

CARTA DE LECTORES

Clozapina: actualización imperiosa de la normativa nacional de farmacovigilancia intensiva

Clozapine: An urgent update of the national intensive pharmacovigilance regulation

Julieta Ramírez¹; Alejo Corrales²; Federico Rebok³; Manuel Vilapriño Duprat⁴; Cintia Prokopez⁵; Pedro Damián Gargoloff⁶

La clozapina es el único fármaco aprobado para la esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT), que afecta cerca del 30 % de las personas con esquizofrenia, tanto desde el primer episodio psicótico como luego de una respuesta inicial a los antipsicóticos. La respuesta es mayor cuando se inicia en los primeros años de la ERT. Posee mayor eficacia comparada que otros antipsicóticos, especialmente en la reducción del riesgo suicida, consumo de sustancias, además de menores tasas de mortalidad, recaídas, hospitalización y discontinuación (Wagner et al., 2023).

No obstante, se encuentra subutilizada en casi todo el mundo, con tasas inferiores al 5 % en pacientes con esquizofrenia de Estados Unidos y aún más bajas en Japón. La obligatoriedad y rigurosidad del monitoreo hematológico intensivo se concibió como una respuesta a los casos fatales que se presentaron en la década del 70 en Finlandia, permitiendo su reintroducción segura en el mercado. Sin embargo, se ha identificado como una de las principales barreras para su uso a nivel global. La neutropenia severa, definida por un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\leq 0.5 \times 10^9/L$ y la agranulocitosis, deben diferenciarse de la neutropenia leve y moderada ($RAN < 1.5 \times 10^9/L$ y $> 0.5 \times 10^9/L$). La prevalencia de agranulocitosis ronda el 0,4 % y la mortalidad por este evento el 0,05 % (Li et al., 2020). Aunque la neutropenia inducida por clozapina puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, se observa predominantemente durante el primer año, con una incidencia que alcanza su máximo en las primeras 18 semanas de tratamiento. Luego disminuye, siendo los casos tardíos excepcionales y usualmente debidos a otras causas. En el año 2025, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) eliminó el Sistema de Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos de la clozapina, al concluir que ya no era necesario para garantizar que los beneficios superan sus riesgos (de Leon et al., 2025). Por su parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado un monitoreo hematológico menos frecuente, reduciéndolo a cada 12 semanas después de un año de tratamiento y a una vez al año tras dos años de tratamiento (European Medicines Agency, 2025). En Argentina, la normativa sigue

¹ Médica Psiquiatra. Jefa de Sección Consultorios Externos Hospital José T. Borda. Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP). Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-0535-628X>

² Magíster en Biología Molecular e Ingeniería Genética, Universidad Favaloro. Docente de la Universidad Nacional de Tucumán (UNT). Presidente del Capítulo de Psiquiatría genética (AAP), Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-5224-5267>

³ Médico Psiquiatra y Legista. Jefe de Servicio de Emergencia, Hospital Moyano. Investigador Independiente, Carrera del Investigador, GCBA. Director, Instituto Argentino de Psiquiatría Clínica. Presidente del Capítulo de Psiquiatría Clínica, Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP). <https://orcid.org/0000-0002-0872-7138>

⁴ Magíster en Neuropsicofarmacología. Director de Salud Mental y Consumos Problemáticos de Mendoza, Argentina.

⁵ Doctora en Medicina. Jefa de sección, Hospital Moyano. Docente adscripta e investigadora, Facultad de medicina, UBA, CABA, Argentina. <https://orcid.org/0000-0003-0337-9581>

⁶ Médico Psiquiatra. Jefe de Sala. Hospital Dr. Alejandro Korn, La Plata, Argentina. Presidente del Capítulo de Psicofarmacología, Asociación de Psiquiatras de Argentina (APSA). <https://orcid.org/0009-0006-6477-9959>

Autor correspondiente:

Pedro Damián Gargoloff
pdgargoloff@yahoo.com.ar

siendo restrictiva, con controles hematológicos periódicos, criterios de suspensión estrictos y dispensación por farmacias centralizadas (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [ANMAT], 2000).

Es en este marco que nosotros proponemos: 1) Frecuencia de monitoreos de Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) semanal las primeras 18 semanas, mensual entre la semana 18 y 52, trimestral el segundo año y anual luego de los dos años (en ambos casos en ausencia de historia de neutropenias), como el sugerido para cualquier otro antipsicótico; 2) Inicio con RAN $\geq 1.5 \times 10^9/L$, monitoreo bisemanal sin discontinuación con RAN 1.5-1.0 $\times 10^9/L$, y discontinuación e interconsulta con hematología con RAN $<1.0 \times 10^9/L$; 3) Posibilidad de reintroducción luego de discontinuación con RAN $<1.0 \times 10^9/L$, una vez que el RAN $\geq 1.0 \times 10^9/L$; 4) Recomendación de no reintroducir si el paciente presentó RAN $<0.5 \times 10^9/L$; 5) Acompañar siempre con educación al paciente, familiares y cuidadores sobre signos de neutropenia (fiebre, infecciones, odinofagia) y la indicación de informar y recibir inmediata atención médica; 6) Capacitación continua a profesionales e inclusión de clozapina en todos los programas de formación de psiquiatras de Argentina.

Finalmente, consideramos que las directrices nacionales vigentes, al enfocarse únicamente en reducir riesgos sin considerar al mismo tiempo la eficacia superior de la clozapina, pueden ocasionar un desaliento para su prescripción y que se restrinja su uso en pacientes para quienes constituye la única posibilidad de recuperación.

Referencias bibliográficas

- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. (2000). Disposición 935/2000. *Normas para el uso de clozapina*. Boletín Oficial de la República Argentina, 7 de febrero de 2000. https://www.cofasal.org.ar/panel/assets/pdf/farmacovigilancia/Certif%20Prof%20para%20el%20Prog%20CLOZAPINA/Disposicion_ANMAT_935.pdf
- de Leon, J., Baldessarini, R. J., Balon, R., Bilbily, J., Caroff, S. N., Citrome, L., Correll, C. U., Cotes, R. O., Davis, J. M., DeLisi, L. E., Faden, J., Freudenreich, O., Goldsmith, D. R., Gurrera, R., Josiassen, R. C., Kane, J. M., Kelly, D. L., Keshavan, M. S., Laitman, R. S., Lam, Y. W. F., ... De Las Cuevas, C. (2025). Letter to the FDA Proposing Major Changes in the US Clozapine Package Insert Supported by Clozapine Experts Worldwide. Part II: A Review of Fatal Outcomes in US Pharmacovigilance Data and Proposed Changes. *Journal of clinical psychopharmacology*, 45(3), 197–218. <https://doi.org/10.1097/JCP.00000000000001990>
- European Medicines Agency. (2025, July 11). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 7–10 July 2025. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-july-2025>
- Li, X. H., Zhong, X. M., Lu, L., Zheng, W., Wang, S. B., Rao, W. W., Wang, S., Ng, C. H., Ungvari, G. S., Wang, G., & Xiang, Y. T. (2020). The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies. *Psychological medicine*, 50(4), 583–594. <https://doi.org/10.1017/S0033291719000369>
- Taylor, D. M., Barnes, T. R. E., Young, A. H (2025). *The Maudsley prescribing guidelines in Psychiatry*. 15th ed. Wiley-Blackwell.
- Wagner, E., Siskind, D., Falkai, P., Howes, O., Correll, C., Lee, J., Honer, W. G., Kane, J. M., Fernandez-Egea, E., Barnes, T. R. E., Hasan, A., & TRRIP Working Group (2023). Clozapine Optimization: A Delphi Consensus Guideline From the Treatment Response and Resistance in Psychosis Working Group. *Schizophrenia bulletin*, 49(4), 962–972. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad030>