

# Fenilpropanolamina en preparados antigripales y riesgo de ictus hemorrágico

B. W. Yoon, MD, PhD; H. J. Bae, MD, PhD; K. S. Hong, MD, PhD; S. M. Lee, PhD; B. J. Park, MD, PhD; K. H. Yu, MD, PhD; M. K. Han, MD, PhD; Y. S. Lee, MD, PhD; D. K. Chung, MD, PhD; J. M. Park, MD, PhD; S. W. Jeong, MD, PhD; B. C. Lee, MD, PhD; K. H. Cho, MD, PhD; J. S. Kim, MD, PhD; S. H. Lee, MD, PhD; y K. M. Yoo, MD, PhD, por el Acute Brain Bleeding Analysis (ABBA) Study Investigators

**Resumen** – En este estudio, se investigó si la fenilpropanolamina (FPA) que contienen algunos medicamentos para el resfriado (en dosis bajas y fraccionadas) aumenta el riesgo de ictus hemorrágico (IH). La exposición a FPA aumentó el riesgo de forma significativa y dicho riesgo fue mucho más alto en las mujeres. En ellas también se encontró una tendencia lineal en relación con la inmediatez, la duración y la dosificación de la exposición a FPA. Este principio activo, que se encuentra en algunos preparados antigripales, aumenta el riesgo de IH, especialmente en mujeres.

NEUROLOGY 2007;68:146-149

Se ha sugerido una asociación entre fenilpropanolamina (FPA) e ictus hemorrágico (IH)<sup>1-4</sup>; un reciente estudio clínico controlado (Hemorrhagic Stroke Project [HSP]) demostró que la FPA, que es componente de algunos fármacos supresores del apetito, era factor de riesgo independiente de IH en mujeres tanto jóvenes como de edad mediana<sup>5</sup>. Sin embargo, este estudio fue restringido a personas de entre 18 y 49 años y no se investigó el efecto de la FPA en dosis bajas y divididas (utilizadas generalmente en fármacos contra el resfriado).

En 2001, en muchos países, entre ellos Corea<sup>6</sup>, se permitía el empleo de FPA como componente de medicamentos para la tos y los resfriados. En marzo de 2002, siguiendo una decisión del Central Pharmaceutical Affairs Council de Corea, se organizó el grupo de estudios Acute Brain Bleeding Analysis (ABBA) con el fin de investigar el riesgo de provocar IH de los preparados antigripales con FPA.

**Métodos.** El ABBA es un estudio multicéntrico caso-control, en el cual se reclutaron sujetos de 33 hospitales coreanos entre octubre de 2002 y marzo de 2004. Se definió el IH como hemorragia subaracnoidea a partir de hemorragia intracerebral diagnosticada a partir de los síntomas clínicos y las pruebas diagnósticas correspondientes, incluyendo las técnicas de neuroimagen (tomografía axial computarizada [TAC], resonancia magnética [RM]). Los criterios de elegibilidad fueron: edades de 30 a 84 años, ausencia de lesiones cerebrales que pudieran incrementar el riesgo de hemorragia, ausencia de antecedentes de ictus o traumatismo craneal y capacidad para llevar a término una entrevista dentro de los 30 días posteriores a la aparición del ictus. Examinamos a todos los pacientes con IH que ingresaron en los hospitales participantes. Además, se re-

clutaron dos tipos de controles ajustados por sexo y edad (hospitalarios y extrahospitalarios). Los controles hospitalarios se seleccionaron entre pacientes ingresados en el mismo centro y los controles extrahospitalarios, entre hermanos, amigos o vecinos de los casos.

Se administró un cuestionario muy estructurado, y se mantuvo tanto a los entrevistadores como a los sujetos ciegos con respecto a la hipótesis principal. Se definió la fecha de inicio del IH como el día en que se presentaron por primera vez sus síntomas. Se pidió a los sujetos que recordasen todos los tipos de medicaciones que tomaron durante las dos semanas anteriores a la fecha de presentación del IH. Para verificar la información sobre la medicación, se intentaron conseguir las recetas; cuando no se pudo disponer de ellas, se pidió a los participantes que trajesen los envases de los fármacos. Si tampoco los había, se les preguntó el nombre exacto de los medicamentos y que los señalaran en un álbum de fotografías de fármacos. Sólo se consideró positivos a los pacientes cuya exposición a los fármacos que contenían FPA se pudo comprobar.

Se calculó el tamaño muestral de acuerdo con los supuestos siguientes: significación a una cola, 0,05; potencia, 0,8; *odds ratio* (OR) mínima a detectar, 2; tasa de exposición a FPA en el grupo control, 2% (derivada de la tasa de exposición en el HSP<sup>6</sup>). Dada la proporción deseada entre casos y controles (1:2), se necesitaron 875 casos y 1.750 controles.

Se definió la exposición a FPA como la toma de FPA dentro de los 14 días anteriores a la fecha de presentación del IH. Nuestra pregunta principal fue si la exposición a FPA iba asociada a un aumento del riesgo de IH. En los análisis secundarios, el intervalo y la duración de la exposición se definieron como los intervalos desde la última exposición hasta la fecha de presentación del IH y como los días de toma de fármacos que contenían FPA. Las variables ausentes (que no fueran la exposición a FPA) fueron reemplazadas por los valores medios o medianos en cada subgrupo de edad y sexo, con preferencia por valores que apoyasen la hipótesis nula. Se calcularon las OR y los intervalos de confianza (IC) del 95% empleando modelos de regresión logística condicional para muestras pareadas. Para los ajustes, en primer lugar se seleccionaron variables con  $p < 0,1$  en la comparación directa univariante entre casos y controles; de estas variables, finalmente se seleccionaron las que mostra-

Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine (B. W. Y., S. H. L.); Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine (H. J. B., M. K. H., J. S. K.); Department of Neurology, Ilsan Paik University Hospital, Inje University (K. S. H.); Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine (S. M. L., B. J. P.); Department of Neurology, Hallym University College of Medicine (K. H. Y., B. C. L.); Department of Neurology, Seoul National University Boramae Hospital, Seoul National University College of Medicine (Y. S. L.); Department of Neurology, Kyungpook National University Hospital (D. K. C.); Department of Neurology, Eulji General Hospital, Eulji University School of Medicine (J. M. P.); Department of Neurology, Dongguk University International Hospital, Dongguk University College of Medicine (S. W. J.); Department of Neurology, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University College of Medicine (K. H. C.); Department of Neurology, Kosein Medical College Hospital (K. M. Y.), República de Corea.

ban relación con la exposición a FPA ( $p < 0,1$ ). También se seleccionaron las variables consideradas clínicamente relevantes. Se emplearon test de tendencia de grado de similitud (*likelihood ratio*) para examinar el aumento del riesgo en relación con la dosis, la duración y la inmediatez de la exposición a FPA. Para el análisis estadístico se empleó el programa SAS, versión 8.01.

**Resultados.** Se examinó un total de 2.710 pacientes con IH, de los cuales 1.714 fueron excluidos según los criterios empleados; 1.298 de esos 1.714 pacientes carecieron de capacidad para llevar a término la entrevista. Los sujetos examinados pero no aceptados eran de más edad y más habitualmente mujeres que los elegidos. Aun se excluyó a otros 56 pacientes por no disponer de controles ajustados. Los restantes 940 tenían controles correctamente ajustados. La tabla 1 resume las características de los pacientes y de los sujetos de control.

Todos los fármacos con FPA referidos eran medicaciones para el catarro. La dosis diaria de FPA fue de  $75,0 \pm 48,7$  mg (12 a 240 mg). Como puede verse en la tabla 2, la OR sin ajustar fue de 2,46 (IC del 95%: 1,15 a 5,24) y la OR ajustada fue 2,14 (IC del 95%: 0,94 a 4,84) para el riesgo de IH. Un posterior ajuste de las variables que mostraban diferencias entre pacientes y controles no modificó sustancialmente la OR de la asociación a FPA. Cuanto más reciente la exposición a FPA, mayor era el riesgo, y cuanto más prolongada la duración de la exposición, mayor también era el riesgo.

No se obtuvieron resultados significativos en pacientes varones, pero en las pacientes mujeres, la exposición a FPA hizo aumentar de forma evidente el riesgo de IH (tabla 3). En las mujeres, el test de similitud de tendencias (*likelihood test for trends*) mostró un aumento del riesgo de IH cuando la exposición era más reciente, su duración más prolongada y la dosis de FPA más alta.

**Comentario.** Éste es el primer estudio que proporciona evidencias de que la FPA, como componente de los preparados antigripales, puede estar relacionada con un aumento del riesgo de IH. A pesar de que el aumento dejó de ser significativo tras el ajuste, se consideró, de acuerdo con dos hechos, que estos resultados indican que la FPA que forma parte de algunos medicamentos para el catarro se asocia a un aumento del mencionado riesgo. En primer lugar, los índices de exposición a FPA en este estudio fueron más bajos que los del HSP (0,7 frente a 2,3% en los controles y 1,7 frente a 3,4% en los pacientes)<sup>5</sup>. Si bien esta menor tasa de exposición hizo disminuir la potencia del estudio, la OR no ajustada fue significativa y el límite más bajo de la OR ajustada estuvo exactamente por debajo de 1. En segundo lugar, nuestros resultados demostraron una relación dosis-respuesta entre la inmediatez y la duración de la exposición a FPA y el riesgo de IH.

En el HSP, el riesgo que se asoció a la FPA como componente de fármacos supresores del apetito fue significativo únicamente en las mujeres<sup>5</sup>. Sin embargo, hubo una diferencia significativa en la tasa de exposición a FPA entre los sexos: sólo las pacientes mujeres refirieron el uso de supresores del apetito con contenido de FPA. En este estudio, la tasa de exposición fue similar en ambos sexos, y ninguno de los pacientes notificó el

Tabla 1 Características de pacientes y controles

Característica	Casos (n = 940) (%)	Controles (n = 1.880) (%)
Hombre	469 (49,9)	938 (49,9)
Edad, media $\pm$ DE, años	54,1 $\pm$ 11,4	53,6 $\pm$ 11,6
Índice masa corporal <sup>b</sup> , media $\pm$ DE, kg/m <sup>2</sup>	23,6 $\pm$ 3,0	23,6 $\pm$ 2,9
Educación secundaria o superior <sup>a</sup>	447 (47,6)	957 (50,9)
Antecedentes familiares de ictus <sup>b</sup>	224 (23,8)	281 (14,9)
Historial de hipertensión <sup>b</sup>	442 (47,0)	381 (20,3)
Historial de diabetes mellitus	69 (7,3)	172 (9,1)
Historial de hiperlipemia <sup>a</sup>	31 (3,3)	96 (5,1)
Infecciones vías respiratorias superiores dentro de 30 días antes del IH <sup>a</sup>	143 (15,2)	235 (12,5)
Fumador <sup>b</sup>		
No	512 (54,5)	1.074 (57,1)
Ex fumador	119 (12,7)	301 (16,0)
Fumador actual	307 (32,7)	486 (25,9)
Alcohol <sup>b</sup>		
No	366 (38,9)	841 (44,7)
Ex bebedor	40 (4,3)	159 (8,5)
Bebedor actual	529 (56,3)	861 (45,8)
Toma frecuente de comidas picantes <sup>b</sup>	423 (45,0)	711 (37,8)
Consumo de sal elevado <sup>b</sup>	378 (40,2)	599 (31,9)
Consumo diario de café	527 (56,1)	1.061 (56,4)
Horas de trabajo: 8 h/día o más <sup>b</sup>	490 (52,1)	840 (44,7)
Trabajo exigente: 7 h/día o más <sup>b</sup>	280 (29,8)	411 (21,9)

Los valores reflejados son la cantidad de sujetos (%), a menos que se indique lo contrario. La fecha de presentación del IH establece el día en que tuvo lugar el ictus en cada caso. Los valores de  $p$  se calcularon con la prueba de  $\chi^2$  de Pearson, la prueba exacta de Fisher o la prueba de la  $t$  de Student, según correspondiera.

<sup>a</sup>  $p < 0,1$ .

<sup>b</sup>  $p < 0,01$ .

DE = desviación estándar; IH = ictus hemorrágico.

uso de supresores del apetito con contenido en FPA. Por lo tanto, no se puede atribuir el riesgo más evidente en las mujeres a una distinta tasa de exposición entre ambos sexos.

Este estudio adolece de limitaciones. En primer lugar, la tasa de exposición a la FPA más baja que lo que se esperaba puede sembrar dudas en cuanto a la validez del estudio. La disminución de la tasa de exposición puede deberse a inquietudes en la opinión pública con respecto a la FPA que no se esperaba encontrar y que tienen relación con algunas noticias publicadas en la prensa en Corea en el verano de 2003. Antes de septiembre de 2003, la tasa de exposición a FPA era del 1,6%, pero a partir de esa fecha disminuyó hasta el 0,6% tanto en pacientes como en controles. En segundo término, todos los sujetos del estudio eran de etnia coreana, lo cual limita la posibilidad de generalizar los resultados. Es bien sabido que el riesgo y la etiología del IH pueden diferir según la raza<sup>7,8</sup>. Finalmente, al igual que otros estudios caso-control, el presente también es vulnerable a los sesgos. Para evitar los sesgos de remisión selectiva, se examinó a todos los pacientes ingresados por un IH. Podría haber otro sesgo de selec-

**Tabla 2** Relación entre FPA y riesgo de IH en todos los sujetos

Variable	Pacientes (n = 940), n (%)	Controles (n = 1.880), n (%)	OR no ajustada (IC del 95 %)	OR ajustada* (IC del 95 %)
<b>Exposición a FPA<sup>b</sup></b>				
No	924 (98,3)	1.866 (99,3)	1,00	1,00
Sí	16 (1,7)	14 (0,7)	2,46 (1,15-5,24)	2,14 (0,94-4,84)
<b>Intervalo de exposición<sup>c</sup></b>				
Nada	924 (98,3)	1.866 (99,3)	1,00	1,00
3 días o menos	10 (1,1)	4 (0,2)	6,27 (1,71-22,98)	5,36 (1,40-20,46)
1-14 días	6 (0,6)	10 (0,5)	1,28 (0,46-3,55)	1,04 (0,33-3,21)
Valor de p <sup>d</sup>			0,004	0,02
<b>Duración de exposición<sup>e</sup></b>				
Nada	924 (98,3)	1.866 (99,3)	1,00	1,00
1-2 días	7 (0,7)	9 (0,5)	1,61 (0,58-4,49)	1,38 (0,44-4,32)
3 días o más	9 (1,0)	5 (0,3)	4,16 (1,27-13,64)	3,44 (1,01-11,67)
Valor de p <sup>d</sup>			0,009	0,04
<b>Dosis de FPA</b>				
Ninguna	924 (98,3)	1.866 (99,3)	1,00	1,00
< 75 mg/día	7 (0,7)	6 (0,3)	2,43 (0,87-7,27)	2,13 (0,64-7,12)
≥ 75 mg/día	9 (1,0)	8 (0,4)	2,48 (0,91-6,74)	2,14 (0,74-6,14)
Valor de p <sup>d</sup>			0,03	0,08

\* La OR y el IC del 95 % se calculan por regresión logística condicional y se ajustan por grupo de edad (definido por décadas), antecedentes de hipertensión, historial familiar de ACV, infecciones de las vías respiratorias superiores dentro de los 30 días antes de la fecha de presentación del IH y el consumo de alcohol.

<sup>b</sup> La exposición a FPA se definió como estar expuestos a FPA en los 14 días anteriores a la fecha de presentación del IH.

<sup>c</sup> El intervalo de exposición a FPA se definió como el intervalo desde la última fecha de exposición hasta la fecha de presentación del IH.

<sup>d</sup> El valor de p se calcula mediante la prueba del *likelihood ratio test for trends* o tendencias del grado de similitud para investigar la relación dosis-respuesta entre variables y el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico.

<sup>e</sup> La duración de la exposición a FPA se definió como los días de toma de fármacos con contenido en FPA en los 14 días anteriores a la fecha de presentación del IH.

OR = odds ratio; IC = intervalo de confianza; FPA = fenilpropanolamina; IH = ictus hemorrágico.

ción, porque se incluyeron pacientes con ictus más leves, que fueron capaces de completar la entrevista. Sin embargo, teniendo en cuenta sus propiedades simpaticomiméticas, la FPA puede exacerbar, y no atenuar, la gravedad del ictus al aumentar la presión arterial y, por tanto, el volumen de sangrado. Esto significa que el sesgo causado por la inclusión de sujetos con ictus más leve está a favor de la hipótesis nula. Puede que esto aumente la validez de la conclusión, ya que se rechazó la hipótesis nula a pesar del sesgo que la favorecía. Para minimizar el sesgo de recuerdo, se mantuvo a los entrevistadores y a los participantes ciegos con respecto a la principal hipótesis de este estudio.

## Referencias bibliográficas

1. Lake CR, Gallant S, Masson E, Miller P. Adverse drug effects attributed to phenylpropanolamine: a review of 142 case reports. *Am J Med* 1990; 89:195-208.
2. Kikta DG, Devereaux MW, Chandar K. Intracranial hemorrhages due to phenylpropanolamine. *Stroke* 1985;16:510-512.
3. Johnson DA, Etter HS, Reeves DM. Stroke and phenylpropanolamine use. *Lancet* 1983;2:970.
4. Kase CS, Foster TE, Reed JE, Spatz EL, Girgis GN. Intracerebral hemorrhage and phenylpropanolamine use. *Neurology* 1987;37:399-404.
5. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000;343:1826-1832.
6. Curel P. Adverse drug reaction highlights of 2000. *Inpharma* 2001;1270: 19-20.
7. Hajat C, Dundas R, Stewart JA, et al. Cerebrovascular risk factors and stroke subtypes: differences between ethnic groups. *Stroke* 2001;32:37-42.
8. Qureshi AI, Giles WH, Croft JB. Racial differences in the incidence of intracerebral hemorrhage: effects of blood pressure and education. *Neurology* 1999;52:1617-1621.

Tabla 3 Asociación entre FPA y riesgo de IH en hombres y en mujeres

Variable	Pacientes (n = 469), n (%)	Controles (n = 938), n (%)	OR no ajustada (IC del 95 %)	OR ajustada (IC del 95 %)
<b>Hombres</b>				
Exposición a FPA				
No	462 (98,5)	930 (99,1)	1,00	1,00
Sí	7 (1,5)	8 (0,9)	1,75 (0,64-4,38)	1,36 (0,45-4,15)
Intervalo de exposición				
Nada	462 (98,5)	930 (99,1)	1,00	1,00
3 días o menos	5 (1,1)	2 (0,2)	5,00 (0,97-25,77)	4,21 (0,78-22,77)
4-14 días	2 (0,4)	6 (0,6)	0,67 (0,14-3,30)	0,37 (0,06-2,31)
Valor de p			0,111	0,25
Duración de exposición				
Nada	462 (98,5)	930 (99,1)	1,00	1,00
1-2 días	2 (0,4)	4 (0,4)	1,00 (0,18-5,46)	0,84 (0,12-5,68)
3 días o más	5 (1,1)	4 (0,4)	2,50 (0,67-9,31)	1,79 (0,44-7,24)
Valor de p			0,204	0,48
Dosis de FPA				
Ninguna	462 (98,5)	930 (99,1)	1,00	1,00
< 75 mg/día	3 (0,6)	2 (0,2)	3,00 (0,50-17,93)	1,51 (0,20-11,57)
≥ 75 mg/día	4 (0,9)	6 (0,6)	1,33 (0,38-4,73)	1,31 (0,35-4,91)
Valor de p			0,680	0,62
<b>Mujeres</b>				
Exposición a FPA				
No	462 (98,1)	936 (99,4)	1,00	1,00
Sí	9 (1,9)	6 (0,6)	3,84 (1,16-12,69)	3,86 (1,08-13,80)
Intervalo de exposición				
Nada	462 (98,1)	936 (99,4)	1,00	1,00
3 días o menos	5 (1,1)	2 (0,2)	9,61 (1,08-85,86)	9,15 (0,95-87,89)
4-14 días	4 (0,8)	4 (0,4)	2,40 (0,57-10,07)	2,47 (0,53-11,49)
Valor de p			0,010	0,02
Duración de exposición				
Nada	462 (98,1)	936 (99,4)	1,00	1,00
1-2 días	5 (1,1)	5 (0,5)	2,20 (0,58-8,36)	2,13 (0,49-9,20)
3 días o más	4 (0,8)	1 (0,1)	2.751.964 (0-∞)	2.297.677 (0-∞)
Valor de p			0,007	0,01
Dosis de FPA				
Ninguna	462 (98,1)	936 (99,4)	1,00	1,00
< 75 mg/día	4 (0,8)	4 (0,4)	2,40 (0,57-10,07)	2,95 (0,65-13,38)
≥ 75 mg/día	5 (1,1)	2 (0,2)	9,61 (1,08-85,86)	6,94 (0,72-66,86)
Valor de p			0,010	0,02

En la tabla 2 se puede ver los significados de los valores y las variables.

OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confianza; FPA = fenilpropanolamina; IH = ictus hemorrágico.