



CARTA CIENTÍFICA

Clozapina y agranulocitosis: repensando la utilidad de su monitorización



Clozapine and agranulocytosis: Rethinking the usefulness of its monitoring

La clozapina sigue siendo el antipsicótico atípico con una mayor efectividad en el tratamiento de la esquizofrenia resistente y además, su coste beneficio es mayor que otros antipsicóticos. A pesar de esto, el uso de este fármaco se ha visto limitado por sus potenciales reacciones adversas medicamentosas, especialmente la agranulocitosis, la carga de trabajo que supone controlar las analíticas sanguíneas de los pacientes y el riesgo de mortalidad por otras causas (suicidio...) o descompensación psicótica en todos aquellos pacientes que deben interrumpir su toma de forma inmediata y permanente.

En dos recientes metaanálisis se concluye que la prevalencia general de agranulocitosis y muerte provocada por esta se encuentra entre un 0,4% y 0,05%, respectivamente¹. Respecto a la incidencia por agranulocitosis y muerte asociada se informa entre el 0,9% y el 0,013%, siendo la incidencia máxima un mes después de la exposición a la clozapina². También se ha probado, que pasados los 6 meses de empezar el tratamiento, la incidencia y mortalidad asociada disminuye, equiparándose a la de la población general³.

El mecanismo exacto por el que la clozapina induce agranulocitosis no se conoce con exactitud, considerándose una reacción adversa medicamentosa de tipo idiosincrático en la que mediarían mecanismos inmunológicos⁴. Asimismo, la historia natural de las discrasias sanguíneas asociadas a este fármaco son confusas⁵.

Ambos hechos, junto a la variabilidad natural de los niveles de neutrófilos durante el día, cuestiona la capacidad preventiva de la agranulocitosis con el seguimiento analítico y las valoraciones de los parámetros sanguíneos. Afortunadamente, debe considerarse también la mejora en el tratamiento y pronóstico de la agranulocitosis que, si bien la mortalidad en los años 70 era elevada, con los factores estimulantes de crecimiento de los granulocitos la mortalidad se reduce al mínimo.

Tras el fallecimiento en la década de los 70 en Finlandia de 16 casos de agranulocitosis inducida por clozapina y

8 muertes por infección⁶ su uso fue suspendido en muchos países, entre estos España. Posteriormente, tras demostrarse la superioridad de la clozapina frente la clorpromazina a través de algunos estudios en los que se incluyó la monitorización hematológica, se volvió a introducir en la década de los 90 en muchos países⁷. Así, siguiendo las recomendaciones de la *Food and Drug Administration* en 1993 se reintrodujo en España, bajo las estrictas condiciones exigidas por el Ministerio de Sanidad, que lo consideró un fármaco de especial control médico. En octubre del 2007, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios emitió una nota informativa⁸ en la que eliminó el envío de controles analíticos a su sede. A partir de entonces, el Ministerio indicaba que debían seguir haciéndose los controles analíticos siguiendo las indicaciones de la ficha técnica del medicamento. Actualmente, no solo cada región sanitaria sigue sus propios protocolos, si no que cada centro de salud mental se rige bajo los suyos. Sin poderlo probar, puesto que ello supondría una auditoría sanitaria a gran escala, se especula que la monitorización hematológica de forma general es bastante irregular y no sigue ni de lejos las cerca de 26 analíticas (semanales las primeras 18 semanas y mensuales posteriormente) que se deberían hacer los pacientes al año con el gasto económico que supone.

El incierto mecanismo en el origen de la agranulocitosis y su difícil prevención, hace que el seguimiento mensual (pasados los 6 meses del inicio del fármaco) se vuelva una prueba insulsa, que lastra a los profesionales y genera estigmatización social en el paciente psiquiátrico. Esta afrenta interfiere muchas veces en la adherencia medicamentosa del fármaco y genera malestar en el paciente.

Por otro lado, existe un desmesurado temor a la aparición y una excesiva supervisión hematológica que no se acaba de entender. Otros fármacos de uso habitual, como son los anti-tiroideos, antibióticos y anticonvulsivos, presentando un mayor riesgo de agranulocitosis no están sujetos a este control⁹. Esta desproporcionalidad se atribuye al posible desconocimiento por parte de los profesionales sanitarios (psiquiatras y médicos de familia) del riesgo real de la clozapina. Además, respecto al estricto control se podría especular si ciertas reminiscencias de la era manicomial en el control férreo del paciente psiquiátrico y la necesidad de sobrecompensar la histórica falta de rigor científico de la psiquiatría, cosificando las dolencias mentales y tecnicizando su práctica con múltiples pruebas médicas, podría tener algo que ver. Discrepando con Álvarez et al.¹⁰, sin

la obligatoriedad actual de enviar las «carpetas verdes» al Ministerio y sospechando además, que el número de cartillas que se enviaban a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios no seguía fielmente la solicitud de analíticas mensuales durante el tratamiento, ya hace tiempo que se constata la baja incidencia de la agranulocitosis.

Por todo esto, y a tenor especialmente de que los últimos estudios epidemiológicos sobre la aparición de la agranulocitosis sugieren que la incidencia es baja y la capacidad de predictibilidad de los controles sanguíneos es ineficaz, urge el aplicar criterios de monitorización proporcionales y de constatada utilidad, que estén avalados por la comunidad científica. Esta debe ir desensibilizando del infundado temor de los profesionales a prescribir la clozapina, replanteándose flexibilizar las exigencias en los controles hematológicos y establecer un nuevo protocolo de actuación, previa formación de los profesionales.

Bibliografía

1. Li XH, Zhong XM, Lu L, Zheng W, Wang SB, Rao WW, et al. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies. *Psychol Med.* 2019;12:1–12.
2. Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C, et al. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;138:101–9.
3. Schulte P. Risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring. *Ann Pharmacother.* 2006;40:683–8.
4. Røge R, Møller BK, Andersen CR, Correll CU, Nielsen J. Immunomodulatory effects of clozapine and their clinical implications: what have we learned so far? *Schizophr Res.* 2012;140:204–13.
5. Drew L. Clozapine and agranulocytosis: re-assessing the risks. *Australas Psychiatry.* 2013;21:335–7.
6. Idänpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, Palva I. Letter: Clozapine and agranulocytosis. *Lancet.* 1975;2:611.
7. Legge SE, Walters JT. Genetics of clozapine-associated neutropenia: recent advances, challenges and future perspective. *Pharmacogenomics.* 2019;20:279–90.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Clozapina: modificación del programa de seguimiento de los pacientes. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. MUH (FV), 10/2017.
9. Sing CW, Wong IC, Cheung BM, Chan JC, Chu JK, Cheung CL. Incidence and risk estimate of drug-induced agranulocytosis in Hong Kong Chinese. A population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26:248–55.
10. Álvarez E, Walid O, Fernández J, Fresno C. Flexibilización en el control sobre el uso de clozapina: una gran oportunidad. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2018;11:255–6.

José Miguel Ribé Buitrón^{a,b,*}, Mireia González Rodríguez^c y María Estrella Barceló Colomer^d

^a Centre de Salut Mental d'Adults Sant Andreu, Fundació Vidal i Barraquer, Barcelona, España

^b Institut Universitari Salut Mental Vidal i Barraquer, Universitat Ramon Llull, Barcelona, España

^c Equip Atenció Primària Trinitat Vella, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

^d Àrea del Medicament Servei Atenció Primària Muntanya, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jribe@fvb.cat (J.M. Ribé Buitrón).