

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

NOTA INFORMATIVA 04-20

ADVERTENCIA SOBRE EL ESTREÑIMIENTO NO TRATADO CAUSADO POR CLOZAPINA

23 de julio de 2020

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) de la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario del Ministerio de Salud, comunica a los profesionales de la salud sobre nueva información de seguridad acerca del estreñimiento no tratado, asociado a los medicamentos que contienen en su formulación el principio activo clozapina.

La clozapina es un medicamento que está indicado en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento, es decir, que no responden a los antipsicóticos clásicos o no los toleran.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) comunicó al público que está reforzando la advertencia existente relacionada con el estreñimiento causado por el medicamento clozapina, el cual de manera poco frecuente, puede evolucionar a complicaciones intestinales graves, lo que puede llevar a hospitalización o incluso a la muerte, si el estreñimiento no se diagnostica y trata rápidamente. El estreñimiento es un efecto secundario frecuente y conocido de la clozapina, pero se siguen informando eventos graves y mortales.¹

La clozapina afecta la forma en que los intestinos funcionan en la mayoría de los pacientes y puede producir efectos que van desde el estreñimiento (frecuente), hasta problemas intestinales graves pero poco frecuentes, como la obstrucción completa del intestino, íleo paralítico e isquemia o infarto intestinal.

Debido a la potente actividad anticolinérgica de la clozapina, este riesgo es mayor que con los otros medicamentos de su clase para tratar la esquizofrenia. El riesgo aumenta con dosis más altas de clozapina y cuando se utiliza conjuntamente con medicamentos anticolinérgicos, que pueden retardar la evacuación intestinal, así como cuando se administra con otros medicamentos que causan estreñimiento, entre ellos, los opiáceos. Es importante mencionar que muchos tipos diferentes de medicamentos tienen estos efectos anticolinérgicos.

¹ <https://www.fda.gov/media/135123/download>

La FDA identificó en su base de datos del Sistema de Informes de Eventos Adversos (FAERS, por sus siglas en inglés) 10 casos de estreñimiento que evolucionaron a complicaciones graves con la administración de clozapina, desde el 21 de julio de 2006 hasta el 20 de julio de 2016 y en la bibliografía médica desde el 21 de julio de 2006 hasta el 2 de agosto de 2016. Estos casos ocasionaron hospitalización, cirugía y cinco muertes. Los eventos adversos incluyeron colitis necrosante^{2 3 4 5}(n=4), isquemia o necrosis intestinal^{6 7 8}(n=5) y vólvulo (n=1). La dosis diaria total de clozapina administrada osciló entre 200 mg y 600 mg, con una dosis diaria mediana de 400 mg. El tiempo transcurrido hasta el inicio de los eventos intestinales graves osciló entre 3 días y 6 meses, con una mediana de 46 días. Una revisión preliminar de datos adicionales de FAERS informados desde el 21 de julio de 2016 hasta finales de 2019 encontró hallazgos similares. La clozapina puede causar lo anterior cuando se administra sola; por el contrario, se han identificado complicaciones graves del estreñimiento con otros antipsicóticos (por ejemplo, olanzapina) sólo cuando estos se administraron con otros medicamentos anticolinérgicos.

Un estudio neozelandés de 37 pacientes realizado por Every-Palmer *et al.*⁹ evaluó y confirmó objetivamente la hipomotilidad gastrointestinal inducida por la clozapina midiendo el tiempo de tránsito colónico (TTC) mediante marcadores radiopacos. El estudio revisó los efectos de la clozapina (monoterapia y terapia antipsicótica combinada, 20 pacientes) y de los antipsicóticos sin clozapina (monoterapia y terapia antipsicótica combinada, 17 pacientes) y concluyó que casi todos los pacientes que recibían clozapina presentaban un aumento del TTC, pero la mayoría de los pacientes no tratados con clozapina no. Se observó un aumento en el TTC relacionado con la exposición (es decir, un TTC más alto con niveles más altos de clozapina); sin embargo, los pacientes no informaron la hipomotilidad como síntoma subjetivo de estreñimiento. La mediana del TTC en los pacientes tratados con clozapina fue más de cuatro veces mayor que en los pacientes a los que no se les prescribió clozapina (105 horas frente a 23 horas, respectivamente).

2 Baptista T. A fatal case of ischemic colitis during clozapine administration. *Rev Bras Psiquiatr.* 2014;36(4): 358.

3 Leong QM, Wong KS, Koh DC. Necrotising colitis related to clozapine? A rare but life threatening side effect. *World J Emerg Surg.* 2007;2:21.

4 Martínez Díaz-Caneja C, González-Molinier M, Galindo JC, Iniguez MM. Severe Bowel Ischemia Due to Clozapine with Complete Remission After Withdrawal. *J Clin Psychopharm.* 2010;30(4):463-5.

5 Shammi CM, Remington G. Clozapine-induced necrotizing colitis. *J Clin Psychopharmacol.* 1997;17(3): 230-232.

6 Alam HB, Fricchione GL, Guimaraes ASR, Zuckerber LR. Case 31-2009: A 26-year-Old Man with Abdominal Distention and Shock. *N Engl J Med.* 2009;361:1487-96.

7 Naravadi VVR and Valluru N. Clozapine-induced gastrointestinal hypomotility (CIGH): An under-recognized serious side effect. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(Suppl 2):S430.

8 Parakkal D, DeLemos D, Ehrenpreis E. Rapidly Progressive Shock and Death from Clozapine-Induced Toxic Megacolon: Lessons Still to be Learned. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(Suppl 2):S340.

9 Every-Palmer S, Nowitz M, Stanley J, Grant E, Huthwaite M, Dunn H, et al. Clozapine-treated Patients Have Marked Gastrointestinal Hypomotility, the Probable Basis of Life-Threatening Gastrointestinal Complications: A Cross Sectional Study. *EBioMedicine.* 2016;5:125-34.

Dado lo anterior, el CNFV ha solicitado reforzar la información de dichos medicamentos y se mantendrá en constante búsqueda y revisión de nuevos hallazgos que permitan complementar la nueva información de seguridad comunicada en esta nota informativa.

Los medicamentos registrados en el Ministerio de Salud que contienen en su formulación el principio activo clozapina son los siguientes:

| Nombre | Registro Sanitario |
|----------------------------|--------------------|
| LEPONEX COMPRIMIDOS 100 MG | 4134-BH-11327 |
| CLOZAPINA 100 mg TABLETAS | 2101-CL-9587 |

Así mismo, se recomienda a los profesionales de la salud:

- Evaluar la función intestinal de los pacientes antes de que comiencen a tomar clozapina.
- Recordar que el riesgo descrito anteriormente aumenta con dosis más altas de clozapina o cuando se receta conjuntamente con agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que causan estreñimiento, entre ellos, los opiáceos, por lo tanto, se debe evitar la prescripción conjunta de clozapina con otros medicamentos anticolinérgicos que pueden causar hipomotilidad gastrointestinal.
- Tomar en cuenta que los síntomas subjetivos del estreñimiento que informan los pacientes pueden no reflejar con exactitud la hipomotilidad gastrointestinal; por lo tanto, es esencial interrogar a los pacientes con respecto a la frecuencia y las características de las evacuaciones intestinales y a cualquier cambio a lo largo del tratamiento.
- Dar seguimiento a los pacientes para detectar síntomas de posibles complicaciones asociadas con la hipomotilidad gastrointestinal como náuseas, distensión o dolor abdominal y vómitos.
- Considerar la posibilidad de un tratamiento profiláctico laxante cuando comience a administrar la clozapina en pacientes de alto riesgo, tales como aquellos con antecedentes de estreñimiento u obstrucción intestinal.
- Informar a los pacientes con periodicidad, sobre el riesgo significativo de estreñimiento y de problemas intestinales potencialmente mortales.

- Educar a los pacientes y a los cuidadores sobre los riesgos, la prevención y el tratamiento del estreñimiento inducido por la clozapina, incluso sobre los medicamentos que deben evitarse, como otros fármacos anticolinérgicos.
- Fomentar en los pacientes la hidratación apropiada, la actividad física y el consumo de alimentos con alto contenido de fibra con el fin de prevenir el estreñimiento.
- Indicar a los pacientes que se pongan en contacto con un médico de inmediato, si tienen dificultad para defecar o evacuar los intestinos, no defecan al menos tres veces a la semana, lo hacen con una frecuencia inferior a la normal, o si son incapaces de expulsar gases, así como de otros síntomas gastrointestinales, ya que la atención y tratamiento de lo anterior son fundamentales para prevenir complicaciones graves.

Así mismo, se dan las siguientes recomendaciones especiales para los pacientes y cuidadores:

- Consultar con un profesional de la salud si sus evacuaciones intestinales son menos frecuentes de lo que es normal para usted, especialmente si no tiene una evacuación intestinal al menos tres veces a la semana, produce heces duras o secas, o tiene dificultad para expulsar gases. Consulte con un profesional de la salud, inmediatamente, si tiene síntomas que pueden estar asociados con problemas intestinales graves como náuseas y vómitos, distensión o hinchazón del vientre, o dolor abdominal.
- Para prevenir el estreñimiento, es importante comer más frutas, vegetales y cereales con alto contenido de fibra; beber mucha agua y otros líquidos, así como hacer suficiente ejercicio.
- Evite los laxantes formadores de masa como el plantago psyllium o los suplementos de fibra a menos que su médico se lo indique.
- Consulte con su médico antes de tomar cualquier laxante, ya que él le indicará cuál es el tipo adecuado para usted, en caso de que el uso de éstos sea necesario.
- No deje de tomar el medicamento clozapina sin antes hablar con su profesional de atención médica, ya que el dejar el tratamiento puede causar que los síntomas de la esquizofrenia vuelvan a aparecer o empeoren.
- Informe a su médico sobre todos los medicamentos que esté tomando y en caso de presentar alguna sospecha de reacción adversa que pueda estar relacionada con el medicamento clozapina comuníquese lo.

Finalmente, el CNFV recuerda la **importancia y el deber de reportar** cualquier sospecha de reacción adversa con clozapina u otros medicamentos, ya sea a través del Sistema de Notificación en Línea llamado Noti-FACEDRA, mediante el siguiente link: <https://www.notificacentroamerica.net> o enviando la Tarjeta Amarilla (formato digital disponible en <http://www.ministeriodesalud.go.cr>) al Centro Nacional de Farmacovigilancia, ubicado en el Ministerio de Salud, San José, Distrito Hospital Calle 16, Avenidas 6 y 8, Cuarto piso del Edificio Norte, Tel/Fax: 2257-20-90



ILEANA
HERRERA
GALLEGOS
(FIRMA)

Firmado digitalmente
por ILEANA HERRERA
GALLEGOS (FIRMA)
Fecha: 2020.07.28
14:01:25 -06'00'

Dra. Ileana Herrera Gallegos
Directora a.i

REGULACIÓN DE PRODUCTOS DE INTERÉS SANITARIO

MVR