

Medicamentos retirados en otros países por problemas de seguridad: ¿Deben seguir presentes en el mercado farmacéutico argentino?

Medicines withdrawn in other countries due to safety concerns: Should they continue to be available in the Argentine pharmaceutical market?

Remédios retirados em outros países devido a problemas de segurança: Devem continuar presentes no mercado farmacêutico argentino?

Héctor O. Buschiazzo^{1†}, Cristian M. Dorati², Nasim Iusef Venturini³, Martín Cañas⁴, Martín Alejandro Urtasun⁵, Gustavo H. Marin⁶, Guillermo Rafael Prozzi⁷, Patricia Alejandra Rivadulla⁸, Mariángeles Trionfetti⁹, Perla Mordujovich-Buschiazzo¹⁰.

Ningún fármaco está exento de presentar efectos adversos, de hecho cada año muchos son retirados del mercado por ese motivo. En este trabajo, se analizan 17 medicamentos que no obstante haber sido retirados en otros países, por efectos adversos, continúan disponibles en Argentina no estando justificada su permanencia en el 94% de los casos. El 29% fue retirado por posible efecto carcinogénico. Los prospectos del 65% de los fármacos analizados, no mencionan los efectos adversos motivo de su retiro en otros países. A partir de esta investigación se recomienda, a las autoridades reguladoras sanitarias nacionales, acciones a tomar con estos medicamentos. Por otra parte se advierte a los profesionales de la salud acerca de los riesgos de la permanencia de dichos fármacos en nuestro país.

Conceptos clave:

Que se sabe del tema:

Numerosos fármacos han sido retirados del mercado por sus riesgos de producir efectos adversos graves. Los fármacos son aprobados por las agencias reguladoras nacionales después de haber completado los estudios clínicos en fase III, que brindan principalmente datos de eficacia más que de seguridad. Ningún fármaco puede ser considerado inocuo, cualquiera puede llegar a producir una reacción adversa grave, por razones idiosincrásicas, o bien ser ineficaces por tolerancia o resistencia. Identificar en el mercado farmacéutico argentino (MFA) la presencia de medicamentos retirados en otros países por problemas de seguridad, es de interés a fin de analizar información sobre sus riesgos y proponer recomendaciones.

Que se aporta con el trabajo:

En este trabajo se identifican en el MFA la presencia de 17 medicamentos retirados en otros países por problemas de seguridad, uno de ellos de venta libre. Se revisó la evidencia disponible sobre los riesgos de dichos medicamentos. El prospecto de 11 de los 17 fármacos no menciona los efectos adversos que motivaron su retiro. Se hicieron recomendaciones a la agencia reguladora en relación con estos medicamentos. Se consideró que la permanencia en el MFA de 16 de ellos debería ser reevaluada. Cinco de los 17 medicamentos analizados, fueron retirados de otros países por posible efecto carcinogénico, por lo que su permanencia en el MFA resulta especialmente preocupante. Se advierte a los médicos, acerca de los riesgos de la permanencia de dichos fármacos en nuestro país.

1- Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Ciencias Médicas. Centro Universitario de Farmacología; Argentina. Centro colaborador de OMS/OPS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8534-3608>. †Fallecido el 21 de junio de 2020.

2- Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Ciencias Médicas. Centro Universitario de Farmacología; Argentina. Centro Colaborador de OMS/OPS. Hospital Interzonal General de Agudos San Roque de Gonnet. Servicio de Docencia, Investigación y Capacitación. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7951-2575>.

3- Ministerio de Salud de la República Argentina. Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Ciencias Médicas. Centro Universitario de Farmacología; Argentina. Centro colaborador de OMS/OPS ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0527-6156>

4- Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires (FEMEBA). Área de Farmacología; Argentina. Universidad Nacional "Arturo Jauretche". Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Ciencias Médicas. Centro Universitario de Farmacología; Argentina. Centro colaborador de OMS/OPS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0500-5866>

5- Área Farmacología de la Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires (FEMEBA). Universidad Nacional "Arturo Jauretche". Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Ciencias Médicas. Centro Universitario de Farmacología; Argentina. Centro colaborador de OMS/OPS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6018-8250>

6- Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Ciencias Médicas. Centro Universitario de Farmacología; Argentina. Centro colaborador de OMS/OPS. CONICET. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6380-6453>. E-mail de contacto: cristiandorati@yahoo.com.ar.

7- Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Ciencias Médicas. Centro Universitario de Farmacología; Argentina. Centro colaborador de OMS/OPS. Universidad Arturo Jauretche. Instituto de Ciencias de la Salud. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5528-2434>.

8- Universidad Nacional de La Plata. Economía y Legislación Farmacéutica. Salud Comunitaria y la Farmacia; Argentina. Farmacia Rivadulla

9- Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Ciencias Médicas. Centro Universitario de Farmacología; Argentina. Centro colaborador de OMS/OPS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3170-3780>

10- Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Ciencias Médicas. Centro Universitario de Farmacología; Argentina. Centro colaborador de OMS/OPS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7331-4946>
E-mail de contacto: cristiandorati@yahoo.com.ar.

Recibido: 2021-11-04 Aceptado: 2022-03-15

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n3.35443>



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

©Universidad Nacional de Córdoba

Resumen:

Introducción: Numerosos fármacos han sido retirados del mercado por sus riesgos de efectos adversos graves. El objetivo de este trabajo fue identificar en el mercado farmacéutico argentino (MFA) la presencia de medicamentos retirados en otros países por problemas de seguridad, analizar información sobre sus riesgos y proponer recomendaciones. **Método:** estudio observacional, descriptivo que exploró la presencia en el MFA, hasta mayo de 2021, de 462 medicamentos retirados en otros países. Se estudiaron aquellos medicamentos de esta lista presentes en el MFA y que no estuvieran autorizados actualmente en países de alta vigilancia sanitaria. **Resultados:** 17 medicamentos siguen presentes en el MFA, uno de venta libre. El prospecto de 11 de los 17 fármacos no menciona los efectos adversos que motivaron su retiro. Se consideró que la permanencia en el MFA de 16 de ellos debería ser reevaluada. **Conclusiones:** se realizan recomendaciones sobre acciones a tomar por las autoridades reguladoras con los 17 medicamentos aún presentes en el MFA.

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

Abstract:

Introduction: Numerous medicines have been withdrawn from the market because of the risks of serious adverse effects. The objective of this study was to identify in the Argentine pharmaceutical market (APM) the presence of medicines withdrawn in other countries due to safety problems, to analyze the information on their risks and to propose recommendations. **Method:** observational, descriptive study that explored the presence in the APM, until May 2021, of 462 medicines withdrawn in other countries. Those medicines on this list that are present in the APM and that are not currently authorized in countries with high sanitary surveillance were studied. **Results:** 17 medicines are still present in the APM, one over-the-counter. The package insert for 11 of the 17 medicines does not mention the adverse effects that led to their withdrawal. It was considered that the permanence in the APM of 16 of them should be reassessed. **Conclusions:** recommendations are made on actions to be taken by the regulatory authorities with the 17 medicines already present in the APM.

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

Resumo:

Introdução: Vários medicamentos foram retirados do mercado devido a os riscos de efeitos adversos graves. O objetivo deste estudo foi identificar no mercado farmacéutico argentino (MFA) a presença de medicamentos retirados em outros países por problemas de segurança, analisar informações sobre seus riscos e proporre comendações. **Método:** estudo observacional, descritivo que explorou a presença no MFA, até maio de 2021, de 462 medicamentos retirados em outros países. Foram estudados os medicamentos desta lista que estão presentes no MFA e que atualmente não são autorizados em países com alta vigilância sanitária. **Resultados:** 17 medicamentos ain da estão presentes no MFA, um sem prescrição. A bula de 11 dos 17 medicamentos não menciona os efeitos adversos que levaram à sua retirada. Considerou-se que a permanência no MFA de 16 deles deveria ser reavaliada. **Conclusões:** são feitas recomendações sobre as ações a serem tomadas pelas autoridades reguladoras com os 17 medicamentos ain da presentes no MFA.

Palavras-chave: efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; retirada de medicamento baseada em segurança; vigilância de produtos comercializados.

INTRODUCCIÓN

Numerosos fármacos han sido retirados del mercado por sus riesgos de producir efectos adversos (EA) graves o por falta de eficacia⁽¹⁾. Los fármacos son aprobados por las agencias reguladoras nacionales (ARN) después de haber completado los ensayos clínicos (EC) en fase III, que brindan principalmente datos de eficacia más que de seguridad⁽²⁾. Los trabajos pivotaes, son realizados generalmente en unos pocos cientos o miles de pacientes, cantidad insuficiente para detectar EA de menor frecuencia, pero muchas veces graves⁽²⁾. La aprobación creciente de medicamentos mediante EC de “no inferioridad”, pone en el límite la relación beneficio/riesgo (B/R) con la que dichos fármacos salen al mercado^(3,4). La suspensión o retiro de la comercialización de medicamentos ya aprobados es realizada por las ARN, los ministerios o secretarías de salud y/o por la industria farmacéutica⁽⁵⁾. Como los estudios clínicos post comercialización son en general insuficientes, poseen importancia los programas de farmacovigilancia (FV), tales como los de las agencias Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos (EE. UU.) y European Medicines Agency (EMA) en Europa^(6, 7). Ningún fármaco puede ser considerado inocuo, cualquiera puede producir una reacción adversa grave, por razones idiosincrásicas, o bien ser ineficaces por tolerancia o resistencia⁽⁵⁾. En ambos casos existen factores relacionados con el fármaco y sus excipientes, o con el paciente.

La presencia de medicamentos que han sido retirados de países de alta vigilancia sanitaria (AVS) expresa una debilidad del funcionamiento del sistema de vigilancia y fiscalización de medicamentos del país⁽⁷⁾. Históricamente, la frecuencia de retiros de medicamentos a nivel mundial osciló entre el 3-4% en un período de 20 años⁽⁸⁾.

No existe unanimidad entre las ARN respecto a los criterios para suspender un medicamento del mercado⁽⁹⁾. Existen medicamentos autorizados y en venta en un país y suspendidos en otro, o alertas importantes sobre su seguridad, que no son consideradas en otros países⁽¹⁰⁾. Onakpoya y colaboradores⁽¹¹⁻¹³⁾ han revisado extensamente los patrones de retiro de medicamentos post-comercialización, hallando discrepancias e inconsistencias entre países en los fármacos retirados debidos a reacciones adversas.

Las ARN de los países de AVS, como EE.UU., Reino Unido, Francia, Noruega, Japón y Australia⁽¹⁴⁾, son las que proporcionan la mayor parte de la información sobre el retiro de medicamentos, debido a que poseen buenos programas de FV.

Veinte años atrás ya se advertía de la presencia de medicamentos con relación B/R inadecuado en Argentina, que habían sido retirados de otros países por EA graves⁽¹⁵⁾.

Los objetivos de este trabajo fueron identificar en el mercado farmacéutico argentino (MFA) la presencia de medicamentos retirados en otros países por problemas de seguridad, analizar información sobre los aspectos de seguridad que fueron motivo del retiro de estos fármacos y proponer recomendaciones a la ARN.

METODOLOGÍA

El presente es un estudio observacional, descriptivo, de medicamentos retirados del mercado en otros países y presentes actualmente en el MFA.

Se tomó como base una lista de 462 medicamentos retirados por razones de seguridad en uno o más países, entre los años 1953 y 2013, elaborada por Onakpoya y cols.⁽¹¹⁾; se constató su presencia o ausencia en el MFA hasta mayo de 2021 a través de la revisión de los sitios web del Vademécum Nacional de Medicamentos (VNM) de

la Agencia Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)⁽¹⁶⁾ y del Manual Farmacéutico Alfabeta⁽¹⁷⁾.

Se exploró la comercialización actual de los medicamentos presentes en el MFA, en los sitios web de las agencias reguladoras de EE. UU, Reino Unido, Noruega y en la EMA⁽¹⁸⁻²³⁾. En el caso de la EMA, se tuvieron en cuenta aquellos medicamentos autorizados por el mecanismo centralizado o por el propio de cada país. Se definió como objeto de estudio a los medicamentos presentes en el MFA que no estuvieran autorizados en ninguno de estos países de AVS.

Nueve revisores se distribuyeron el análisis de las acciones reguladoras a nivel internacional y de las pruebas y fundamentos de los retiros de los medicamentos a evaluar. Se registró la condición de venta de los fármacos presentes en el MFA como de venta libre, venta bajo receta o venta bajo receta archivada. Se analizaron los prospectos que contienen información sobre cada medicamento objeto de este estudio para evaluar la presencia en ellos de la mención del efecto adverso que motivó el retiro en otros mercados. Se consideró que, si al menos uno de los productos comerciales no lo mencionaba, esta información se clasificaría como ausente.

Para la revisión de la evidencia disponible, se realizó una búsqueda en Medline desde noviembre de 2020 hasta mayo de 2021, utilizando las palabras claves: Cohort Studies, Case Control Studies, Observational Studies, Case Series, Case Reports, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, y la denominación común internacional de cada fármaco. Se complementó con una búsqueda sistemática de información en Trip Database, Cochrane y Epistemonikos. Se procuró identificar los antecedentes bibliográficos de los problemas de seguridad que motivaron el retiro.

Se elaboró una breve monografía, con la información recabada de cada fármaco sobre la descripción del medicamento, las acciones reguladoras a nivel internacional, las pruebas disponibles y fundamentos del retiro, conclusiones y recomendaciones.

Para esta publicación, se han seleccionado los aspectos centrales de cada fármaco y la bibliografía clave, y se consensuaron recomendaciones que involucran:

- considerar el retiro del MFA: medicamentos con EA graves que hayan motivado el retiro de los mismos de otros países.
- considerar la permanencia en el MFA: medicamentos con EA leves.
- reevaluar la permanencia en el MFA: medicamentos con EA moderados que cuentan con alternativas en el MFA.
- modificaciones en el prospecto: agregado de información respecto a EA no mencionados, restricciones de uso y/o agregado de advertencias destacadas; en los casos en los que no se recomienda el retiro del medicamento del MFA.

RESULTADOS

En mayo de 2021 se identificaron en el Manual Farmacéutico Alfabeta 104 de los 462 medicamentos del listado de Onakpoya y cols.⁽¹¹⁾, aunque 5 ellos no estaban presentes en el VNM (3 no vigentes, 2 solo como excipientes), resultando en 99 (21,4%) el número de fármacos comercializados efectivamente en el MFA.

Se constató que 78 (78,8%) estaban autorizados por al menos una de las agencias reguladoras de referencia consultadas. De los 21 fármacos restantes, 4 estaban aprobados por algún país de la Unión Europea. Los otros 17 fármacos restantes, son el objeto del presente estudio. (Fig 1) (Tabla 1)

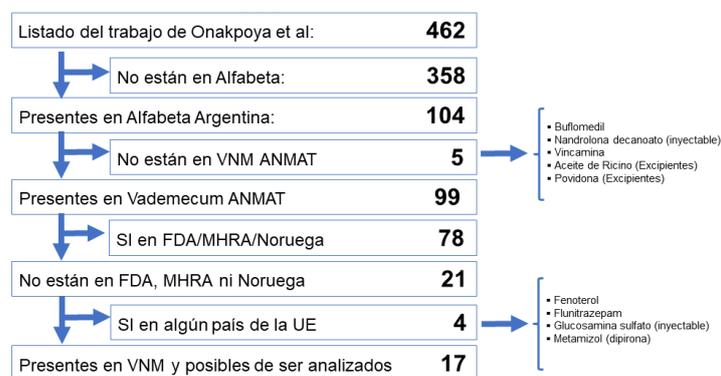


Figura N°1. Diagrama de Flujo de medicamentos presentes en el MFA, retirados de otros mercados.

MFA: Mercado Farmacéutico Argentino; VNM: Vademecum Nacional de Medicamentos; ANMAT: Agencia Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica; FDA: Food and Drug Administration; MHRA: Medicines and Health Regulatory Agency; UE: Unión Europea.

Tabla N° 1: Características de los medicamentos presentes en el MFA, retirados de otros países.

Medicamento	Año del primer retiro/ País ⁽¹⁾	Efectos adversos fundamento del retiro (nivel de evidencia) ⁽¹⁾	Forma farmacéutica en MFA	El prospecto describe los efectos adversos fundamento del retiro
Acetanilida	1971/ Japón	Anemia aplásica (4)	C	Sí
Clofibrato	1978/ Alemania, Bangladesh, Israel, Noruega	Aumento de mortalidad (4)	C	No
Cumarina	1996/ Francia, Australia	Hepatotoxicidad (4)	E, G	No
Dihidroestreptomicina	1970/ EE UU, Filipinas, España, Rep. Dominicana, Italia, Perú	SNC, psiquiátricos. Ototoxicidad (auditiva y vestibular) (3)	O, C	No
Domperidona inyectable	1985/ Todo el mundo.	Cardiovascular, sobredosis, endocrinos, sistema nervioso (4)	C, SO, SG, G, Go, I	Sí
Eritromicina estolato	1976/ Singapur, Grecia, Sudán, Mauritania, Bangladesh, Bahrein, Dinamarca, Suecia	Hepatotoxicidad (4)	UO	No
Fenazona (antipirina)	1981/ Malasia, Bahrein, Alemania, Irak, Emiratos Árabes Unidos	Hematológicos (4)	SO, GO, Co	No
Fenazopiridina	1984/ Grecia	Carcinogenicidad (5) *	C	Sí
Fenoltaleína	1979/ Europa, Yemen, Bangladesh, Canadá, Francia, Marruecos, Omán, Japón, Arabia Saudita, Bahrein	Metabólicos, musculares y en piel (4)	C	Si
Ftalilsulfatiazol	1982/ Bangladesh	Granulocitopenia (4)	C	No
Furazolidona	1977/ Japón, Iraq, Malasia, Corea del Sur, Líbano, Yemen, India	Piel, hematológicos, sistema nervioso, respiratorio, sensorial (4)	C, SO	Si
Loxoprofeno	2000/ Singapur	Ulceración colónica, aumento de mortalidad (4)	C	No
Mazindol	1987/ Omán	Fármaco de abuso, trastornos psiquiátricos (interacción con litio) (4)	C	Si
Nitrofurazona	1977/ EE. UU, Armenia, Japón	Mutagenicidad (5)*	PoD, ST, Cr, CV, O, A	No
Oxeladina	1994/ Alemania, Francia, Armenia, Canadá	Carcinogénesis (5)*	S	No
Pectina	1991/ Libia, India, Sri Lanka	Metabólico (deshidratación) (4)	SO, C	No
Sulfatiazol	1970/ EEUU, Filipinas, República Dominicana, Francia, India, Emiratos Árabes Unidos	Hematológicos, hepáticos, del tracto urinario y en piel. (4)	SOt	No

A: Apósito; C: Comprimidos o formulaciones orales sólidas; Co: Colirio; Cr: Crema, CV: Comprimido Vaginal; E: Emulsión; G: Gragea; Go: Gotas; GO: Gotas Óticas; I: Inyectable; O: Óvulos; PoD: Pomada Dérmica; S: Solución; SG: Solución para Gotas; SO: Suspensión Oral; SOt: Solución Ótica; ST: Solución Tópica; UO: Ungüento Oftálmico.

Niveles de evidencia⁽¹⁾: nivel 1: revisión sistemática de ensayos aleatorios, revisión sistemática de estudios de casos y controles anidados; nivel 2: ensayo aleatorizado individual o (excepcionalmente) estudio observacional con efecto dramático; nivel 3: estudio de seguimiento / cohorte controlado no aleatorizado (vigilancia posterior a la comercialización); nivel 4: series de casos, casos y controles o estudios históricamente controlados; nivel 5: razonamiento basado en mecanismos de toxicidad. *Primer retiro basado en evidencia de investigación en animales.

Condición de venta y análisis del prospecto.

Sólo uno de los medicamentos se comercializa en Argentina como producto de venta libre (acetanilida); los otros 16 son de venta bajo receta y dos de ellos (clofibrato y mazindol), de venta bajo receta archivada. Se encontró que en el prospecto de 11 de los 17 fármacos estudiados (65%) no se hace mención a los EA que motivaron su retiro en otros mercados.

Datos principales de las evaluaciones.

En primer lugar se describen los productos con potencial efecto carcinogénico como **fenazopiridina**, **fenoltaleína**, **furazolidona**, **nitrofurazona** y **oxeladina** que están presentes en el MFA:

Fenazopiridina. Es un analgésico urinario con escasa evidencia acerca de su eficacia y con un perfil de EA comunes como cefalea, erupciones cutáneas, prurito, vértigo, habiendo sido asociado además con metahemoglobinemia, pancitopenia, insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática, reacciones anafilactoides y anemia hemolítica crónica grave⁽²²⁾. Se considera posiblemente carcinogénico en humanos⁽²³⁾. No está incluido en la lista de medicamentos aprobados por FDA pero se comercializa en EE.UU.⁽²⁴⁾.

Fenoltaleína. En 1997, el laxante fenoltaleína fue retirado de EEUU, Francia, Canadá, Alemania, Italia y Japón, por el potencial riesgo de carcinogénesis humana⁽²⁵⁾. En el año 2000, OMS clasificó a este medicamento, como posiblemente carcinogénico en humanos (grupo 2b)⁽²⁶⁾.

Furazolidona. Este medicamento y sus metabolitos han sido asociados a efectos carcinogénicos y genotóxicos en estudios preclínicos^(27,28). En Argentina siguen vigentes 2 presentaciones comerciales en comprimidos y suspensión pediátrica.

Nitrofurazona. Es un antibacteriano de amplio espectro, con poca actividad contra *Pseudomonas*. Se utiliza para el tratamiento de heridas y quemaduras. En EEUU se ha discontinuado su uso en humanos, por evidencia de su acción mutagénica y carcinogénica en estudios preclínicos^(29,30).

Oxeladina. Desde 1991 se informaron los primeros EA, fundamentalmente carcinogénesis y agranulocitosis con citrato de oxeladina⁽³¹⁾, por lo que se retiró del mercado en 1994-1995 en varios países, entre ellos Alemania, Francia, Armenia, Canadá, y Reino Unido. No se identificaron EC de adecuada calidad que analizara el balance beneficio-riesgo de este fármaco.

Considerando que **fenazopiridina**, **fenoltaleína**, **furazolidona**, **nitrofurazona** y **oxeladina**, han sido asociados a posibles efectos carcinogénicos en humanos y, al contar con opciones terapéuticas de mejor relación beneficio-riesgo, que no poseen este potencial efecto adverso, se recomienda considerar su retiro del MFA.

El resto de los fármacos presentes en el MFA y analizados en este trabajo son:

Acetanilida. En este caso, existe evidencia sólida de sus EA hematológicos (metahemoglobinemia y anemia aplásica)⁽³²⁻³⁴⁾, que han motivado su retiro en numerosos países. Al contar con medicamentos analgésicos y/o antipiréticos con un balance beneficio-riesgo más favorable, se recomienda considerar su retiro del MFA.

Clofibrato. Existen EC aleatorizados (ECA) que mostraron un aumento de la mortalidad no cardiovascular^(35,36). Si bien los fibratos son los fármacos de elección para el tratamiento de sujetos hiperlipidémicos con hiperlipoproteinemia tipo III, así como de individuos con hipertrigliceridemia superior a 1.000 mg/dL, que tienen riesgo de pancreatitis, como gemfibrozil, bezafibrato o fenofibrato⁽³⁷⁾. En base a esta evidencia se recomienda considerar su retiro del MFA.

Cumarina. Se constató que fue retirada en varios países entre ellos Francia y Australia, por ser responsable de mortalidad por su

hepatotoxicidad^(38,39). Presenta además, otros EA a nivel del sistema nervioso central, piel, tejido subcutáneo, desórdenes respiratorios y hemorrágicos. Se recomienda considerar su retiro del MFA.

Dihidroestreptomicina. Si bien no existen actualmente en Argentina presentaciones para su uso sistémico como las que fueron retiradas en otros países, se encuentra en combinaciones a dosis fijas. No se hallaron estudios clínicos de calidad que demuestren su eficacia para el uso por vía local en afecciones intestinales y vaginales. Este medicamento tiene toxicidad renal, auditiva y vestibular mayor que otros aminoglucósidos⁽⁴⁰⁾. Ante la falta de beneficio demostrable y dada su potencial toxicidad, el balance beneficio-riesgo se considera desfavorable. En base a esta evidencia se recomienda considerar su retiro del MFA.

Domperidona inyectable. Utilizada para el tratamiento de náuseas y vómitos y administrada por vía endovenosa y en dosis superiores a 10 mg se asocia a eventos cardiovasculares graves (prolongación del intervalo QT, arritmia grave) y muerte súbita cardíaca⁽⁴¹⁻⁴²⁾. En EE.UU, no se encuentra aprobada por FDA. Por su baja relación beneficio-riesgo, y su asociación a EA potencialmente mortales, se recomienda considerar su retiro del MFA.

Estolato de eritromicina. Sus EA por hepatotoxicidad, han sido ampliamente demostrados desde el punto de vista clínico y experimental⁽⁴³⁾, llevando a su retiro del mercado farmacéutico de numerosos países. Otras sales de eritromicina también pueden producir el mismo efecto adverso, aunque con menor incidencia. El estolato alcanza concentraciones sanguíneas más altas⁽⁴⁴⁾, lo que podría explicar su mayor toxicidad. Si bien en el MFA se encuentra solo en forma tópica, luego del análisis de los riesgos, se recomienda considerar su retiro del MFA.

Fenazona. Este analgésico antipirético, se encuentra combinado para uso tópico ótico y ocular, asociado con antisépticos, antibióticos y anestésicos. Considerando la vía de administración, su absorción sistémica no parece de relevancia⁽⁴⁵⁾, aunque esto no ha sido documentado. Fue retirado en otros países por aplasia medular, agranulocitosis, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson e insuficiencia renal^(15,45-47). Aunque en el MFA se encuentra en vía tópica, teniendo en cuenta los EA a nivel hematológico, se recomienda considerar su retiro del MFA.

Ftalilsulfatiazol y sulfatiazol. Fueron retirados de mercados farmacéuticos (Bangladesh 1982, Estados Unidos 1970, Filipinas 1971 y República Dominicana 1982), por carecer de valor terapéutico y su potencial toxicidad renal, dermatitis exfoliativa fatal, eritema multiforme, agranulocitosis, anemia hemolítica y aplásica⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾. No existe evidencia de calidad que evalúe el uso de estos medicamentos para las indicaciones aprobadas por ANMAT⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. Teniendo en cuenta el desfavorable balance beneficio-riesgo de estos medicamentos, se recomienda considerar el retiro de los mismos del MFA.

Loxoprofeno. Este medicamento no ha sido aprobado para su uso en EE.UU. y en países europeos. En Singapur no se aprobó por falta de evidencia de eficacia comparativa y debido a los informes de ulceración colónica y muerte asociada con su uso^(1,53). Considerando sus EA se recomienda reevaluar su permanencia en el MFA.

Mazindol. Es un estimulante del sistema nervioso central, que se utiliza como anorexígeno. Como ha ocurrido con otros fármacos tipo anfetaminas, el mazindol ha sido suspendido y/o retirado del mercado en EE.UU., países europeos y algunos países latinoamericanos para el tratamiento de la obesidad, debido a que sus riesgos de EA cardiovasculares y de trastornos psiquiátricos no justifican sus mínimos beneficios⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Teniendo en cuenta los riesgos se recomienda considerar su retiro del MFA.

Pectina. En el MFA se encuentra combinada con hidróxido de bismuto coloidal, potenciando su acción terapéutica para el tratamiento de la diarrea aguda^(57,58). De acuerdo a los datos registrados a nivel nacional e internacional, el uso de pectina con sales de bismuto utilizados bajo normas terapéuticas de dosificación

¿Medicamentos inseguros en Argentina?

e indicación, no ha demostrado poseer EA importantes. Considerando esta información, puede recomendarse la permanencia de este medicamento en el MFA.

En resumen el 88% (n=15) de los medicamentos evaluados deberían ser considerados para el retiro del MFA debido a su relación beneficio-riesgo desfavorable para la salud (tabla 2). En el caso de loxoprofeno se recomienda reevaluar su permanencia en el MFA. Solamente la pectina podría permanecer en el MFA.

Tabla N° 2: Resumen de evaluación y recomendaciones.

Medicamento	Efectos Adversos	Recomendación
Acetanilida	Efectos adversos serios hematológicos, hepáticos y renales.	Considerar su retiro del MFA
Clofibrato	Aumento de la mortalidad no cardiovascular.	Considerar su retiro del MFA
Cumarina	Hepatotoxicidad	Considerar su retiro del MFA
Dihidroestreptomicina	Toxicidad renal, auditiva y vestibular mayor que otros aminoglucósidos.	Considerar su retiro del MFA
Domperidona inyectable	Efectos adversos serios cardiológicos	Considerar su retiro del MFA
Eritromicina (estolato)	Hepatotoxicidad	Considerar su retiro del MFA
Fenazona	Efectos adversos hematológicos, cutáneos, e insuficiencia renal.	Considerar su retiro del MFA
Fenazopiridina	Posible efecto carcinogénico en humanos.	Considerar su retiro del MFA
Fenoltaleína	Posible efecto carcinogénico en humanos.	Considerar su retiro del MFA
Ftalilsulfatiazol	Posibilidad de mal uso y/o de toxicidad renal, efectos adversos cutáneos y hematológicos severos.	Considerar su retiro del MFA
Furazolidona	Posible efecto carcinogénico en humanos.	Considerar su retiro del MFA
Loxoprofeno	Ulceración colónica y aumento de mortalidad.	Reevaluar su permanencia en el MFA
Mazindol	Riesgo de hipertensión, abuso, adicción, trastornos psiquiátricos.	Considerar su retiro del MFA
Nitrofurazona	Posible efecto carcinogénico	Considerar su retiro del MFA
Oxeladina	Posible efecto carcinogénico	Considerar su retiro del MFA
Pectina	Efectos adversos leves.	Considerar su permanencia en el MFA
Sulfatiazol	Posibilidad de mal uso y/o de toxicidad renal, efectos adversos cutáneos y hematológicos severos	Considerar su retiro del MFA

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

De 462 medicamentos excluidos del mercado por problemas de seguridad en diferentes países se investigaron los 17 que, aunque no estaban autorizados en países de AVS, seguían presentes en el MFA en 2021. Dado que 15 de ellos presentaban una relación B/R desfavorable, sería apropiado considerar su retiro. Solo la pectina, al no poseer EA graves, podría permanecer en el mercado. En el caso del loxoprofeno se recomienda reevaluar su permanencia en el MFA. Es importante destacar que 5 de los 17 medicamentos evaluados, fueron retirados de otros países por posible efecto carcinogénico, por lo que su permanencia en el MFA resulta especialmente preocupante.

La FV, como parte fundamental del sistema sanitario, es la encargada de detectar, cuantificar y valorar la responsabilidad del medicamento frente a las señales de nuevos EA. Sus resultados se integran en una red internacional que registra los EA detectados y documenta las decisiones de las autoridades regulatorias, incluyendo los eventuales retiros del mercado⁽⁵⁹⁾.

En Argentina el 94% de las notificaciones al sistema de FV provienen de los registros obligatorios de los fabricantes de productos de reciente introducción sometidos a vigilancia especial y de aquellos empleados en EC⁽⁵⁹⁾. El 6% restante responde a la notificación espontánea por parte del equipo de salud o los pacientes, una cifra que en el informe anual de 2017 alcanzaba sólo a 461 eventos anuales, aproximadamente 1 cada 100.000 habitantes⁽⁵⁹⁾. Estos datos reflejan que no existe una cultura en los profesionales ni en la comunidad de comunicar posibles EA relacionados con el uso de medicamentos. Así, la ausencia de señales de FV en el sistema

nacional no puede ni debe tomarse como garantía de la ausencia de problemas.

Un estudio previo, elaborado por un grupo de trabajo del Drug Utilization Research Group Latinoamérica (DURG-La) en el año 2001, evaluó en siete países de la región la permanencia en el mercado farmacéutico de medicamentos retirados por sus EA. Se constató que en Argentina se comercializaban 27 medicamentos de riesgo inaceptable por presentar EA graves. El número de estos fármacos era menor que el de Colombia, pero mayor que el de Perú, México, Uruguay, Costa Rica y Cuba⁽⁶⁰⁾. Debe destacarse que 7 de los 17 principios activos identificados en el presente estudio ya estaban evaluados veinte años atrás⁽¹⁵⁾.

El estudio de Onakpoya y cols. sobre fármacos retirados por problemas de seguridad en el transcurso de varios años fue el punto de partida de una serie de investigaciones⁽¹¹⁾. En un trabajo previo la Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de la Organización Panamericana de la Salud con apoyo de la Red CIMLAC (Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe) y CUFAR (Centro Universitario de Farmacología) seleccionó, en base a la prevalencia regional, 14 medicamentos que habían sido retirados de algún país por razones de seguridad. Esta etapa del trabajo culminó con la elaboración de notas informativas que fueron remitidas a las agencias reguladoras de la región, incluida la ANMAT, a finales de 2018⁽⁶¹⁾. En Argentina se encontró que 5 de aquellos 14 se encontraban presentes en el MFA⁽⁶²⁾. En Chile se encontró que 6 de ellos tenían registro vigente por lo que se propuso cancelar los registros de 5 y restringir el uso del restante⁽⁶³⁾.

Recientemente Charles y cols.⁽⁶⁴⁾ revisaron las listas de medicamentos esenciales de 137 países, para evaluar la presencia en ellas de fármacos retirados del mercado por sus EA. Se encontró que 97 de estos fármacos estaban presentes en al menos un país y que 136 países incluían en sus listados al menos uno de ellos. El 54% de las listas contenía entre 0 y 5 medicamentos retirados, 18% entre 6 y 9 y el 27% más de 10 medicamentos retirados⁽⁶⁴⁾. Para la Argentina se tomó como referencia el Formulario Terapéutico Nacional⁽⁶⁵⁾ con 474 medicamentos, de los cuales 12 habían sido retirados del mercado por otras agencias reguladoras⁽⁶⁴⁾.

Otra investigación del mismo equipo comparó el retiro del mercado de 47 medicamentos analgésicos por las ARN de diversos países. En Europa se habían retirado el 83% de los fármacos cuestionados pero en América del Sur sólo el 26% de los mismos. Frente a esta discrepancia, los autores concluyen que, o bien se aplican diferentes criterios para las decisiones de retiro, o se basan en fuentes de información diferentes sobre las notificaciones de EA⁽⁶⁶⁾.

En este último aspecto se enfocó el estudio de Craveiro y col.⁽⁶⁷⁾, concluyendo que la principal fuente de información en que se basaron las autoridades regulatorias para retirar medicamentos del mercado en el período 1990-2010 fueron las notificaciones espontáneas e informes de casos (65%), seguidos por los EC (18%), los estudios observacionales (7.5%) y las revisiones de datos de seguridad (7.5%). La demora promedio entre la introducción del medicamento al mercado y la primera decisión de retiro fue mayor a 20 años⁽⁶⁷⁾.

Para la autorización por ANMAT de un nuevo medicamento cuyo ingrediente farmacéutico activo (IFA) no se haya comercializado previamente en el país, se puede obviar la evaluación de eficacia e inocuidad si el mismo está aprobado en algunos de los quince países del Anexo I del Decreto N.º 150/92⁽⁶⁸⁾. Una investigación mostró que el 95% de las novedades de 2016 utilizaban este mecanismo⁽⁶⁹⁾. Sin embargo, la normativa no contempla que la modificación o cancelación de la autorización por el país de referencia deba ser automáticamente aplicada en forma local. Este problema es más acuciante en los casos de aprobación acelerada, donde la ARN del país de origen pone requisitos a la continuidad de la autorización inicial, los que no se replican a nivel de ANMAT, que aprueba la inscripción sin condicionamientos⁽⁷⁰⁾. Por otra parte se ha observado que la aprobación acelerada se asocia a mayor frecuencia de advertencias de seguridad, sobre todo de las que implican mayor riesgo^(71,72).

Muchos de los fármacos cuestionados son productos con muchas décadas en el mercado, cuya aprobación no estaba sometida a los requisitos actuales de evaluación farmacológica. Todos ellos, sin embargo, deben renovar su inscripción en el registro de ANMAT cada cinco años⁽⁷³⁾.

La normativa disponible públicamente no especifica el mecanismo de evaluación para la reinscripción. La Ley 16.463 en su artículo 8º inc. d)⁽⁷³⁾ contempla la caducidad de la inscripción cuando "... el producto no mantenga finalidades terapéuticas útiles, acordes con los adelantos científicos" y, años más tarde, en los considerandos de la Disposición ANMAT 2066/2009⁽⁷⁴⁾, se amplía este concepto incluyendo "...siempre y cuando ... sus parámetros de seguridad no representaran riesgos para la salud humana." Lo que no resulta claro es el modo en que se evalúa este último aspecto.

Las disposiciones de ANMAT autorizando las reinscripciones no aportan detalles sobre los criterios de evaluación utilizados. Así, por ejemplo, la reinscripción de una presentación comercial de clofibrato en el año 2014 sólo indica que "...la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable." y que "... la Dirección de Gestión de Información Técnica ha tomado intervención en el ámbito de su competencia"⁽⁷⁵⁾. En otros ejemplos, como en el caso de un producto con mazindol en junio de 2015, la Disposición de la ANMAT renueva en forma conjunta la inscripción de 8 medicamentos diferentes del mismo laboratorio productor, usando como considerandos el mismo texto entrecomillado del ejemplo anterior y sin mencionar el nombre de los principios activos involucrados⁽⁷⁶⁾. Sin perjuicio del contenido de la actuación de la repartición técnica interviniente, que no está accesible en forma pública, la gestión carece de la necesaria transparencia.

Tomados en conjunto, estos datos contrastan la relativa facilidad para la aprobación de nuevos medicamentos en el MFA y la falta de

mecanismos eficaces para el retiro de aquellos que presentan EA graves. La reinscripción quinquenal es la mejor oportunidad para revisar si la relación B/R de las especialidades medicinales sigue siendo favorable como para permitir la continuidad de su comercialización. Los criterios de ANMAT para la reinscripción deberían incluir el análisis del monitoreo del B/R del medicamento realizado por la compañía farmacéutica en la fase IV post comercialización (plan de seguridad), el análisis de las notificaciones recibidas por el sistema nacional de FV y la información proveniente de otras agencias reguladoras; asimismo los informes resultantes deberían ser de acceso público.

Este trabajo tiene algunas limitaciones. La identificación de medicamentos que deberían excluirse del mercado por razones de seguridad se limitó a los contenidos en el listado de Onakpoya, sin recurrir a otras fuentes ni a una revisión exhaustiva propia. No se consideraron en el listado final aquellos fármacos que todavía se comercializan en alguno de los países de referencia, lo que puede subestimar el riesgo potencial de estos medicamentos en nuestra realidad sanitaria.

Finalmente, este trabajo no tuvo como objetivo identificar la ausencia de eficacia como criterio para un eventual retiro, sino solamente la presencia de efectos adversos graves. Una revisión desde la perspectiva de eficacia sin duda agregaría otros fármacos pasibles de revisar su permanencia en el mercado.

Este trabajo pone en conocimiento de ANMAT recomendaciones sobre acciones a tomar con medicamentos presentes en el MFA que, habiendo sido retirados de otros países, no tienen justificada su permanencia para el uso en nuestro país. Por otra parte advierten al prescriptor, de la permanencia de dichos medicamentos en el MFA.

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 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.

BIBLIOGRAFÍA

Las referencias bibliográficas 16-58 se encuentran en el anexo bibliográfico de este artículo.

1. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Consolidated list of products whose consumption and/or sale have been banned, withdrawn, severely restricted or not approved by governments. New York: United Nations; 2005.
2. Laporte J-R, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Salvat; 1983.
3. Garattini S, Bertele V. Non-inferiority trials are unethical because they disregard patients' interests. Lancet. 2007 Dec 1;370(9602):1875-7. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61604-3.

4. Pater C. Equivalence and noninferiority trials - are they viable alternatives for registration of new drugs? (III). *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2004 Aug 17;5(1):8. doi: 10.1186/1468-6708-5-8.
5. Fung M, Thornton A, Mybeck K, Wu JH-H, Hornbuckle K, Muniz E. Evaluation of the Characteristics of Safety Withdrawal of Prescription Drugs from Worldwide Pharmaceutical Markets-1960 to 1999. *Drug Inf J.* 2001;35(1):293-317. doi: 10.1177/009286150103500134.
6. Laporte JR. Fifty years of pharmacovigilance - Medicines safety and public health. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016 Jun;25(6):725-32. doi: 10.1002/pds.3967.
7. 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.
8. Bakke OM, Manocchia M, de Abajo F, Kaitin KI, Lasagna L. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 1995 Jul;58(1):108-17. doi: 10.1016/0009-9236(95)90078-0.
9. Perry LT, Bhasale A, Fabbri A, Lexchin J, Puil L, Joarder M, Mintzes B. Comparative Analysis of Medicines Safety Advisories Released by Australia, Canada, the United States, and the United Kingdom. *JAMA Intern Med.* 2019 Jul 1;179(7):982-984. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0294.
10. McNaughton R, Huet G, Shakir S. An investigation into drug products withdrawn from the EU market between 2002 and 2011 for safety reasons and the evidence used to support the decision-making. *BMJ Open.* 2014 Jan 15;4(1):e004221. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004221.
11. 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. Erratum in: *BMC Med.* 2019 Mar 2;17(1):56.
12. 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 Feb 5;13:26. doi: 10.1186/s12916-014-0262-7.
13. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of anti-obesity medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review. *BMC Med.* 2016 Nov 29;14(1):191. doi: 10.1186/s12916-016-0735-y.
14. Zeitoun JD, Lefèvre JH, Downing N, Bergeron H, Ross JS. Inconsistencies among European Union pharmaceutical regulator safety communications: a cross-country comparison. *PLoS One.* 2014 Oct 21;9(10):e109100. doi: 10.1371/journal.pone.0109100.
15. Cañás M, Carlson S, Raimondi M, Fraguera J, Petinelli A. Medicamentos de riesgo inaceptable presentes en el mercado Argentino. Artículo presentando en 10° Reunión Grupo Argentino para el uso racional de Medicamentos; 2001 Dic. La Plata, Argentina. doi: 10.13140/RG.2.2.25742.89928.
- Referencias bibliográficas 16-58 consultar anexo bibliográfico.**
59. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Departamento de Farmacovigilancia. Informe Anual 2017 [Internet]. Buenos Aires: ANMAT; 2017. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/farmacovigilancia-informe_2017.pdf
60. Cañás M, Carlson S, Petinelli A, Raimondi M, Fraguera J, Albarracín G, Murillo J, Furones A, Trujillo L, Vazquez S, Rey A, Furones JA. Medicamentos de riesgo inaceptable comercializados en 7 países de América latina. 2003. doi: 10.13140/RG.2.2.11872.48645.
61. Madurga M. Citado en: Ríos R, Vergara V, Rojas R. Panorama actual de Farmacovigilancia en la Región de las Américas. [Internet] 2019. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/513910/2_Panorama_de_Farmacovigilancia_en_las_Am_ricas.pdf.
62. Trionfetti M, Mordujovich-Buschiazzo P, Cañás M, Marín G, Buschiazzo H, Marín L, Dorati C. Medicamentos presentes en el mercado farmacéutico argentino y retirados de otros mercados internacionales por efectos adversos graves. XXVII Reunión Grupo Argentino para el Uso Racional de los Medicamentos; 2019 Oct 25-27; La Plata: GAPURMED. p. 54. Disponible en: http://www.gapurmed.com.ar/images/libros/Libro_Gapurmed2018.pdf
63. Vergara V, Aldunate F, Maureira I. Evaluación Internacional de medicamentos retirados del mercado mundial y acciones a implementar en Chile. XIV Jornadas Científicas; 2016 May 14-16. *Rev Inst Salud Pública Chile* 2019; 3(Supl 1): s24. doi: 10.34052/rispch.v3i1.1.76.
64. Charles O, Onakpoya I, Benipal S, Woods H, Bali A, Aronson JK, Heneghan C, Persaud N. Withdrawn medicines included in the essential medicines lists of 136 countries. *PLoS One.* 2019 Dec 2;14(12):e0225429. doi: 10.1371/journal.pone.0225429.
65. Formulario Terapéutico Nacional. Resolución 160/2004 [Internet]. Buenos Aires. Ministerio de Salud de la Nación; 2004 Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/resaltaranexos/90000-94999/92908/norma.htm>
66. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of analgesic medications because of adverse drug reactions: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf.* 2018 Jan;17(1):63-72. doi: 10.1080/14740338.2018.1398232.
67. Craveiro NS, Lopes BS, Tomás L, Almeida SF. Drug Withdrawal Due to Safety: A Review of the Data Supporting Withdrawal Decision. *Curr Drug Saf.* 2020;15(1):4-12. doi: 10.2174/1574886314666191004092520.
68. Medicamentos. Decreto 150/92 [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Justicia y Derechos Humanos. Presidencia de la Nación; 1992. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/5000-9999/8196/texact.htm>
69. Cañás M, Buschiazzo HO, Urtasun MA. Valor terapéutico y precio de los nuevos fármacos comercializados en Argentina: ¿valen lo que cuestan? *Salud Colect.* 2019;15:e1962. doi: 10.18294/sc.2019.1962
70. Durán CE, Cañás M, Chistiaens T. EMA and FDA decisions based on flawed evidence to approve new cancer drugs negatively affect Latin American patients. *BMJ.* 2019 Oct 15;367:l6017. doi: 10.1136/bmj.l6017.
71. Mostaghim SR, Gagne JJ, Kesselheim AS. Safety related label changes for new drugs after approval in the US through expedited regulatory pathways: retrospective cohort study. *BMJ.* 2017 Sep 7;358:j3837. doi: 10.1136/bmj.j3837.
72. Downing NS, Shah ND, Aminawung JA, Pease AM, Zeitoun JD, Krumholz HM, Ross JS. Postmarket Safety Events Among Novel Therapeutics Approved by the US Food and Drug Administration Between 2001 and 2010. *JAMA.* 2017 May 9;317(18):1854-1863. doi: 10.1001/jama.2017.5150.
73. Medicamentos. Ley N° 16.463. [Internet]. Buenos Aires: Congreso Argentino; 1964. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=20414>.
74. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Departamento de Farmacovigilancia. Disposición 2066/09. [Internet]. Buenos Aires: ANMAT; 2009 Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_ANMAT_2066-2009.pdf
75. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Departamento de Farmacovigilancia. Disposición 5832/14 [Internet]. Buenos Aires: ANMAT; 2014. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Agosto_2014/Dispo_5832-14.pdf
76. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Departamento de Farmacovigilancia. Disposición 4751/15 [Internet]. Buenos Aires: ANMAT; 2015. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Junio_2015/Dispo_4751-15.pdf