

Clozapina: un nuevo tiempo para un huérfano amigo

Autores

Mauricio Toledo

Psiquiatra. Facultad de Medicina UCLAEH. Coordinador CEDA Psiquiatría Casmu.

<https://orcid.org/0000-0001-9055-7432>

Ismael Olmos

Doctor en Química. Químico farmacéutico. Departamento de Farmacia. Dirección Medicamentos, Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE).

<https://orcid.org/0000-0002-3074-7637>

Sebastián Lema

Psiquiatra. Profesor adjunto de Clínica Psiquiátrica, Facultad de Medicina, Universidad de la República (Udelar).

<https://orcid.org/0000-0002-7568-7463>

Carina Ricciardi

Psiquiatra. Ex Prof. Adj. de Clínica Psiquiátrica, Facultad de Medicina, Udelar. Policlínica Hospital Vilardebó, ASSE. Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Vilardebó, ASSE.

<https://orcid.org/0000-0001-6623-0632>

Ary Gadelha

Psiquiatra. Departamento de Psiquiatría, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP). Programa de Esquizofrenia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (PROESQ-EPM/UNIFESP).

<https://orcid.org/0000-0002-0993-8017>

Nicolás Crossley

Psiquiatra. Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Católica de Chile.

<https://orcid.org/0000-0002-3060-656X>

Correspondencia:

mauricio.toledo1@gmail.com

En 2018 se publicó un artículo de opinión, en esta misma revista, donde se destacó la paradoja respecto al uso de clozapina:¹ «tal vez sea el mejor antipsicótico con el cual contamos para el tratamiento de la esquizofrenia y sin embargo existe una infrautilización de su uso a nivel mundial». Si bien esta paradoja aún persiste, las nuevas medidas referentes a la monitorización hematológica tomadas por la Food and Drug Administration (FDA)² en Estados Unidos este año podrían favorecer el uso de clozapina en un contexto de valoración riesgo-beneficio, promoviendo su aplicabilidad. Los recientes cambios en la regulación consideran la seguridad, la constatación de una baja prevalencia de neutropenia a largo plazo, y las ventajas de la flexibilidad en la pauta de controles hematológicos en sujetos con uso crónico de clozapina sin antecedentes de riesgo.

Clozapina sigue siendo el único antipsicótico aprobado para la esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT). Ha demostrado superior eficacia y efectividad con respecto a otros antipsicóticos en suicidio, síntomas psicóticos, prevención de recaídas y hospitalizaciones, adherencia al tratamiento, conducta agresiva y consumo de sustancias. También se ha observado que su uso se asocia a una reducción de la mortalidad por todas las causas.^{1,4} Sin embargo, se estima que, aunque aproximadamente un 30 % de los individuos portadores de esquizofrenia cumplen criterios de ERT,

solo se prescribe clozapina a un 10 % de ellos a nivel mundial.^{1,4} Esta «clozafobia», como la denomina Cetin,⁵ deja en evidencia la inadecuada apreciación del análisis riesgo-beneficio. Por otro lado, se observan algunas barreras que limitan el uso de clozapina: unas están vinculadas al propio medicamento; otras, relacionadas con los prescriptores, los usuarios y el sistema de salud.

Farooq *et al.*⁶ destacan algunas barreras para el uso de clozapina en su metaanálisis. Desde la perspectiva del prescriptor, las barreras más comunes para el inicio de clozapina se relacionan con la sobrestimación del riesgo de neutropenia, lo cual contribuye al sesgo en el balance riesgo-beneficio al considerar esta medida terapéutica. Por otro lado, las dificultades para identificar candidatos para prescribir clozapina y la escasa experiencia en su uso son barreras destacables desde la perspectiva clínica. La sobrestimación del escaso cumplimiento terapéutico a la monitorización por parte de los usuarios también incide como una limitante. A nivel del sistema de salud, los recursos escasos y la falta de personal calificado a nivel ambulatorio para dar seguimiento al proceso de control clínico y hematológico, así como servicios fragmentados y disociados entre la atención hospitalaria y comunitaria, son barreras que inciden en el retraso de inicio de clozapina.

Los autores Mauricio Toledo, Ismael Olmos, Sebastián Lema, Carina Ricciardi y Nicolás Crossley declaran que no existe conflicto de intereses. Ary Gadelha declara haber sido consultor y/o asesor o haber recibido honorarios de Aché, Daiichi-Sankyo, Teva, Lundbeck, Cristalia, Adium, EMS y Janssen.

Perspectiva del riesgo de neutropenia con clozapina

La neutropenia se define como una disminución del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) por debajo de un umbral específico (generalmente entre 500 y 1500/ μ L), mientras que la agranulocitosis es una reducción severa, con un RAN inferior a 500/ μ L. A mediados de la década del 70 del siglo xx, se produjeron en Finlandia 8 fallecimientos por neutropenia grave imputados a clozapina.⁷ Recién a fines de los 80 del siglo pasado, cuando Kane *et al.*⁸ demostraron la eficacia de clozapina, se autorizó su uso para ERT. Desde una perspectiva temporal, podemos considerar estos 15 años como una especie de «apagón terapéutico»¹ del uso de clozapina. Por otro lado, han pasado 35 años desde la reintroducción de clozapina para ERT con la implementación del sistema de monitorización hematológico, basado en una tasa estimada de neutropenia de un 1-2 % a lo largo de la vida. Hoy la evidencia nos muestra que esta tasa de neutropenia es en realidad significativamente menor. Los estudios indican que el riesgo de desarrollar neutropenia durante el tratamiento con clozapina es variable en el tiempo: al inicio el riesgo es mayor y va decreciendo significativamente a lo largo de los primeros 12 meses de iniciado el tratamiento.⁹⁻¹² Luego de cumplido el primer año de uso, la incidencia de neutropenia se reduce aún más. Sin embargo, el riesgo de neutropenia podría ser levemente mayor que con los antipsicóticos no clozapínicos.¹²

Un estudio basado en los registros de clozapina estadounidenses que comprenden los primeros cinco años de uso, con una muestra de 99.502 pacientes, observó que el 0,38 % desarrollaron neutropenia y 0,01 % fallecieron.¹³

Myles *et al.*⁹ realizaron un metaanálisis con 108 estudios que abarca el período 1983-2017 con un número de usuarios de 448.647. En este estudio se halló una incidencia del 3,8 % de neutropenia leve, 1,3 % de neutropenia moderada y 0,9 % de neutropenia severa (agranulocitosis). Cuando se consideran es-

tudios de alta calidad, la frecuencia de esta última descendió a 0,7 %. La prevalencia fue idéntica en estudios realizados antes y después de la introducción del monitoreo hematológico en 1990. A su vez, la mayoría de los casos de neutropenia leve no progresan a neutropenia severa.¹⁰

Northwood *et al.*¹¹ realizaron un estudio poblacional con 26.000 usuarios de clozapina entre 1990 y 2022. Del estudio se destaca una incidencia de neutropenia en el 1,2 %. El riesgo fue mayor en las primeras 18 semanas de tratamiento y se volvió muy bajo después de los 24 meses.

Rubio *et al.*¹² identificaron 61.769 personas con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (14.037 tratadas con clozapina y 47.732 tratadas con antipsicóticos no clozapínicos). En este estudio observaron una incidencia acumulada de agranulocitosis de 1,37 % para clozapina y 0,13 % para los antipsicóticos no clozapínicos.

Si bien no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen las tasas de mortalidad de diferentes estrategias de detección de neutropenia inducida por clozapina,¹⁴ diferentes estudios parecen indicar que el riesgo a largo plazo es comparativamente menor al considerar la magnitud de los beneficios conocidos de clozapina en la práctica clínica diaria. A su vez, hay escasa evidencia de la evaluación del riesgo en diversas poblaciones. Un estudio realizado en una región de Brasil demuestra un riesgo bajo de neutropenia. Sin embargo, el estudio deja de manifiesto la necesidad de estudiar las discrasias sanguíneas en esta población.¹⁵

Consensos, opiniones y regulaciones

Una revisión de las regulaciones de la monitorización de clozapina en 102 países destacó la amplia variabilidad en las normas de monitorización y en los criterios de recuento leucocitario/neutrófilos para suspender la clozapina.¹⁶

A partir del 24 de febrero de 2025, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos ha implementado un cambio fundamental al eliminar oficialmente el programa REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) para clozapina. Esta decisión representa una modificación significativa en la supervisión regulatoria del fármaco.² La eliminación del REMS implica que los prescriptores, los servicios de farmacias y los pacientes ya no están obligados a participar en este programa ni a reportar los resultados de los análisis de sangre del RAN antes de que las farmacias dispensen clozapina. Anteriormente, el programa REMS era un sistema compartido que aseguraba el monitoreo y manejo adecuados de la neutropenia grave inducida por clozapina, requiriendo la verificación de las condiciones de uso seguro para la dispensación.

A pesar de la eliminación del requisito de participación en el REMS, la FDA sigue recomendando encarecidamente que los prescriptores continúen monitoreando el RAN de los pacientes según las frecuencias y directrices descritas en la información de prescripción del medicamento. Se espera que esta medida disminuya la carga administrativa y operativa sobre el sistema de atención médica y, consecuentemente, mejore el acceso de los pacientes a la clozapina. Esta decisión también transfiere una mayor responsabilidad a los psiquiatras para que ejerzan un juicio clínico sólido en el monitoreo, lo que enfatiza la necesidad de una educación clínica robusta y de guías de mejores prácticas accesibles en un entorno post-REMS.

En Europa, hay disparidad de criterios para la interrupción de clozapina por neutropenia. Mientras que algunos países utilizan los criterios de la FDA, la falta de armonización genera inequidades en la accesibilidad a clozapina. Por ejemplo, la FDA prevé una tasa umbral ajustada para neutropenia étnica benigna (NEB) para la interrupción de clozapina. Estos criterios no se aplican en países regulados por la Agencia Europea del Medicamentos (EMA), lo que genera discriminación en el acceso a

la clozapina para las personas que viven con neutropenia étnica benigna en Europa.¹⁷

El Grupo de Trabajo Europeo sobre Clozapina, considerando la evidencia disponible, se propone:

- (i) flexibilizar la pauta de monitorización sanguínea después de 12 y 24 meses de tratamiento;
- (ii) reducir el umbral de recuento absoluto de neutrófilos para el inicio y la interrupción del tratamiento con clozapina;
- (iii) utilizar un umbral ajustado para pacientes portadores de NEB;
- (iv) flexibilizar la pauta de monitorización tras la interrupción del tratamiento con clozapina y
- (v) armonizar (i) con (iv) en toda Europa.¹⁷

Cheng *et al.*¹⁸ destacan que los actuales protocolos australianos para la monitorización hematológica con clozapina no son consistentes con la evidencia reciente. Plantean posibles modificaciones de las directrices existentes, donde incluirían la modificación de los umbrales de neutrófilos para pacientes con neutropenia étnica benigna y la reducción o eliminación de la monitorización hematológica tras dos años de tratamiento con clozapina.

Recientemente se publica el Consenso Delphi (julio 2025),¹⁹ fruto de un proceso colaborativo con expertos y pacientes. Este consenso tiene una perspectiva global de la evaluación de la seguridad de clozapina, es decir que enfatiza la necesidad de los cambios en la evaluación hematológica en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y la evaluación sistemática de las reacciones adversas (RAM) como el síndrome metabólico, constipación, sialorrea, reflujo gastroesofágico, enuresis nocturna, taquicardia, apnea del sueño y sedación. La monitorización de las RAM debe realizarse junto con la monitorización del RAN durante los primeros 2 años. Tras suspender la monitorización del RAN, la monitorización de las RAM debe realizarse de forma rutinaria cada 3 meses. A su vez, recomienda trabajar

en políticas públicas para alinearlas a los datos de la evidencia actual.

En América Latina, Baptista *et al.*²⁰ refieren que solo 5 países (Argentina, Chile, Brasil, México y Colombia) cuentan con directrices nacionales para esquizofrenia. Sin embargo, estas tampoco están actualizadas con evidencia emergente de los últimos años. A pesar de ser una región étnicamente diversa, en las guías clínicas no existen recomendaciones de dosificación basadas en la ascendencia ni tampoco en los prospectos. Existe además un subreporte de reacciones adversas hematológicas y no hematológicas.

En Uruguay, el Ministerio de Salud Pública emitió una Ordenanza Ministerial 563 de 2014 en la que se establecen las indicaciones, formalidades de monitorización y autorización para el uso de clozapina mediante un formulario de Declaración Jurada FO 13221-024 realizado por el Sector Farmacovigilancia.^{21, 22} El consentimiento informado es un requisito formal para poder prescribir clozapina, lo que da un marco regulatorio al uso de este medicamento. Esta Ordenanza Ministerial hace énfasis en los problemas hematológicos vinculados a clozapina. Desde 2018 se cuenta con un protocolo práctico para el uso de clozapina realizado por el Hospital Vilardebó, donde se reflejan los cambios en los umbrales de valoración hematológica con el uso de clozapina por parte de la FDA desde 2015.

Clozapina: usarla más y mejor

En línea con la necesidad de actualizar las directrices, un grupo de expertos liderado por De León *et al.*²³ ha dirigido una carta a la FDA, señalando nueve aspectos cruciales para la revisión del prospecto de la clozapina. Estas recomendaciones buscan una mayor precisión farmacocinética y una dosificación más personalizada, donde por ejemplo se enfatiza la relevancia del CYP1A2 en el metabolismo de la clozapina, mientras se aclara el rol marginal del CYP2D6 y la inadecuada recomendación actual de reducir dosis en

metabolizadores lentos de este último. Asimismo, se destaca el papel menor del CYP3A4 en concentraciones no tóxicas y la falta de efectos clínicamente relevantes de sus inhibidores potentes. Proponen actualizar las interacciones farmacológicas con base en la literatura reciente y considerar cómo la inflamación sistémica y la obesidad pueden disminuir el metabolismo de la clozapina, aumentando el riesgo de intoxicación. Sugieren que pacientes de ascendencia asiática e indígena americana podrían requerir dosis más bajas de clozapina, y abogan por una titulación personalizada, incluyendo la monitorización de la proteína C reactiva. Finalmente, plantean modificar la sección sobre la vida media para reconocer que la dosis única nocturna es una práctica frecuente en Estados Unidos.

En nuestro país, un equipo de investigación del Hospital Vilardebó, la Facultad de Química de la Universidad de la República, el Instituto Pasteur de Montevideo y la Facultad de Medicina de la Universidad CLAEH llevó a cabo un estudio sobre el uso de clozapina que fue galardonado con el Gran Premio Nacional de Medicina. Este trabajo monitoreó a 108 pacientes adultos tratados con clozapina durante dos años en la policlínica del Hospital Vilardebó; se centró en identificar las variables que afectan la respuesta y la concentración plasmática del fármaco en nuestra población. Los resultados revelaron que fumar y la obesidad son las variables que más influyen en las concentraciones plasmáticas de clozapina. Además, se identificó que la variante genética CYP1A2*1F está muy extendida en la población estudiada y es susceptible de inducir el metabolismo de la clozapina bajo la influencia del tabaquismo y la obesidad. El estudio también encontró una relación directa entre mayores concentraciones plasmáticas de clozapina y efectos adversos dosis-dependientes que pueden afectar la adherencia y generar complicaciones, como la sialorrea (hipersalivación) y el estreñimiento. Como resultado de estos hallazgos, el grupo de investigación propuso una revisión del rango terapéutico de clozapina establecido en con-

sensos internacionales, sugiriendo un rango más bajo de 200 ng/mL a 600 ng/mL. Esta recomendación busca optimizar el tratamiento, permitiendo el uso de la dosis mínima eficaz y, consecuentemente, atenuando la carga de efectos adversos dosis-dependientes.

Reflexiones

Los hábitos prescriptivos deben ser acordes a guías clínicas y favorecer un adecuado cumplimiento terapéutico, en un contexto de atención clínica que garantice la buena relación médico-paciente. Existen barreras que inciden en la baja prescripción de clozapina, y determinan la conducta prescriptiva. El prescriptor está sujeto a tramas que afectan la toma de decisiones, lo cual denominamos «vulnerabilidad del prescriptor».²⁴ La decisión de prescribir es un proceso complejo que involucra una serie de factores. En el caso de clozapina, la desproporcionada percepción del riesgo hematológico y el enclave clínico-laboral son elementos determinantes en su subutilización. Como destacan Bittner *et al.*,²⁵ es prioritario trabajar en las barreras de acceso a clozapina y fomentar la toma de decisiones compartidas.

Habría condiciones para trabajar en las barreras que inciden en la trama de vulnerabilidad del prescriptor. En primer lugar, garantizar que el monitoreo refleje la evidencia reciente, priorizando la seguridad y garantizando la accesibilidad como objetivo clave. Por otra parte, la capacitación continua de los médicos prescriptores es crucial para garantizar una práctica clínica actualizada y segura. Por esa razón, es necesario fomentar jornadas de formación independiente sobre el uso de clozapina, ya que el desarrollo profesional es uno de los factores que influyen en la prescripción. Consideramos que esto está en sintonía con el artículo 6 de la Ley de Salud Mental 19.529, en la que, para las personas usuarias de los servicios, promulga el derecho a: D) Recibir atención sanitaria y social integral y humanizada, basada en

fundamentos científicos ajustados a principios éticos. E) Ser tratada con la alternativa terapéutica indicada para su situación, que menos restrinja sus derechos y libertades, promoviendo la integración familiar, laboral y comunitaria.²⁶

Tal vez es tiempo de generar un grupo de trabajo sobre clozapina en las sociedades científicas, con el fin de armonizar criterios generales a partir de datos nacionales e internacionales, para pensar los aspectos de seguridad, efectividad y accesibilidad en clave nacional y regional.

Referencias bibliográficas

1. **Toledo M, Olmos I, Ricciardi C.** ¡Paradoja! La clozapina y su uso marginal. *Rev Psiquiatr Urug.* 2018;82(1):84-87. [Consulta: ag. 2025]. Disponible en: http://spu.org.uy/sitio/wp-content/uploads/2018/12/05_CE.pdf
2. Food and Drug Administration (FDA). Frequently asked questions | Clozapine REMS modification. 02/25/2025. [Consulta: ag. 2025]. Disponible en: www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/frequently-asked-questions-clozapine-rems-modification
3. Food and Drug Administration (FDA). FDA News Release. FDA approves drug with new mechanism of action for treatment of schizophrenia. September 26, 2024. [Consulta: ag. 2025]. Disponible en: www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-drug-new-mechanism-action-treatment-schizophrenia
4. **Toledo M, Olmos I, Ricciardi C.** Esquizofrenia resistente al tratamiento I: concepto e impacto clínico. *Rev Psiquiatr Urug.* 2022;86(1):25-34. doi: 10.46706/PSI/86.1.5
5. **Cetin M.** Clozapophobia: fear of prescribers of clozapine for treatment of schizophrenia. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology.* 2014;24(4):295-301. doi: 10.5455/bcp.20141223052008

6. **Farooq S, Choudry A, Cohen D, Naeem F, Ayub M.** Barriers to using clozapine in treatment-resistant schizophrenia: systematic review. *BJPsych Bull.* 2019;43(1):8-16. doi: 10.1192/bjb.2018.67.
7. **Idänpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, Palva I.** Letter: clozapine and agranulocytosis. *Lancet.* 1975; 2(7935):611. doi: 10.1016/s0140-6736(75)90206-8
8. **Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H.** Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45:789-96. doi: 10.1001/archpsyc.1988.01800330013001
9. **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(2):101-9. <https://doi.org/10.1111/acps.12898>
10. **Ingimarsson O, MacCabe JH, Haraldsson M, Jónsdóttir H, Sigurdsson E.** Neutropenia and agranulocytosis during treatment of schizophrenia with clozapine versus other antipsychotics: an observational study in Iceland. *BMC Psychiatry.* 2016;16(1):441. doi: 10.1186/s12888-016-1167-0
11. **Northwood K, Myles N, Clark SR, Every-Palmer S, Myles H, Kisely S, et al.** Evaluating the epidemiology of clozapine-associated neutropenia among people on clozapine across Australia and Aotearoa New Zealand: a retrospective cohort study. *Lancet Psychiatry.* 2024;11(1):27-35. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(23\)00343-7](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(23)00343-7)
12. **Rubio JM, Kane JM, Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H.** Long-term persistence of the risk of agranulocytosis with clozapine compared with other antipsychotics: a nationwide cohort and case-control study in Finland. *Lancet Psychiatr.* 2024;11(6):443-50. doi: 10.1016/S2215-0366(24)00097-X
13. **Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J.** Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(suppl 3):3-7.
14. **Schulte PFJ, Veerman SRT, Bakker B, Bogers JP, Jongkind A, Cohen D.** Risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring: can the regulations be relaxed? *Schizophr Res.* 2024;268:74-81. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.09.024>
15. **Daher N, Diniz M, Biokino R, Lorencetti P, Ziebold C, Massuda R, et al.** Hematological changes in clozapine users: a study in a Brazilian community sample. *Trends Psychiatry Psychother.* 2024. doi: 10.47626/2237-6089-2024-0967
16. **Oloyede E, Blackman G, Whiskey E, Bachmann C, Dzahini O, Shergill S, et al.** Clozapine haematological monitoring for neutropenia: a global perspective. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2022;31:e83. <https://doi.org/10.1017/s204579602200066x>
17. **Verdoux H, Bittner RA, Hasan A, Qubad M, Wagner E, Lepetit A, et al.** The time has come for revising the rules of clozapine blood monitoring in Europe. A joint expert statement from the European Clozapine Task Force. *European Psychiatry.* 2025;68(1):e17. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.1816>
18. **Cheng A, Buten S, Large M.** Time for a change to clozapine haematological monitoring. *Australas Psychiatry.* 2024;32(4):342-45. doi: 10.1177/10398562241258764
19. **Siskind D, Northwood K, Pillinger T, Chan S, Correll C, Cotes RO, et al; Clozapine Delphi Expert Panel.** Absolute neutrophil count and adverse drug reaction monitoring during clozapine treatment: consensus guidelines from a global Delphi panel. *Lancet Psychiatry.* 2025 Jul 1:S2215-0366(25)00098-7. doi: 10.1016/S2215-0366(25)00098-7. Epub ahead of print. Erratum in: *Lancet Psychiatry.* 2025 Jul 16:S2215-0366(25)00239-1. doi: 10.1016/S2215-0366(25)00239-1. Erratum in: *Lancet Psychiatry.* 2025 Jul

- 22:S2215-0366(25)00241-X. doi: 10.1016/S2215-0366(25)00241-X.
20. **Baptista T, Motuca M, Serrano A, Perez Lo Presti A, Fernandez-Arana A, Olmos I, *et al.*** An expert review of clozapine in Latin American countries: use, monitoring, and pharmacovigilance. *Schizophr Res.* 2024;268:60-5. doi: 10.1016/j.schres.2023.10.025
21. Ordenanza Ministerial N.º 563/2014 Ministerio de Salud Pública, 2014.
22. Ordenanza Ministerial 435/2015 Ministerio de Salud Pública. 2016. [Consulta: oct. 2025]. Disponible en: www.gub.uy/ministerio-salud-publica/institucional/normativa/ordenanza-n-435015-incorporacion-principios-activos-sistema
23. **de Leon J, Baldessarini RJ, Balon R, Bilbily J, Caroff SN, Citrome L, *et al.*** Letter to the FDA proposing major changes in the US clozapine package insert supported by clozapine experts worldwide. Part I: a review of the pharmacokinetic literature and proposed changes. *J Clin Psychopharmacol.* 2025;45(3):179-96. doi: 10.1097/JCP.0000000000001987
24. **Toledo M, Penengo M, Olmos I, García JP.** La vulnerabilidad del prescriptor. *Psicofarmacología*, 2023;20:4-6. [Consulta: ag. 2025]. Disponible en: www.humamed.info/post/vulnerabilidad-del-prescriptor
25. **Bittner RA, Reif A, Qubad M.** The ever-growing case for clozapine in the treatment of schizophrenia: an obligation for psychiatrists and psychiatry. *Curr Opin Psychiatry.* 2023;36(4):327-36. doi: 10.1097/YCO.0000000000000871
26. Ley N.º 19529. Ley de Salud Mental. Montevideo, 24/8/2017. [Consulta: ag. 2025]. Disponible en: www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/2022-01/Res%201165%202021.pdf