

Agranulocitosis secundaria a clozapina: un estudio descriptivo en pacientes chilenos

Agranulocytosis secondary to clozapine: a descriptive study in Chilean patients

A. Vargas¹, Matías Ebner Á.² y T. Gaete³

Introduction: Agranulocytosis is one of the most serious adverse effects of clozapine. The Latin American literature is currently scarce on the subject. **Objective:** To describe the occurrence of agranulocytosis or leukopenia secondary to clozapine and its associated factors in a sample of Chilean patients between the years 2011-2016. **Materials and Methods:** An observational, retrospective type of study was designed based on virtual information from the National Pharmacovigilance Registry and definition of alarm levels according to the Technical Standard of clozapine, later performing statistical analysis. **Results:** total n 60 patients, 8 patients with some alarm event; Alarm I: 5; Alarm II: 1; Alarm III: 2. Alarms were distributed between week 1 and week 242. The incidence was higher between weeks 0 and 12 (1.26%). Until week 18, 53% of alarms I and 100% of alarms III occurred, alarm II occurred in month 10. **Discussion:** When comparing patients with and without alarm, significant differences were found in the basal count of leukocytes and neutrophils, with no differences in age and sex. Patients who presented alarms and / or lower baseline leukocyte or neutrophil counts could eventually benefit from a longer weekly follow-up. **Conclusion:** This study constitutes the first step towards exploring the adverse effects profile of clozapine in Chilean patients.

Key words: Clozapine, Agranulocytosis, Psychiatry, Chile.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2017; 55 (2): 77-84

Introducción

Clozapina es un fármaco de la familia de los antipsicóticos atípicos; sintetizado en 1958 e introducido al mercado en los años 70. A los pocos años desde su comercialización, en 1975 en Finlandia, se realizó el reporte respecto a la apari-

ción de agranulocitosis en 17 de los 2.660 pacientes que recibían este tratamiento, 8 de ellos fallecieron producto de infecciones asociadas a neutropenia, por lo que, el laboratorio decidió retirarla del mercado¹. En 1988, Kane et al, realizó un estudio que confirmó la efectividad de la clozapina en el tratamiento de la esquizofrenia refrataria², además

Recibido: 14/11/2016

Aceptado: 08/06/2017

Los autores no presentan ningún tipo de conflicto de interés. No hubo fuentes de apoyo financiero.

¹ Residente Psiquiatría. Hospital Félix Bulnes Cerda. Universidad de Santiago de Chile. Santiago, Chile.

² Residente Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³ Residente Pediatría. Hospital Félix Bulnes Cerda. Universidad Mayor. Santiago, Chile.

de su seguridad si los pacientes eran sometidos a monitoreo de conteo de granulocitos³; por lo que en 1990 el fármaco fue reintroducido al mercado en Estados Unidos.

En estudios internacionales, se estima que la incidencia de agranulocitosis varía entre un 3,8 y un 8%⁴, con un riesgo acumulado anual de 0,8% al 1,5%⁵. La mayoría de los casos ocurren durante los primeros seis meses de tratamiento (84%). La ocurrencia de leucopenia en pacientes tratados con clozapina es más frecuente en aquellas de sexo femenino, así como también en los pacientes de mayor edad⁵, según lo reportado por la literatura internacional.

En Latinoamérica, la evidencia respecto a las reacciones adversas hematológicas (RAH) a clozapina es escasa. En el año 2015, se publicó un estudio argentino, el que incluyó el análisis de 378 casos de RAH, utilizando datos obtenidos del sistema de farmacovigilancia nacional (ANMAT). Estos investigadores encontraron que la tasa anual de leucopenia en sus pacientes era de 0,19, mientras que de neutropenia fue de 0,38 por 100.000 individuos tratados por año. Los factores de riesgo identificados fueron: sexo femenino, mayor edad y uso de otros psicofármacos en forma concomitante. La mortalidad asociada a agranulocitopenia fue de 4,2 por 100.000 individuos tratados por año, lo que corresponde a una tasa significativamente mayor a la reportada en otras regiones del planeta⁶. En Chile, existe un trabajo publicado el año 2012, el cual incluyó a 47 pacientes entre 10 y 17 años, encontrando que la reacción adversa más frecuente correspondió a sedación (76%), mientras que la disminución inespecífica de neutrófilos alcanzó un 17%, alarma I el 15%, alarma II el 2% y alarma III el 2%⁷. En este estudio no se caracterizaron los factores asociados a la ocurrencia de alarma.

A pesar de este riesgo asociado, clozapina es una de las herramientas farmacológicas más poderosas para la Psiquiatría, siendo hoy el tratamiento estándar de las psicosis refractarias a otros fármacos, solo o en combinación con terapia electroconvulsiva (los cuales representan entre el 30 y el 60% de los pacientes con esquizofrenia)⁸.

El objetivo de este trabajo es identificar factores

asociados a la aparición de leucopenia y/o agranulocitosis en los pacientes tratados con clozapina en un Servicio de Salud de la Región Metropolitana de Santiago de Chile entre los años 2011 y 2016.

Método

Selección de la muestra

Este estudio es de tipo observacional, retrospectivo. La muestra se seleccionó con los siguientes criterios de inclusión: pacientes ingresados al sistema de farmacovigilancia de clozapina entre el primero de enero de 2011 y el primero de abril de 2016, registrados en el Servicio de Salud de la Región Metropolitana de Chile y que tuvieran un seguimiento de al menos 18 semanas, excepto en los casos de alarma III que fueron considerados todos los casos sin considerar extensión de seguimiento (niveles de alarma explicados en el siguiente tópico). Se estableció como fecha de inicio enero de 2011, ya que desde ese año el Registro Nacional de Farmacovigilancia está disponible como plataforma virtual.

Se excluyeron aquellos pacientes ingresados fuera del plazo establecido en esta investigación, aquellos que no correspondían al área geográfica seleccionada y aquellos pacientes que no alcanzaban un mínimo de 18 semanas de seguimiento sin haber presentado una RAH que explicara la discontinuación del tratamiento.

El trabajo de investigación fue autorizado por el Comité de Ética del recinto hospitalario en el cual se atienden los pacientes incorporados en este estudio, pudiendo acceder a los datos personales, información otorgada por el hemograma y la ficha clínica en los casos específicos de los pacientes que presentaron algún nivel de alarma, guardando la confidencialidad en todo momento.

Definición de eventos de alarma

Para evaluar las RAH, se revisaron los hemogramas ingresados en la plataforma virtual de farmacovigilancia desde el ingreso del paciente a ésta, hasta el primero de agosto de 2016. Se consideraron como evento de alarma los conteos de leucocitos y neutrófilos establecidos por la Norma

Técnica de Clozapina, emitida por el ministerio de Salud de Chile el año 2000⁹ (Tabla 1).

Análisis de datos

Los datos fueron anonimizados asignando a cada paciente un código consistente en las iniciales del primer nombre y primer apellido, más los dos últimos dígitos del RUT con el fin de preservar la confidencialidad del paciente. Respecto al análisis estadístico, se consideró al tamaño de la muestra con un intervalo de confianza de 90%; Para comparar medias en relación a la edad y conteo de leucocitos y neutrófilos respecto a pacientes que presentaron o no alarmas, se utilizó el t-test de Welch. Para establecer significancia estadística entre diversas variables clínicas respecto a la ocurrencia de alarmas se calculó *odds ratio* (OR) realizándose test de Fisher. Se utilizó el software Prism 7.

Resultados

Según el Registro Nacional, actualmente en Chile aproximadamente 4.500 pacientes se en-

cuentran en tratamiento con clozapina, de los cuales 230 están registrados en el área geográfica seleccionada para este estudio (5,1% del total nacional). Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, el n final fue de 60 pacientes (margen de error máximo de 10,9%, nivel de confianza de 90%). Las características de la muestra se presentan en la Tabla 2.

Ocurrencia de eventos de alarma

De los pacientes seleccionados, 8 presentaron (4,8%) algún evento de alarma; 5 pacientes (3%) presentaron al menos una alarma I, 1 paciente (0,6%) presentó una alarma II y 2 pacientes (1,2%) presentaron una alarma III. De los 8 pacientes que presentaron algún evento de alarma, 3 (37,5%) presentaron más de un evento. Como caso excepcional, cabe mencionar que un paciente de sexo masculino presentó 8 eventos de alarma I y una alarma II durante un período de seguimiento de 252 semanas; siendo la primera alarma I en la sexta semana de seguimiento y la última registrada en la semana 242. En la Tabla 3, se presenta la dosis promedio, semanas de tratamiento y edad de los pacientes en su primer episodio de alarma.

Dosis de clozapina y ocurrencia de alarmas

Tomando en cuenta todos los eventos de alarma, el promedio de dosis fue de 251 ± 26 mg/día de clozapina. Ambas alarmas III y la alarma II

Tabla 1. Definición de eventos de alarma

Alarma	Leucocitos (mm ³)	Neutrófilos (mm ³)
I	3.000-3.499	1.500-2.000
II	2.000-2.999	1.000-1.499
III	Bajo 2.000	Bajo 1.000

Tabla 2. Variables estudiadas en pacientes con y sin eventos de alarma

Variable	Pacientes sin alarma (n = 52)	Pacientes con alarma (n = 8)	Total (n = 60)
Sexo	Mujeres (n = 23) Hombres (n = 29)	Mujeres (n = 2) Hombres (n = 6)	Mujeres (n = 25) 42% Hombres (n = 35) 58%
Edad al comienzo del tratamiento (años)	23,5 ± 1,8	25,6 ± 5,7	23,8 ± 12
Rango de tiempo en seguimiento (semanas)	(21-282)	(8-277)	(8-282)
Promedio de tiempo en seguimiento (semanas)	127 ± 12	126 ± 37	127 ± 88

Tabla 3. Descripción de variables en el primer evento de alarma

Variable	Primer evento alarma I (n = 6)	Primer evento alarma II y III (n = 3)	Primer evento de alarma (n = 8)
Dosis promedio (mg/día)	187 ± 51	300 ± 0	216 ± 41
Semanas hasta el evento	(1-187) 35 ± 30	(6-11) 19 ± 10	(1-187) 28 ± 23
Edad al momento del evento	26 ± 6	37 ± 14	27 ± 5

ocurrieron con dosis de 300 mg/día. Cinco de los 8 pacientes que presentaron alarma (62,5%), la presentaron por primera vez recibiendo 300 mg/día de clozapina.

Descripción de los eventos de alarma III

De los dos eventos de alarma III observados, uno ocurrió en la semana 7 y el otro en la semana 11. Ambos correspondían a pacientes de sexo masculino, ambos pacientes presentaron sedación, taquicardia y síntomas neurológicos inespecíficos durante las primeras 4 semanas de tratamiento (síndrome confusional y disartria), de los cuales no logró identificarse una causa. Ninguno de los dos pacientes presentó otro evento de RAH previo a la alarma III. Ambos presentaron un alza en el conteo de neutrófilos en la tercera semana de tratamiento, y luego una caída sostenida de estos hasta presentar la alarma.

Otras reacciones adversas hematológicas

De los 60 pacientes, 8 presentaron leucocitosis en algún momento del seguimiento (13,3%), 7 pacientes presentaron eosinofilia (11,6%), 6 pacientes presentaron trombocitopenia (10%), 5 pacientes presentaron trombocitosis (8,3%) y 2 pacientes presentaron anemia (3,3%).

Distribución temporal de los eventos de alarma

La ocurrencia de alarmas se distribuyó entre la semana 1 y la semana 242. La incidencia tiene su *peak* en la semana 12 de seguimiento. La incidencia de eventos de alarma fue de 1,1% a la 6ª semana, y de 1,3% a la 12ª semana. Hasta la semana 18 se habían producido 10 de los 20 eventos de alarma

(50%) observados en el período de seguimiento, incluyendo ambas alarmas III, sin embargo, la alarma II no ocurrió hasta la semana 40.

Tomando en cuenta la ocurrencia del primer evento de alarma en cada paciente, en 7 de los 8 pacientes este ocurrió antes de las 18 semanas, sólo un paciente presentó un primer evento fuera de este plazo (semana 187). La distribución de la presentación de los eventos de alarma según semanas de tratamiento se representa en la Figura 1.

Relación entre variables clínicas y la ocurrencia de un evento de alarma

Se realizó una comparación de diferentes variables entre el grupo de pacientes que presentó al menos un evento de alarma (n = 8) y aquellos que no lo presentaron (n = 52). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Asimismo, se estimó la probabilidad de presentar una alarma en relación a la variable sexo femenino, haber presentado leucocitosis, haber presentado eosinofilia y haber presentado algún otro evento de RAH, los *odds ratio* calculados no tuvieron significancia estadística. Resultados se evidencian en Tabla 5.

Discusión

A pesar de la efectividad conocida de este fármaco, series han establecido que menos del 25% de los pacientes con Esquizofrenia refractaria a tratamiento son usuarios de clozapina¹⁰, siendo que este escenario es su mayor indicación dado los variados beneficios clínicos demostrados en este tipo de pacientes¹¹. Es por esto que cobra relevancia el

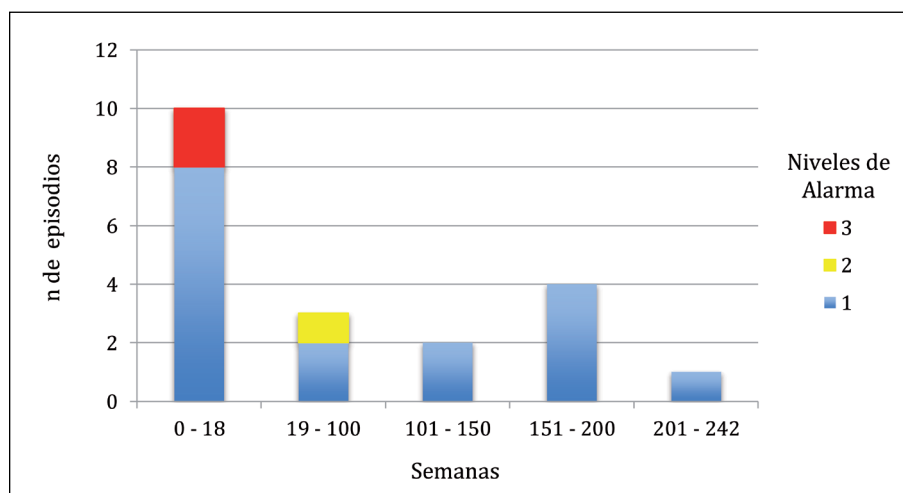


Figura 1. Distribución de la presentación de los diferentes niveles de alarma según las semanas de tratamiento con clozapina (n = 20).

Tabla 4. Comparación entre edad, conteo basal de neutrófilos y conteo basal de leucocitos entre pacientes con alarma y pacientes sin alarma

Variable	Pacientes con alarma	Pacientes sin alarma	Diferencia estadísticamente significativa
Edad	23,5 ± 1,8	25,6 ± 5,7	No (p = 0,31)
Conteo basal de leucocitos	6.063 ± 292	9.811 ± 1.314	Sí (p < 0,0001)
Conteo basal de neutrófilos	5.825 ± 764	3.365 ± 309	Sí (p < 0,0001)

Tabla 5. OR de variables clínicas respecto a la ocurrencia de alarmas

Variable	Odds Ratio (intervalo de confianza del 95%)	Significancia estadística
Sexo femenino	0,4 (0,1-1,9)	No (p = 0,44)
Haber presentado leucocitosis	1,1 (0,1-8,1)	No (p > 0,99)
Haber presentado eosinofilia	4,0 (0,2-36,7)	No (p = 0,32)
Haber presentado alguna otra RAH	1,1 (0,2-5,6)	No (p > 0,99)

incentivar su uso en los casos indicados siguiendo un estricto protocolo de seguimiento.

Respecto a las variables que pudieran influir en la ocurrencia de alarmas, contrario a lo citado en la literatura^{6,12}, el sexo femenino no se relacionó de manera estadísticamente significativa. Así también la presencia de eosinofilia no fue estadísticamente significativa como predictor de ocurrencia de alarma, hallazgo similar al encontrado en otro artículo estadounidense¹³. Se ha descrito una mayor

incidencia de RAH con el uso concomitante de clozapina con otros fármacos potencialmente mielosupresores; variable no estudiada en este estudio, pero a considerar en la práctica clínica¹⁴.

Al analizar el grupo de pacientes que presentó un evento de alarma, excluyendo a los pacientes que presentaron alarma III y que por ende discontinuaron el fármaco, 3 de los 6 pacientes presentaron un nuevo evento de alarma durante el seguimiento (50%). El conteo de leucocitos y

neutrófilos previo al inicio del tratamiento fue significativamente menor en aquellos pacientes que posteriormente presentaron alarma, lo que constituye un hallazgo que podría ser de utilidad en la planificación del seguimiento de pacientes que inician tratamiento con clozapina.

Se evidenció que la mayoría de los eventos de alarma se produjeron previo a la semana 18 de tratamiento, este hallazgo fue coincidente con lo encontrado en otros registros^{12,15}.

La dosis media de clozapina con la cual se presentó la aparición del primer evento de alarma fue de 216 ± 41 mg/día, variable no encontrada en la literatura para efectuar comparación, pero sí útil en la clínica para estimar el momento de mayor riesgo de alarma.

Respecto a la alarma II esta se presentó en el décimo mes de seguimiento, en un paciente que ya había presentado múltiples eventos de alarma I. No se tiene registro de un declive sostenido del conteo de neutrófilos, ya que el paciente se encontraba en fase de control mensual. Además, entre los pacientes que presentaron alarma I, la mayoría volvió a tener un evento. Lo anterior podría ser un indicador de la necesidad de prolongar el control semanal en aquellos pacientes que hayan presentado un evento de alarma y/o tengan menores conteos de leucocitos o neutrófilos al comienzo del tratamiento, como lo estipulan algunas guías internacionales¹⁶⁻¹⁸. A diferencia del estudio conducido en Argentina, no se registraron fallecimientos secundarios a RAH a clozapina durante el período de seguimiento⁶.

Cabe mencionar que la plataforma virtual de farmacovigilancia no está diseñada para realizar este tipo de estudios. Además, ésta no cuenta con un registro de las reacciones adversas no hematológicas por lo que no es posible realizar un análisis considerando estos datos, lo cual es de especial relevancia ya que en los estudios publicados en los últimos 10 años se ha puesto especial interés

a los efectos adversos de la clozapina; tales como la miocarditis con una incidencia estimada de 1,2%¹⁹, trombosis venosa profunda²⁰, aumento de peso^{21,22}, alteraciones en el metabolismo de la glucosa²³ y constipación²⁴; el conocimiento de estas complicaciones ha llevado a ampliar la cantidad de estudios que se realizan en los pacientes que toman este fármaco, con el fin de mejorar su salud y calidad de vida.

Otra de las limitaciones de este estudio fue el n reducido de pacientes incluidos (de un total de 230 pacientes, para haber tenido un intervalo de confianza de 95%, el tamaño de la muestra debería haber sido de 145 pacientes vs 60 pacientes incluidos en este estudio), esto determinado principalmente por las características del registro disponibles, los criterios de inclusión utilizados y las limitaciones éticas que regulan el acceso a datos de pacientes de otros servicios de salud. Esto podría mejorarse realizando un estudio conducido por equipos de múltiples centros, diseñando un estudio de diferente metodología que idealmente sea prospectivo reclutando pacientes al ingreso del programa de farmacovigilancia. Realizándose un estudio de caso-control, aleatorizando dos grupos de pacientes. Así se podría realizar en un grupo una intervención con un programa modificado basado en recomendaciones internacionales actuales, mientras que con el otro grupo continuar con la estrategia actual establecida (control), para así luego analizar los diferentes resultados que se obtengan. Este estudio corresponde a un primer paso hacia explorar el perfil de RAH de clozapina en pacientes chilenos.

Finalmente, tomando en cuenta que la Norma Nacional que regula la indicación de clozapina fue redactada el año 2000, creemos que, dado los continuos avances y nuevas estrategias de monitorización evidenciadas en estudios internacionales, sería de gran utilidad su actualización para mejorar el perfil de seguridad de clozapina en nuestro país.

Resumen

Introducción: La agranulocitosis es uno de los efectos adversos más graves de la clozapina. Existe escasa literatura latinoamericana al respecto. **Objetivo:** Describir la ocurrencia de agranulocitosis o leucopenia secundaria a clozapina y sus factores asociados en una muestra de pacientes chilenos entre los años 2011-2016. **Materiales y Métodos:** Se diseñó un estudio de tipo observacional, retrospectivo con información virtual del Registro Nacional de Farmacovigilancia y definición de niveles de alarma según Norma Técnica de clozapina, realizando posteriormente análisis estadístico. **Resultados:** En total 60 pacientes, 8 pacientes con algún evento de alarma; Alarma I: 5; Alarma II: 1; Alarma III: 2. Las alarmas se distribuyeron entre la semana 1 y la 242. La incidencia fue mayor entre las semanas 0 y 12 (1,26%). Hasta la semana 18 habían ocurrido el 53% de alarmas I y 100% de alarmas III, la alarma II ocurrió en el mes 10. **Discusión:** Al comparar a los pacientes con y sin alarma, se encontraron diferencias significativas en el conteo basal de leucocitos y neutrófilos, sin diferencias en edad y sexo. Aquellos pacientes que han presentado alarmas y/o menores conteos basales de leucocitos o neutrófilos, eventualmente, podrían beneficiarse de un seguimiento semanal más prolongado. **Conclusión:** Este estudio corresponde a un primer paso hacia explorar el perfil de efectos adversos de clozapina en pacientes chilenos.

Palabras clave: Clozapina, Agranulocitosis, Psiquiatría, Chile.

Referencias bibliográficas

- De Fazio P, Gaetano R, Caroleo M, Cerminara G, Maida F, Bruno A, et al. Rare and very rare adverse effects of clozapine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1995-2003.
- 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 (9): 789-96.
- Lieberman JA, Kane JM, Johns CA. Clozapine: guidelines for clinical management. *J Clin Psychiatry* 1989; 50 (9): 329-38.
- Cohen D, Bogers JPAM, van Dijk D, Bakker B, Schulte PFJ. Beyond white blood cell monitoring: screening in the initial phase of clozapine therapy. *J Clin Psychiatry* 2012; 73 (10): 1307-12.
- Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329 (3): 162-7.
- Balda MV, Garay OU, Papale RM, Bignone I, Bologna VG, Brandolini A, et al. Clozapine-associated neutropenia and agranulocytosis in Argentina (2007-2012). *Int Clin Psychopharmacol* 2015; 30 (2): 109-14.
- Boehme KV, Durán LE. Experiencia clínica con el antipsicótico clozapina en niños y adolescentes menores de 18 años en Chile. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr* 2012; 50 (2): 85-99.
- Solanki RK, Singh P, Munshi D. Current perspectives in the treatment of resistant schizophrenia. *Indian J Psychiatry* 2009; 51 (4): 254-60.
- Ministerio de Salud. Norma Técnica para el uso Clínico de Clozapina. División de Salud de las Personas, Unidad de Salud mental del Ministerio de Salud; 2000.
- Gören JL, Rose AJ, Smith EG, Ney JP. The Business Case for Expanded Clozapine Utilization. *Psychiatr Serv*. 2016.
- Williams R, Malla A, Roy M, Joobar R. What Is the Place of Clozapine in the Treatment of Early Psychosis in Canada? *J Psychiatry* 2016.
- Lau K, Yim P. Neutropenia and Agranulocytosis in Chinese Patients Prescribed Clozapine. *East Asian Arch Psychiatry* 2015; 25 (4): 164-7.

13. Ames D, Wirshing W, Baker R, Umbricht D. Predictive value of eosinophilia for neutropenia during clozapine treatment. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (12): 579-81.
14. Urban A, Wiglusz M, Cubala W, Landowski J, Krysta K. Rapid-onset agranulocytosis in a patient treated with clozapine and lamotrigine. *Psychiatr Danub*. 2015. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26417816>.
15. Armendáriz E. Clozapina: una visión histórica y papel actual en la esquizofrenia resistente a tratamiento. *Ars Pharm* 2008; 49 (2): 135-44.
16. Clozapine REMS-Home [Internet]. [citado el 15 de agosto de 2016]. Disponible en: <https://www.clozapinerems.com/CpmgClozapineUI/home.u>
17. ABUHB Mental Health. Protocol for the Use and Administration of Clozapine. Aneurin Bevan University Health Board; 2015.
18. Manchester Mental Health and Social Care Trust. Clozapine Guideline-Community. Manchester City Council; 2014.
19. Haas SJ, Hill R, Krum H, Liew D, Tonkin A, Demos L, *et al*. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993-2003. *Drug Saf* 2007; 30 (1): 47-57.
20. Paciullo CA. Evaluating the association between clozapine and venous thromboembolism. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm* 2008; 65 (19): 1825-9.
21. Bai YM, Lin C-C, Chen J-Y, Lin C-Y, Su T-P, Chou P. Association of initial antipsychotic response to clozapine and long-term weight gain. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (7): 1276-9.
22. Simon V, van Winkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 (7): 1041-50.
23. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, Evins E, Hayden D, *et al*. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62 (1): 19-28.
24. Shirazi A, Stubbs B, Gómez L, Moore S, Gaughran F. Prevalence and Predictors of Clozapine-Associated Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2016. URL disponible en: <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/6/863/htm>

Correspondencia:

Matías Ebner Á.

Echeñique 5460, depto. A 303. Ñuñoa

Teléfono: +569 8 2890764

E-mail: matias.ebner@mayor.cl