



Alerta Farmacovigilancia

Actualización de los controles hematológicos en pacientes tratados con clozapina

Prof. Adj. Stefano Fabbiani

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) ha revisado la evidencia disponible sobre el riesgo de neutropenia y agranulocitosis asociado al tratamiento con clozapina.

En base a ello, recomienda que se reduzca la frecuencia de los controles hematológicos en los pacientes tratados con este antipsicótico.

Clozapina es un antipsicótico atípico con características distintas al resto de los antipsicóticos. Es un antagonista mixto de receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos. Antagoniza también receptores muscarínicos, alfa-1-adrenérgicos e histaminérgicos.¹⁻²

Sus indicaciones aprobadas según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) son el tratamiento de la esquizofrenia resistente o que presenten reacciones adversas neurológicas y no tratables con otros fármacos antipsicóticos, y para reducir el riesgo de conducta suicida recurrente en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que se consideran en riesgo crónico de volver a experimentar conducta suicida. También está indicado en el tratamiento de trastornos psicóticos relacionados a evolución de la enfermedad de Parkinson con falla del tratamiento estándar.¹⁻²

La esquizofrenia resistente se define como la situación en la que continúan habiendo síntomas a pesar del tratamiento con dos antipsicóticos de clases químicas diferentes, a las dosis recomendadas, en tratamiento por 2-8 semanas cada uno. En este caso se recomienda utilizar clozapina debido a su eficacia superior en esta situación.¹⁻³

Se administra por vía oral y sufre metabolismo de primer paso moderado, alcanzando una biodisponibilidad absoluta de 50-60%. Se une a proteínas plasmáticas en un 95%. Se metaboliza casi completamente mediante los citocromos CYP1A2 y CYP3A4, y en menor medida CYP2C19 y CYP2D6.¹⁻²

Entre sus reacciones adversas se describen fundamentalmente las del sistema nervioso central (en particular sobre el sistema extrapiramidal) e incluye somnolencia, sedación, disminución del

umbral convulsivo, síndrome parkinsoniano, acatisia, distonías musculares agudas, disquinesia tardía y síndrome neuroléptico maligno. Se destaca entre sus **efectos adversos extra-neurológicos la agranulocitosis, leucopenia y neutropenia**. Se ha estimado que el riesgo de aparición de neutropenia y agranulocitosis es aproximadamente de 3% y de 0,7% respectivamente. A partir de este efecto adverso **se recomienda la monitorización mediante hemograma basal y luego de forma periódica**, semanal los primeros 6 meses, quincenal los siguientes 6 meses y luego de forma mensual a partir del año de tratamiento.¹⁻²

Por esta razón está contraindicada en pacientes a los que no se les pueda realizar análisis sanguíneos periódicamente, con antecedentes de granulocitopenia/agranulocitosis tóxica o idiosincrásica o inducida por clozapina o con función alterada de la médula ósea.¹⁻²

Al consultar el Centro Monitorización de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud en Uppsala (VigiAccess), se informa al 22 de julio del 2025, 5698 reportes de agranulocitosis y 28178 reportes de neutropenia con clozapina.^{4*}

**La información en esta base de datos describe posibles eventos adversos que se han observado con el uso de un medicamento, mediante notificaciones espontáneas. No confirma ni establece causalidad entre el evento adverso observado y el uso del medicamento, así como tampoco determina su frecuencia.*

Antecedentes de alertas previas

Clozapina fue aprobada por primera vez en España en 1993 bajo la condición “Especial control médico”, que determinaba incluir a las/los pacientes en un programa de seguimiento basado en la realización de controles hematológicos seriados. Esta información debía ser enviada al Ministerio de Sanidad y Consumo (actual AEMPS) En 2017, la AEMPS eliminó la obligatoriedad de enviar los resultados de las analíticas de los pacientes en tratamiento con clozapina, sin modificar las condiciones de prescripción y dispensación.⁵⁻⁶

Alerta actual

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha revisado la evidencia científica disponible sobre el riesgo de neutropenia y agranulocitosis asociado al tratamiento con clozapina y ha concluido que **se reduzca la frecuencia de los controles hematológicos** en los pacientes tratados con este antipsicótico. Aunque la **neutropenia inducida por clozapina puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento, su aparición es más frecuente durante el primer año**, con una **incidencia máxima en las primeras 18 semanas de tratamiento**. Posteriormente, la incidencia disminuye, especialmente de forma progresiva luego de dos años de tratamiento en pacientes sin episodios previos de neutropenia.⁷

El PRAC concluyó que **en pacientes sin neutropenia la frecuencia de monitorización se puede reducir a cada doce semanas después del primer año de tratamiento, y a una vez al año tras dos años de tratamiento.** Además, recomienda que los análisis se basen en el **recuento absoluto de neutrófilos**, dado que la evidencia actual sugiere que este parámetro constituye un marcador más específico y clínicamente relevante para evaluar el riesgo de neutropenia. Por lo tanto, se elimina el requisito de realizar el recuento leucocitario.⁷

Situación del medicamento en Uruguay

En nuestro país clozapina se encuentra incluido en el **Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM)**, e integra el listado de fármacos **sujetos a farmacovigilancia activa según el Ministerio de Salud Pública (MSP)**. Para estos fármacos, se deben reportar datos en forma sistemática y detallada de las reacciones adversas vinculadas a estos y la/os médica/os tratantes deben informar al MSP que pacientes reciben clozapina.⁸

No hay alertas similares en Uruguay.

En nuestro medio se debe completar una declaración jurada por el profesional que prescribe clozapina y un consentimiento informado por el paciente. Se encuentran disponibles en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/2021-12/FO-13221-018%20-%20V2%20Declaraci%C3%B3n%20Jurada%20M%C3%A9dico%20Tratante%20uso%20Clozapina%20%28sin%20pie%29.docx>

Conclusiones

Clozapina es un antipsicótico atípico que ha demostrado eficacia en el tratamiento de esquizofrenia resistente a otros antipsicóticos. Su principal limitante de uso es el riesgo de agranulocitosis o neutropenia.

A partir de la revisión de la evidencia, se ha propuesto reducir los controles hematológicos a cada doce semanas después del primer año de tratamiento, y a una vez al año luego de dos años de tratamiento.

En Uruguay, las recomendaciones de controles hematológicos siguen siendo semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento y al menos una vez cada 4 semanas durante el tiempo que continúe el tratamiento. Esta recomendación puede estar sujeta a modificaciones en función de la realidad nacional.

¿Qué hacer con esta información?

Se alienta a los y las médicos/as prescriptores/as a seguir las recomendaciones de nuestro Ministerio de Salud Pública, hasta que no se analice la realidad nacional y se emitan nuevas recomendaciones.

En caso de aparición de una reacción adversa medicamentosa, recordar notificar al MSP a través del siguiente enlace:

<https://primaryreporting.who-umc.org/UY>

Cómo citar este artículo

Fabbiani S. Actualización de los controles hematológicos en pacientes tratados con clozapina. Boletín Farmacológico. [Internet]. 2025. [Citado: año, mes] 2025; 16(3). 4 p.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Clozapina. Consultada julio 2025. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/88019/FT_88019.html
2. Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica Clozapina. Consultada julio 2025. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/019758s107lbl.pdf
3. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet July 11, 2019. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
4. Organización Mundial de la Salud. VigiAccess. Consultado julio de 2025.
5. Ministerio de Sanidad y Consumo. Circular N° 10/93 sobre Reglamentación específica para la prescripción, dispensación y utilización de LEPONEX. 1993 (España).
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS]. Clozapina: modificación del programa de seguimiento de los pacientes. 4 de julio de 2017. (España).
7. Alerta de seguridad de "clozapina" emitida por la AEMPS el 11 de julio de 2025.
8. Ministerio de Salud Pública. Listado de Medicamentos [Internet]. Consultado julio de 2025. Disponible en: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy>