

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De:  **MAGISTER URIEL B. PÉREZ M.**
Director Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

RECOMENDACIONES REVISADAS PARA LA MONITORIZACIÓN RUTINARIA DEL HEMOGRAMA POR EL RIESGO DE AGRANULOCITOSIS CON CLOZAPINA

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES DE REFERENCIA, EN MATERIA DE FARMACOVIGILANCIA, CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) ha informado sobre las recomendaciones revisadas para la monitorización rutinaria del hemograma por el riesgo de agranulocitosis con clozapina.

La clozapina es un antipsicótico atípico indicado en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento y en pacientes con esquizofrenia que presentan reacciones adversas neurológicas graves e intratables a otros agentes antipsicóticos. También está indicado en trastornos psicóticos que ocurren durante el curso de la enfermedad de Parkinson, en casos en los que el tratamiento estándar ha fallado.

Antecedentes sobre el problema de seguridad

La agranulocitosis, un riesgo bien conocido asociado con el uso de clozapina, se minimiza mediante la monitorización hematológica de rutina, como se describe en el resumen de las características del producto o monografía.

Tras una revisión a nivel de la Unión Europea (UE) realizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) sobre el riesgo de neutropenia y agranulocitosis con clozapina, se han revisado las recomendaciones para la monitorización rutinaria del hemograma.

Nueva evidencia de la literatura científica sugiere que, aunque la neutropenia inducida por clozapina puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, se observa predominantemente durante el primer año, con una incidencia máxima en las primeras 18 semanas de tratamiento. Después de este punto temporal, la incidencia disminuye, volviéndose progresivamente menor después de dos años de tratamiento en pacientes sin un episodio previo de neutropenia. Un gran metaanálisis realizado por Myles et al. (Acta Psychiatr Scand 2018; 138: 101-109), que incluyó datos de 108 estudios que abarcaron a más de 450,000 pacientes expuestos a clozapina, informó que la incidencia máxima de neutropenia grave ocurrió durante el primer mes de tratamiento, con el 89% del total de eventos registrados a los 24 meses y solo un aumento menor a los 36 meses y más. La incidencia de neutropenia asociada a clozapina fue del 3.8% (IC del 95%: 2.7-5.2%) y la de neutropenia grave del 0.9% (IC del 95%: 0.7-1.1%). De forma similar, un amplio estudio de cohorte retrospectivo realizado en Australia/Nueva Zelanda (Lancet, vol. 11, febrero de 2024) analizó datos de más de 26.630 pacientes tratados con clozapina durante un período de 32 años (1990-2022). Este estudio halló que, en personas sin exposición previa a clozapina (n=15.973), la incidencia acumulada de neutropenia grave que condujo al abandono del tratamiento fue del 0.9% a las 18 semanas y del 1.4% a los 2 años. La tasa de incidencia semanal de neutropenia grave que provocó la interrupción alcanzó su punto máximo a las 9 semanas (0.128%) y descendió a una incidencia semanal media móvil del 0.001% a los 2 años.

Estos hallazgos también están corroborados por análisis basados en registros de Reino Unido e Irlanda (Atkin et al. Br J Psychiatry) que examinaron a más de 6300 pacientes en un servicio nacional de monitorización de clozapina, mostrando que la incidencia máxima de agranulocitosis se produjo en las primeras 6-18 semanas de tratamiento, y de un registro de Chile (Mena et al. Int Clin Psychopharmacol 2019). Este estudio, basado en datos de un registro nacional de farmacovigilancia entre más de 5000 personas en Chile, que comenzaron a tomar clozapina, mostró que el 87.9% de los casos de neutropenia grave ocurrieron en las primeras 18 semanas.

Además, ahora se recomienda que la monitorización se base únicamente en el Recuento Ab soluto de Neutrófilos (ANC), en consonancia con la evidencia actual de que el ANC es un marcador más específico y clínicamente relevante para evaluar el riesgo de neutropenia. Por lo tanto, se ha eliminado el requisito de monitorizar el Recuento de glóbulos blancos (WBC).

Se deben considerar nuevos umbrales de ANC para los pacientes en general, así como para los pacientes con Neutropenia Étnica Benigna (BEN). El uso de la clozapina debe limitarse en la población general a pacientes con un ANC inicial $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$) y en pacientes con BEN con ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$). La reducción de los umbrales de ANC para pacientes con BEN no compromete la seguridad del paciente y ayuda a prevenir la interrupción innecesaria del tratamiento.

Resumen de la revisión de seguridad

La clozapina aumenta el riesgo de neutropenia y agranulocitosis. Se deben realizar monitorizaciones regulares para minimizar este riesgo. Nuevas evidencias han dado lugar a recomendaciones revisadas para la monitorización.

Umbrales de ANC revisados:

- El requisito de monitorización de recuento de Glóbulos Blancos (WBC, por sus siglas en inglés) se ha eliminado, ya que el Recuento Absoluto de Neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) es suficiente.
- Los umbrales de ANC para el inicio y la continuación del tratamiento se han modificado de acuerdo con las definiciones estándar de leve (ANC: 1000-1500/ mm^3), moderado (ANC: 500-999/ mm^3) y neutropenia grave (ANC $< 500/\text{mm}^3$).
- El inicio de tratamiento con clozapina solo se recomienda en pacientes con ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$) y en pacientes con Neutropenia Étnica Benigna (BEN, por sus siglas en inglés) con ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$).

Requisitos revisados de monitorización del ANC:

- El ANC del paciente debe monitorizarse de la siguiente manera:
 - Semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento.
 - Luego mensualmente durante las siguientes 34 semanas (es decir, hasta completar el primer año de tratamiento).
 - Si no ha habido antecedentes de neutropenia durante el primer año de tratamiento, la monitorización de ANC puede reducirse a una vez cada 12 semanas.
 - Si no ha habido antecedentes de neutropenia durante los dos primeros años de tratamiento, el ANC debe recolectarse una vez al año.
- Se debe recordar a los pacientes en cada consulta que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si se presentan signos o síntomas de infección. En caso de que se presenten tales síntomas, el ANC debe realizarse inmediatamente.
- Se puede considerar una monitorización adicional del ANC en pacientes de edad avanzada o con tratamiento concomitante con ácido valproico, especialmente durante el periodo de inicio.

Acciones a tomar según los valores de ANC:

- El ANC de los pacientes que experimentan neutropenia leve (1000-1500/ mm^3) durante el tratamiento que posteriormente se estabiliza o se resuelve, debe monitorizarse mensualmente durante todo el tratamiento. Para pacientes con BEN confirmada, el umbral es ANC: 500-1000/ mm^3 ($0.5\text{-}1.0 \times 10^9/\text{L}$).

- Los pacientes con un ANC $<1000/\text{mm}^3$ ($<1.0 \times 10^9/\text{L}$) deben interrumpir el tratamiento inmediatamente y no volver a exponerse. Para pacientes con BEN confirmada, el umbral es ANC $<500/\text{mm}^3$ ($<0.5 \times 10^9/\text{L}$). Los pacientes deben ser monitorizados semanalmente durante 4 semanas en caso de interrupción completa.

Recomendaciones para la monitorización del ANC al reanudar la clozapina tras la interrupción del tratamiento por razones no hematológicas:

- Los pacientes estables (≥ 2 años de tratamiento) sin neutropenia pueden reanudar su pauta anterior, independientemente de la duración de la interrupción.
- Los pacientes con neutropenia previa o una duración de tratamiento más corta (>18 semanas- 2 años) necesitan una monitorización más estrecha después de interrupciones de 23 días, pero menos de 4 semanas.
- Los pacientes que interrumpieron el tratamiento durante 24 semanas requieren una monitorización semanal y un nuevo ajuste de la dosis independientemente de la duración previa del tratamiento y la neutropenia leve previa.

Situación en Panamá

Según la Base de Datos de Registro Sanitario de Medicamentos y Productos Similares de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, actualmente se encuentran registrados productos farmacéuticos que contienen como principio activo clozapina.

A la fecha el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) ha recibido un (1) reporte de sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) asociada al principio activo clozapina, dicha notificación no está relacionada con el riesgo de neutropenia y agranulocitosis.

Acciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha emitido las siguientes notas de seguridad de medicamento relacionada al principio activo clozapina, las mismas se encuentran publicadas en la página web del Ministerio de Salud, procedemos a detallarla las mismas:

- Nota de Seguridad de Medicamentos 074-25/CNFV/DFV/DNFD del 18 de julio de 2025, titulada: "La Agencia Española de Medicamentos y Otros Productos Sanitarios (AEMPS) informa de la actualización de las recomendaciones de los controles hematológicos en los pacientes tratados con clozapina".
https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/alerta_clozapina-firmada.pdf
- Nota de Seguridad de Medicamentos 065/CNFV/DFV/DNFD del 13 de noviembre de 2020, titulada: "Clozapina y otros antipsicóticos: Control de las concentraciones en sangre para detectar toxicidad".
https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/065-20_nota_de_seguridad_sobre_clozapina.pdf
- Nota de Seguridad de Medicamentos 0039-20/CNFV/DFV/DNFD del 31 de agosto de 2020, titulada: "FDA refuerza la advertencia que el estreñimiento no tratado y causado por clozapina puede provocar graves problemas gastrointestinales".
https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/nota_039-20_clozapina.pdf
- Nota de Seguridad de Medicamentos 032-20/CNFV/DFV/DNFD del 7 de julio de 2020, titulada: "Se reitera la advertencia que el estreñimiento causado por la clozapina puede conducir a problemas intestinales graves si no es tratado".
https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/nota_032-20_clozapina.pdf
- Nota de Seguridad de Medicamentos 025/CNFV/DFV/DNFD del 18 de mayo de 2018, titulada: "Evaluación de la efectividad del monitoreo para un bajo número de glóbulos blancos asociados a la clozapina".
https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/alerta_025.pdf
- Nota de Seguridad de Medicamentos 002/CNFV/DFV/DNFD del 8 de enero de 2018, titulada: "La Autoridad Reguladora de Medicamentos en España reduce ciertos requisitos para el programa de monitorización de pacientes con clozapina".
https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/alerta_0002.pdf

- Nota de Seguridad de Medicamentos 246/CNFV/DFV/DNFD del 20 de diciembre de 2017, titulada: "Revisión de precaución de clozapina por parte de la Agencia Reguladora de Japón".
https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/nota_de_seguridad_clozapina_correccion.pdf
- Nota de Seguridad de Medicamentos 177/CNFV/DFV/DNFD del 21 de noviembre de 2017, titulada: "Riesgo potencialmente mortal de obstrucción intestinal, impactación fecal e íleo paralítico asociado a clozapina".
https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/skm_364e17112716020.pdf
- Nota de Seguridad de Medicamentos 0031/CNFV/DFV/DNFD del 19 de febrero de 2016, titulada: "Información de seguridad de clozapina".
<https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/clozapina.pdf>

Se solicita a los laboratorios fabricantes de productos farmacéuticos que contengan como principio activo clozapina, incluir la información de seguridad descrita en esta nota de seguridad en la ficha técnica p monografía, así como en le prospecto o inserto.

Se recomienda a los profesionales de la salud tomar en consideración está información de seguridad.

Ante las sospechas de reacciones adversas y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSa), a través de los formularios correspondientes. Se les recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net) para las sospechas de reacciones adversas y (<https://faddi-minsa.panamadigital.gob.pa/login>) para las sospechas de fallas terapéuticas.

Para finalizar, le agradecemos tomar en consideración la información comunicada en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales de la salud y pacientes.

Fuentes de Información:

- Agencia Europea de Medicamentos (EMA), [en línea] [Consultada: 26/09/25]
< https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-clozapine-revised-recommendations-routine-blood-count-monitoring-risk-agranulocytosis_en.pdf >
- Base de Datos de Registro Sanitario de Medicamentos y Productos Similares de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 26/09/25]
- Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 26/09/25]
- Base de Datos de Notas de Seguridad de Medicamentos de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 26/09/25]

P.D.: El objetivo de esta nota de seguridad de medicamentos es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las agencias reguladoras de medicamentos. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

JA/ia-----última línea-----

