências de saúde SRA, 31 medicamentos foram retirados por razões de segurança. Destes, na Argentina, 7 foram identificados com um certificado de comercialização válido, outros 7 foram retirados do mercado principalmente pelos laboratórios fabricantes, 14 nunca foram comercializados e não foram obtidos dados para 3. **Conclusão:** Na Argentina foram identificados medicamentos que foram retirados de outros países e continuam com registro válido. O número de ações regulatórias relacionadas a aspectos de segurança em nosso país foi inferior ao de países com SRA. É necessário fortalecer o sistema de farmacovigilância e que a ANMAT aplique medidas que reduzam o risco associado ao uso dos medicamentos questionados.



Introducción

La seguridad del paciente es un componente crítico de la calidad de la atención médica y sanitaria, su objetivo es evitar daños accidentales al paciente en cualquier interacción con el sistema de salud. Esta problemática le concierne, aunque en diferentes grados, a toda la sociedad y, en particular, a los profesionales de la salud; es decir, a todos los actores que participan del proceso de asistencia, rehabilitación y prevención de los problemas de salud^(1,2). El uso de los medicamentos es relevante en la seguridad del paciente, porque son las intervenciones más utilizadas en la atención de salud.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son eventos nocivos causados por la medicación, definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “efecto no deseado atribuible a la administración de un medicamento, que ocurre a dosis normalmente usadas en humanos, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica”⁽³⁻⁵⁾. Estas RAM pueden impactar en la calidad de vida de los pacientes, crean una mayor carga económica para el sistema de salud, y son causas crecientes de morbilidad y mortalidad a nivel internacional. Estudios recientes mostraron que las RAM representaron aproximadamente el 3,5 % de los ingresos hospitalarios, y son reconocidas como la causa de cerca de 197.000 muertes en Europa anualmente⁽⁶⁾.

La aprobación de un medicamento para su comercialización, por parte de la agencia sanitaria nacional, implica que su eficacia ha sido demostrada y que los efectos adversos, detectados en los estudios previos al ingreso al mercado, fueron aceptables⁽⁴⁾. Después de la autorización de un producto

farmacéutico, se debe hacer el seguimiento de toda la información disponible de seguridad, tanto nacional como internacional, de forma permanente, tanto por parte de la autoridad reguladora de medicamentos, como de la correspondiente industria farmacéutica, lo cual requiere la gestión del sistema de farmacovigilancia⁽⁴⁾. Cuando se detecta una nueva RAM, o un aumento en la frecuencia de RAM conocidas, la agencia sanitaria debe adoptar las medidas necesarias para reducir el riesgo que pueda presentar su uso. Entre estas medidas se encuentran: incluir información sobre el nuevo riesgo en el prospecto, restricción de indicaciones, cambio de condiciones de comercialización. Cuando existe evidencia de una relación beneficio/riesgo desfavorable, pueden ser necesarias medidas inmediatas, más restrictivas, como el retiro del producto o su ingrediente farmacéutico activo (IFA) del mercado y la consecuente suspensión o cancelación del registro sanitario⁽⁴⁾.

Sin embargo, estas medidas restrictivas no se toman con la misma rapidez en todos los países^(7,8). En un estudio realizado sobre 95 medicamentos con problemas de seguridad se pudo observar que existen diferencias entre distintos países, sólo el 27 % se retiró en todos los países en los que se comercializaban. El retiro fue más frecuente en países europeos y menos frecuente en África y Asia⁽⁷⁾. Otro estudio que identificó una lista de 462 medicamentos retirados por razones de seguridad en uno o más países, encontró discrepancias e inconsistencias en los patrones de retiro. El retiro fue significativamente menos probable en África que en otros continentes⁽⁸⁾. Las diferencias en los patrones de retiro de medicamentos podrían deberse, entre otros factores,



a limitaciones que enfrentan ciertas agencias sanitarias.

Determinadas autoridades regulatorias son consideradas de referencia para la OMS, quien reconoce a las mismas como agencias regulatorias rigurosas o estrictas, en inglés denominadas *Stringent Regulatory Authority* (SRA). Estas agencias no sólo aprueban la comercialización en sus países, sino que brindan experiencia crítica para la evaluación de productos farmacéuticos terminados e IFA para el programa de precalificación de la OMS⁽⁹⁾.

En Argentina, mediante el Decreto PEN 150/1992, aquellos medicamentos autorizados para su comercialización en países del Anexo I, pueden inscribirse para su importación y comercialización en el Registro de la autoridad sanitaria nacional con carácter automático⁽¹⁰⁾. De esta forma, no se requiere información de ensayos clínicos sobre eficacia y seguridad. Si bien, este país cuenta con un Sistema Nacional de Farmacovigilancia y una amplia

normativa para garantizar que los medicamentos comercializados sean eficaces, seguros y de calidad⁽¹¹⁻¹³⁾, se detectan diferencias en el patrón de retiros de medicamentos del mercado por razones de seguridad⁽¹⁴⁾.

Buschiazzi et al. (2022) realizaron un estudio basado en los datos de Onakpoya et al., en el que se identificaron 17 medicamentos existentes en el mercado argentino que fueron retirados de otros países por presentar problemas de seguridad⁽¹⁴⁾. En dicho estudio se incluyeron los medicamentos retirados hasta el año 2013, pero se desconoce qué ha sucedido desde 2014.

Los objetivos de este trabajo fueron identificar los medicamentos que han sido retirados de su comercialización por razones de seguridad en países con agencias sanitarias de referencia (SRA), entre enero de 2014 y junio de 2023, y establecer si dichos medicamentos fueron retirados del mercado o continúan disponibles comercialmente en Argentina.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal para identificar medicamentos con certificado de comercialización vigente en Argentina, que hayan sido retirados del mercado debido a reacciones adversas por agencias sanitarias designadas como SRA.

Las SRA se seleccionaron en base a la lista presentada por la OMS en su documento "*List of transitional WHO Listed Authorities*" (WLA) del año 2022⁽¹⁵⁾, en la categoría B.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en los sitios web de las siguientes agencias sanitarias: *Therapeutic Goods Administration* (TGA) de Australia; *Health Canada* de Canadá; *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos; *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) de Japón; *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) de Reino Unido; *Swissmedic* de Suiza; *European Medicines Regulatory Network* de la Unión Europea; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de España. Se sumaron sitios web y documentos complementarios que recogen



información de acciones reguladoras de las SRA: *WHO Pharmaceuticals Newsletters: Regulatory Matters Section, 2014-2023, Restrictions in use and availability of pharmaceuticals, 2010-2018*, Boletín Fármacos, *Medscape®*, *Drug Bank Online®*.

Se utilizaron motores de búsqueda; los términos de búsqueda utilizados fueron: *drugs withdrawn, post-marketing withdrawal, withdrawals, withdrawn from market, drug recall, voluntary recall, suspension, revocation, drug products removed*. También se realizó búsqueda manual en fuentes impresas.

Se incluyeron medicamentos que fueron retirados por las SRA, entre enero de 2014 y junio de 2023.

Para cada medicamento retirado por alguna SRA, se constató su presencia en el mercado argentino o certificado de comercialización vigente en el período de estudio. Para ello se realizaron búsquedas en el Vademécum Nacional de Medicamentos (VNM), en el sitio web de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), *Martindale: The Complete Drug Reference*, PR *Vademecum®* y *Manual Alfabeta®*. En la Tabla 1 se listan las fuentes consultadas para realizar las búsquedas de información.

Tabla N° 1: Fuentes utilizadas en la estrategia de búsqueda

Fuente utilizada
Therapeutic Goods Administration (TGA) [Internet]. TGA, Department of Health and Aged Care © Commonwealth of Australia [acceso 2023 junio 30]. Disponible en: https://www.tga.gov.au/
Health Canada [Internet]. Ottawa: Government of Canada [acceso 2023 junio 30]. Disponible en: https://www.canada.ca/en/health-canada.html
Food and Drug Administration (FDA) [Internet]. Silver Spring: FDA, Department of Health and Human Services [acceso 2023 junio 30]. Disponible en: https://www.fda.gov/
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [Internet]. Tokio: © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [acceso 2023 junio 30]. Disponible en: https://www.pmda.go.jp/english/
Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) [Internet]. MHRA © Crown copyright [acceso 2023 junio 30]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency
Swissmedic [Internet]. Swiss Agency for Therapeutic Products © Copyright Swissmedic 2019 [acceso 2023 junio 30]. Disponible en: https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home.html
European Medicines Regulatory Network [Internet]. © 1995 - 2024 European Medicines Agency [acceso 2023 junio 30]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/european-medicines-regulatory-network
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. Madrid: AEMPS, Ministerio de Sanidad [acceso 2023 junio 30]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/
WHO Pharmaceuticals Newsletter. Geneva: World Health Organization; 2014-2023 [acceso 2023 junio 30]. Disponible en: https://www.who.int/publications/



World Health Organization (WHO). Restrictions in use and availability of pharmaceuticals, 2010-2018. Geneva: World Health Organization; 2020 [acceso 2023 junio 30]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014770>

Salud y Farmacos [Internet]. El Paso (EE.UU.): Salud y Fármacos [acceso 2023 junio 30]. Boletines Fármacos. Disponible en: <https://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletines-farmacos1/>

Medscape [Internet]. Newark (EE.UU.): WebMD LLC © 1994-2024 [acceso 2023 junio 30]. Disponible en: <http://www.medscape.com/>

DrugBank Online [Internet]. Edmonton (Canadá): University of Alberta, OMx Personal Health Analytics Inc. [acceso 2023 junio 30]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/>

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Vademecum Nacional de Medicamentos [Internet]. Buenos Aires (Arg.): ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación [acceso 2023 junio 30]. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>

Argentina.gob.ar [Internet]. Buenos Aires (Arg.): Dirección Nacional de Protección de Datos Personales, Ministerio de Justicia y Derechos Humanos de la Nación [acceso 2023 junio 30]. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat>

Brayfield A, editor. Martindale, The complete drug reference. 39th edition. London: Pharmaceutical Press; 2017.

PR Vademecum. 21ª Edición. Buenos Aires: Clyn S.A.; 2014-2015.

Alfabetanet [Internet]. Buenos Aires (Arg.): Alfabetanet SACIFyS [acceso 2023 junio 30]. Disponible en: <https://www.alfabetanet.net/home/>

Manual Farmacoterapéutico. Buenos Aires: Alfabetanet SACIFyS; 2016-2017.

Manual Farmacéutico. Buenos Aires: Alfabetanet SACIFyS; junio 2018 (N° 697); diciembre 2019 (N° 715); junio 2020 (N° 721); julio 2022 (N° 746); junio 2023 (N° 757).

También se solicitó a la ANMAT información sobre aprobación, estado de comercialización y acciones regulatorias tomadas respecto a los medicamentos identificados.

En el presente estudio, el término "medicamento" se refiere a su nombre genérico o IFA, de modo que sólo se contabilizó el número de principios activos independientemente de la cantidad de especialidades medicinales similares o equivalentes farmacéuticos disponibles.

Se incluyeron los medicamentos que fueron retirados por las autoridades reguladoras y aquellos que fueron retirados previamente debido a reacciones adversas, pero luego reintroducidos con

una restricción de uso por la agencia sanitaria. Además, se incluyeron medicamentos con restricciones en el ámbito de uso, bajo un sistema de acceso controlado, por ejemplo, inclusión como medicamento de "uso hospitalario". Asimismo, se consideraron los fármacos cuya aprobación de comercialización fue denegada por motivos de seguridad.

En caso de retiro de una sola formulación de un medicamento, el mismo se incluyó en la lista con la formulación específica.

Se excluyeron los medicamentos que fueron retirados por las siguientes razones: cuestiones



estrictamente comerciales, no relacionadas con problemas de seguridad; retiros basados exclusivamente en falta de eficacia; retiros por contaminación del IFA por otros agentes y restricción de indicaciones o en poblaciones específicas.

También se excluyeron medicamentos veterinarios, vacunas, hierbas medicinales y suplementos dietarios.

Extracción y análisis de datos

Se confeccionó el listado de medicamentos retirados entre 2014-2023 por las SRA. Para cada fármaco retirado, se obtuvieron los siguientes datos: año de retiro, países donde fue retirado y las principales RAM relacionadas con el retiro del mismo.

En base al listado de medicamentos retirados, se verificó su presencia o ausencia en el mercado farmacéutico argentino en el período de estudio, se obtuvieron datos de los nombres comerciales y disposiciones de ANMAT relacionadas.

Resguardos éticos:

De acuerdo a la Res 1480/2011 del Ministerio de Salud de la Nación, el presente trabajo se encuentra exceptuado de pasar a revisión por un Comité de Bioética debido a que no participan seres humanos y no se utiliza información de tipo pública que implique identificación de individuos.

Resultados

En los países con agencias sanitarias SRA se retiraron 31 IFA, en el período estudiado, los mismos se listan en la Tabla 2, indicando el país o región y el año.

Las agencias SRA que retiraron mayor número de IFA fueron la *European Medicines Agency* (EMA) (n: 19), la FDA de los Estados Unidos (n: 13) y la MHRA del Reino Unido (n: 12).



Tabla N° 2: Ingredientes farmacéuticos activos, países donde se retiró y año

IFA retirado	País/ región donde se retiró	Año
anfepramona	Unión Europea	2022
arsénico (trióxido de arsénico) pasta dental	Unión Europea	2014
benzocaina gotas óticas	Estados Unidos	2015
caproato de hidroxiprogesterona	Estados Unidos	2023
daclizumab	Unión Europea, Reino Unido, Suiza, Estados Unidos, Canadá, Australia	2018
dexametasona/Tiamina/Cianocobalamina inyectable	España*	2017
fenspirida	Unión Europea	2019
ferumoxytol	Reino Unido	2015
flavocoxid	Estados Unidos	2018
flufenamida de melfalán	Estados Unidos	2022
flupirtina	Unión Europea	2018
folcodina	Unión Europea, Reino Unido, Australia	2022
fusafungina spray	Unión Europea	2016
gadodiamide	Unión Europea, Reino Unido	2018
gadopentético ácido intravenoso	Unión Europea, Reino Unido	2018
gadoversetamide	Unión Europea, Reino Unido	2017
hidroxietil-almidón	Unión Europea, Reino Unido	2018
ingenol mebutato	Unión Europea, Reino Unido, Suiza, Estados Unidos, Canadá, Australia	2020
lorcaserin	Estados Unidos, Canadá	2020
metadona con povidona solución oral	Unión Europea	2014
moxetumomab	Unión Europea, Estados Unidos	2023
olaratumab	Unión Europea, Reino Unido, Suiza, Estados Unidos	2019
paracetamol (de más de 325 mg) en asociación con analgésicos	Canadá, Estados Unidos	2014
paracetamol liberación modificada	Unión Europea	2017
pegloticasa	Unión Europea	2016
ranelato de estroncio	Unión Europea, Reino Unido	2017
retigabine	Reino Unido	2016
tegaserod**	Estados Unidos	2022
telitromicina++	A nivel mundial	2018
ulipristal 5 mg	Unión Europea, Estados Unidos, Reino unido	2020
umbrisib	Estados Unidos	2022

IFA Ingrediente farmacéutico activo

*Se menciona solo España porque el producto no fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

**Se retira del mercado en 2007, luego se reintrodujo con fuertes restricciones y fue retirado nuevamente.

++Retira el laboratorio productor a nivel mundial, luego de restricciones en las indicaciones y advertencias de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, EE.UU.) y EMA.

Los motivos de retiro mencionados con mayor frecuencia corresponden a RAM cardiovasculares, hepáticas y reacciones alérgicas o de

hipersensibilidad. En la Tabla 3 se mencionan en forma resumida los principales motivos de retiro.



Tabla N° 3: Motivos de retiro del mercado

IFA retirado	Motivo de retiro
anfepramona	hipertensión pulmonar y dependencia
arsénico (trióxido de arsénico) pasta dental	efectos genotóxicos y muerte celular en los tejidos
benzocaina gotas oticas	metahemoglobinemia, reacciones alérgicas
caproato de hidroxiprogesterona	exposición en embarazadas
daclizumab	trastornos cerebrales inflamatorios graves
dexametasona/Tiamina/Cianocobalamina inyectable	reacciones adversas graves de tipo alérgico
fenspirida	alteraciones del ritmo cardíaco, prolongación del intervalo QT
ferumoxytol	riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves
flavocoxid	lesión hepática y neumonitis por hipersensibilidad
flufenamida de melfalán	aumento de la mortalidad
flupirtina	lesión hepática grave
folcodina	reacciones anafilácticas
fusafungina spray	reacciones alérgicas
gadodiamida	formación de depósitos cerebrales
gadopentético ácido intravenoso	formación de depósitos cerebrales
gadoversetamida	formación de depósitos cerebrales
hidroxietil-almidón	insuficiencia renal e incremento de mortalidad
ingenol mebutato	cáncer cutáneo
lorcaserin	varios tipos de cáncer
metadona con povidona solución oral	uso indebido de la formulación oral por vía inyectable
moxetumomab	síndrome de fuga capilar y síndrome urémico hemolítico
olaratumab	reacciones de hipersensibilidad y los trastornos cardíacos
paracetamol (de más de 325 mg) en asociación con analgésicos	lesiones hepáticas graves por sobredosis accidentales
paracetamol liberación modificada	complicaciones para controlar sobredosis
pegloticasa	reacciones de hipersensibilidad e infecciones cutáneas
ranelato de estroncio	infarto de miocardio, riesgo cardiovascular y tromboembólico
retigabine	coloración azul de la piel y anomalías oculares
tegaserod	riesgo cardiovascular
telitromicina	lesión hepática grave, prolongación del intervalo QT, trastornos visuales y síncope
ulipristal 5 mg	Lesión hepática grave
umbralisib	Infecciones graves

IFA Ingrediente farmacéutico activo

Situación en Argentina

En el mercado argentino hasta junio de 2023, de esos 31 IFA (Tabla 2), se encontraron 7 con registro vigente, los que se describen en la Tabla 4.

Otros 7 IFA fueron comercializados en Argentina y luego se cancelaron los registros. En dos casos fue motivado por una acción regulatoria de ANMAT previa al período de estudio: anfepramona



se retiró en 2002 por estar en asociación con otros anorexígenos, y tegaresod se retiró en 2007 (Tabla 5).

Tabla N° 4: Ingredientes farmacéuticos activos que fueron retirados en otros países, con certificado de comercialización vigente en Argentina en junio de 2023

IFA	Nombre comercial
benzocaína gotas óticas	Cerax®, Ler Oid®
caproato de hidroxiprogesterona	Proluton Depot® 500
dexametasona asociada a vitaminas del grupo B inyectable	Flexicamin® B12 inyectable
gadopentético ácido intravenoso	Viewgam® gadopentato Solución inyectable. Intravenoso, Gado-Tec® IV, Gobbilinio®
hidroxietil-almidón	Lorihess® 6 %, Hessico®, Voluven®
paracetamol (de más de 325 mg) en asociación con analgésicos	Befol Plus®, Artro Red®, Bengue caps®, Blokium Gesic®, Blokium Gesic Forte®, Diclogesic® Forte, Dolofrix®, Flexiplen Complex®, Metaflex® Gesic Forte, Oxagesic® Forte, Paracetamol Forte Raffo®, Rodinac Gesic F®, Tafirol Artro®
ulipristal 5mg	Primiger®

IFA Ingrediente farmacéutico activo

Tabla N° 5: Ingredientes farmacéuticos activos no comercializados en Argentina (2014-2023) por retiro.

IFA	Nombre comercial	Motivo
anfepramona	Tratobes®	Acción regulatoria de ANMAT (Disposición N° 2316/02)
daclizumab	Zenapax®	Retiro por el laboratorio
gadodiamida	Omniscan®	Retiro por el laboratorio
gadoversetamida	Optimark®	Retiro por el laboratorio
ingenol mebutato	Picato®	Retiro por el laboratorio
ranelato de estroncio	Protos®, Prodinam®, Osteovital®, Troncel®	Retiro por el laboratorio
tegaserod	Altezerod®, Coloserod®, Procinet®, Tegarod Tegaserod Richet®, Zelmac®	Acción regulatoria de ANMAT (Disposición N° 3110/07)

IFA Ingrediente farmacéutico activo; ANMAT Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica



Conclusión

Este estudio identificó 31 medicamentos que fueron retirados por problemas de seguridad en países o regiones con SRA entre 2014 y 2023.

En Argentina, de estos 31 medicamentos, se identificaron 7 con certificado de comercialización vigente a junio 2023, y así se suman a los descriptos por Buschiazzo⁽¹⁴⁾ en años anteriores.

Cabe destacar que los 7 IFA identificados en este estudio, que permanecen autorizados en Argentina, fueron evaluados por las SRA y retirados por considerarse su relación beneficio riesgo desfavorable.

Otros 7 fueron retirados del mercado, en su mayoría en forma voluntaria por los laboratorios fabricantes. No fueron registrados o comercializados 14 IFA, mientras que no se pudieron obtener datos de 3 (moxetumomab, flufenamida de melfalán, umbralisib).

En este estudio no se recogió información del estado de comercialización del medicamento en diferentes países. Si un medicamento no figura como retirado en un país, podría suceder que no fue retirado y aún permanece en el mercado, o que fue rechazada su aprobación en ese país por lo que nunca fue aprobado, o que fue retirado en un año anterior al 2014.

Por otra parte, se encontraron dificultades para acceder a la información de medicamentos que se retiraron del mercado o dejaron de comercializarse en Argentina, ya que el VNM de ANMAT no incluye los medicamentos que cancelaron su registro. Aunque en algunos casos, se pudo obtener esta información de vademécums comerciales, en otros no pudo establecerse. Esta dificultad fue informada anteriormente por un grupo de investigadores de España⁽¹⁶⁾.

En ocasiones los medicamentos son retirados por los propios fabricantes, apelando generalmente motivos económicos, aunque existan también motivos de seguridad. Entre los medicamentos retirados en este período, se puede citar el caso de la telitromicina, que fue retirado por su fabricante (Sanofi Aventis) en 2018, alegando motivos económicos, aunque previamente la FDA y la EMA restringieron las indicaciones y emitieron advertencias de hepatotoxicidad y prolongación del intervalo QT⁽¹⁷⁾. Otro caso análogo ocurrió en 2023, cuando AstraZeneca, anuncia la discontinuación de la comercialización del moxetumomab, argumentando una baja aceptación clínica debido a la disponibilidad de otras opciones de tratamiento, y posiblemente a la complejidad especializada de la administración, la profilaxis de la toxicidad y las necesidades de monitoreo de seguridad de los pacientes. Sin embargo, el fármaco ya había sido motivo de un recuadro negro de advertencia para el síndrome de fuga capilar y el síndrome urémico hemolítico (SUH), entre otras advertencias graves sobre la disminución de la función renal, reacciones relacionadas con la infusión y anomalías electrolíticas⁽¹⁸⁾.

En ese mismo sentido es el caso de ulipristal, que fue retirado en 2020 por EMA, FDA y MHRA. Al año siguiente, estas agencias levantaron la suspensión de comercialización, aplicando fuertes restricciones en las indicaciones de uso. A diferencia, en Argentina, la ANMAT propició el retiro de ulipristal en mayo de 2020 (Disposición ANMAT N° 3416), pero cuando autorizó su reinscripción, no comunicó medidas sobre restricciones de uso^(19, 20).



La única medida tomada por ANMAT fue la relacionada al ulipristal y pone en evidencia que la cantidad de acciones regulatorias relacionadas a aspectos de seguridad fue inferior a las de las SRA en el período estudiado.

Al igual que lo informado por Onakpoya et al. en África y Asia, en Argentina las medidas de seguridad más restrictivas, no se toman con la misma rapidez que en otros países. Esto también hace evidente que no existe unanimidad entre las agencias regulatorias nacionales respecto a los criterios para suspender un medicamento del mercado⁽⁸⁾. Existen medicamentos autorizados y en venta en un país, y suspendidos en otro, o alertas importantes sobre la seguridad, que no son consideradas en otros países.

Entre los motivos que inhiben la toma de decisiones de las agencias reguladoras, se pueden mencionar, por un lado, la alta carga de trabajo que implica la evaluación de problemas de seguridad, que incluye la consulta de un número elevado y diverso de fuentes de información de medicamentos⁽²¹⁾. Por otro lado, la existencia de conflictos de intereses ya que el retiro de medicamentos del mercado farmacéutico puede llevar a importantes pérdidas financieras para los fabricantes. La demora en la toma de decisiones constituye un período de gracia para la compañía farmacéutica durante el cual sigue vendiendo su fármaco, aunque desde la perspectiva de los pacientes, aumenta el tiempo de exposición a los riesgos del medicamento^(7,22-23).

El trabajo de Onakpoya había identificado una reducción en los períodos de tiempo entre el año de

aprobación y la aparición de la RAM grave, así como también entre la aprobación y el retiro; pero no entre la RAM grave y el retiro⁽⁸⁾. Esto indicaría una mejora en la identificación, aunque cierto retardo con las acciones sobre los principales riesgos de seguridad desde la década de 1970. Pueden transcurrir varios años antes de que se reconozca una RAM grave, pero es posible que sólo sean necesarios unos días para retirar el medicamento.

Es necesario destacar, la importancia de fortalecer los sistemas de Farmacovigilancia propios de cada país, ya que el problema de la subnotificación puede alcanzar valores de hasta el 94% según la literatura^(3,24). Además, en Argentina, el último informe publicado por la ANMAT, denota que más del 95% de las notificaciones son realizadas por los fabricantes, lo que obedece a regulaciones que las hacen obligatorias en la mayor parte de los casos. Los profesionales y la comunidad generalmente desconocen el programa, con lo cual se pierde un pilar fundamental en el uso habitual de los fármacos e imposibilita tener una idea acabada de las consecuencias del uso en el mundo real de los mismos⁽²⁵⁾.

Considerando que Argentina cuenta con normativas para garantizar que los medicamentos comercializados sean eficaces, seguros y de calidad, se considera importante que la ANMAT adopte las medidas sanitarias necesarias para disminuir el riesgo que pueda ocasionar en la población el uso de los medicamentos cuestionados.



Bibliografía

1. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. To Err is Human: Building a Safer Health System. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. doi: 10.17226/9728.
2. World Health Organization. Patient Safety. Key facts. WHO; 2019. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>.
3. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Red PARF Documento Técnico No. 5 Washington D.C. 2011. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/Technical-Doc-5-web.pdf>
4. Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. Drug Saf. 2005;28(10):851-70. doi: 10.2165/00002018-200528100-00003.
5. Papale RM, Schiaffino S. Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Edición Latinoamérica. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ediciones Farmacológicas; 2018. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/manual_de_fvg_edicion_latam.pdf
6. Khalil H, Huang C. Adverse drug reactions in primary care: a scoping review. BMC Health Serv Res. 2020 Jan 6;20(1):5. doi: 10.1186/s12913-019-4651-7.
7. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Delays in the post-marketing withdrawal of drugs to which deaths have been attributed: a systematic investigation and analysis. BMC Med. 2015;13: 26. doi:10.1186/s12916-014-0262-7.
8. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. BMC Med. 2016 Feb 4;14: 10. doi: 10.1186/s12916-016-0553-2.
9. World Health Organization, Prequalification of Medical Products. Regulatory Agencies. WHO; 2023. Disponible en: <https://extranet.who.int/prequal/medicines/regulatory-agencies>.
10. Poder Ejecutivo Nacional. Argentina. Decreto 150/1992. Normas para el registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos. 1992. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/decreto-150-1992-8196/texto>.
11. Honorable Congreso de la Nación Argentina. Ley 16.463 de medicamentos. 1945. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-16463-20414/texto>.
12. Ministerio de Economía y Obras y Servicios Públicos y Ministerio de Salud y Acción Social. Resolución Conjunta 988/92 y 748/92. 1992. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-988-1992-89011/actualizacion>
13. Poder Ejecutivo Nacional. Argentina. Decreto 1490/92. 1992. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/decreto-1490-1992-9909/texto>.
14. Buschiazzi H, Dorati C, Iusef Venturini N, Cañas M, Urtasun MA, Marin GH, Prozzi GR, Rivadulla PA, Trionfetti M, Mordujovich Buschiazzi P. Medicamentos retirados en otros países por problemas de seguridad: ¿Deben seguir presentes en el mercado farmacéutico argentino? Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2022 Sep 16;79(3):241-247. doi: 10.31053/1853.0605.v79.n3.35443.
15. World Health Organization. List of transitional WLAs (in alphabetical order). WHO; 2022. Disponible en: <https://cdn.who.int/media/docs/default->



- source/medicines/regulatory-updates/wla/list-of-transitional-wlas.pdf.
16. Anido F, Lepetit-Chella N. Cómo encontramos diez principios activos prohibidos por peligrosos en algunos países y a la venta en otros. El Mundo. 2017 enero 16. Salud Disponible en: https://www.elmundo.es/salud/2017/01/16/57cd7ce_d22601d51538b45ac.html.
 17. Telithromycin: a welcome market withdrawal. Prescrire Int. 2018;27(196):210. Disponible en: <https://english.prescrire.org/en/81/168/55234/0/NewsDetails.aspx>.
 18. Zosia Chusteka. AstraZeneca Withdraws Drug for Hairy Cell Leukemia from US Market. Medscape. 2023 Jan 13 [acceso: 2023 septiembre 25]. Disponible en: https://www.medscape.com/viewarticle/986938_print.
 19. Argentina. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición ANMAT 3416/2020. 2020, mayo 22 [acceso 2023 julio 18]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/di-sposici%C3%B3n-3416-2020-338194/texto>.
 20. Argentina. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición N° DI-2023-1613-APN-ANMAT#MS. 2023, febrero 27. [acceso 2023 julio 27]. Disponible en: https://boletin.anmat.gob.ar/febrero_2023/Dispo_1613-23.pdf.
 21. Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, De Abajo F. Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 2010.
 22. Aronson JK. Post-marketing drug withdrawals: Pharmacovigilance success, regulatory problems. Therapie. 2017 Oct;72(5):555-561. doi: 10.1016/j.therap.2017.02.005.
 23. Salud y Fármacos [tr]. Retirada del mercado debido a los efectos adversos: frecuente pero muchas veces tardía. En: Revue Prescrire 2017; 37 (402): 299-301. Boletín Fármacos. 2020 dic 4. [acceso 2023 julio 14]. Disponible en: https://www.saludyfarmacos.org/lang/en/boletin-farmacos/boletines/nov201701/04_retirada/#.
 24. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf. 2006;29(5):385-96. doi: 10.2165/00002018-200629050-00003.
 25. Argentina. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Departamento de Farmacovigilancia. Informe Anual 2017. Buenos Aires: ANMAT; 2017. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/farmacovigilancia-informe_2017.pdf.

Agradecimientos:

Se agradece a María Rosa Pagani por la colaboración.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad del trabajo es exclusivamente de quienes colaboraron en la elaboración del mismo.

Conflicto de interés:

Ninguno.

**Fuentes de apoyo:**

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

Originalidad:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

Contribución de los autores:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.