

# clozapina – clozapine

Authored by  
**memjavad**

November 17, 2025

## RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *clozapina – clozapine*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=4842>

# Clozapina

**Primary Disciplinary Field(s):** Farmacología Psiquiátrica, Neurociencia Clínica

## 1. Definición Central

La clozapina es un compuesto químico perteneciente a la clase de los dibenzodiazepinas, clasificado farmacológicamente como el prototipo de los **antipsicóticos atípicos** o de segunda generación. Su principal indicación terapéutica es el manejo de la [esquizofrenia](#) resistente al tratamiento (ERT), una condición definida por la persistencia de síntomas psicóticos a pesar de la administración de al menos dos ensayos terapéuticos adecuados con otros antipsicóticos. La clozapina es universalmente reconocida en la práctica clínica y las guías internacionales como el tratamiento de elección para la ERT, debido a su demostrada superioridad en la reducción de síntomas positivos, negativos, agresividad y disfunción cognitiva en esta población.

A diferencia de los antipsicóticos de primera generación, cuyo mecanismo principal se centra en el antagonismo robusto de los receptores de dopamina D2, la clozapina exhibe un perfil farmacodinámico excepcionalmente amplio y complejo. Su acción se caracteriza por un antagonismo D2 relativamente débil y transitorio, combinado con una alta afinidad por múltiples otros sistemas de neurotransmisión, incluyendo los receptores de serotonina (principalmente 5-HT<sub>2A</sub>), histamina (H<sub>1</sub>), y varios receptores muscarínicos y adrenérgicos. Esta polifarmacología intrínseca es la clave de su eficacia única, pero también la fuente de su particular y, a menudo, grave perfil de efectos secundarios. Su uso está estrictamente regulado y requiere una **monitorización hematológica** obligatoria debido al riesgo de inducir [agranulocitosis](#).

## 2. Etimología y Desarrollo Histórico

La síntesis de la clozapina se remonta a 1958, llevada a cabo por el químico suizo Jack Schmutz en la compañía Wander AG. Inicialmente, el compuesto fue explorado por sus propiedades sedantes y antidepresivas, dada su estructura tricíclica. Fue introducida en la práctica clínica europea a principios de la década de 1970. Su impacto inicial fue revolucionario, ya que demostró una eficacia antipsicótica comparable o superior a los fármacos existentes, pero con una incidencia dramáticamente menor de síntomas extrapiramidales (SEP), como el parkinsonismo y la distonía aguda. Esta ausencia de efectos motores severos fue lo que condujo a su designación como el primer antipsicótico "atípico", marcando el inicio de una nueva era en el tratamiento farmacológico de la psicosis.

No obstante, la euforia inicial fue severamente frenada en 1975, tras reportes alarmantes de casos fatales de agranulocitosis en pacientes tratados con clozapina en Finlandia. La agranulocitosis es una deficiencia grave y potencialmente mortal de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco esencial para combatir infecciones. Esta crisis de seguridad resultó en la retirada del fármaco de la mayoría

de los mercados internacionales, lo que llevó a un periodo de ostracismo clínico que duró más de una década. Durante este tiempo, la clozapina solo se utilizó de manera muy limitada en pacientes desesperadamente enfermos. El resurgimiento de la clozapina ocurrió a finales de los años 80, impulsado por estudios que confirmaron su eficacia insustituible en pacientes que no respondían a ningún otro tratamiento. Su reintroducción en Estados Unidos en 1990, bajo la marca Clozaril, fue condicionada por la implementación de un sistema riguroso de vigilancia hematológica semanal, un protocolo de seguridad que sigue siendo fundamental y que subraya la naturaleza de su balance riesgo-beneficio.

### 3. Mecanismo de Acción Farmacológico

El mecanismo de acción de la clozapina es, probablemente, el más complejo de todos los antipsicóticos. Su perfil de unión a receptores es excepcionalmente "sucio" (en el sentido farmacológico), interactuando con al menos 20 receptores diferentes. El componente clave de su atipicidad reside en su interacción con los receptores dopaminérgicos D2. A diferencia de los antipsicóticos típicos, que requieren una ocupación del 70-80% de los receptores D2 para lograr el efecto terapéutico (lo que inevitablemente causa SEP), la clozapina se caracteriza por una baja ocupación D2 y una cinética de disociación rápida. Esto significa que la clozapina se une y se libera rápidamente del receptor D2, permitiendo que la dopamina endógena realice funciones fisiológicas normales y evitando el bloqueo sostenido que conduce a los efectos motores adversos.

La eficacia antipsicótica superior de la clozapina se atribuye en gran medida a su potente antagonismo del receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>. Esta interacción se postula como un mecanismo clave que modula la liberación de dopamina en la corteza prefrontal y el sistema límbico. Específicamente, el bloqueo 5-HT<sub>2A</sub> puede contrarrestar el bloqueo D2 residual, promoviendo la liberación de dopamina en las vías mesocorticales (lo que mejora los síntomas negativos y cognitivos) mientras mantiene el control sobre la hiperactividad dopaminérgica en la vía mesolímbica (lo que reduce los síntomas positivos). Además, la clozapina es el único antipsicótico con alta afinidad por el receptor D<sub>4</sub>, aunque la relevancia clínica de esta interacción sigue siendo objeto de investigación.

### 4. Indicaciones Terapéuticas Clave

Las indicaciones terapéuticas de la clozapina están estrictamente definidas por su perfil de eficacia y riesgo. La indicación primaria y más consolidada es la **Esquizofrenia Resistente al Tratamiento**. Para estos pacientes, que representan aproximadamente el 30% de la población esquizofrénica y que enfrentan un pronóstico significativamente peor, la clozapina ofrece la única esperanza de remisión o mejora sustancial. La respuesta a la clozapina en la ERT es a menudo robusta, mejorando no solo los síntomas psicóticos primarios, sino también aspectos de la

enfermedad que son intratables con otros fármacos, como la hostilidad crónica y la agitación.

La segunda indicación de vital importancia es la reducción del riesgo de **comportamiento suicida recurrente** en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. La clozapina es el único fármaco antipsicótico que ha demostrado consistentemente, mediante ensayos clínicos controlados y aleatorizados, reducir significativamente las tasas de suicidio y los intentos de suicidio en esta población vulnerable. Este efecto antisuicida es considerado independiente de su efecto antipsicótico general, sugiriendo un mecanismo neurobiológico específico, posiblemente a través de la modulación de los circuitos serotoninérgicos y noradrenérgicos que influyen en la impulsividad y el estado de ánimo. Por lo tanto, en pacientes con alto riesgo suicida, la clozapina debe considerarse incluso antes de que se cumpla el criterio estricto de resistencia al tratamiento.

## 5. Requisitos de Uso y Monitorización

El uso seguro de la clozapina está intrínsecamente ligado a la adhesión estricta a los programas de monitorización. Estos protocolos existen para mitigar el riesgo de agranulocitosis. Los pacientes deben someterse a un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) antes de iniciar el tratamiento. Durante los primeros seis meses de terapia, la monitorización es obligatoria semanalmente. Si los recuentos se mantienen estables dentro de los límites aceptables, la frecuencia puede reducirse a quincenal durante los siguientes seis meses, y posteriormente a mensual, siempre y cuando el paciente mantenga un RAN dentro del rango normal (generalmente  $>1500$  células/mm<sup>3</sup>).

Si el RAN cae por debajo de los umbrales críticos (por ejemplo,  $<1000$  células/mm<sup>3</sup>), el tratamiento debe suspenderse inmediatamente y el paciente debe ser monitoreado de cerca por riesgo de infección grave. La suspensión y el reinicio de la clozapina son decisiones clínicas complejas y deben seguir guías estrictas. Además de la monitorización hematológica, la clozapina requiere una vigilancia metabólica rigurosa, incluyendo la monitorización de peso, glucosa en ayunas y perfil lipídico, debido a su alto potencial para inducir síndrome metabólico, y una monitorización cardíaca (ECG y biomarcadores) al inicio y durante las primeras semanas para detectar signos tempranos de miocarditis.

## 6. Efectos Secundarios Graves y Limitantes

Aunque la clozapina es altamente eficaz, su perfil de efectos adversos es considerable y limita su prescripción. El riesgo de **agranulocitosis**, aunque bajo (alrededor del 1% en la población caucásica, concentrado en los primeros seis meses), es el más conocido y requiere el sistema de monitorización ya descrito. El segundo riesgo más grave es la **miocarditis** y la cardiomiopatía, inflamaciones del músculo cardíaco que pueden ser fatales. La miocarditis inducida por clozapina ocurre típicamente dentro del primer mes de tratamiento y requiere una alta sospecha clínica ante

síntomas como taquicardia persistente, fiebre o signos de insuficiencia cardíaca.

Otros efectos limitantes incluyen el riesgo de convulsiones (especialmente a dosis altas, ya que la clozapina reduce el umbral convulsivo), la sedación profunda, la sialorrea (producción excesiva de saliva, a menudo más molesta que peligrosa), y los efectos anticolinérgicos periféricos graves, siendo el más preocupante el **íleo paralítico**. La clozapina es un potente agente anticolinérgico, y el riesgo de estreñimiento severo que evoluciona a obstrucción intestinal es una preocupación real y requiere profilaxis y manejo activo del tránsito intestinal desde el inicio del tratamiento. Finalmente, el alto riesgo cardiometabólico, incluyendo el aumento de peso significativo y la diabetes tipo 2, requiere una intervención dietética y farmacológica proactiva.

## 7. Debates Clínicos y la Paradoja de la Infrautilización

A pesar de su estatus como el tratamiento más eficaz para la esquizofrenia resistente, la clozapina se encuentra consistentemente infrautilizada en la práctica psiquiátrica global, un fenómeno conocido como la "paradoja de la clozapina". Se estima que un porcentaje significativo de pacientes que cumplen los criterios para ERT nunca reciben el fármaco, o lo reciben con un retraso considerable. Los principales factores que contribuyen a esta infrautilización son multifactoriales: la aversión del médico a gestionar los riesgos graves y los complejos requisitos de monitorización; la carga logística y económica que impone el régimen de vigilancia al paciente y al sistema de salud; y la falta de conocimiento o el estigma asociado al fármaco.

El debate actual se centra en abogar por un inicio más temprano de la clozapina. La evidencia sugiere que el retraso en la administración de clozapina se correlaciona con peores resultados funcionales y una mayor cronicidad de la enfermedad. Las guías modernas están tratando de reducir el umbral para su prescripción, promoviendo la consideración de la clozapina después del fracaso del primer o segundo antipsicótico, en lugar de esperar a que la resistencia se haya consolidado completamente. La investigación futura se enfoca en el desarrollo de herramientas predictivas, como biomarcadores genéticos, que puedan identificar a los respondedores a la clozapina y, simultáneamente, a aquellos pacientes con mayor susceptibilidad a la agranulocitosis, lo que permitiría una gestión de riesgos más personalizada y, potencialmente, liberaría a la mayoría de los pacientes del régimen de monitorización semanal.

### Further Reading

[Clozapina \(Wikipedia en español\)](#)

[Clozapine in treatment-resistant schizophrenia: an update \(NCBI - PMC\)](#)

[Clozapine: Drug information \(UpToDate\)](#)