

Actualización de las recomendaciones de los controles hematológicos en tratamientos con clozapina (Leponex[®], Nemea[®] y clozapina EFG)

Mariano Madurga Sanz

Consultor en Farmacovigilancia. Email: mmadurgasanz@gmail.com

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado de las medidas tomadas en el seno del comité europeo PRAC, una vez revisada la evidencia científica disponible sobre el riesgo de neutropenia y agranulocitosis asociado al tratamiento con clozapina (Leponex[®], Nemea[®], y clozapina EFG), antipsicótico atípico indicado en pacientes esquizofrénicos resistentes o que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratables con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo un antipsicótico atípico:

- Se recomienda que se reduzca la frecuencia de los controles hematológicos en los pacientes tratados con este antipsicótico.
- En pacientes sin neutropenia la frecuencia de monitorización se reducirá a cada doce semanas después del primer año de tratamiento, y a una vez al año tras dos años de tratamiento.
- Se recomienda que los análisis se basen en el recuento absoluto de neutrófilos. Por lo tanto, se elimina el requisito de realizar el recuento leucocitario.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado de las conclusiones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) una vez revisada la evidencia científica disponible sobre el riesgo de neutropenia y agranulocitosis asociado al tratamiento con clozapina (Leponex[®], Nemea[®], y clozapina EFG) (AEMPS, 2025).

Las conclusiones del PRAC se dirigen a reducir la frecuencia de los controles hematológicos en los pacientes tratados con este antipsicótico. Las nuevas evidencias científicas sugieren que, aunque la neutropenia inducida por clozapina puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento, su aparición es más frecuente durante el primer año de tratamiento, con una incidencia máxima en las prime-

ras 18 semanas. Posteriormente, la incidencia disminuye, reduciéndose progresivamente tras dos años de tratamiento en pacientes sin episodios previos de neutropenia.

El PRAC, del que forma parte la AEMPS, concluye que en pacientes sin neutropenia la frecuencia de monitorización se reduce a cada 12 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.

La neutropenia supone niveles bajos de neutrófilos, un tipo de glóbulos

blancos, que puede predisponer a la aparición de infecciones. La agranulocitosis es una forma grave de neutropenia, que consiste en un descenso brusco y pronunciado de los neutrófilos. Los pacientes son sometidos a análisis periódicos para detectar precozmente la neutropenia, o la agranulocitosis, asociada al uso de clozapina, y así disminuir el riesgo de complicaciones.

La clozapina es un neuroléptico, sintetizado en Suiza en 1958, que demostró ser un eficaz antipsicótico, pero fue retirado del mercado en los años 70 debido al riesgo de agranulocitosis. Sin embargo, tras la publicación de estudios que confirmaron su eficacia superior en la esquizofrenia resistente a otros tratamientos, en 1988, se reintrodujo en el mercado bajo un riguroso protocolo de monitorización hematológica, transformándose

en el primer antipsicótico atípico, y sentando las bases para el desarrollo de otros similares (Herrera-Estrella, 2016). Este fue uno de los motivos de su inclusión en España como medicamento de “Especial Control Médico” (ECM), junto con talidomida, ácido acetohidroxámico y los derivados del retinol (vitamina A) como el ácido retinoico y retinoides, según la Orden de 13 de mayo de 1985 sobre medicamentos sometidos a especial control médico en su prescripción y utilización, para medicamentos de uso ambulatorio con exigencias especiales para controlar sus riesgos ya identificados.

En los últimos años, se han ido relajando los controles hematológicos y los trámites administrativos de control de la dispensación para los medicamentos con clozapina, en sintonía con la adecuada prescripción y control de los tratamientos (AEMPS, 2017). Desde 2019 se ha suprimido esta figura reguladora, de los medicamentos de “ECM”, tras la publicación del Real Decreto 717/2019, de 5 de diciembre. Y se dictaron normas para ir eliminando de sus envases el acrónimo ECM (AEMPS, 2019).

La historia de la clozapina es un ejemplo de cómo los descubrimientos clínicos, a pesar de los riesgos, pueden revolucionar el tratamiento de enfer-

medades graves como la esquizofrenia. Su legado como el primer antipsicótico atípico inspiró la investigación para desarrollar otros fármacos similares con el objetivo de mantener su eficacia terapéutica, pero con un perfil de seguridad mejorado.

La clozapina es un antipsicótico atípico indicado en pacientes esquizofrénicos resistentes a tratamiento y en pacientes esquizofrénicos que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratables con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo un antipsicótico atípico. Clozapina está también indicado en trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson, en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar (AEMPS, 2025).

La información actualizada se incorporará a la ficha técnica (información para profesionales sanitarios) y al prospecto (información para la ciudadanía) de los medicamentos que contienen clozapina, que se podrán consultar en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

Adicionalmente, los titulares de autorización de comercialización de estos medicamentos tendrán que distribuir una carta de seguridad dirigida a los

profesionales sanitarios (DHPC, por sus siglas en inglés) previamente acordada con la AEMPS para informar de las nuevas recomendaciones (AEMPS, 2025).

INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Las recomendaciones europeas que se incorporaron en la información de los medicamentos con clozapina indicarán:

- La frecuencia de monitorización en pacientes sin neutropenia se reducirá a una cada 12 semanas después del primer año de tratamiento, y a una vez al año tras dos años de tratamiento.
- Se recomienda que los análisis se basen en el recuento absoluto de neutrófilos. Por lo tanto, se elimina el requisito de realizar el recuento leucocitario.

Referencias

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Clozapina: modificación del programa de seguimiento de los pacientes. Nota informativa MUH (FV), 10/2017. Fecha: 4 de octubre de 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_10-2017-clozapina.pdf (consultado 02 de septiembre de 2025).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Derogación de la clasificación de Medicamentos de Especial Control Médico tras la publicación del Real Decreto 717/2019. Nota informativa. Referencia: MUH, 29/2019. Fecha: 16 de diciembre de 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/derogacion-de-la-clasificacion-de-medicamentos-de-especial-control-medico-tras-la-publicacion-del-real-decreto-717-2019/> (consultado 02 de septiembre de 2025).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). La AEMPS informa de la actualización de las recomendaciones de los controles hematológicos en los pacientes tratados con clozapina. Nota Informativa MUH (FV), 04/2025. Fecha: 11 de julio de 2025. Disponible en la web de la AEMPS: <https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-informa-de-la-actualizacion-de-las-recomendaciones-de-los-controles-hematologicos-en-los-pacientes-tratados-con-clozapina/> (consultado 02 de septiembre de 2025).

Herrera-Estrella M, Luna K. Clozapina: una revisión. *Psiquiatría Biológica* 2016; 23 (3): 87-92 Disponible en la web: <https://www.science-direct.com/science/article/abs/pii/S1134593416300586> (consultado 02 de septiembre de 2025).