



# Riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con medicamentos para la obesidad

## Retiro de la fenilpropanolamina. Situación en Argentina

La fenilpropanolamina o norefedrina es un principio activo que se encuentra en medicamentos supresores del apetito y en medicamentos indicados para la tos, el resfrío, la sinusitis y como descongestivos nasales. Está presente en productos farmacéuticos que se expenden por prescripción médica como así también sin receta.

Teniendo en cuenta que existían numerosos informes de casos en los que se asociaba el uso de productos conteniendo fenilpropanolamina con accidentes cerebrovasculares hemorrágicos (ACV), en 1991 se solicitó a la industria farmacéutica en Estados Unidos la realización de un estudio que analizara la existencia de dicho riesgo.

Se diseñó con ese fin un estudio de casos y controles, en el que 702 pacientes fueron incluidos por haber padecido hemorragia intracerebral o subaracnoidea dentro de los 30 días anteriores a la incorporación al estudio (casos). El grupo control estaba integrado por 1.376 personas asignadas mediante emparejamiento por edad, raza y área geográfica. Los hombres y mujeres reclutados de 43 hospitales de Estados Unidos tenían un rango de edad de 18 a 44 años. Este estudio se realizó en la Universidad de Yale y se tituló: «Phenylpropanolamine and risk of hemorrhagic stroke: Final report of the Hemorrhagic Stroke Project».<sup>1</sup>

Los resultados del estudio mostraron que las mujeres que usaron medicamentos supresores del apetito conteniendo fenilpropanolamina, presentaron un riesgo 16,58 veces mayor de aparición de ACV hemorrágico que las que no lo tomaron (intervalo de confianza del 95% = 1,51 a 182,21;  $p=0,02$ ).

Dicho riesgo resultó 3,13 veces mayor cuando el medicamento con fenilpropanolamina era usado por primera vez, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (intervalo de confianza del 95% = 0,86-11,46;  $p=0,08$ ). Todas las personas que tomaron el medicamento por primera vez utilizaron medicamentos para la tos y/o para el resfrío. El análisis de los resultados

mostró que en los hombres no había aumento de ACV hemorrágico asociado con el uso de medicamentos para la tos o el resfrío conteniendo fenilpropanolamina. Por otra parte, ningún hombre utilizó medicamentos con fenilpropanolamina indicado como supresor del apetito.

Los resultados del estudio sugieren que la fenilpropanolamina, en medicamentos supresores del apetito y posiblemente en medicamentos para la tos y el resfrío, es un factor de riesgo independiente para los accidentes cerebrales hemorrágicos en la mujer.<sup>1</sup>

Los resultados de este estudio han motivado que en numerosos países se hayan retirado de la comercialización todos los productos conteniendo fenilpropanolamina.<sup>2,3,4</sup> Esta decisión ha sido tomada por Estados Unidos, Brasil, Costa Rica, México, Nicaragua, República Dominicana y Perú.<sup>5</sup>

En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), por la Disposición 7977/00, publicada en el Boletín Oficial el 08/01/01<sup>6</sup>, dispuso un plazo de 180 días para la presentación de documentación solicitando el cambio de fórmula para las especialidades que contengan como principio activo fenilpropanolamina con indicación descongestiva. Las empresas farmacéuticas podían reemplazar la fenilpropanolamina por otra droga con similares efectos terapéuticos y menor riesgo, en aquellos productos con acción terapéutica descongestiva. Por otra parte, dichas empresas debían retirar del mercado los productos conteniendo fenilpropanolamina en su indicación como anorexígeno en el mismo plazo. Los que no adecuaban sus formulaciones a dicha disposición, deberían solicitar la cancelación del certificado en un plazo no mayor de 180 días corridos; de lo contrario, la cancelación sería automática.

El 18 de diciembre de 2001, la ANMAT amplió la anterior disposición, prohibiendo el uso y la comercialización de fenilpropanolamina como monodroga en preparados magistrales o combinada con



otras sustancias (Disposición 6809/01, publicada en el Boletín Oficial el 31/12/01).<sup>7</sup>

En nuestro país, actualmente, diciembre de 2002, a pesar de que ya hace un año que la ANMAT dispuso prohibir el uso y comercialización de este fármaco, tanto

en forma de monodroga como en preparados magistrales o combinado, se encuentran disponibles para la venta los productos que se listan en la tabla 1.

*Perla.M. de Buschiazzo*

**Tabla 1. Productos en disponibles para la venta que contienen fenilpropanolamina.<sup>8</sup>**

Marca Comercial y Forma Farmacéutica	Composicion	Laboratorio
ELIXIATRIN Caramelos	$\alpha$ - Gliceril - guayacol éter 55 mg - Fenilpropanolamina clorhidrato 20 mg Clorfeniramina maleato 2, 5 mg - Noscapina 10 mg	NORTHIA
ELIXIATRIN Solución	Cada 100 ml: $\alpha$ - Gliceril - guayacol éter 820 mg Clorfeniramina 50 mg - Noscapina 210 mg	NORTHIA
ESTIROL Comprimidos	Fenilpropanolamina clorhidrato 25 mg Cafeína anhidra 100 mg	BOUZEN
FACTUS Solución pediátrica	Cada 100 ml: Clorfeniramina maleato 0,05 g Fenilpropanolamina clorhidrato 0,50 g - Paracetamol 2,50 g	ROUX OCEFA
FACTUS Gotas pediátricas	Cada 100 ml: Clorfeniramina maleato 0,075 g Fenilpropanolamina clorhidrato 0,80 g - Paracetamol 5,00 g	ROUX OCEFA
FUNCIOPRON Solución	Cada 100 ml: Fenilpropanolamina 250 mg Clorfeniramina 50 mg - Noscapina 200 mg	NORTHIA
FUNCIORIP Comprimidos	Fenilpropanolamina 0,01 g - Piribenzamina 0,02 g Salicilamida 0,250 g	NORTHIA
GESIX DESCONGESTIVO Caramelos	Benzocaína 10 mg Fenilpropanolamina clorhidrato 10,5 mg	ELVETIUM
GRALABEN 25 Comprimidos	Clorhidrato de Fenilpropanolamina 25 mg	BOUZEN
MUCOFLUX Comprimidos	Iodopropilidenglicerol 141,2 mg Clorhidrato de Fenilpropanolamina 22 mg	BOEHRINGER MANNHEIM
MUCOFLUX Jarabe	odopropilidenglicerol 1,693 g Clorhidrato de Fenilpropanolamina 0,264 g	BOEHRINGER MANNHEIM
MUCOFLUX Gotas	Iodopropilidenglicerol 1,420 g Clorhidrato de Fenilpropanolamina 0,220 g	BOEHRINGER MANNHEIM
ORNEX Cápsulas	Cafeína 15 mg - Fenilpropanolamina clorhidrato 18 mg Paracetamol 175 mg - Salicilamida 150 mg	KEY PHARMA
RHINOPRONT JARABE Suspensión	Fenilpropanolamina 300 mg Carbinoxamina 24 mg	BOEHRINGER MANNHEIM
SANDIVAL Comprimidos	Paracetamol 420 mg - Cafeína anhidra 50 mg Fenilpropanolamina clorhidrato 50 mg - Clorofempiridamina maleato 3 mg	BOUZEN
SERTINAL 50 Comprimidos	Fenilpropanolamina clorhidrato 50 mg Cafeína anhidra 100 mg	BOUZEN
SINUTAB Tabletas	Fenilpropanolamina clorhidrato 25 mg - Feniltoloxamina citrato 22 mg Paracetamol 325 mg	PARKE DAVIS
TRATROBES R.S Comprimidos	Fenilpropanolamina 50 mg - Carboximetilcelulosa sódica 100 mg Cafeína anhidra 50 mg	DISPROVENT
TRIOMINIC Gotas bebibles	Fenilpropanolamina clorhidrato 20 mg/ml - Maleato de feniramina 10 mg/ml Maleato de mepiramina 10 mg/ml	NOVARTIS



## Bibliografía

- 1- Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, Morgenstern LB, Wilterdink JL, and Horwitz RI. Phenylpropanolamine and the Risk of Hemorrhagic Stroke. *N Engl J Med* 2000;343:1826-1832
- 2- *Medicamentos y Salud*. 2000;3:90 .
- 3- «Phenylpropanolamine; Proposal to Withdraw of New Drug Applications and Abbreviated New Drug Applications». Federal register: August 14, 2001 (Vol. 66, N° 157). FDA, Docket N° 01N-0196.
- 4- Horwitz R I, Hines Jr H H, Brass L M, Kernan W N, Viscoli C M, On Behalf of the HSP Investigators. Phenylpropanolamine & Risk of Hemorrhagic Stroke: Final Report of The Hemorrhagic Stroke Project May 10, 2000. Disponible en URL: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3647b1\\_tab19.doc](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3647b1_tab19.doc)
- 5- Fenilpropanolamina en debate. *Boletín AIS-LAC*. Lima, Perú diciembre 2000;54:4-6.
- 6- Disposición ANMAT N° 7977/00, *Boletín Oficial* publicado el 08/01/01. Expediente N° 1-47-10898-00-5. Decretos 1490/92 y 847/00
- 7- Disposición ANMAT N° 6809/01, *Boletín Oficial* publicado el 31/12/01. Expediente N° 2002-1067-01-1 y N° 1-47-10898-00-5.
- 8- Datos obtenidos de páginas web de farmacias de la Ciudad de La Plata y Alfa Beta; y *Manual Farmacéutico* 2002.

## VII REUNION DEL DURG-LA

### San Pablo Brasil (1-3 de Octubre, 2001)

Del 1 al 3 de octubre de 2001 se realizó la VII Reunión de DURG-La, en la ciudad de San Pablo, Brasil. El doctor Héctor Buschiazzi, presidente del DURG-La, dió inicio a las actividades y agradeció la visita de los representantes de países latinoamericanos y Estados Unidos y concluyó reflexionando sobre la necesidad de desarrollar políticas rectificadoras de los efectos deletéreos de la globalización en el área de la salud, mejorar el acceso a los medicamentos esenciales y contribuir a que los principios de salud para todos sean realmente equitativos.

Como parte del balance de las actividades del grupo durante el año previo, se presentó un avance del Estudio Internacional Multicéntrico sobre información de medicamentos (ICSODI) y se informó sobre el impacto económico de la promoción de los mismos. Por otra parte Albert Figueras presentó un resumen de los principales resultados del primer año de funcionamiento de la lista de discusión electrónica e-fármacos.

Ireny Troyano expuso el funcionamiento del "Programa de asistencia farmacéutica de medicamentos de alto costo" de la Secretaría de Salud del Estado de San Pablo, que permite el seguimiento de unos 40.000 pacientes de dicho estado afectados por enfermedades de baja prevalencia que requieren tratamiento crónico con medicamentos de costo elevado. La Secretaría de Salud del Estado de San Pablo, sostuvo que "la Salud es un derecho fundamental del ser humano, debiendo el Estado promover las condiciones indispensables para su pleno ejercicio".

La mesa redonda «Reforma y política de medicamentos» estuvo moderada por Nùria Homedes. Las intervenciones versaron sobre «Políticas para mejorar el uso de medicamentos: una visión comprehensiva» (Antonio Ugalde), «Políticas de medicamentos en Uruguay» (Aida Rey), «Desregulación de medicamentos en Argentina» (Héctor Buschiazzi), «Armonización de las políticas y regulaciones farmacéuticas en el grupo andino» (Roberto López Linares) y «Argentina: mercado, mercaderes, mercancías y medicamentos» (Emilio Cermignani).

Gonzalo Vecina Neto (ANVISA, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, Ministerio de Salud) presentó el Programa de Medicamentos Genéricos, Legislación y su implementación, resumiendo la política nacional de genéricos en su país desde el año 1993.

Maritza Narváez centró su ponencia en un repaso de las actividades encaminadas a potenciar la gestión

de medicamentos y de uso racional mediante la participación de la Cooperación Externa en Nicaragua

Marín Cañas (Gapurmed) presentó los resultados del protocolo «Medicamentos de riesgo inaceptable comercializados en América Latina», realizado por la Cátedra de Farmacología de la UNLP, La Plata y en el que participaron investigadores de Argentina, Colombia, Costa Rica, Cuba, México, Perú y Uruguay. Los objetivos del estudio fueron: (1) identificar la existencia de medicamentos de riesgo inaceptable (MRI, definidos como aquellos que han sido «prohibidos, retirados o no aceptados por alguna agencia reguladora por la producción de efectos adversos graves» o bien los que tienen un «balance beneficio/riesgo claramente desfavorable») y (2) evaluar si el vademecum comercial informa sobre los efectos indeseados graves de estos medicamentos.

En su presentación, «Resultados del monitoreo de la calidad de la prescripción médica en Cuba a través de centros centinela», Julián Pérez Peña comentó algunas características del sistema de salud cubano y describe la red cubana de farmacoepidemiología, coordinada por el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF)

Susana Vázquez, representante del Perú, informó sobre la experiencia peruana en la participación de los comités farmacológicos en la elaboración de la lista de medicamentos esenciales del país.

Por primera vez en estas reuniones se realizó una exposición de pósters sobre el uso de medicamentos, desarrollados en los países participantes. Tras un proceso de selección entre todos los pósters expuestos, por parte de una comisión integrada por Marisa Lima, Martín Cañas, Xavier Vidal y Joan-Ramon Laporte, se presentan algunos de ellos en forma de comunicación oral breve. La Comisión destaca la calidad de todos los pósters, sin embargo por razones de tiempo se seleccionan diez.

Se expresó la necesidad de revisar los objetivos del DURG-La formulados en Cartagena de Indias y se fijó como próximo país sede de la VIII reunión a la ciudad de México, DF.

### Seminario Internacional de Epidemiología y Políticas de Medicamentos

Los días 4 y 5 de octubre de 2001 se realizó el Seminario Internacional de Epidemiología y Política de Me-