



La FDA refuerza la advertencia de que el estreñimiento no tratado causado por el medicamento para tratar la esquizofrenia clozapina (Clozaril) puede provocar graves problemas intestinales *El riesgo aumenta con dosis más altas o cuando se toma junto con otros medicamentos contra el estreñimiento*

### **01-28-2020 Comunicación de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos**

#### **¿Qué preocupación relativa a la seguridad está anunciando la FDA?**

La Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) está reforzando una advertencia existente de que el estreñimiento causado por el medicamento para tratar la esquizofrenia clozapina (Clozaril, Fazacllo ODT, Versacloz, genéricos) puede, de manera poco frecuente, evolucionar a complicaciones intestinales graves. Esto puede llevar a la 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.

La clozapina afecta la forma en que los intestinos funcionan en la mayoría de los pacientes. Produce efectos que van desde el estreñimiento (problemas para tener una evacuación intestinal), que es un caso frecuente, hasta problemas intestinales graves pero poco frecuentes, como la obstrucción completa del intestino. Se descubrió que, debido a la forma en que actúa la clozapina, este riesgo es mayor con la clozapina que con los otros medicamentos para tratar la esquizofrenia de su clase de fármacos. El riesgo aumenta aún más con dosis más altas de clozapina y cuando se receta conjuntamente con un tipo de medicamento llamado “anticolinérgico”, que puede retardar la evacuación intestinal, y otros medicamentos que causan estreñimiento, entre ellos, los opiáceos. Muchos tipos diferentes de medicamentos tienen estos efectos anticolinérgicos.

#### **¿Qué está haciendo la FDA?**

Estamos exigiendo que se añada una nueva advertencia y actualizaciones sobre este riesgo a la [información de prescripción](#) de todos los productos de clozapina. Como parte de la supervisión de rutina de la FDA, continuaremos monitoreando la clozapina y comunicaremos al público la información actualizada si está disponible.

#### **¿Qué es la clozapina y cómo puede ayudarme?**

La clozapina es un medicamento que se ha utilizado durante más de 40 años para tratar la esquizofrenia en pacientes cuyos síntomas no se controlan con el tratamiento estándar. Los síntomas de la esquizofrenia incluyen oír voces, ver cosas que no están allí y ser desconfiado o retraído. La clozapina también es efectiva para reducir el riesgo de pensamientos suicidas y de autolesiones en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Se vende con los nombres comerciales de Clozaril, Fazacllo ODT y Versacloz, y muchas compañías farmacéuticas diferentes la venden como genérico.

#### **¿Qué deben hacer los pacientes y los cuidadores?**

Es posible que los pacientes no sientan o no adviertan los síntomas del estreñimiento. Sin embargo, debería ponerse en contacto con su profesional de atención médica 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. Debería ponerse en contacto con su profesional de atención médica 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, debe comer más frutas, vegetales y cereales con alto contenido de fibra; beber mucha agua y otros líquidos, y hacer suficiente ejercicio. Es posible que también necesite tomar un laxante, así que pregúntele a su profesional de atención médica qué tipo de laxantes es el adecuado para usted. No debería dejar de tomar su medicamento de 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.

### **¿Qué deben hacer los profesionales de atención médica?**

Los profesionales de atención médica deben evaluar la función intestinal antes de que un paciente comience a tomar clozapina y evitar la prescripción conjunta de clozapina con otros medicamentos anticolinérgicos que pueden causar hipomotilidad gastrointestinal. Informe a los pacientes con frecuencia sobre el riesgo significativo de estreñimiento y de problemas intestinales potencialmente mortales y la necesidad de mantenerse hidratado para prevenir el estreñimiento.

Pregunte a los pacientes sobre la frecuencia y la calidad de sus evacuaciones intestinales a lo largo del tratamiento. Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con un profesional de atención médica de inmediato si tienen dificultad para defecar o evacuar los intestinos, no defecan al menos tres veces a la semana o lo hacen con una frecuencia inferior a la normal, o son incapaces de expulsar gases. Controle a los pacientes para detectar síntomas de posibles complicaciones asociadas con la hipomotilidad gastrointestinal como náuseas, distensión o dolor abdominal y vómitos. Considere la posibilidad de un tratamiento profiláctico laxante cuando comience a administrar la clozapina en pacientes con antecedentes de estreñimiento u obstrucción intestinal.

### **¿Qué halló la FDA?**

Revisamos el período de 2006 a 2016 e identificamos 10 casos que describen estreñimiento que evolucionó a problemas intestinales graves que ocasionaron hospitalización, cirugía o muerte. Estos incluyeron la muerte de la pared del colon (colitis necrosante), el bloqueo del flujo sanguíneo hacia los intestinos (isquemia intestinal), la muerte de parte del intestino (necrosis intestinal) y la distensión abdominal que llevó a una obstrucción intestinal (vólvulo). Esta cifra solo contempla los casos presentados a la FDA\* o los que se encuentran en la bibliografía médica, por lo que puede haber casos adicionales de los que no tenemos conocimiento (ver Resumen de datos).

Anteriormente comunicamos acerca de la clozapina en [septiembre de 2015](#) (cambios en el monitoreo de la neutropenia; programa REMS único y compartido) y [en febrero de 2011](#) (riesgo de movimientos musculares anormales y síntomas de abstinencia en los recién nacidos).

\*Los casos fueron comunicados al [Sistema de Informes de Eventos Adversos de la FDA \(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS\)](#).

### **¿Cuál es mi riesgo?**

Todos los medicamentos tienen efectos secundarios incluso cuando se usan correctamente según lo prescrito, pero en general los beneficios de tomar un medicamento superan estos riesgos. Es

importante saber que las personas responden de manera diferente a todos los medicamentos dependiendo de su salud, de otros medicamentos que estén tomando, de las enfermedades que tengan, de la genética y de muchos otros factores. Como resultado, no podemos determinar la probabilidad de que alguien presente estos efectos secundarios al tomar la clozapina. Sus profesionales de atención médica lo conocen mejor que nadie, así que siempre infórmeles sobre todos los demás medicamentos que esté tomando, incluso los de venta libre, y si presenta algún efecto secundario mientras toma sus medicamentos.

### **¿Cómo informo los efectos secundarios de la clozapina?**

Para ayudar a la FDA a hacer un seguimiento de los problemas de seguridad de los medicamentos, informe los eventos adversos relacionados con la clozapina u otros medicamentos al programa MedWatch de la FDA, utilizando la información del recuadro “Contact FDA” (Comuníquese con la FDA) que aparece en la parte inferior de esta página.

### **Datos sobre la clozapina (Clozaril, Fazaclo ODT, Versacloz)**

- La clozapina es un medicamento utilizado para tratar la esquizofrenia en pacientes cuyos síntomas no se controlan con los medicamentos antipsicóticos estándares.
- La clozapina también es efectiva para reducir el riesgo de pensamientos suicidas y de autolesiones en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.
- La clozapina produce efectos fuertes que pueden afectar la evacuación intestinal y causar una obstrucción.
- La clozapina está disponible en comprimidos que se toman por vía oral. Se vende con los nombres comerciales de Clozaril, Fazaclo ODT y Versacloz, y muchas compañías farmacéuticas diferentes la venden como genérico.
- Los efectos secundarios frecuentes además del estreñimiento incluyen boca seca, babeo, somnolencia, sensación de mareo, sacudidas o temblores y visión borrosa.
- Se estima que en 2018 se dispensaron 782,000 recetas de clozapina en las farmacias minoristas para pacientes ambulatorios de EE. UU., lo que supone una disminución del 2.3 % con respecto a 2016 (800,000 recetas de clozapina).<sup>1</sup>

### **Información adicional para pacientes y cuidadores**

- La FDA está reforzando una advertencia existente de que el estreñimiento causado por el medicamento para tratar la esquizofrenia clozapina (Clozaril, Fazaclo ODT, Versacloz) puede evolucionar hasta causar problemas intestinales graves. Esto puede llevar a la 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 problemas intestinales graves, aunque son poco habituales.
- El riesgo es mayor con la clozapina que con los otros medicamentos para tratar la esquizofrenia de su clase de fármacos que revisamos debido a la forma en que la clozapina actúa.
- El riesgo aumenta aún más con dosis más altas de clozapina o cuando se receta conjuntamente con un tipo de medicamento llamado “anticolinérgico”, que puede retardar la evacuación intestinal, y otros medicamentos que causan estreñimiento, entre ellos, los opiáceos.
- Por consiguiente, estamos exigiendo que se añada una nueva advertencia y actualizaciones sobre este riesgo a la [información de prescripción](#) de todos los productos de clozapina.

- Es posible que no sienta o no advierta los síntomas del estreñimiento. Póngase en contacto con su profesional de atención médica si está teniendo evacuaciones intestinales con una frecuencia menor de lo que es normal para usted, especialmente si se producen menos de tres veces a la semana, produce heces duras o secas, o tiene dificultad para expulsar gases. Otros síntomas asociados con problemas intestinales graves incluyen náuseas, distensión o hinchazón del vientre, dolor abdominal y vómitos.
- Para prevenir el [estreñimiento](#), coma más frutas, verduras y cereales, que tienen un alto contenido de fibra. Evite los laxantes formadores de masa como el *Plantago psyllium* (Metamucil) o los suplementos de fibra a menos que se lo indique su profesional de atención médica.
- Beba mucha agua y otros líquidos y haga suficiente ejercicio. Es posible que también necesite tomar un [laxante](#), así que pregúntele a su profesional de atención médica qué tipo de laxante es el adecuado para usted.
- No deje de tomar su medicamento sin antes hablar con su profesional de atención médica ya que el dejar el tratamiento puede causar que los síntomas de la esquizofrenia empeoren o vuelvan a aparecer.
- Lea el folleto informativo para el paciente cuando reciba una receta de clozapina, que le explicará esta nueva información y los aspectos importantes que debe saber sobre el medicamento. Estos incluyen los efectos secundarios, para qué se usa el medicamento, cómo tomarlo y almacenarlo adecuadamente, y otras cuestiones a las que debe prestar atención cuando esté tomando el medicamento.
- Para ayudar a la FDA a hacer un seguimiento de los problemas de seguridad de los medicamentos, informe los efectos secundarios de la clozapina o de otros medicamentos al programa MedWatch de la FDA, utilizando la información del recuadro “Contact FDA” (Comuníquese con la FDA) que aparece en la parte inferior de esta página.

### **Información adicional para los profesionales de atención médica**

- La FDA está reforzando una advertencia existente de que el estreñimiento causado por el medicamento para tratar la esquizofrenia clozapina (Clozaril, Fazaclor ODT, Versacloz) puede evolucionar hasta causar complicaciones intestinales graves. Esto puede llevar a la hospitalización o incluso a la muerte si el estreñimiento no se diagnostica y trata rápidamente.
- La clozapina afecta la función intestinal en la mayoría de los pacientes. Produce efectos que van desde el estreñimiento (frecuente) hasta la obstrucción intestinal completa, íleo paralítico e isquemia o infarto intestinal (poco frecuente). El estreñimiento es un efecto secundario frecuente y conocido de la clozapina, pero se siguen informando eventos graves y mortales.
- El riesgo es mayor con la clozapina que con los otros medicamentos para tratar la esquizofrenia de su clase de fármacos que revisamos debido a la potente actividad anticolinérgica de la clozapina.
- El riesgo aumenta aún más 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 consiguiente, estamos exigiendo que se añada una nueva advertencia y actualizaciones sobre este riesgo a la [información de prescripción](#) de todos los productos de clozapina.
- Tenga 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.

- Evite la prescripción conjunta de la clozapina con otros medicamentos anticolinérgicos que pueden causar hipomotilidad gastrointestinal.
- Considere el uso profiláctico de laxantes cuando comience a administrar la clozapina en pacientes de alto riesgo.
- Si se identifica estreñimiento, trátelo rápidamente con laxantes y corrija según sea necesario. Consulte con un gastroenterólogo en los casos más graves.
- Fomente la hidratación apropiada, la actividad física y los alimentos con alto contenido de fibra.
- Eduque 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 medicamentos anticolinérgicos.
- Enfatice que la atención y el tratamiento inmediatos del estreñimiento y de otros síntomas gastrointestinales son fundamentales para prevenir complicaciones graves.
- Anime a los pacientes a que lean el folleto informativo para el paciente que reciben con la receta de clozapina, para que conozcan esta información adicional sobre el medicamento.
- Para ayudar a la FDA a hacer un seguimiento de los problemas de seguridad de los medicamentos, informe los eventos adversos relacionados con la clozapina u otros medicamentos al programa MedWatch de la FDA, utilizando la información del recuadro “Contact FDA” (Comuníquese con la FDA) que aparece en la parte inferior de esta página.

### **Resumen de datos**

La FDA identificó 10 casos de estreñimiento que evolucionaron a complicaciones graves con la administración de clozapina, informados en la [base de datos del Sistema de Informes de Eventos Adversos \(FAERS\) de la FDA](#) 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<sup>2-5</sup> (n=4), isquemia o necrosis intestinal<sup>6-8</sup> (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 hacer esto sola; por el contrario, se han identificado complicaciones graves del estreñimiento con otros antipsicóticos (p. ej., olanzapina) solo cuando estos se administraron con otros medicamentos anticolinérgicos.

Un estudio neozelandés de 37 pacientes realizado por Every-Palmer et al.<sup>2</sup> 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 síntomas subjetivos 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 recetó clozapina (105 horas frente a 23 horas, respectivamente).

## Referencias

1. IQVIA National Prescription Audit™ (NPA) Database. Years 2016 and 2018. Data Extracted December 2019.
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. Martinez Diaz-Caneja C, González-Molinier M, Galindo JC, Iñiguez 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, Zukerber 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.

## Información relacionada

- [Estreñimiento](#)
- [Laxantes](#)
- [Información sobre la clozapina](#)
- [REMS en la FDA](#)
- [Información sobre medicamentos antipsicóticos atípicos](#)
- [Información sobre los antipsicóticos convencionales](#)
- [Comunicación de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: La FDA modifica el monitoreo de la neutropenia asociada con clozapina, un medicamento para la esquizofrenia; aprueba el nuevo programa REMS compartido para todos los medicamentos con clozapina](#)
- [El proceso de revisión de medicamentos de la FDA: Asegurarse de que los medicamentos sean seguros y eficaces](#)
- [Piénselo bien: Gestión de los beneficios y riesgos de los medicamentos](#)

La FDA reconoce la importancia de proveer información relacionada a la seguridad de medicamentos en otros idiomas además del inglés. Haremos nuestro mejor esfuerzo para proveer versiones de nuestras comunicaciones de seguridad de medicamentos en español que sean precisas y oportunas. Sin embargo, de haber alguna discrepancia entre la versión en inglés y la versión en español, la versión en inglés debe ser considerada la versión oficial. Si usted tiene cualesquier pregunta o desea hacer algún comentario, favor de ponerse en contacto con Division of Drug Information en [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov).

*Contáctenos*

**Para informar de un problema serio**

1-800-332-1088

1-800-FDA-0178 Fax

[MedWatch Online](#)

**Correo normal:** Use el formulario pre franqueado [FDA Form 3500](#)

**Enviar por correo a:** MedWatch 5600 Fishers Lane  
Rockville, MD 20857