

# BOLETÍN

Número cuarenta y nueve. Abril 2020. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

## SUMARIO

### 1. LA NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS Y LA INDUSTRIA

### 2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- ANÁLOGOS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINA (GnRH) Y RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES
- CLOZAPINA Y ESTREÑIMIENTO CON COMPLICACIONES GRAVES

### 3. ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

## LA NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS Y LA INDUSTRIA

Cuando un profesional sanitario quiere información sobre un medicamento, para confirmar una posible reacción adversa (RA) o para explicar una falta de eficacia, entre otros motivos, es habitual que se dirija al delegado de la industria que comercializa el medicamento. Sin embargo, lo que muchos profesionales ignoran es que esta acción inicia, de forma imparable, el proceso de recogida del caso y su comunicación a Eudravigilance, ya que la Industria toma a rajatabla su obligación legal de comunicar cualquier suceso que pudiera relacionarse con un medicamento. Por otra parte, los profesionales también desconocen que la Industria sólo tiene acceso en Eudravigilance a sus propios casos de RA y no a los de otras marcas, con las que el mismo principio activo pudiera estar comercializado (salvo acuerdos de cesión de licencias, de alcance limitado), y por supuesto, tampoco a los casos que pudiera haber para otros principios activos con el mismo mecanismo de acción o el mismo efecto terapéutico. La información global en Eudravigilance sólo está disponible para las autoridades nacionales reguladoras de medicamentos.

Los profesionales de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) tienen la ventaja de que la Unidad de Farmacovigilancia (UFCAPV), como colaboradora del Sistema Español de Farmacovigilancia, tiene acceso pleno a los casos de RA en Eudravigilance. Además, la Unidad de Farmacovigilancia tiene establecido un procedimiento de notificación sencillo, que requiere del profesional un tiempo mínimo de dedicación para notificar, ya que bastan 4 datos mínimos: identificador del paciente (CIC)-suceso-medicamento-fecha, y de una sola vez.

Por otra parte, como ya se ha señalado en boletines anteriores (Boletín 46), actualmente la Industria Farmacéutica comunica los casos directamente a Eudravigilance, sin conocimiento de la autoridad reguladora de cada estado, ni del centro de farmacovigilancia, estatal o regional, por lo que en la práctica es fácil la duplicación de casos en la base de datos.

Finalmente, animamos a los profesionales sanitarios a solicitar a la Unidad de Farmacovigilancia información de un medicamento, seguridad o eficacia, o cualquier otra, en la confianza de que será respondido.

## NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

### ANÁLOGOS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINA (GnRH) Y RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

La Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco ha recibido desde abril del 2019 dos notificaciones de sospecha de parada cardiorrespiratoria asociada a leuprorelina (Eligard® y Lutrate®).

**Caso 1:** Hombre de 67 años. AP: AdenoCarcinoma de próstata Gleason 8, PSA 6, cT3b N1 M0.diagnosticado el 17/08/2018, Escoliosis con insuficiencia respiratoria restrictiva, Insuficiencia

de válvula mitral moderada-severa, Insuficiencia Aortica leve-moderada. Resección transuretral de próstata (láser, 2012). Tratamiento habitual: Eligard® 45 mg/6 meses (1ª dosis 19/09/18, 2ª 18/03/19), Hidroferol 0,266 mg/15 días. Enfermedad actual: El 01/04/2019 presenta en la vía pública episodio de parada cardio-respiratoria, iniciándose maniobras de RCP por un familiar. A los 5 minutos acude ambulancia básica con DEA

realizándose dos desfibrilaciones. Posteriormente, se continúa con maniobras de RCP avanzada, se realiza IOT y recupera ritmo espontáneo aproximadamente a los 15 minutos. Durante el traslado al hospital sufre nuevo episodio de FV requiriendo 3 descargas, retornando a ritmo de FA. Se administra: AAS 300mg y Ticagrelor 180mg, 2 ampollas de Adrenalina y 300mg de Amiodarona. En ECG se aprecia ritmo de FA con extrasistolia ventricular, imagen de BRDHH e infradesnivel del ST en cara septo lateral. A su llegada al hospital se traslada a sala de hemodinámica realizándose cateterismo: Arterias coronarias sin lesiones e ingresa en Cuidados Intensivos. Evolución: Se mantiene en ritmo sinusal con Extrasistoles ventriculares frecuentes, tratadas con Amiodarona. TAC craneal sin lesiones. Se retira la sedación y a las 24 horas el paciente recupera conciencia y obedece órdenes sencillas. Se procede a su extubación, sin problemas respiratorios posteriores. El día 05/04/2019 se implanta un DAI a través de subclavia izda. Se traslada a planta de cardiología para posterior control evolutivo. Juicio diagnóstico: PCR reanimada sin secuelas neurologicas.

**Caso 2:** Se trataba de un hombre de 77 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, hipertensión arterial y neoplasia de próstata tratada con hormonoterapia y radioterapia desde noviembre de 2018. Tratamiento habitual: omeprazol 20 mg/día, metformina 850 mg/día, Xarelto® 15 mg/día, hierro sulfato 256mg (80mg Fe)/día, HCTZ 12,5 mg/día, furosemida 60 mg/día, allopurinol 100 mg/día, carvedilol 25 mg/12H, tamsulosina 0,4 mg/día, Atrovent® 20 mcg/8H, Lutrate depot® 22,5 mg/ trimestral. El 21/01/2020, tras la inyección intramuscular de Lutrate depot® en su Centro de Salud, sufre una parada cardiorrespiratoria. Se iniciaron maniobras de RCP durante 40 minutos, que se detuvieron por falta de respuesta, y se informó a los familiares. Al tratarse de un paciente cardiopata se decide consensuadamente no realizar autopsia.

### Comentario

La leuprorelin es un análogo sintético de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), indicada en el tratamiento paliativo de cáncer de próstata avanzado hormonodependiente. El tratamiento con este grupo de fármacos se conoce como Terapia de privación androgénica (TPA). Estos análogos se administran normalmente en forma de inyecciones de liberación retardada en intervalos de hasta 6 meses. Inicialmente se produce una estimulación de los receptores hipofisarios, lo que induce un aumento pasajero de la liberación de FSH y LH, y por tanto de testosterona. Con el fin de evitar este aumento inicial, suelen añadirse al tratamiento antiandrógenos, como la bicalutamida. Aproximadamente una semana después del inicio del tratamiento, la secreción de LH y FSH se suprime por completo, y por consiguiente, la concentración sérica de testosterona disminuye hasta niveles de castración (1).

Los primeros estudios que relacionaban el tratamiento con fármacos agonistas de la GnRH con el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares se publicaron hace una década. A día de hoy todavía existen resultados contradictorios al respecto.

**Se recomienda la notificación de RAM a través de Osabide Global:**  
- Queda en la H<sup>a</sup> Clínica  
- Supone menor carga adicional de trabajo

Algunos estudios sugieren que estos fármacos aumentan la morbilidad y mortalidad por eventos cardiovasculares, mientras que otros no identifican un aumento estadísticamente significativo.

Se han generado varias hipótesis acerca del posible mecanismo de acción entre estos fármacos agonistas y el aumento del riesgo cardiovascular. Por un lado, se ha detectado la presencia de receptores de GnRH en las células cardíacas, de manera que estos fármacos podrían actuar en los cardiomiositos, afectando a la contractilidad cardíaca y a la concentración de calcio iónico. La aparición de problemas metabólicos (aumento de peso, aumento de resistencia a la insulina y dislipidemia), descritos en los primeros meses tras el inicio del tratamiento, también ha sido citada como un posible mecanismo (1,2).

Un metaanálisis que incorporó datos de 4141 pacientes de ocho ensayos multicéntricos aleatorizados de fase III, con una mediana de seguimiento de 8 a 13 años, no encontró un incremento de riesgo de mortalidad cardiovascular debido a agonistas de GnRH (3). Sin embargo, varios estudios más recientes (4, 5) sugieren un aumento de la mortalidad por eventos cardíacos, especialmente en pacientes con historia previa de enfermedad cardíaca.

Un análisis retrospectivo de 5.077 hombres, con enfermedad localizada o cáncer de próstata localmente avanzado, tratados con TPA, mostró que el tratamiento no se asoció con un mayor riesgo de mortalidad total, entre aquellos pacientes sin factores de riesgo cardíaco conocidos. Sin embargo, la mortalidad sí que fue mayor en el grupo de pacientes con enfermedad cardíaca previa (6).

A pesar de las evidencias señaladas, la relación entre el uso de estos fármacos y los eventos cardiovasculares sigue siendo controvertida. Lo que sí parece confirmarse es la hipótesis de que se produce una potenciación de los factores de riesgo preexistentes, haciéndolos más evidentes durante el tratamiento.

Centrándonos en el fármaco de nuestro caso (leuprorelin), mientras que en su ficha técnica no aparecen eventos cardiovasculares entre los posibles efectos adversos, Micromedex® y UpToDate® señalan que existe una probabilidad inferior al 5% de que se produzca fallo cardíaco o infarto de miocardio tras su administración.

En la base de datos FEDRA del SEFV-H hay 264 notificaciones de sospecha de reacciones adversas a leuprorelin, y entre ellas un caso de parada cardiorrespiratoria que se recuperó. No hay ninguna otra notificación con el resto de agonistas de la GnRH.

En conclusión, los resultados de múltiples estudios observacionales sugieren que en pacientes tratados con agonistas de GnRH se produce un aumento significativo en la incidencia de enfermedad cardiovascular y diabetes, especialmente en pacientes cardiópatas. Sin embargo, el beneficio potencial del tratamiento con estos fármacos parece superar dicho riesgo. La Asociación Americana de cáncer y la Asociación europea de urología recomiendan hacer controles anuales de presión sanguínea, del perfil lipídico y de los niveles de glucosa en estos pacientes (7, 8).

- (1) Melloni C, Roe MT. Androgen deprivation therapy and cardiovascular disease. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2020; 38(2):45-52.
- (2) Conteduca V, Di Lorenzo G, Tararone A, Aieta M. The cardiovascular risk of gonadotropin-releasing hormone agonists in men with prostate cancer: an unresolved controversy. 2013;86(1):42-51.
- (3) Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011;306:2359.
- (4) Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68:386.

- (5) Ziehr DR, Chen M, Zhang D, et al. Association of androgen deprivation therapy with excess cardiac-specific mortality in men with prostate cancer. *BJU Int* 2015;116:358-365.
- (6) Nanda A, Chen MH, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico AV. Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction. *JAMA* 2009;302:866-73.
- (7) O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L, et al. Risk and Timing of Cardiovascular Disease After Androgen-Deprivation Therapy in Men With Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(11):1243-1251.
- (8) EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#1>.

# CLOZAPINA Y ESTREÑIMIENTO CON COMPLICACIONES GRAVES

En la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, se ha recibido un caso de estreñimiento con dolicosigma con neumatosis intestinal asociado a clozapina.

**Caso.** Se trata de una mujer de 66 años. AP: Diabetes M2. EPOC. Esquizofrenia residual. Síndrome mieloproliferativo crónico (TE triple negativo). Discinesia tardía. Estreñimiento crónico. Deficiencia de B12. Tratamiento habitual: Omeprazol 20 mg/24h, Casenlax 1 sobre/8h, Enema casen 250 ml/48 horas si no dps. AAS 100 mg/24h, Insulina actrapid 1-1-0-1. Insulina glargina 16 UI/24h, Optvite B12 amp bimensual, Lyrica 75 mg/12h, Nemea 100 mg 0.5-0-2, sertralina 50 mg/24h, Airflusal 50/250 mg/12h, Spiriva 1/24h. El 01/07/2019 ingresa por dolor abdominal de 24 horas asociado a vómitos fecaloideos y distensión abdominal. Afebril. RX abdomen: Importante dilatación de delgado y colon. TAC abdominopélvico: Se aprecia neumoperitoneo y pequeña cantidad de líquido libre intraabdominal con distribución en gotiera paracólica derecha y ambas fosas ilíacas. Ante sospecha de perforación de víscera hueca se decide intervención quirúrgica urgente. Hallazgos: Neumoperitoneo, dolicosigma con neumatosis intestinal, ileo reactivo. Tras la cirugía ingresa a cargo de Medicina Intensiva. Buena evolución y traslado a planta de Cirugía General el día 3 de julio, dónde se progresó a ingesta oral y se suspende sueroterapia con buena tolerancia. Alta hospitalaria el día 12 de julio. Impresión diagnóstica: Dolicosigma con neumatosis intestinal.

**Se recomienda la notificación de RAM a través de Osabide Global:**

- Queda en la H<sup>a</sup> Clínica
- Supone menor carga adicional de trabajo

El estreñimiento asociado a clozapina posiblemente se deba a malos hábitos intestinales (dieta pobre en fibra, ingesta inadecuada de líquidos, disminución del ejercicio) y a sus fuertes propiedades anticolinérgicas. La clozapina puede prolongar el tiempo de tránsito intestinal hasta cuatro veces el tiempo normal, afectando a todas las regiones del colon, comparado con otros antipsicóticos (3). El riesgo es mayor con dosis altas de clozapina y cuando se administra en asociación con otros fármacos que pueden afectar la motilidad gastrointestinal.

En casos extremos, el estreñimiento puede llevar a hipomotilidad gastrointestinal, ileo paralítico y obstrucción intestinal y si no se detecta y se trata pronto, a veces, puede ser mortal. Esta mortalidad podría ser mayor que la debida a la agranulocitosis. En un estudio, 28 de los 102 casos de efectos adversos gastrointestinales graves asociados a clozapina fueron mortales (4).

En 2011, la autoridad reguladora de Canadá (Health Canada) advirtió del riesgo de hipomotilidad gastrointestinal asociado al uso de clozapina (5). En enero/2020, la FDA ha publicado una advertencia reforzando que el estreñimiento causado por clozapina puede progresar a complicaciones intestinales graves (6).

En general, se recomienda preguntar a los pacientes sobre la frecuencia y características de las deposiciones en los primeros 2-3 meses de tratamiento y cuando la clozapina se usa a dosis >300mg/día, educando a los pacientes sobre este posible efecto adverso y la utilidad de realizar modificaciones dietéticas, junto con ejercicio, durante el tratamiento con clozapina.

En la base de datos de farmacovigilancia de la EMA (EudraVigilance) hay 70.598 casos espontáneos de sospechas de reacciones adversas para clozapina. En la Tabla 1 se muestran el nº de casos con complicaciones graves por hipomotilidad gastrointestinal.

## Comentario

La clozapina es un fármaco que se lleva utilizando durante más de 40 años para el tratamiento de la esquizofrenia refractaria. Sin embargo, a pesar de su eficacia demostrada, hasta el 17% de los pacientes tienen que suspenderla debido a reacciones adversas. Además de los efectos adversos raros que ponen en peligro la vida como agranulocitosis, miocarditis, y convulsiones, presenta otros efectos adversos angustiantes/molestanos como sedación, hipersalivación y estreñimiento (1). Un metaanálisis de 32 estudios encontró unas tasas de prevalencia de estreñimiento del 31,2% (IC95%, 26,6-37,4). Además, los pacientes que recibían clozapina tenían tres veces más probabilidades de tener estreñimiento que con otros antipsicóticos (2).

**Tabla 1. Nº de casos de complicaciones gastrointestinales graves con clozapina y sus ROR\*, en EudraVigilance**

| Reacción adversa (HLT)                                     | Nº casos | ROR* (IC95%)      |
|--|----------|-------------------|
| Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad | 1.672    | 2,41 (2,30-2,54)  |
| Estenosis y obstrucciones intestinales                     | 857      | 4,31 (4,02-4,31)  |
| Oclusión e infarto vascular gastrointestinal               | 95       | 2,89 (2,36-3,55)  |
| Necrosis gastrointestinal                                  | 36       | 2,67 (1,92-3,72)) |

\*ROR Reporting Odds Ratio

- (1) Chougule A, Praharaj SK, Bhat SM, Sharma PSVN. Prevalence and Factors Associated With Clozapine-Related Constipation: An Observational Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2018;38(1):42-46.  
(2) Shirazi A, Stubbs B, Gomez L, Moore S, Gaughran F, Flanagan RJ, MacCabe JH, Lally J. Prevalence and Predictors of Clozapine-Associated Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6) pii: E863. doi: 10.3390/ijms17060863.  
(3) Every-Palmer S, Nowitz M, Stanley J, Grant E, Huthwaite M, Dunn H, Ellis PM. Clozapine-treated Patients Have Marked Gastrointestinal Hypomotility, the Probable Basis of Life-threatening Gastrointestinal Complications: A Cross Sectional Study. *EBioMedicine.* 2016;5:125-34.

- (4) Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(5):759-68.  
(5) Anónimo. Clozapine. WHO Pharmaceuticals Newsletter. 2011; 1:9-10. [https://www.who.int/medicines/publications/Newsletter\\_1-2011.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/publications/Newsletter_1-2011.pdf?ua=1)  
(6) FDA strengthens warning that untreated constipation caused by schizophrenia medicine clozapine (Clozaril) can lead to serious bowel problems. Drug Safety Communication 01-28-2020. <https://www.fda.gov/media/134733/download>

## ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

Señales de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos.

La lista completa se puede consultar en:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000375.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp)

|   |  |
|---|--|
| <b>Abiraterona - Interacción con pioglitazona o repaglinida que produce hipoglucemia</b>  | Se han notificado casos de hipoglucemia cuando se administró abiraterona a pacientes con diabetes pre-existente que recibían pioglitazona o repaglinida; por lo que, se debe medir con frecuencia la glucemia en pacientes diabéticos. |
| <b>Golimumab – Miopatía inflamatoria</b>  | Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis (que se manifiesta como una erupción cutánea acompañada de debilidad muscular).   |
| <b>Sacarosa de hierro; carboximaltosa de hierro; isomaltósido de hierro; dextrano de hierro; gluconato férreo de sodio – Espasmo arterial coronario</b> | Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que progresaron a Síndrome de Kounis (espasmo arterial coronario alérgico agudo que puede provocar un infarto de miocardio)  |
| <b>Litio – Reacción liquenoide</b>  | Frecuencia no conocida.  |

## REGISTRO DE ALERTAS DE RAM EN OSABIDE GLOBAL

Los enlaces a los vídeos explicativos (euskeria, castellano) del procedimiento de registro y notificación de RAM en Osabide Global son:

<https://barrialdegaldaos.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/FarmakozainketaEUSK.wmv>

<https://barrialdegaldaos.osakidetza.eus/es/referencia-documental/Documentos%20compartidos/Profesionales/Formacion/TIK-TAK%20Formaci%c3%b3n/Farmacovigilanciacast.wmv>

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**

Teléfono: 94 400 7070 • Fax : 94 400 7103

Email: [farmacovigilancia@osakidetza.eus](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.eus)



**Osakidetza**

BARRUALDE-GALDAKO ESI  
OSI BARRUALDE-GALDAKO

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA  
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA  
Barrio Labeaga, 46-A  
☎ 94 400 70 70  
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

**EUSKO JAURLARITZA**

OSASUN SAILA  
Administrazio eta Finantzaketa  
Sanitarriko Sailburuordetza  
Farmaziako Zuzendaritza



**GOBIERNO VASCO**

DEPARTAMENTO DE SALUD  
Viceconsejería de Administración y  
Financiación Sanitarias  
Dirección de Farmacia