

DISPRAXIS EN FASE IV DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA. EL MÉDICO ANTE LA PROMOCIÓN DE MEDICAMENTOS

Pedro M. QUINTANA DÍEZ*

SUMARIO: I. *Objetivos*. II. *Factores que inciden en la dispraxis de la manufactura, la publicidad y la prescripción de medicamentos*. III. *Génesis del problema*. IV. *Discrepancia en la información de seguridad de medicamentos en diferentes países*. V. *Otras fuentes de riesgo de dispraxis*. VI. *Iatrogenia en el primer mundo*. VII. *Discrepancias en las monografías de medicamentos*. VIII. *Dispraxis en la manufactura, la publicidad y la comercialización de suplementos alimenticios*. IX. *Medicamentos retirados del mercado en los Estados Unidos y otros países*. X. *Procedimiento para evaluar la descontinuación de medicamentos debido a reacciones adversas durante su mercadeo*. XI. *Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios (Cofepris)*. XII. *La Cofepris y los productos “milagro”*. XIII. *Conclusiones y recomendaciones*. XIV. Addendum.

I. OBJETIVOS

1. Resaltar la importancia del cambio en las variables y condicionantes en la población que será tratada respecto de los riesgos de diferentes medicamentos durante la progresión de los estudios clínicos, de la fase III a la fase IV.
2. Identificar toda posible génesis de iatrogenia o riesgo incrementado en el uso de medicamentos durante su comercialización temprana y subsecuente.
3. Evaluar qué procedimientos existen para entender y minimizar los riesgos de nuevos medicamentos al través de propuestas prácticas y efectivas.

* Vicepresidente ejecutivo de Investigación Clínica y jefe médico en ParinGenix Inc. Weston, Florida, Estados Unidos. Los puntos de vista y las opiniones expresadas por el autor no reflejan el pensar de ParinGenix Inc.; tampoco tiene algún interés económico en ninguna de las compañías o medicamentos citados en este capítulo.

II. FACTORES QUE INCIDEN EN LA DISPRAXIS DE LA MANUFACTURA, LA PUBLICIDAD, Y LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS

1. Vigencia de patentes y competitividad de las compañías farmacéuticas en el mercadeo para indicaciones de medicamentos no aprobadas o registrados para uso con otra indicación.
2. Competitividad entre compañías farmacéuticas y biotecnológicas para extraer ventajas adicionales de medicamentos de la misma clase:
 - a) Allegra ® (loratadina) *versus* Zyrtec ® (cetiricina): en anuncio televisado se resalta una desventaja irrelevante consistente en que uno de los medicamentos no se puede tomar con jugo de naranja.
 - b) Cetiricina (Zyrtec ®) 10 mg *versus* levocetiricina (R-enantiómero) Xyzal ® 5 mg.¹ La levocetiricina no representa ninguna ventaja sobre su compuesto base.

III. GÉNESIS DEL PROBLEMA

En ocasiones, durante el desarrollo de programas clínicos para registro de medicamentos, los programas toxicológicos son incompletos con el fin de disminuir los gastos y la duración del programa clínico. Muchos programas clínicos carecen de información esencial para entender los riesgos en determinadas poblaciones o riesgo de interacciones medicamentosas. Estos programas clínicos pueden no definir en su totalidad las características farmacocinéticas esenciales, como la absorción, la distribución, el metabolismo, la excreción, la afinidad a proteínas plasmáticas o las características farmacodinámicas que incluyan una estrategia farmacológica inteligente, incluyendo mecanismos de acción y estudios de interacción de medicamentos.

¹ Lee, C. F. *et al.*, *Pediatr Allergy Immunol*, 2009, 20 (5), pp. 493-499.

Durante el registro de medicamentos, algunas compañías no planean o no se comprometen con una farmacovigilancia responsable, al excluir de sus paquetes de registro una evaluación formal de la relación riesgo-beneficio.

Durante la comercialización del medicamento, la *dispraxis* puede manifestarse manipulando la información por medio de los departamentos de asuntos médicos, publicidad y finanzas y los representantes médicos. Se llega en ocasiones a la promoción de indicaciones farmacológicas no registradas o aprobadas, como es el caso de la promoción de NE (no especificado).

Previo a la fase de registro.

- Evaluación incompleta del riesgo-beneficio de la información relacionada con la eficacia y seguridad de medicamentos, por ejemplo:
 - a) Avandia® (troglitazona)
 - b) Meridia ® (simebutrina)

Posterior al registro y durante el mercadeo:

- Ausencia de plan de monitoreo con respecto a señales clínicas o toxicológicas, por ejemplo:
Viox ® (rofecoxib).

Estudios de siembra en fase IV.

1. Objetivo → Comercialización.
2. Captura sistemática de efectos secundarios: mínima o ausente; por ejemplo:
Posicor ® (mibefradil).

Publicidad

- Materiales publicitarios sesgados con respecto a la información de registro, que no refleja un equilibrio honesto de la relación riesgo-beneficio.
- Promoción de indicaciones no aprobadas:
 - a) Neurontin (Pfizer) (multa de \$ 430 millones de dólares).
 - b) Promoción falsa de 4 medicamentos (incluyendo Bextra) (multa de *2.3 billones* de dólares).²

Vigilancia sanitaria deficiente

- Procedimientos de farmacovigilancia para detección oportuna, evaluación y acciones correctivas en caso de inseguridad de medicamentos comercializados.
- Discrepancias entre países y regiones respecto de la suspensión, retiro o descontinuación de registro de medicamentos por efectos adversos inaceptables.

IV. DISCREPANCIA EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS EN DIFERENTES PAÍSES

Algunos medicamentos que han sido comercializados con subsiguiente evidencia de importantes problemas de seguridad son retirados del mercado. Sin embargo, no existe una metodología estándar formal *intra* o entre países para la evaluación de la seguridad de los medicamentos. Además, en la descontinuación de los medicamentos existen factores que pueden ser generadores de reacción en cadena y de parálisis.

Tanto los organismos responsables como los procedimientos para retirar o descontinuar medicamentos del mercado por problemas de seguridad, tienen recursos limitados para identificar defi-

² En los Estados Unidos un billón = mil millones.

ciencias y actuar a tiempo en el caso de medicamentos registrados pero con un índice de seguridad no aceptable.

V. OTRAS FUENTES DE RIESGO DE DISPRAXIS

Durante la manufactura de medicamentos, hay defectos en el proceso en sí mismo debidos a ingredientes activos que se agregan pero no se incluyen en la etiqueta (fraude) y al limitado número de inspectores disponibles para vigilar las plantas de producción y la publicidad.

La tabla siguiente es un ejemplo del retiro de medicamentos y suplementos nutricionales por la FDA en un periodo de un mes por las razones expuestas arriba. Es de notarse el alarmante riesgo implícito en las deficiencias halladas, desde la contaminación de soluciones parenterales con bacterias altamente patógenas, hasta la franca adulteración de productos “naturales” con medicamentos aprobados en el mercado.

Retiro y alertas de seguridad en productos regulados por la FDA. Reporte del 15 de marzo al 14 de abril de 2011

Fecha	Producto/ medica- mento	Descripción	Razones/problema	Compañía
3/15/2011	Celerite (te)	Suplemento die-tético	Incluye ingredien-te no declarado: sibutramina	Shaping Beauty, Inc.
3/15/2011	Pad de ioduro de povidona	Antiséptico	Elizabethkingiá meningo-séptica	H&P Industries, Inc.
3/22/2011	U-Prosta Natural	Suplemento die-tético auxiliar en la salud de la próstata	Contiene terazo-cin, el ingrediente activo por la FDA para tratar hypertrofia benigna de la próstata; lo que hace a U-Prosta un medicamento no aprobado	USA Far Ocean Group Inc.

Fecha	Producto/ medica- mento	Descripción	Razones/problema	Compañía
3/25/2011	X - H e r o , Male Enhancer	Suplemento dietético para mejorar la función sexual	Incluye dos ingredientes no declarados en la etiqueta: Sulfosildenafil y Tadalafil	USA Far Ocean Group, Inc.
3/26/2011	Greenstone	Citalopram 10 mg tabletas (frasco con 100) y Finasteride 5mg tabletas (frasco con 90)	Los frascos pueden contener el medicamento equivocado	Greenstone LLC
3/28/2011	The Best	Suplemento dietético para mejorar la función sexual	Ingrádiente no declarado: Sulfosildenafil	AVNS, Inc.
3/29/2011	Total Solución	Solución para nutrición parenteral	Serratina marcescens	Meds IV
4/14/2011	Topamax ® (topiramate) 100 mg Ta- bletas	Antiepiléptico	Olor no característico	Ortho-Mc-Neil Neurologics Division

Entre estas deficiencias también se encuentran las que provienen de la información en etiquetas e inserciones como:

1. Omisión de información de riesgo importante.
2. Poblaciones en riesgo efectos determinados de un medicamento.
3. Posibles interacciones en la población que será tratada:
 - a) medicamento-enfermedad;
 - b) medicamento-medicamento;
 - c) medicamento –alimento.

Hay también errores de prescripción, o sea iatrogenias debidas a la prescripción de medicamentos con contraindicaciones abso-

lutas, otras se deben —en el caso de subespecialistas— a que tratan condiciones médicas aisladas sin consenso de sus colegas, por ejemplo: el uso de beta bloqueadores en EPOC³ sin consultar con el neumólogo. O típicamente, el caso del médico familiar que tata condiciones que requieren intervención del médico especialista.

Otro escenario cada vez más frecuente es el intercambio inadecuado de medicamentos de prescripción de patente por genéricos, debido al elevado costo o escasez, como la levotiroxina o el ácido valproico (con diferente efecto biológico en diferentes formulaciones).

Un factor crónico muy serio de *dispraxis* es la ausencia de farmacéuticos de carrera atendiendo la mayoría de las farmacias en México, lo que resulta en recomendaciones de prescripción no calificadas por cualquier tipo de persona que atienda una farmacia.

VI. IATROGENIA EN EL PRIMER MUNDO

Con base en la revisión de revistas respetables de literatura médica y de la estadística de salud del gobierno, la prescripción de medicamentos en los Estados Unidos puede causar a veces más daño que alivio; basten las siguientes estadísticas como ejemplo:

- 20 millones ↗ el número de ocasiones en que fueron prescritos innecesariamente antibióticos para el tratamiento de enfermedades virales. Richard Besser del Centro de Control de Enfermedades (Center for Disease Control-CDC) 1995.
- 2.2 millones ↗ el número de personas que anualmente presentaron reacciones adversas a medicamentos prescritos.
- 7.5 millones ↗ el número de procedimientos médicos y quirúrgicos injustificados por año.

³ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

- 8.9 millones ↗ por año, el número de pacientes hospitalizados sin justificación.
- 783,936 ↗ el número de muertes por iatrogenia en un año.

En contexto, durante 2001 en los Estados Unidos:

- 699,697 ↗ el número de muertes por enfermedades cardíacas.
- 553,251 ↗ el número de muertes por cáncer.

VII. DISCREPANCIAS EN LAS MONOGRAFÍAS DE MEDICAMENTOS

El *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas* (DEF) de México y el *Physician's Desk Reference* (PDR) de los Estados Unidos muestran discrepancias significativas con respecto a la información presentada para el mismo medicamento; que pueden resultar en mayor riesgo al paciente. Debido a que la información impresa en estas publicaciones es provista por las mismas compañías farmacéuticas, sería de esperarse consistencia en las advertencias y precauciones en estas monografías al través de los diferentes países en donde se comercializa el medicamento. *Nótese que en el PDR los recuadros negros (black boxes) reflejan importantes advertencias y precauciones que se deben tener en cuenta; este concepto de recuadros negros no existe en el DEF.*

A continuación, algunos ejemplos significativos de esas discrepancias:

Avandia ® (rosiglitazona) - GSK

<i>Diccionario de Especialidades Farmacéuticas</i>	<i>Physician's Desk Reference</i>
<ul style="list-style-type: none"> — No tiene contraindicaciones. — Precauciones generales: <ul style="list-style-type: none"> a) Avandia no se recomienda en pacientes con insuficiencia cardíaca III-IV a menos que se considere que el beneficio potencial exceda el riesgo potencial. 	<ul style="list-style-type: none"> — Advertencia (recuadro negro). <ul style="list-style-type: none"> a) Avandia no se recomienda en pacientes con falla cardíaca sintomática. Contraindicado en falla cardíaca clase III o IV de la NYHA.

Reductil ® o Meridia ® (sibutramina) - Abbott

<i>Diccionario de Especialidades Farmacéuticas</i>	<i>Physician's Desk Reference</i>
<ul style="list-style-type: none"> — Advertencias: <ul style="list-style-type: none"> a) No tiene límite de edad. b) Sibutramina, debe administrarse con precaución en pacientes con hipertensión inadecuadamente controlada. 	<ul style="list-style-type: none"> — Contraindicaciones: <ul style="list-style-type: none"> a) Meridia está contraindicada en pacientes con hipertensión inadecuadamente controlada ($> 145/90$ mm Hg). b) No administrar a pacientes de más de 65 años de edad.

Ciproflox ® (ciprofloxacina) - Senosiaín

<i>Diccionario de Especialidades Farmacéuticas</i>	<i>Physician's Desk Reference</i>
<ul style="list-style-type: none"> — No contiene advertencia alguna. — Más de 30 diferentes marcas de ciprofloxacina en México. 	<ul style="list-style-type: none"> — Advertencia (recuadro negro). <ul style="list-style-type: none"> a) Fluoroquinolonas, incluido CIPRO ® se asocian a un riesgo mayor de tendinitis y ruptura de tendón en todas las edades. Este riesgo es aún mayor en personas de más de 60 años de edad, tratamiento concomitante con corticoides y pacientes con enfermedad cardíaca o renal. b) Fluoroquinolonas, incluyendo CIPRO ® pueden exacerbar debilidad muscular asociada con <i>miasenia gravis</i>; en cuyo caso está contraindicado.

VIII. DISPRAXIS EN LA MANUFACTURA, LA PUBLICIDAD Y LA COMERCIALIZACIÓN DE SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS

Existe la falacia en lo que respecta a suplementos alimenticios y productos herbolarios y naturales, de que *es natural, por lo tanto es seguro*.

La mayoría, si no es que la totalidad de estos productos, carece de estudios clínicos controlados que los avalen o, por el contrario, se apoya en estudios clínicos inválidos (tendenciosos, no controlados, carentes de poder estadístico).

La información en las etiquetas muestra frecuentemente y de manera intencional:

1. Información errónea.
2. Información falsa.
3. Propiedades médicas no autorizadas, puesto que carecen de sustento en la investigación clínica formal, y por lo tanto no son reconocidas como válidas.
4. Defectos en la manufactura.
 - a) Falta de estandarización (uniformidad en el proceso y en el control de calidad).
 - b) Contaminación diversa.
 - c) Adulteración con sustancias no aprobadas.
 - d) Adulteración con medicamentos no incluidos en las etiquetas (fraude).

IX. MEDICAMENTOS RETIRADOS DEL MERCADO EN LOS ESTADOS UNIDOS Y OTROS PAÍSES

Son varios, así y han sido retirados también en otros países debido a efectos adversos documentados después del registro. Estos medicamentos continúan disponibles en México (véase el *Addendum* que incluye una lista extensa):

1. Propulsid (Prepulsid) ® (cisaprida).
2. Darvon ® (propoxifeno).
3. Avandia ®(troglitazona).
4. Reductil ® (sibutramina).
5. Metamizol (dipirona).

Cisaprida (Propulsid, Prepulsid ®)

1. Interacción medicamentosa que prolonga el intervalo QT.
2. Asociado con arritmias cardíacas serias y mortales, inclusive *Torsades de Pointes*.⁴
3. Múltiples casos fatales tras el tratamiento con cisaprida reportados a nivel mundial.
4. Retirado del mercado en la mayoría de los países.
5. El riesgo-beneficio no justifica su uso.
6. Meridia ® (sibutramina).

La compañía Abbott estuvo de acuerdo en retirar el medicamento del mercado en los Estados Unidos debido a información proveniente de un estudio clínico (SCOUT) requerido por las autoridades regulatorias europeas después del registro y comercialización en la comunidad europea. Dicho estudio reveló un incremento en el riesgo de infarto al miocardio o accidente vascular cerebral. El riesgo-beneficio basado en el modesto efecto en la reducción de peso y los efectos adversos cardiovasculares no justifican la continuación de la comercialización de este medicamento; concluyó el doctor John Jenkins, director de la oficina de nuevos medicamentos de la FDA.

En México, el viernes 5 de marzo de 2010:⁵

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) alertó a la población a *extremar precauciones ante el con-*

⁴ Una taquicardia ventricular que tiene su origen en dos focos diferentes, que puede acompañarse de hipotensión severa y síncope. Se asocia con un intervalo QT largo.

⁵ Notimex, México, 5 de marzo de 2010.

sumo de medicamentos que contienen sibutramina y que se prescriben en tratamientos contra la obesidad y el sobrepeso.

El organismo de la Secretaría de Salud apuntó que estos fármacos no deben ser automedicados debido a que representan un riesgo a la salud. Al puntualizar que sólo deben usarse bajo estricta supervisión médica, indicó que existe evidencia científica de personas que han tenido reacciones indeseables luego de consumir esos medicamentos o productos que contienen sibutramina, sin consultar al médico.

La Cofepris precisó que las personas que padeczan enfermedades como infartos, angina de pecho, embolia, trombosis hemorragia cerebral, accidentes cardiovasculares, presión alta o palpitaciones, así como taquicardias, calambres o presenten dificultad para respirar, no deben usar esos medicamentos. Tampoco deben emplearlo aquellas personas que padeczan tos, pulso irregular, retención de líquidos en piernas y abdomen; y a la población mayor de 50 años sin accidentes cardiovasculares, pero que su médico le haya prescrito sibutramina, también debe tener un especial cuidado.

“El tiempo de tratamiento con esta sustancia no debe ser superior a un año”, citó y dio a conocer los medicamentos que contienen la sustancia y los laboratorios que la producen. Mencionó Adecid, de Armstrong Laboratorios de México; Adelseril, de Laboratorios Serral; Adelvag, de Novag Infancia; Affilare, de Laboratorios Alpharma, así como Serotramin, de Productos Medix, entre otros.

¿Por qué no ha sido descontinuada la sibutramina del mercado mexicano?

7. Propoxifeno (Darvon ®)

El propoxifeno fue aprobado por primera vez como medicamento de prescripción en los Estados Unidos para el tratamiento del dolor leve a moderado en 1957.

Desde 1978, la FDA ha recibido dos propuestas para retirar el propoxifeno del mercado. En enero de 2009 la FDA cuestionó a través de un comité revisor el riesgo-beneficio y se votó por su retiro.

En junio de 2009, la Agencia Europea de Medicinas (EMEA) recomendó el retiro de propoxifeno de la Unión Europea.

En julio de 2009, la FDA autorizó la continuación de productos con propoxifeno en el mercado incluyendo una advertencia en recuadro negro y recomendó a Xanodyne Pharmaceuticals realizar un estudio de los efectos del propoxifeno en la conducción eléctrica del corazón.

La FDA revisó la información generada en el estudio propuesto, en la que el propoxifeno demostró producir efectos adversos cardiovasculares inaceptables (arritmias) aun con las dosis recomendadas .

El 19 de noviembre de 2010, la FDA ordenó la salida de los productos genéricos con propoxifeno, tras el retiro voluntario del producto por Xanodyne, debido a que los riesgos sobrepasaban los beneficios.

No obstante lo anterior, el propoxifeno (Darvon y Darvon compuesto) siguen disponibles en México como medicamentos controlados.

X. PROCEDIMIENTO PARA EVALUAR LA DESCONTINUACIÓN DE MEDICAMENTOS DEBIDO A REACCIONES ADVERSAS DURANTE SU MERCADEO

Es preciso identificar los organismos normativos y legales que deben estar involucrados, así como desarrollar procedimientos para evaluación oportuna y la recomendación expedita, con respecto al retiro del medicamento en cuestión o estudios clínicos o de farmacovigilancia requeridos con el fin de entender mejor el riesgo-beneficio. Esto se puede lograr a través de farmacovigilancia integrada:

1. Estudios clínicos.
2. Publicaciones.
3. Farmacovigilancia posregistro.
4. Descontinuación de medicamentos en otros países.
5. Comunicación a la población en general y a los médicos.

Medicamentos de la misma clase terapéutica.
¿Cuánto riesgo es aceptable?

Compuesto	Riesgo relativo cardiovascular/AVC	Comentarios
Viox ® (rofecoxib) [retirado del mercado mundial]	1.92	Rofecoxib 1.5 eventos Placebo 0.78 eventos por 100 pacientes/años
Celebrex ® (celecoxib) [disponible en México]	3.4 (IC 1.4-8.5) – 400 mg bid 2.8 (IC 1.1-7.2) – 200 mg bid	Cumulativo 3 años: 3.0 % (20/671 sujetos) 400 mg bid 2.5 % (17/285 sujetos) 200 mg bid 0.9% (6/679) placebo
Prexige ® (lumiracoxib) [disponible en México]	1.08 (IC 0.41-2.86)	7011 sujetos tratados con Prexige

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)
¿Cuántos casos más hay que confirmar con medicamentos de la misma clase?

Medicamento	Comentarios
Raptiva ® (efalizumab)	Retirado del mercado de Estados Unidos en 2009 con base en un solo reporte de LMP
Tysabi ® (natalizumab)	Retiro voluntario en 2005 y reinstalación en 2006
Rituxan ® (rituximab)	Reporte de LMP
Remicade ® (infliximab)	Reporte de LMP

XI. COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN DE RIESGOS SANITARIOS (COFEPRIS)

Atribuciones, funciones y características de la Cofepris. Conforme a la Ley General de Salud, la Secretaría de Salud ejercerá las atribuciones de regulación, control y fomento sanitario, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios en lo relativo a (artículo 17 bis):

- El control y vigilancia de los establecimientos de salud.
- La prevención y el control de los efectos nocivos de los factores ambientales en la salud del hombre.
- La salud ocupacional y el saneamiento básico.
- El control sanitario de productos, servicios y de su importación y exportación, así como de los establecimientos dedicados al proceso de los productos.
- El control sanitario del proceso, uso, mantenimiento, importación, exportación y disposición final de equipos médicos, prótesis, ortesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos, de curación y productos higiénicos, además de los establecimientos dedicados al proceso de los productos.
- El control sanitario de la publicidad de las actividades, productos y servicios.
- El control sanitario de la disposición de órganos, tejidos y sus componentes, células de seres humanos.
- La sanidad internacional.
- El control sanitario de las donaciones y trasplantes de órganos, tejidos células de seres humanos.

La Cofepris es un órgano descentrado con autonomía administrativa, técnica y operativa (artículo 17 bis 1) y al frente de ésta se encuentra un comisionado federal designado por el presidente

de la República, a propuesta del secretario de Salud; siendo la Secretaría de Salud quien supervisa a la Cofepris (artículo 17 bis 2).

Para mayor detalle sobre las atribuciones y funciones de la Cofepris, se recomienda consultar los artículos 17 bis, 17 bis 1, 17 bis 2, 313 fracción I, y 340 de la Ley General de Salud.

XII. LA COFEPRIS Y LOS PRODUCTOS “MILAGRO”

Comunicado de prensa número 053, 14 de octubre de 2010:

- Cofepris ordena retiros de más de 250 productos “milagro” por publicidad engañosa.
- La lista de productos asegurados durante 2010 se puede consultar en la página www.cofepris.gob.mx
- *Lo asegurado suma un total de 247 mil 638 piezas que se anunciaban sin permiso y se les atribuían propiedades supuestamente terapéuticas.*
- *Las acciones incluyen la orden de retiro de 307 anuncios publicitarios engañosos.*
- *Se presentan los 10 productos “milagro” más anunciados y que presentan irregularidades.*
- *En puerta, regulación más estricta de la publicidad que no tenga base científica.*

La seguridad de los medicamentos es una responsabilidad compartida de:

- Compañías farmacéuticas.
- Compañías que manufacturan medicamentos.
- Secretaría de Salud.
- Agencias regulatorias de medicamentos (Cofepris).
- Hospitales.
- Doctores.
- Publicidad.

XIII. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. La seguridad de los medicamentos a partir de su introducción al mercado es blanco de impactos por factores multidimensionales difíciles de identificar, evaluar, supervisar o controlar.
2. Existen grandes avances en el aseguramiento de la calidad y seguridad de los medicamentos, alimentos y suplementos dietéticos en México; sin embargo, existe mucho por hacer:
 - a) es esencial un análisis situacional de la seguridad de medicamentos y de la iatrogenia en México para diseñar estrategias de farmacovigilancia que sean prácticas, efectivas y modernas;
 - b) un análisis de la capacidad y la eficiencia de los recursos y procesos de inspección y control de calidad actuales para crear, expandir o modificar estrategias que garanticen los más altos estándares de calidad y minimización de riesgo posibles.
3. Es importante evaluar la posibilidad de un sistema de farmacovigilancia sin fronteras, que elimine la duplicación de estudios de seguridad de medicamentos. Es importante también hacer evaluaciones y reportes al través de comisiones mixtas de expertos internacionales con representación de los diferentes países involucrados.

XIV. ADDENDUM

<i>Medicamento</i>	<i>Fecha de retiro</i>	<i>Causas por las que fue descontinuado</i>
Talidomida	1950s-1960s	Descontinuado debido a teratogenicidad, regreso al mercado para uso en lepra y MM dentro de medicamentos huérfanos.
LSD	1950s-1960s	Aprobado como panacea en siquiatria; descontinuado debido a su abuso recreacional.

<i>Medicamento</i>	<i>Fecha de retiro</i>	<i>Causas por las que fue descontinuado</i>
Dietilbestrol	1970s	Teratógeno.
Phenformin y bufor-min	1978	Riesgo de acidosis láctica.
Ticinafen	1982	Riesgo de hepatitis.
Zimeldine	1983	Descontinuado a nivel mundial debido a riesgo de síndrome de Guillain-Barre.
Fenacetina	1983	Riesgo de cáncer y nefropatía.
Metacualona	1984	Riesgo de adicción y sobredosis.
Nomifensine	1986	Riego de anemia hemolítica.
Triazolam	1991	Descontinuado en el Reino Unido debido a efectos adversos siquiátricos. Continúa comercializándose en Estados Unidos.
Terodiline	1991	Prolongación del intervalo QT.
Temafloxacin	1992	Descontinuado en Estados Unidos debido a reacciones alérgicas y anemia hemolítica.
Flosequinan	1993	Descontinuado en Estados Unidos debido a riesgo de hospitalización y muerte.
Alpidem	1996	Caso raro pero serio de hepatotoxicidad.
Fenfluramina+fentermi	1997	Fentermina persiste en el mercado, dexfenfluramina y fenfluramine descontinuados por causar enfermedad valvular cardiaca.
Tolrestat	1997	Hepatotoxicidad severa.
Terfenadina (Seldane)	1998	Riesgo de arritmias cardíacas.
Mibefradil (Posicor)	1998	Interacciones medicamentosas peligrosas.
Etretinate	1990s	Riesgo teratológico, índice terapéutico limitado.
Tolcapone	1998	Hepatotoxicidad.

<i>Medicamento</i>	<i>Fecha de retiro</i>	<i>Causas por las que fue descontinuado</i>
Temazepam (Restoril)	1999	Descontinuado en Suecia y Noruega debido a abuso y muertes por sobredosis. Disponible en muchos países bajo estricto control.
Astemizol (Hismanal)	1999	Arritmias debido a interacción con otros medicamentos.
Grepafloxacina	1999	Prolongación del intervalo QT.
Troglitazona (Rezulin)	2000	Hepatotoxicidad.
Alosentron	2000	Riesgo de constipación fatal; reintroducido en 2002 bajo control estricto.
Cisapride (Propulsid)	2000s	Descontinuado en muchos países debido al riesgo de arritmias cardíacas.
Amineptine	2000	Hepatotoxicidad, efectos dermatológicos secundarios, abuso.
Fenilpropanolamina (Dexatrim)	2000	Riesgo de accidente vascular cerebral.
Trovafloxacina	2001	Hepatotoxicidad.
Cerivastatina	2001	Rabdomiolisis.
Rapacuronium	2001	Descontinuado en muchos países debido a broncoespasmo.
Rofecoxib (Vioxx)	2004	Riesgo de infarto al miocardio.
Co-proxamol	2004	Descontinuado en el Reino Unido debido a riesgo de sobredosis.
Anfetaminas mixtas (Adderall XR)	2005	Descontinuado en Canadá debido a riesgo de accidente vascular cerebral. Reinstalado su uso debido a que el riesgo no era mayor que sujetos no tomando el medicamento.
Hydromorfona (liberación prolongada)	2005	Alto riesgo de sobredosis accidental en coadministración con alcohol.
Tioridazina (Melleril)	2005	Descontinuado en el Reino Unido debido a cardiotoxicidad.
Pemolina (Cylert)	2005	Descontinuado de los Estados Unidos debido a hepatotoxicidad.

<i>Medicamento</i>	<i>Fecha de retiro</i>	<i>Causas por las que fue descontinuado</i>
Natalizumab (Tysabri)	2005-2006	Descontinuación voluntaria en Estados Unidos debido a leuкоencefalopatía multifocal progresiva. Reinstalado su uso en julio de 2006.
Ximelagatran (Exanta)	2006	Hepatotoxicidad.
Pergolide (Permax)	2007	Descontinuación voluntaria en Estados Unidos debido a riesgo de valvulopatía cardiaca. Disponible en muchos países.
Tegaserod (Zelnorm)	2007-2008	Riesgo en eventos cardíacos y vasculares isquémicos.
Aprotinin (Trasylol)	2007	Riesgos de complicaciones o muerte.
Insulina inhalada (Exubera)	2007	Descontinuado en el Reino Unido debido a ventas mínimas y alto costo, dudas acerca de seguridad a largo plazo.
Lumiracoxib (Prexige)	2007-2008	No aprobada en Estados Unidos Descontinuación progresiva a nivel mundial debido a hepatotoxicidad.
Rimonabant (Acomplia)	2008	Descontinuación a nivel mundial debido a riesgo de depresión severa y suicidio.
Efalizumab (Raptiva)	2009	Riesgo de leuкоencefalopatía multifocal progresiva.
Sibutramina (Reductil)	2010	Descontinuado en Europa, Australia y Estados Unidos debido a riesgo cardiovascular.
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)	2010	Descontinuado de Estados Unidos debido a riesgo de enfermedad veno-oclusiva y falta de eficacia en estudio clínico en pacientes con leucemia mieloides aguda.
Rosiglitazona (Avandia)	2010	Descontinuado en Europa y Estados Unidos debido a riesgo cardiovascular.