



**Unidad de Farmacovigilancia**  
**Departamento de Farmacología y Terapéutica**  
*Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas*

Dra. Florencia Galarraga; Dra. Leticia Cuñetti

**Dos muertes asociadas a mal uso de Olanzapina de larga duración inyectable para tratamiento de la esquizofrenia:**  
**Abril de 2015**

La FDA lanzó una alerta de seguridad a partir de dos fallecimientos en pacientes bajo tratamiento con olanzapina de duración prolongada<sup>(1)</sup>.

Olanzapina es un antipsicótico atípico perteneciente al grupo de las tienobenzodiazepinas. Los antipsicóticos atípicos tienen como elemento común su menor producción de síntomas extrapiramidales y de aumentar la secreción de prolactina, lo cual ofrece la posibilidad de utilizar dosis más altas con menos riesgos, lo cual aumentaría su eficacia, reduciría el rechazo por el paciente y mejoraría la adherencia al tratamiento. En ocasiones mejoran los síntomas negativos y cognitivos, además de ser una alternativa en pacientes resistentes al tratamiento con los antipsicóticos clásicos. Olanzapina se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad de 60 % por su alto efecto de primer paso hepático. Tiene una vida media de eliminación de 36 horas, con una buena correlación entre niveles plasmáticos y efectos, pero tiene una gran variabilidad interindividual entre ellas por lo que está justificado monitorizar la concentración plasmática<sup>(2)</sup>.

Olanzapina está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia, para el trastorno bipolar tipo 1 en monoterapia o combinado con litio o valproato, trastorno depresivo mayor en combinación con fluoxetina en quienes asocian trastorno bipolar o en casos de depresión resistente a la terapéutica habitual<sup>(3)</sup>.

En Uruguay está incluida en el Formulario terapéutico de medicamentos (FTM) en presentación por vía oral, la cual tiene un nivel de prescripción B por lo que solo se debe prescribir por especialista. Por lo tanto con Olanzapina por vía intramuscular estamos ante un uso fuera de FTM<sup>(4)</sup>.

En abril de 2015 surge una alerta de seguridad a partir de dos muertes en pacientes tratados con olanzapina, se comenzó una revisión para determinar la causa de los niveles sanguíneos elevados del fármaco en dos pacientes fallecidos el cual resultó inconcluso debido a que no se puede excluir la posibilidad de que las muertes sean causadas por la rápida entrada del fármaco a la circulación sanguínea. El estudio sugiere que el incremento de los niveles del medicamento fue luego de que ocurrió la muerte, lo cual explicaría los niveles elevados a los tres a cuatro días del fallecimiento<sup>(5)</sup>.

Existe en la ficha técnica del medicamento una alerta previa de seguridad que incluye un recuadro o warning box al inicio de la misma respecto a la aparición de sedación o delirio post inyección (PSSD) el cual incluye sedación, delirio o ambos. La mayoría de los casos

ocurrieron tres horas luego de la inyección intramuscular de olanzapina aunque ningún caso fue mortal. Para disminuir el riesgo se implementó una estrategia para evaluar y mitigar el riesgo de olanzapina, la cual asegura que los pacientes sean observados y seguidos por un profesional de salud <sup>(6)</sup>

Una de las directivas de la FDA en el seguimiento de los pacientes en tratamiento con Olanzapina intramuscular es el uso del programa REMS (estrategia de evaluación y mitigación del riesgo) el cual hace énfasis cuatro puntos;

- Aquellos pacientes que reciben tratamiento con olanzapina deberán ser enrolados en un programa de seguimiento
- Olanzapina intramuscular debe ser administrado por usuarios con certificación REMS.
- La monitorización en las tres horas posteriores a la cirugía debe ser realizada por medio de la estrategia REMS
- Los pacientes que lo reciben deben concurrir con un acompañante.

Si bien el uso de olanzapina intramuscular en el tratamiento de patologías psiquiátricas crónicas mejora la adherencia al tratamiento, siendo ésta su única ventaja sobre las otras presentaciones, el uso de olanzapina para administrar a intervalos prolongados debería someterse a más estudios de seguridad para conocer el mecanismo por el cual esto sucede(7). El mecanismo más probable de éste evento adversos es que sea secundario a la inyección accidental en el intravascular del fármaco, lo cual expuso a los pacientes a dosis muy elevadas de olanzapina. Es muy discutido y casi improbable desde el punto de vista fisiológico que los niveles plasmáticos de olanzapina aumenten post-mortem, lo que pone sobre la mesa la posibilidad de que el aumento de los valores sea secundario a una alteración en el proceso farmacotécnico del medicamento.

#### **Bibliografía:**

1. Alerta FDA Zyprexa Relprevv (Olanzapine Pamoate): Drug Safety Communication - FDA Investigating Two Deaths Following Injection  
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm357601.htm>
2. Florez, J. Fármacos antipsicóticos neurolépticos. Farmacología humana. 6<sup>ta</sup> edición.
3. Ficha técnica Zyprexa®,  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/020592s062021086s040021253s048lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020592s062021086s040021253s048lbl.pdf)
4. Formulario terapéutico de medicamentos, [http://www2.msp.gub.uy/uc\\_7146\\_1.html](http://www2.msp.gub.uy/uc_7146_1.html)
5. Alerta FDA Zyprexa Relprevv (Olanzapine Pamoate): Drug Safety Communication - FDA Investigating Two Deaths Following Injection  
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm357601.htm>
6. Ficha técnica Zyprexa®,  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/020592s062021086s040021253s048lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020592s062021086s040021253s048lbl.pdf)
7. Genitle, S. et al. Adverse Effects Associated with Second-Generation Antipsychotic Long-Acting Injection Treatment: A Comprehensive Systematic Review. Mental health center. 2013