

Retiro posterior a la comercialización de 462 productos medicinales por reacciones adversas a los medicamentos: una revisión sistemática de la literatura mundial

Igho J. Onakpoya, Carl J. Heneghan and Jeffrey K. Aronson

Teniendo en cuenta que no existen estudios de los patrones de retiro de medicamentos a los que se les atribuyeron reacciones adversas, posteriores a su comercialización, los autores de esta revisión sistemática identificaron productos medicinales que fueron retirados por reacciones adversas, examinaron la evidencia que apoya esos retiros, y exploraron el patrón que seguían en los distintos países.

Las bases de datos utilizadas en esta revisión fueron: PubMed, Google Scholar, la base de datos de medicamentos de la OMS, los sitios web de las autoridades regulatorias de medicamentos y libros de texto. Se incluyeron medicamentos retirados entre 1950 y 2014 y se evaluaron los niveles de evidencias utilizados para la toma de decisiones de retiro, siguiendo los criterios del “Oxford Centre for Evidence Based Medicine”.

Se identificaron 462 medicamentos que fueron retirados del mercado entre 1953 y 2013, siendo la razón más común la hepatotoxicidad. La evidencia que apoyó este retiro (**Tabla 1**), en el 72% de los casos, fueron notificaciones anecdóticas. Sólo 43 fármacos (9,34%) fueron retirados en todo el mundo y 179 (39%) se retiraron sólo en un país. El retiro fue significativamente menos probable en África que en otros continentes (Europa, América, Asia, Australasia y Oceanía) (**Tabla 2**). El intervalo medio entre la primera reacción adversa notificada y el año del primer retiro fue de 6 años (rango intercuartílico (IQR), 1-15) sin modificarse en forma consistente en el transcurso del tiempo.

Tabla 1: Los niveles de evidencia utilizada para justificar el retiro posterior a la comercialización de los medicamentos

Nivel de Evidencia *	N° (%) de retiros
	Todos los medicamentos comercializados (n= 462)
Nivel 1: Revisiones sistemáticas	6 (1.3)
Nivel 2: Estudios randomizados	27 (5.8)
Nivel 3: Estudios no randomizados	43 (9.3)
Nivel 4: Reportes de casos	330 (71.4)

Nivel 5: razonamiento basado en el mecanismo	56 (12.1)
--	-----------

* Basado en los niveles de evidencia del Centro de Oxford para medicina basada en evidencia.
 Nivel 1, la revisión sistemática de los ensayos aleatorizados, revisión sistemática de los estudios de casos y controles anidados;
 Nivel 2, ensayo aleatorio individual o excepcionalmente estudio observacional con un efecto importante;
 Nivel 3, estudios de cohortes controlados no aleatorizados/ estudio de seguimiento (vigilancia post- comercialización)
 Nivel 4, series de casos, casos y controles, o estudios históricamente controlados
 Nivel 5, razonamiento basado en el mecanismo

Tabla 2: Retiro Post-comercialización de productos medicinales por reacciones adversas a los medicamentos en diferentes continentes

Continente	Nº Países	Población total (millones)	Nº de productos retirados	Tasa de retiros / millón de habitantes	Tasas de retiro / país	RR de retiro por país vs. África (IC 95%)	Valor de P Vs. África
AFRICA	54	1111	63	0.06	1.17	--	--
ASIA	46	4427	150	0.03	3.26	1.42 (1.18-1.71)	0.001
AUSTRALASIA Y OCEANIA	11	30	32	1.07	2.91	1.38 (1.08-1.76)	0.045
EUROPA	50	742.5	309	0.42	6.18	1.60 (1.34 – 1.90)	<0.0005
N. AMERICA	23	528.7	134	0.25	5.83	1.59 (1.32 – 1.90)	<0.0005
S. AMERICA	12	387.5	65	0.17	5.42	1.57 (1.29 – 1.90)	<0.0005

Los autores de la revisión concluyen que existen discrepancias en los patrones de retiro de medicamentos del mercado cuando hay sospechas de reacciones adversas y los retiros son inconsistentes entre diversos países. Los procesos de toma de decisiones mejorarían si existiera una mayor coordinación entre las autoridades reguladoras de medicamentos y una mayor transparencia en la presentación de las sospechas de reacciones adversas de los mismos.

Conclusiones de los recopiladores: Resulta de sumo interés la lectura y el análisis crítico de esta revisión sistemática. En la misma se puede observar como las distintas agencias u organismos reguladores de medicamentos pueden ser más o menos flexibles a la hora de decidir el retiro de un medicamento del mercado farmacéutico, por efectos adversos. Existe marcada variabilidad según los países y continentes, siendo significativamente menor en los países con

Agencias reguladoras más flexibles. En la mayoría de los casos, los retiros se basaron en reportes de casos que es un nivel de evidencia muy bajo. Por otra parte, no se observa una mejoría en el desempeño de las agencias en este tema ya que el retraso en tomar decisiones no se modifica con los años.

Teniendo en cuenta este retraso en la toma de decisiones por parte de algunas agencias reguladoras, frente a la existencia en el mercado farmacéutico de medicamentos que han recibido notificaciones de efectos adversos serios, sería necesario fortalecer la actitud crítica de los profesionales de la salud en el análisis de información sobre el perfil de seguridad de los medicamentos, a la hora de seleccionarlos para prescribir a un paciente, o para integrar una lista de medicamentos esenciales de la institución sanitaria. Tal como lo señalan los autores de esta revisión, es necesaria una mayor coordinación entre las agencias reguladoras y al mismo tiempo un fortalecimiento de los sistemas de farmacovigilancia de los países.

Recopilado por: Perla Mordujovich- Buschiazzo y Cristian M. Dorati (**Red de Comité de Farmacoterapéutica de América Latina y Caribe**)

Texto completo: Onakpoya I, Heneghan C and Aronson J. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. BMC Medicine 2016; 14:10