¿La exposición a clozapina en el adulto mayor está asociada a riesgo de leucopenia?

Is exposure to clozapine in the elderly adult associated with risk of leukopenia?

Pablo Andrés Villanueva-Esparza¹

Introduction: Clozapine is an atypical antipsychotic used in refractory schizophrenia. It is the only antipsychotic that requires hematological control because the risk of agranulocytosis is potentially fatal, limiting its use. It is not clear if this risk increases in older adults: some studies have shown that clozapine-induced neutropenia is more prevalent in old age, while others have not shown such an increase. **Objective:** Quantify the risk of leukopenia in elderly patients who are clozapine users. **Material and Method:** A case-control study was conducted in elderly users of clozapine from HHHA during the years 2001-2016. The clozapine program cards, the HHHA digital statistical databases and the National Clozapine Program were reviewed. The number of users with adverse hematological events and the age of the patients were quantified to differentiate them in patients older patients (exposed) or under 60 years old (not exposed), and if these had (cases) or not, alarm events (controls). A stratified analysis was performed. **Results:** The use of clozapine in older adults was protective for the development of leukopenia.

Key words: Aged, Clozapine, Leucopenia.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2018; 56 (1): 28-35

Introducción

Antes de la década de 1950, el tratamiento de la Esquizofrenia se centraba en la institucionalización o la terapia electroconvulsiva¹. Los hitos principales en la psicofarmacología se dieron primero en la década de 1950, con el descubrimiento de clorpromazina y haloperidol (antipsicóticos de primera generación), seguidos en la década de 1970 con el desarrollo de clozapina (el primer antipsi-

cótico de segunda generación)¹⁻³. Tras un informe que mostraba que 13 pacientes en Finlandia, desarrollaron agranulocitosis durante el tratamiento, y que 8 de ellos murieron, llevó a casi finalizar el uso de clozapina. Sin embargo, al modificar la terapia por otros antipsicóticos, varios individuos demostraron un deterioro sustancial. Esto hizo volver, a clozapina con monitoreo hematológico estricto, demostrando la utilidad bajo estas condiciones⁴. Posteriormente, se demostró que entre los factores

Recibido: 15/11/2017

Aprobado: 11/01/2018

Apoyo económico: ninguno.

Conflictos de interés: ninguno.

¹ Residente de Psiquiatría. Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco. Universidad de la Frontera. Temuco, Chile.

de riesgo para el desarrollo de agranulocitosis está la duración de la terapia (*peak* de riesgo durante las primeras 12 semanas), sexo femenino, ser mayor de 65 años, tener ascendencia judía, presentar enfermedades médicas graves, entre otros factores⁵⁻⁷. Además, el riesgo de agranulocitosis durante la indicación de clozapina es de aproximadamente del 1%, mientras que el riesgo de leucopenia-neutropenia es del orden del 3%⁸. Estos hallazgos, promovieron el desarrollo de protocolos para el uso de clozapina, que incluye un análisis previo a la indicación, para descartar patologías que pudieran contraindicar su uso (epilepsia, enfermedades hematológicas, etc.), así como protocolos durante el tratamiento con clozapina. De esta manera, siguiendo las pautas de farmacovigilancia sugeridas por el Laboratorio Novartis, se definen 3 niveles de alarma, según el recuento leucocitario que es estudiado semanalmente las primeras 18 semanas, y luego de forma mensual⁹ (Tabla 1).

El estándar internacional establecido para la clasificación adulto mayor es de 60 años en adelante¹⁰. Pese a que, es sabido que la proporción de personas mayores está aumentando rápidamente en el mundo¹¹, las recomendaciones para el tratamiento de las personas mayores que sufren esquizofrenia, se basan en gran medida de datos extrapolados de estudios realizados en adultos más jóvenes, y pocos han incluido a pacientes mayores con esquizofrenia¹². Entre 2015 y 2050 la proporción de adultos mayores casi se duplicará, y debido al rápido envejecimiento de la población, se espera que el número de personas mayores con desórdenes mentales se duplique para 2030¹¹. Por su parte, desde la década de 1960, Chile inicia un continuo cambio demográfico caracterizado por una baja natalidad y mortalidad general, con un patrón caracterizado, principalmente, por enfermedades crónicas en adultos mayores, y muerte a edades avanzadas¹³. Según la Encuesta de Caracterización

Socioeconómica Nacional (Encuesta Casen) del 2015, la proporción de adultos mayores llegaría al 17,5% y seguiría aumentando según las proyecciones actuales¹⁴.

En los adultos mayores, los síntomas psicóticos se observan con mayor frecuencia en pacientes con demencia, depresión psicótica, delirio y esquizofrenia¹⁵. Los hallazgos relevantes de la investigación en este aspecto son escasos: Los estudios que comparan riesgo de eventos adversos de antipsicóticos en pacientes con trastornos neurocognitivos, respecto a adultos mayores esquizofrénicos son limitados¹⁶. Una Colaboración Cochrane concluyó que, existen pocos datos sólidos disponibles para guiar al clínico con respecto al antipsicótico más apropiado para prescribir, en pacientes con esquizofrenia de edad avanzada. La mayoría de los fabricantes de medicamentos antipsicóticos recomiendan la prescripción de dosis reducidas a las personas mayores, dado que, podría ser más propensa a los efectos adversos¹⁷. Sin embargo, no está claro si esto es pertinente para aquellos casos que han estado bajo medicación antipsicótica durante muchos años. En efecto, el tratamiento con clozapina en personas mayores es llevado a cabo con una actitud precautoria por la mayoría de los médicos, y todavía las revisiones de la literatura publicada, enfatizan que su uso está fuertemente limitado por la posibilidad de aparición de efectos adversos graves¹⁸. Sin embargo, las publicaciones recientes parecen haber tomado una línea mucho más alentadora. Se ha encontrado que, la clozapina en dos grandes estudios epidemiológicos, tiene la menor mortalidad que cualquier fármaco antipsicótico²⁰. Finalmente, es importante enfatizar que aún no está claro si el riesgo de leucopenia/agranulocitosis aumenta en los ancianos usuarios de clozapina²¹: algunos estudios han demostrado que la neutropenia/agranulocitosis inducida por clozapina es más prevalente en la vejez^{22,23}, mientras que otros no han demostrado tal aumento⁵. Es una cuestión importante, ya que la utilidad única que ofrece clozapina en esquizofrenia resistente al tratamiento, sugiere que todavía puede ser necesaria en los ancianos, donde además, podría encontrar utilidad en otros trastornos relacionados²⁴.

Tabla 1. Niveles de alarma*

	Alarma I	Alarma II	Alarma III
Leucocitos	3.000-3.499	2.999-2.000	< 2.000
Neutrófilos	1.500-2.000	1.499-1.000	< 1.000

El objetivo de la investigación es conocer si tener indicación de clozapina siendo adulto mayor, es un factor de exposición para la variable alarma hematológica, considerando el efecto de otras variables de control.

Material y Método

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de casos y controles (1:1) en pacientes adultos mayores usuarios de clozapina, con casos incidentes de alarma hematológica, y controles no pareados, cuya indicación y control hematológico se realizó en el mismo centro de salud.

Participantes

Los participantes del estudio fueron reclutados en el Hospital Hernán Henríquez Aravena de la ciudad de Temuco (HHHA). La población de interés correspondió a todos los usuarios de clozapina con diagnóstico de esquizofrenia u otros trastornos psicóticos, mayores de 18 años, indicada entre los años 2001 al 2016. Todos los pacientes debían tener entre 9 y 145 controles con hemograma. Caso: Aquel paciente que durante el curso de tratamiento con clozapina, presentó al menos un evento de alarma hematológica (leucopenia < 3.499 o neutropenia < 2.000). Fueron excluidos aquellos cuya indicación y/o control se realizó en un centro distinto del HHHHA; la duración del tratamiento con clozapina tuvo una duración menor de 2 meses y/o más de 14 años de uso; y aquellos que no contaban con información de otros fármacos de uso concomitante al de clozapina. Control: Tenían los mismos criterios de exclusión que los casos. Los controles correspondieron a aquellos pacientes que durante el curso de tratamiento con clozapina, en ningún momento, presentaron eventos de alarma hematológica (mantuvo un recuento de leucocitos ≥ 3.500 y neutrófilos ≥ 2.000). El protocolo permitía reclutar un control por caso.

Procedimientos

Se revisaron 3 fuentes, para conformar una base de datos única, de pacientes usuarios de clozapina:

1) Los tarjetones del programa local de clozapina; 2) Las bases estadísticas digitales del HHHHA; 3) Bases de datos del Programa Nacional de Clozapina. De estas fuentes, se determinó el detalle del número de pacientes con eventos de alarma hematológica.

La variable de respuesta fue el antecedente de alarma hematológica, siempre ocurrida después de los 59 años, 12 meses cumplidos de edad, que incluyó cualquiera de las 3 formas (I-II-III) demostradas por hemograma. La variable de exposición fue el antecedente de un período de acción de clozapina, actuando sobre un paciente adulto o adulto mayor¹⁰.

Entre las variables de control se investigaron factores de orden sociodemográfico (sexo, etnia). La etnia, es un concepto que incluye aspectos biológicos y socioculturales. Para distinguir entre población chilena mapuche y no mapuche, se optó por un criterio antropológico. Mapuche: Individuo con al menos un apellido en lengua mapuche. No mapuche: Individuo sin apellidos en lengua mapuche²⁵. El tratamiento farmacológico concomitante a clozapina es importante, pues, algunos fármacos distintos a clozapina pueden modificar la serie blanca. Se consideró un grupo de pacientes usuarios de clozapina y, además, carbonato de litio o ácido valproico. El otro grupo de usuarios de clozapina, no tenía ninguno de los fármacos mencionados anteriormente. La duración del tratamiento con clozapina, se evaluó considerando que las primeras semanas de uso de clozapina, corresponden al período de mayor riesgo de desarrollo de alarma hematológica, disminuyendo el riesgo conforme avanza el tiempo. Esta variable fue dicotomizada en aquellos usuarios que mantuvieron clozapina por más de 6 meses inclusive, y los que la mantuvieron un período inferior.

Estadística y análisis de los datos

Los promedios se muestran con su intervalo de confianza (95%). Las asociaciones fueron evaluadas con tablas de contingencia, test de Fisher y prueba de U de Mann-Whitney según el tipo de variable. Para estudiar el efecto de las variables de control sobre la asociación entre período de

acción de clozapina y alarma hematológica se realizó un análisis bivariado y estratificado. Previo a ello, las variables de control se dicotomizaron, o bien, se trataron como categóricas ordinales. La magnitud de la asociación en el análisis bivariado se expresó como Razón de Odds (OR) cruda. Para establecer si las variables de control alteraban el efecto del período de acción de clozapina, sobre la posibilidad de alarma hematológica, se contrastó la OR cruda con la combinada mediante el Test de Mantel-Haenzel. Los OR estimados y su intervalo de confianza de 90% se presentan para cada factor de riesgo y combinaciones de ellos. Para evaluar si las variables de control generaban confusión en la asociación, entre la variable de exposición y de respuesta, se estimó el sesgo relativo. Mediante el análisis estratificado se estudiaron las variables de control que podrían modificar el efecto del período de acción de clozapina. Las herramientas utilizadas fueron los paquetes informáticos Excel Office 2007 y Epidat v.3.1.

Resultados

Cálculo muestral

Se tomó en cuenta la información disponible en la literatura, con un 90% de confianza y una potencia del 80%.

Características de la muestra

Entre junio de 2001 a diciembre de 2016, se reclutaron 27 casos y 27 controles. Respecto a los casos, el 3,5% presentó alarma tipo I, un 1% alar-

ma tipo II y hubo sólo 1 caso de alarma tipo III. En cuanto a la condición de exposición a clozapina siendo adulto mayor, un 14,81% tuvo al menos una alarma hematológica y 40,74% tuvo indicación e inicio de clozapina siendo adulto mayor. Respecto al uso de fármacos concomitantes como ácido valproico (VPA), un tercio de los pacientes hizo leucopenia estando o no, asociado a carbonato de litio (Li). Sólo un 11,1% de los pacientes tratados con carbonato de litio hizo alarma.

En la Tabla 2 se resume la distribución de variables en casos y controles. Al analizar la distribución de las variables en casos y controles, se observa una clara diferencia en los años de uso de clozapina, siendo los pacientes que más alarmas hicieron, los que más años de indicación tenían de clozapina. Las variables sexo, etnia, edad al inicio de clozapina, tratamiento por el tiempo de mayor riesgo de alarma hematológica y presencia de fármacos concomitantes a la indicación de clozapina, no mostraron diferencias significativas.

Resultados principales

Al analizar la asociación cruda entre la exposición período de acción de clozapina y alarma hematológica en una tabla 2 x 2 se obtuvo un OR de 0,30 (IC 90%: 0,0978-0,8937).

Efecto de otras variables de control

En la Tabla 3 se resume el efecto de las variables de control sobre la asociación entre exposición a clozapina en etapa adulto mayor y alarma hematológica. Mediante análisis estratificado se

Tabla 2. Distribución de las variables de exposición y control en individuos con o sin alarma (HHHA Temuco entre junio de 2001 a diciembre de 2016)

n	Casos		Controles		p*
Varones (%)	63,0		44,4		0,275
Edad de inicio clozapina (años)	35,8	(30,15-41,48)	43	(36,26- 49,74)	0,404
Mapuches (%)	22,2		33,3		0,544
Duración de tratamiento con clozapina	7,5	(6,05-8,91)	4,5	(2,95-6,08)	0,005
Tratamiento por ≥ 6 meses (%)	92,6		81,5		0,420
Proporción fármacos concomitantes (VPA o Li) (%)	37,0		48,1		0,583

*Significación: $p < 0,05$.

Tabla 3. Análisis bivariado y estratificado del efecto de las variables de control sobre la asociación entre la variable de exposición a clozapina en etapa adulto mayor y respuesta alarma hematológica (OR crudo 0,30)

Variable	OR combinado	MH (p >)*	Sesgo relativo**
Sexo	1,54	0,61	7,14
Etnia	1,46	0,64	4,60
Duración del tratamiento	1,29	0,78	5,73
Fármacos concomitantes	1,36	0,69	-

*MH: Mantel-Haenzel indica modificación de efecto $p < 0,1$. **Sesgo relativo indica confusión si $> 10\%$.

encontró que las variables sexo y duración total del tratamiento con clozapina, no generaron interacción ni confusión. Sin embargo, la etnia y el uso concomitante de ácido valproico o carbonato de litio a clozapina, ante el análisis estratificado, reveló interacción sobre la asociación entre exposición a clozapina en etapa adulto mayor y alarma hematológica.

Entre los pacientes de etnia mapuche, aquellos que han estado expuestos a clozapina siendo adultos mayores, tienen un riesgo de desarrollar leucopenia casi 5 veces superior que los pacientes no expuestos al factor de exposición ($= 4,8$). Mientras que, entre los pacientes de etnia no mapuche, aquellos que han estado expuestos al factor de exposición de clozapina sobre los 60 años de edad, tienen un efecto protector ($= 0,44$).

Por otro lado, entre los pacientes que tenían un fármaco concomitante a clozapina (VPA o Li), aquellos que han estado expuestos al factor de exposición tienen un efecto protector ante la posibilidad de desarrollar alarma ($= 0,33$). Entre los pacientes que no tenían indicado un fármaco concomitante a clozapina (VPA o Li), aquellos que han estado expuestos al factor de exposición (tener indicada clozapina sobre los 60 años cumplidos), tienen un riesgo de desarrollar leucopenia casi 4 veces superior que los pacientes no expuestos al factor de exposición ($= 4,36$).

Discusión

La población de adultos mayores está aumentando en el país. Conforme ocurre, se manifiestan

patologías psiquiátricas de difícil atención¹³. Por otro lado, la mayoría de los estudios farmacológicos se centran en población joven, haciendo que las alternativas terapéuticas en el adulto mayor sean extremadamente limitadas. En general, las recomendaciones que se realizan a los clínicos es de un uso de psicofármacos con cautela¹⁹, que si bien es válida desde varios puntos de vista, también es válido reconocer que existen limitaciones a la posibilidad de determinar el comportamiento de ciertos agentes en población de edad avanzada, los cuales eventualmente serían de ayuda.

El estudio parece demostrar que la exposición a clozapina tras cumplir 60 años de edad, ejerce cierto efecto protector a leucopenia. Esto contrasta con la literatura, que se inclina por establecer un mayor riesgo²². Algunos de los factores estudiados, demostraron modificar la tendencia a la protección que la mayor edad ejercería sobre el evento leucopenia, es por tanto, que se optó por dar los respectivos resultados estratificadamente. Se sabe que al exponerse al efecto de clozapina se pueden dar más eventos hematológicos adversos en ciertas razas⁶. La raza es un grupo de individuos reunidos por algunas características genéticas comunes. La etnia es un concepto más complejo que involucra factores genéticos y socioculturales, por tanto, medirla puede resultar muy heterogéneo²⁵. Lo anterior hace necesario validar la definición a través de predictores que permitan su uso como variable epidemiológica. En el estudio, el pertenecer a la etnia mapuche sugiere mayor riesgo al utilizar clozapina en pacientes adultos mayores. Esto resulta importante profundizar con estudios diseñados para este fenómeno, debido a la importancia de la etnia

mapuche para la región y el país. Por otra parte, el uso de fármacos concomitantes, hizo variar el efecto protector de la condición adulto mayor ante la exposición a clozapina. El estudio consideró sin diferenciar el uso de ácido valproico o carbonato de litio. El primero presenta leucopenia como un efecto adverso, la cual, no resulta tan infrecuente, mientras que el segundo, puede asociarse a leucocitosis⁴. Así como sería muy importante estudiar por separado las asociaciones clozapina-valproico y clozapina-litio, resultaría igualmente interesante evaluar otros agentes que se dan asociados a la terapia con clozapina. Esto permitiría anticiparse a interacciones no totalmente estudiadas y a incluso idear nuevas estrategias que podrían resultar de ayuda ante la posibilidad de alarma por clozapina.

Los estudios de casos y controles son muy susceptibles a sesgo, y este trabajo no es la excepción. Un aspecto a considerar, es lo restringido que resulta una muestra que incluya adultos mayores que, además, tengan indicación de clozapina. Es posible que en este punto, un factor que contribuye, es considerar a la clozapina como un agente de última línea en adultos mayores, en virtud de su difícil perfil de manejo y sus eventos adversos ya comentados, entre otros factores. Por otro lado, este estudio fue articulado gracias a bases de datos, cuyo trabajo en ellas, fue permitido por instancias jurídico-éticas correspondientes al Servicio de Salud donde se realizó. Una ventaja de esto, para este estudio, es que impide hasta cierto punto, el sesgo de recuerdo. Estudios futuros que puedan cumplir con estas instancias, podrían tener acceso a ficha clínica o entrevista directa a pacientes y familiares que den mayor riqueza de información. En este sentido, se desconocían los diagnósticos particulares para cada paciente. No hay reportes

en la literatura que los diagnósticos psiquiátricos ofrezcan un mayor o menor riesgo de leucopenia, aunque sería interesante, considerar este factor en estudios posteriores. El sesgo de muestreo dado por el menor acceso a la atención de salud de los adultos mayores, atribuible a ruralidad, pobreza, problemas en el traslado, dificultades de los cuidadores, entre otros factores, podría ser considerable. Un sesgo discutible, es el sesgo de sobrevivencia. En tal caso, se pensaría que los pacientes no hubieran alcanzado a hacer el evento de estudio: alarma. Sin embargo, la proporción fue escasa (4 pacientes), y la literatura asegura que la alarma se da preferentemente en las primeras semanas²². Ningún fallecido llevaba menos de 1 año de uso de clozapina. Para controlar el sesgo de selección, se limitaron los criterios de inclusión en términos de número de controles hematológicos y años de uso de clozapina. Una proporción de pacientes expuestos iniciaron clozapina antes de ser considerado adulto mayor. Si bien, esto sugiere que la duración de tratamiento con clozapina sería superior en el grupo expuesto, los eventos de leucopenia se dieron en tratamientos de mayor duración de forma significativa. En la literatura se ha documentado que el riesgo a alarma disminuye conforme pasa el tiempo de uso de clozapina, si bien nunca la posibilidad es nula²².

En conclusión, para este estudio, ser adulto mayor parece ser, hasta cierto punto, un factor protector para padecer alarmas ante la indicación de clozapina en esta etapa de la vida. Este resultado contrasta con lo comunicado en la literatura, donde se determina mayor riesgo²². Es necesario realizar nuevos estudios epidemiológicos para identificar factores vinculados a la edad avanzada que expliquen este hecho, y que puedan modificarlo.

Resumen

Introducción: La clozapina es un antipsicótico atípico usado en esquizofrenia refractaria. Es el único antipsicótico que requiere control hematológico debido a que el riesgo de agranulocitosis potencialmente mortal, limita su uso. No está claro si este riesgo aumenta en los adultos mayores; algunos estudios han demostrado que la neutropenia inducida por clozapina es más prevalente en la vejez, mientras que otros no han demostrado tal aumento. **Objetivo:** Cuantificar el riesgo de leucopenia en pacientes adultos mayores usuarios de clozapina. **Material y Método:** Se realizó un estudio de casos y controles en adultos mayores usuarios de clozapina del HHAH durante los años 2001-2016. Se revisó los tarjetones del programa de clozapina, las bases digitales de estadística del HHAH y del Programa Nacional de Clozapina. Se cuantificó el número de usuarios con eventos adversos hematológicos y la edad de los pacientes para diferenciarlos en mayores (expuestos) o menores de 60 años (no expuestos) y si estos tuvieron (casos) o no (controles), eventos de alarma. Se realizó un análisis estratificado. **Resultados:** El uso de clozapina en adultos mayores, resultó protector para el desarrollo de leucopenia.

Palabras clave: Adulto mayor, Clozapina, Leucopenia.

Referencias bibliográficas

1. Wenthur CJ, Lindsley CW. Classics in chemical neuroscience: clozapine. ACS Chem Neurosci 2013; 7: 1018-25.
2. Burns MJ. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. Clin Toxicol 2001; 39: 1-14.
3. Fakra E, Azorin JM. Clozapine for the treatment of schizophrenia. Expert Opin. Pharmacother 2012; 13: 1923-35.
4. Schatzberg AF, Nemeroff CB. Textbook of Psychopharmacology. 3rd ed. Washington, D.C. American Psychiatric Publishing. 2004.
5. Munro J, O'Sullivan D, Andrews C, Arana A, Mortimer A, Kerwin R. Active monitoring of 12.760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. Br J Psychiatry 1999; 175: 576-80.
6. Meged S, Stein D, Sitrota P, et al. Human leukocyte antigen typing, response to neuroleptics, and clozapine-induced agranulocytosis in jewish Israeli schizophrenic patients. Int Clin Psychopharmacol 1999; 14: 305-12.
7. Atkin K, Kendall F, Gould D, et al. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. Br J Psychiatry 1996; 169: 483-8.
8. Canadian Pharmacists Association (CPA) Compendium of Pharmaceuticals and Specialties: The Canadian Drug Reference for Health Professionals. Ottawa: Canadian Pharmacists Association (CPA); 2013.
9. MINSAL. Norma Técnica: Uso Clínico de Clozapina. Programa Nacional de Antipsicóticos Atípicos. Publicaciones Salud Mental. Santiago, Chile: MINSAL; 2000.
10. Asamblea mundial sobre el envejecimiento. Plan de Acción Internacional de Viena sobre el envejecimiento. Viena, Austria. 1982.
11. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. Ginebra, Suiza. 2015.
12. Harris MJ, Jeste DV. Late-onset schizophrenia: an overview. Schizophr Bull 1988; 14: 39-55.
13. Szot J. La transición demográfico-epidemiológica en Chile, 1960-200. Revista Española de Salud pública 2003; 77: 605-13.
14. INE. Instituto Nacional de Estadísticas: Población adulta mayor en el bicentenario. Chile: INE; 2012.
15. Chahine LM, Acar D, Chemali Z. The elderly sa-

- fety imperative and antipsychotic usage. *Harvard Review of Psychiatry* 2010; 18: 158-72.
16. Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ* 2008; 337: a1227.
 17. Marriott R, Neil W, Waddingham S. Antipsychotic medication for elderly people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD005580.
 18. Conley RR, Kelly DL. Treatment of the special patient with schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2001; 3: 123-35.
 19. Gareri P, De Fazio P, Russo E, Marigliano N, De Fazio S, De Sarro G. The safety of clozapine in the elderly. *Expert Opinion Drug Safety* 2008; 7: 525-38.
 20. Meltzer HY. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clinical Schizophrenia and Related Psychoses* 2012; 6: 134-44.
 21. Guenette MD, Powell V, Johnston K, Foussias G, Agid O, Hahn M, *et al.* Risk of neutropenia in a clozapine-treated elderly population. *Schizophr Res* 2013; 148 (1-3): 183-5.
 22. Barak Y, Wittenberg N, Naor S, Kutzuk D, Weizman A. Clozapine in elderly psychiatric patients: tolerability, safety, and efficacy. *Compr. Psychiatry*. 1999; 40 (4): 320-5.
 23. Snowden J, Halliday G. A study of the use of clozapine in old age psychiatry. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011; 26 (4): 232-5.
 24. Bastiampillai T, Dhillon R, French TH. Clozapine use in treatment-resistant agitation in the setting of dementia. *Aust N Z J Psychiatry* 2009; 43 (7): 689-90.
 25. Sapunar J, Bravo P, Schneider H, Jiménez M. Is Mapuche Ethnicity a risk factor for hip fracture. *Bone* 2001; 28: S185.

Correspondencia:

Pablo Villanueva Esparza

Arrayán 441, Departamento 206, Temuco.

Teléfono: +569 8 8127104

Email: pablo.villanueva@ufrontera.cl