

Artículo de Investigación

Valoración del seguimiento hematológico y riesgo de agranulocitosis en pacientes en tratamiento con clozapina pertenecientes al servicio canario de la salud (scs)

*Andrés De la cruz Betancor ¹, Claudio Cabrera Velázquez ², María Francisca Martínez Huidobro ³, Guillermo Pérez Mora ³, Encarnación Muñoz Díaz ⁴,
Jose Luís Hernández Fleta ⁵.*

¹.Universidad de Las Palmas de Gran Canaria ^{2,3,6}. Hospital Doctor Negrín ^{4,5}. Hospital Insular

Resumen

La clozapina es un antipsicótico atípico que presenta una mayor eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria en comparación con otros antipsicóticos. Además, ha mostrado gran utilidad en el manejo de otras patologías psiquiátricas como el trastorno bipolar o el trastorno esquizoafectivo, entre otras. No obstante, su uso se asocia al riesgo de aparición de discrasias, siendo la más grave la agranulocitosis, debiendo realizarse, por ello, seguimientos hematológicos estrictos; teniendo como consecuencia un uso más restringido frente a otros fármacos de su misma categoría. Las discrasias sanguíneas suelen ser infrecuentes y, en ocasiones, estas pudieran deberse a otros procesos patológicos de base. Por otro lado, se observan diferencias en cuanto al manejo de este fármaco en función de factores epidemiológicos o el criterio de los clínicos.

Palabras clave: clozapina, agranulocitosis.

Abstract

Clozapine is an atypical antipsychotic that is more effective in the treatment of refractory schizophrenia compared to other antipsychotics. In addition, it has shown great utility in the management of other psychiatric pathologies such as bipolar disorder or schizoaffective disorder, among others. However, its use is associated with the risk of the appearance of dyscrasias, the most serious being agranulocytosis, and therefore, strict hematological follow-ups should be performed; resulting in a more restricted use compared to other drugs in the same category. Blood dyscrasias are usually uncommon and, sometimes, these may be due to other underlying pathological processes. On the other hand, differences are observed regarding the handling of this drug depending on epidemiological factors or the criteria of the clinicians.

Key Words: *clozapine.*

Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica crónica cuya prevalencia mundial es del 1%. (1,2,3,4) La esquizofrenia resistente al tratamiento, presente en el 18-60% de los casos, (5,6,7) es aquella en la que el cuadro clínico persiste a pesar de haber usado entre 2 y 3 antipsicóticos convencionales a dosis plenas, preferiblemente de generaciones distintas, durante un mínimo de 4-6 semanas. Se entiende por respuesta al tratamiento una reducción de los síntomas en un 20% valorándose mediante el uso de escalas como, por ejemplo, la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANNS). (8)

Esta patología se trata con un grupo de fármacos denominados antipsicóticos entre los que encontramos los de primera y segunda generación. Siendo iguales en eficacia, pero diferenciándose en los efectos secundarios que producen. Los de primera generación se asocian más con efectos extrapiramidales mientras que los de segunda generación con síndrome metabólico. (9)

La clozapina es un antipsicótico atípico con perfil multireceptor que fue desarrollado en 1961 y que está indicado para el abordaje de las esquizofrenias resistentes al tratamiento, siendo más eficaz que otros antipsicóticos de primera y segunda generación. (10,11,12)

Actúa a nivel de los receptores dopaminérgicos teniendo mayor afinidad por los receptores D1 y D4 que por los D2, de hecho, este fármaco se caracteriza por experimentar una rápida

disociación de los receptores D2 lo que conlleva a que tenga un mayor efecto antipsicótico y una menor tendencia a generar síntomas extrapiramidales e hiperprolactinemia. Además de los mencionados, la clozapina también actúa sobre receptores muscarínicos e histaminérgicos, entre otros, lo que explica la diversidad de efectos secundarios que produce. (2,4) Las guías clínicas destacan que la dosis diaria de clozapina debe oscilar de 100 a 900 mg/día y que la concentración plasmática mínima recomendada es de 350 ng/ml. (13)

En cuanto a los beneficios que posee para el tratamiento de dicha enfermedad se encuentran: mejoría de las esquizofrenias refractarias tanto a corto como a largo plazo, ha demostrado ser eficaz para los síntomas positivos y negativos (1,14) disminuyendo las conductas agresivas y riesgo de suicidio (2,8) traduciéndose en una mejoría de la calidad de vida, disminuye la comorbilidad del consumo de drogas y alcohol, es útil para el tratamiento de las psicosis inducidas por fármacos en la enfermedad de Parkinson, entre otros. Con respecto a los efectos adversos, los podemos dividir en frecuentes y poco frecuentes.

Entre los frecuentes encontramos, por ejemplo, hipotensión ortostática, sedación, estreñimiento, sialorrea, taquicardia, mareos, ganancia de peso con riesgo de síndrome metabólico y convulsiones, entre otros; siendo estos dos últimos los más importantes entre los más comunes. Por otro lado, algunos como el síndrome confusional agudo, la alteración de enzimas hepáticas, la nefritis intersticial, la miocarditis, la disfonía y la agranulocitosis forman parte de los efectos adversos poco comunes, siendo este último uno de los principales motivos por el cual este fármaco no se considera una primera línea de tratamiento en la esquizofrenia no refractaria. (2,15)

Entre las discrasias sanguíneas que pueden ocurrir durante el consumo de este fármaco encontramos anemia, eosinofilia, leucopenia (leve a moderada), leucocitosis y neutropenia que puede evolucionar a una agranulocitosis inducida por clozapina lo cual es potencialmente mortal y ocurre aproximadamente en el 0'8-2% de los pacientes. (2) Es por ello que, antes de iniciar el tratamiento, es necesario hacer un recuento de leucocitos y determinar la cantidad de neutrófilos. Si el recuento leucocitario es inferior a $3500/\text{mm}^3$, el recuento de neutrófilos es inferior a $2000/\text{mm}^3$, el paciente tiene antecedentes de síndrome mieloproliferativo o de agranulocitosis inducida por clozapina, el tratamiento con este fármaco no debiera iniciarse. (9)

La agranulocitosis se define como un recuento absoluto de neutrófilos inferior a $500/\text{mm}^3$. (16) Este evento es más común en las primeras 12-18 semanas de haber iniciado el fármaco (17, 18) y en los 6 primeros meses de tratamiento. (2) El rango de pacientes que debutan con este cuadro tras un año de tratamiento oscila entre el 1-2%. Aunque el riesgo de agranulocitosis va disminuyendo de manera exponencial tras esos primeros 6 meses, (9) este tipo de discrasia sanguínea puede aparecer en cualquier momento. (2) De acuerdo con un metaanálisis publicado en el 2018 que incluye más de 450000 personas recabadas a lo largo de cuatro décadas, se estimó que de todas las personas que consuman clozapina, sólo un 0'9% desarrollarán agranulocitosis, teniendo más relevancia la aparición de este acontecimiento en las primeras 12-18 semanas tal y como hemos comentado. (17)

Clínicamente, la agranulocitosis puede manifestarse como una faringitis con leucoplasia, eritema y ulceraciones y dicha discrasia sanguínea puede abordarse con factores de crecimiento hematopoyéticos, factores estimulantes de colonias de granulocitos y de macrófagos-granulocitos. (9)

Con respecto a la etiología, no se sabe concretamente el porqué de este evento de manera que, para intentar explicar por qué ocurre esto, se han realizado diversas hipótesis entre las cuales se encuentran que la agranulocitosis se debe a una reacción del sistema inmune frente a la clozapina mientras que otros estudios hablan sobre cierta predisposición genética de algunos individuos a desarrollar este evento; (2,15,18,19,20) a pesar de ello, los estudios farmacogenéticos sobre la clozapina muestran una gran heterogeneidad en cuanto a sus resultados siendo necesario más investigaciones en ese campo. (21)

En el año 2015, la FDA (Food and Drug Administration) estableció una serie de pautas para la monitorización hematológica del uso de clozapina indicando la necesidad de interrumpir o no el tratamiento en función del grado de neutropenia. En aquellos casos en los que el recuento de neutrófilos se encuentre por debajo de $500/\text{mm}^3$, se deberá interrumpir la administración del fármaco. (1) La monitorización sérica de los niveles de clozapina es útil no sólo para evaluar la eficacia clínica sino para estudiar la toxicidad del fármaco y sus efectos secundarios. Por ejemplo, concentraciones de entre $350\text{-}400\ \mu\text{g}/\text{ml}$ se asocian con buenas tasas de respuesta clínica pero, al mismo tiempo, con un aumento del riesgo de efectos secundarios, poniéndose de manifiesto la relevancia de dicha monitorización. (2) Según la evidencia científica, niveles plasmáticos de clozapina por encima de $600\ \mu\text{g}/\text{ml}$

pueden incrementar el riesgo de episodios convulsivos por lo que a esas concentraciones es necesario plantear el uso profiláctico de antiepilépticos. (2,22,23)

Teniendo en cuenta el periodo en el que es más probable que aparezca la agranulocitosis, el seguimiento hematológico ha de ser semanal hasta la semana 18 y posteriormente mensual durante la duración del tratamiento. (24,25) Esta monitorización hematológica ha permitido que, teniendo la agranulocitosis una prevalencia estimada del 1'3%, la tasa de mortalidad sea del 0'1-0'3%. (5)

Por otro lado, volver a usar la clozapina tras la aparición de efectos adversos como la neutropenia o el síndrome neuroléptico maligno parece un planteamiento clínico razonable, (8) sin embargo en el caso de la agranulocitosis, una vez se ha retirado el fármaco y solucionado el cuadro, decidir volver a usar este antipsicótico supone un riesgo puesto que hay estudios que describen que la reintroducción del mismo se asocia a nuevos episodios de discrasias sanguíneas (26) pero también se han descrito casos en los que dicha reintroducción no ha supuesto la reaparición del mencionado evento por lo que volver a la clozapina es una decisión que ha de sopesarse e individualizarse. (2,9,16)

A pesar de que el uso de este fármaco puede resultar bastante beneficioso en la mejoría de la esquizofrenia refractaria, tanto los psiquiatras como los pacientes muestran cierta reticencia a la hora de pautar y consumir este fármaco, no solo por sus efectos secundarios, sino por el hecho de tener que someterse a tantas analíticas lo cual puede llegar a resultar tedioso, pudiendo resultar en una mala adherencia al tratamiento. (8,12,27,28,29)

En la literatura existen varios estudios que hablan sobre casos de agranulocitosis inducida por clozapina en diversos países (10,30) y ponen de manifiesto lo poco común de este evento. Por ejemplo, En la India se describió, por primera vez hasta la fecha, en el 2014, el caso de una mujer de 44 años con diagnóstico de esquizofrenia paranoide en tratamiento con clozapina y en seguimiento por la unidad de psiquiatría por un cuadro de fiebre, dolor de garganta e hiperhidrosis en la mano derecha. Los síntomas psicóticos tenían 22 años de evolución y había sido tratada con antipsicóticos típicos y atípicos. Cinco años antes del debut de la agranulocitosis había empezado a ser tratada con clozapina, risperidona y trihexifenidilo. Una semana antes del evento, tenía en la analítica un recuento de leucocitos de 6700/mm³ con un 70% de neutrófilos. En el momento de la aparición de dicha discrasia sanguínea la dosis de clozapina era de 150mg. A raíz del cuadro de fiebre que presentaba se le hizo un estudio en el servicio de medicina interna objetivándose, más

adelante, una agranulocitosis con un recuento de neutrófilos inferior a $100/\text{mm}^3$. Entre otras medidas, se le retiró la clozapina y se le pautó un factor estimulante de granulocitos a dosis de $300\ \mu\text{g}$ durante siete días. Se le siguió haciendo controles hematológicos e iba presentando una remisión parcial de los síntomas. En este estudio se concluyó que la agranulocitosis inducida por clozapina no tiene por qué verse relacionada con las dosis y los niveles séricos de dicho fármaco a pesar de que existen estudios que sugieren cierto efecto dosis dependiente. Además, se pone de manifiesto que, aunque infrecuente, esta discrasia sanguínea puede aparecer más tarde del año de tratamiento, de ahí la importancia de los controles analíticos. (18)

Asimismo, también está descrito en la literatura el uso de este antipsicótico en otras patologías psiquiátricas como, por ejemplo, el trastorno esquizoafectivo o el trastorno bipolar; entre otras. (31)

A pesar de la rareza que supone la agranulocitosis inducida por clozapina, es de vital importancia seguir las recomendaciones de las guías internacionales para realizar un buen seguimiento hematológico durante la duración de este fármaco de manera que nos permita detectar a tiempo las mencionadas discrasias sanguíneas y poder realizar un adecuado manejo de las mismas.

Objetivos

Comprobaremos si en todos aquellos pacientes con diferentes trastornos psiquiátricos, en tratamiento con clozapina, se realizan los controles hematológicos recomendados durante la duración del tratamiento. Por otro lado, analizaremos tanto si han tenido lugar eventos de discrasias sanguíneas, como las características de la muestra que está siendo tratada con dicho antipsicótico.

Materiales y métodos

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo no inferencial accediendo, mediante el sistema Drago, a una muestra de 112 pacientes en tratamiento con clozapina durante el último año (enero de 2018 a enero de 2019) en las Unidades de Salud Mental (USM) de Barrio Atlántico, Canalejas, Bañaderos y Vecindario, pertenecientes al Servicio Canario de la Salud (SCS). Se procedió a comprobar si se realizó un correcto seguimiento hematológico conforme a las guías internacionales y si tuvo lugar o no algún evento de

discrasias sanguíneas. Además, se analizaron las características de la muestra en función del género, los diagnósticos y los grupos etarios. Posteriormente, se analizó estadísticamente las proporciones de los datos contemplados mediante el programa informático Excel de Microsoft Office.

Resultados

En primer lugar, procederemos a describir la muestra tanto de manera global como por unidades de salud mental. Posteriormente, describiremos los hallazgos.

Descripción de la muestra de manera global

La muestra del presente estudio consta de 112 pacientes de los cuales 79 son hombres (70'54%) y 33, mujeres (29'46%). A continuación, se muestran los resultados distribuidos en función de las patologías, géneros y grupos etarios:

a) *Muestra descrita por patologías y géneros (Tabla 1)*

Tabla 1

Enfermedades	Géneros				Total	%
	H	%	M	%		
Esquizofrenia	71	77,174	21	22,826	92	82,143
T. esquizoafectivo	2	22,222	7	77,778	9	8,036
T. bipolar	3	75	1	25	4	3,571
T. ideas delirantes	1	25	3	75	4	3,571
Psicosis no orgánica	2	66,667	1	33,333	3	2,679
Total	79		33		112	

b) Muestra descrita por grupos etarios (Tabla 2)

Al describir la muestra por grupos etarios obtenemos que, de las 112 personas que conforman el tamaño muestral, la cantidad de pacientes es tal que:

Tabla 2

Grupos etarios (años)	Géneros				Total	%
	H	%	M	%		
10 a 19	0	0	0	0	0	0
20 a 29	5	62,5	3	37,5	8	7,143
30 a 39	26	83,871	5	16,129	31	27,679
40 a 49	22	66,667	11	33,333	33	29,464
50 a 59	17	62,963	10	37,037	27	24,107
60 a 69	6	75	2	25	8	7,143
70 a 79	3	75	1	25	4	3,571
80 a 89	0	0	1	100	1	0,893
90 a 99	0	0	0	0	0	0
Total	79		33		112	

Descripción de la muestra por USM**1. USM Barrio Atlántico**

La muestra en esta unidad está formada por 27 pacientes, de los cuales 20 son hombres (74'07%) y 7, mujeres (25'93%).

a) Muestra descrita por patologías y géneros (Tabla 3)**Tabla 3**

Enfermedades	Géneros				Total	%
	H	%	M	%		
Esquizofrenia	18	85,714	3	14,286	21	77,778
T. esquizoafectivo	1	33,333	2	66,667	3	11,111
T. bipolar	1	100	0	0	1	3,704
T. ideas delirantes	0	0	2	100	2	7,407
Psicosis orgánica no	0	0	0	0	0	0
Total	20		7		27	

b) Muestra descrita por grupos etarios (Tabla 4)

De las 27 personas obtenidas en esta USM, la distribución por géneros, según los grupos etarios, es la siguiente:

Tabla 4

Grupos etarios (años)	Géneros				Total	%
	H	%	M	%		
10 a 19	0	0	0	0	0	0
20 a 29	1	33,333	2	66,667	3	11,111

30 a 39	8	100	0	0	8	29,630
40 a 49	5	71,429	2	28,571	7	25,926
50 a 59	5	71,429	2	28,571	7	25,926
60 a 69	1	50	1	50	2	7,407
Total	20		7		27	

USM Canalejas

La muestra en esta unidad está formada por 16 pacientes, de los cuales 9 son hombres (56'25%) y 7, mujeres (43'75%).

a) *Muestra descrita por patologías y géneros (Tabla 5)*

Tabla 5

Enfermedades	Géneros				Total	%
	H	%	M	%		
Esquizofrenia	9	60	6	40	15	93,75
T. esquizoafectivo	0	0	1	100	1	6,25
T. bipolar	0	0	0	0	0	0
T. ideas delirantes	0	0	0	0	0	0
Psicosis no orgánica	0	0	0	0	0	0
Total	9		7		16	

b) *Muestra descrita por grupos etarios (Tabla 6)*

De las 16 personas obtenidas en esta USM, la distribución por géneros, según los grupos etarios, es la siguiente:

Tabla 6

Grupos etarios (años)	Géneros				Total	%
	H	%	M	%		
10 a 19	0	0	0	0	0	0
20 a 29	1	100	0	0	1	6,25
30 a 39	2	50	2	50	4	25
40 a 49	3	50	3	50	6	37,5
50 a 59	2	66,667	1	33,333	3	18,75
60 a 69	1	100	0	0	1	6,25
70 a 79	0	0	0	0	0	0
80 a 89	0	0	1	100	1	6,25
90 a 99	0	0	0	0	0	0
Total	9		7		16	

2. *USM Bañaderos*

La muestra en esta unidad está formada por 23 pacientes, de los cuales 13 son hombres (56'52%) y 10, mujeres (43'48%).

a) *Muestra descrita por patologías y géneros (Tabla 7)*

Con respecto a las patologías presentes, encontramos:

Enfermedades	Géneros				Total	%
	H	%	M	%		
Esquizofrenia	12	66,667	6	33,333	18	78,261

T. esquizoafectivo	0	0	2	100	2	8,696
T. bipolar	1	100	0	0	1	4,348
T. ideas delirantes	0	0	1	100	1	4,348
Psicosis no orgánica	0	0	1	100	1	4,348
Total	13		10		23	

b) *Muestra descrita por grupos etarios (Tabla 8)*

De las 23 personas obtenidas en esta USM, la distribución por géneros, según grupos etarios, es la siguiente:

Tabla 8

Grupos etarios (años)	Géneros				Total	%
	H	%	M	%		
10 a 19	0	0	0	0	0	0
20 a 29	0	0	1	100	1	4,348
30 a 39	6	100	0	0	6	26,087
40 a 49	4	44,444	5	55,556	9	39,130
50 a 59	1	25	3	75	4	17,391
60 a 69	0	0	0	0	0	0
70 a 79	2	66,667	1	33,333	3	13,043
80 a 89	0	0	0	0	0	0
90 a 99	0	0	0	0	0	0
Total	13		10		23	

3. USM Vecindario

La muestra en esta unidad está formada por 46 pacientes, de los cuales 37 son hombres (80'43%) y 9, mujeres (19'57%).

a) Muestra descrita por patologías y géneros (Tabla 9)

Enfermedades	Géneros				Total	%
	H	%	M	%		
Esquizofrenia	32	84,211	6	15,789	38	82,609
T. esquizoafectivo	1	33,333	2	66,667	3	6,522
T. bipolar	1	50	1	50	2	4,348
T. ideas delirantes	1	100	0	0	1	2,174
Psicosis orgánica no	2	100	0	0	2	4,348
Total	37		9		46	

b) Muestra descrita por grupos etarios (Tabla 10)

Tabla 10

Grupos etarios (años)	Géneros				Total	%
	H	%	M	%		
10 a 19	0	0	0	0	0	0
20 a 29	3	100	0	0	3	6,522

30 a 39	1 0	76,923	3	23,077	13	28,261
40 a 49	1 0	90,909	1	9,091	11	23,913
50 a 59	9	69,231	4	30,769	13	28,261
60 a 69	4	80	1	20	5	10,870
70 a 79	1	100	0	0	1	2,174
80 a 89	0	0	0	0	0	0
90 a 99	0	0	0	0	0	0
Total	3 7		9		46	

Descripción de los hallazgos

1. Pacientes que empezaron el tratamiento con clozapina el último año.
2. Seguimiento hematológico de los pacientes en función del género, el diagnóstico y los grupos etarios en la muestra global.
3. Seguimiento hematológico de los pacientes por USM.
4. Discrasias sanguíneas halladas de manera global, por USM y meses en los que se objetivaron.

1. *Pacientes que empezaron el tratamiento con clozapina el último año (Tabla 11)*

Tabla 11

Género	Edad	Diagnóstico	Nº de hemogramas realizados	Discrasias
---------------	-------------	--------------------	------------------------------------	-------------------

H	38	Esquizofrenia	7	no
M	51	Esquizofrenia	5	no
H	36	Esquizofrenia	14	2 eosinofilias
M	66	T. bipolar	1	no
H	38	Esquizofrenia	4	no
M	40	Esquizofrenia	15	no
H	49	Esquizofrenia	3	1 eosinofilia

Un total de 7 pacientes (6'25%) de los 112 presentes en la muestra, comenzaron el tratamiento con clozapina. De todos ellos, 4 eran hombres (57'14%) y 3, mujeres (42'86%). Con respecto al seguimiento hematológico en las primeras 18 semanas, no hubo ningún paciente que presentase todos los hemogramas semanales. En cuanto a las discrasias sanguíneas halladas en este grupo, el 28'57% (2 pacientes) presentaba alteraciones.

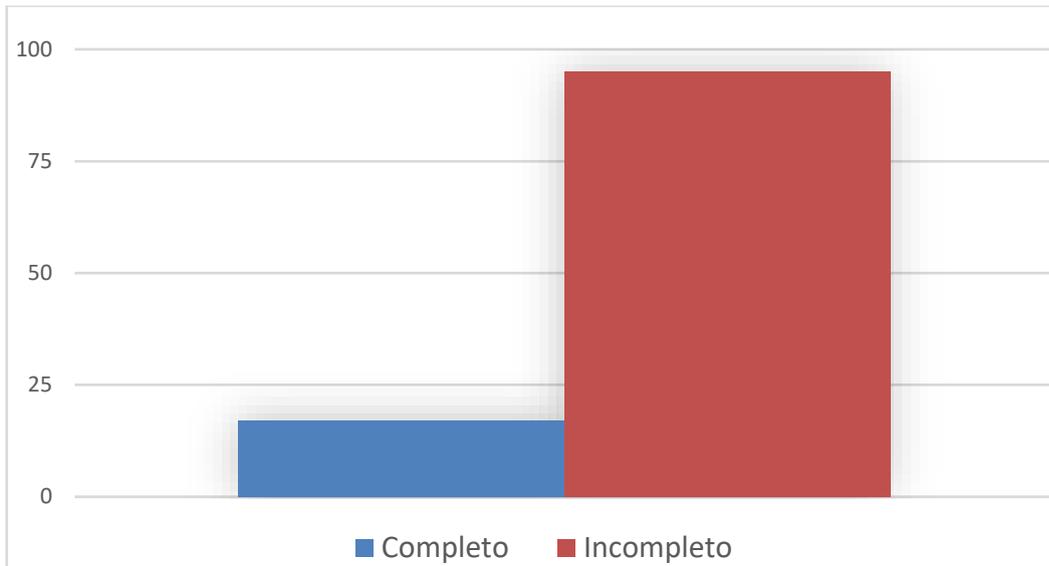
2. *Seguimiento hematológico de los pacientes en función del sexo, el diagnóstico y los grupos etarios en la muestra global (Tabla 12)*

Tabla 12

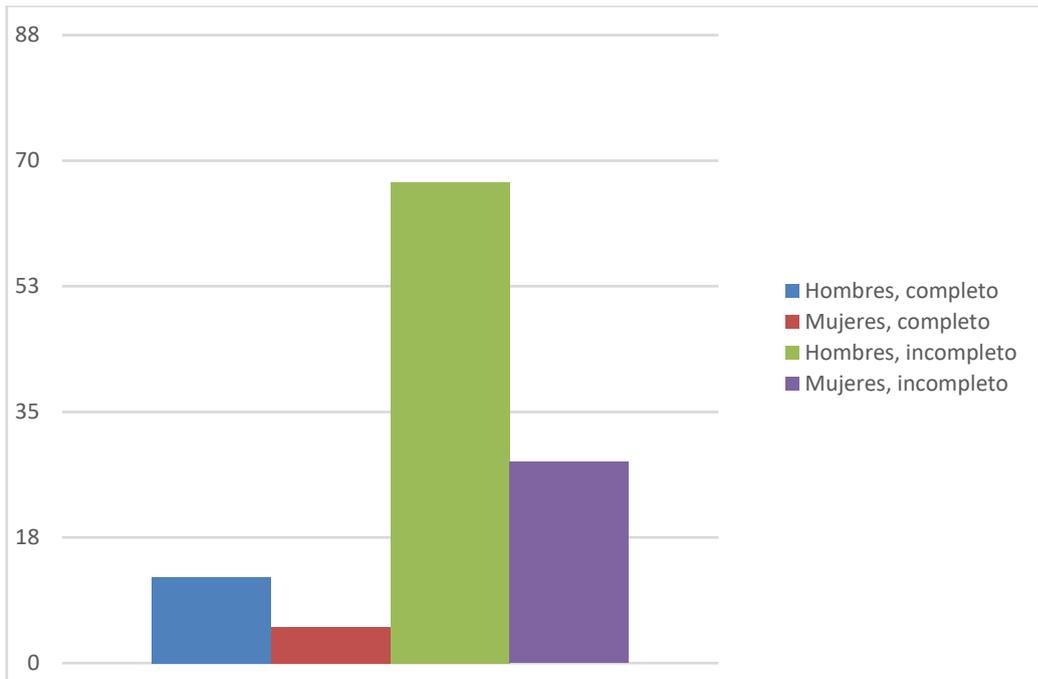
		Muestra global (n=112)		%	
		Completo	Incompleto	Completo	Incompleto
Seguimiento hematológico					
Pacientes		17	95	15,179	84,821
Géneros	H	12	67	15,190	84,810
	M	5	28	15,152	84,848
Esquizofrenia		14	78	15,217	84,783

Diagnóstico (Dx)	T. esquizoafectivo	3	6	33,333	66,667
	T. bipolar	0	4	0	100
	T. ideas delirantes	0	4	0	100
	Psicosis orgánica no	0	3	0	100
Grupos etarios (años)	10 a 19	0	0	0	0
	20 a 29	0	8	0	100
	30 a 39	8	23	25,806	74,194
	40 a 49	5	28	15,152	84,848
	50 a 59	4	23	14,815	85,185
	60 a 69	0	8	0	100
	70 a 79	0	4	0	100
	80 a 89	0	1	0	100
	90 a 99	0	0	0	0

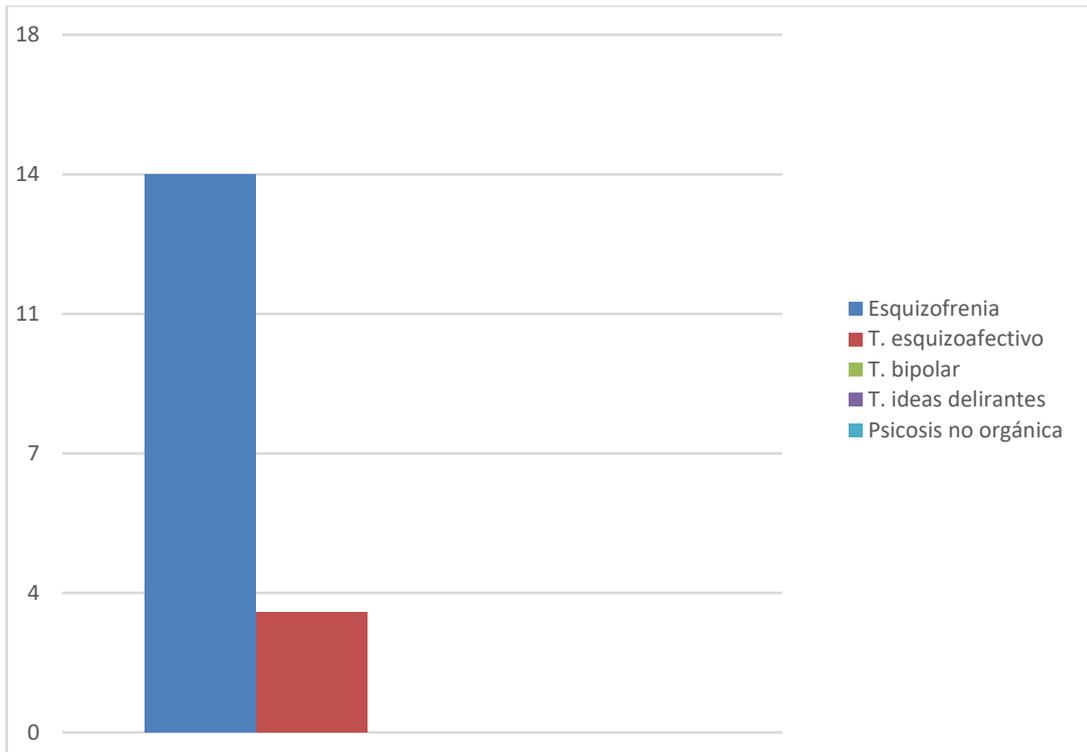
A continuación, se muestran gráficos de barras que ilustran los datos de la tabla anterior correspondientes al porcentaje de pacientes que presentan un seguimiento completo e incompleto y a los valores absolutos de la muestra distribuida según géneros y diagnósticos que presentan, también, un seguimiento hematológico tanto completo como incompleto:



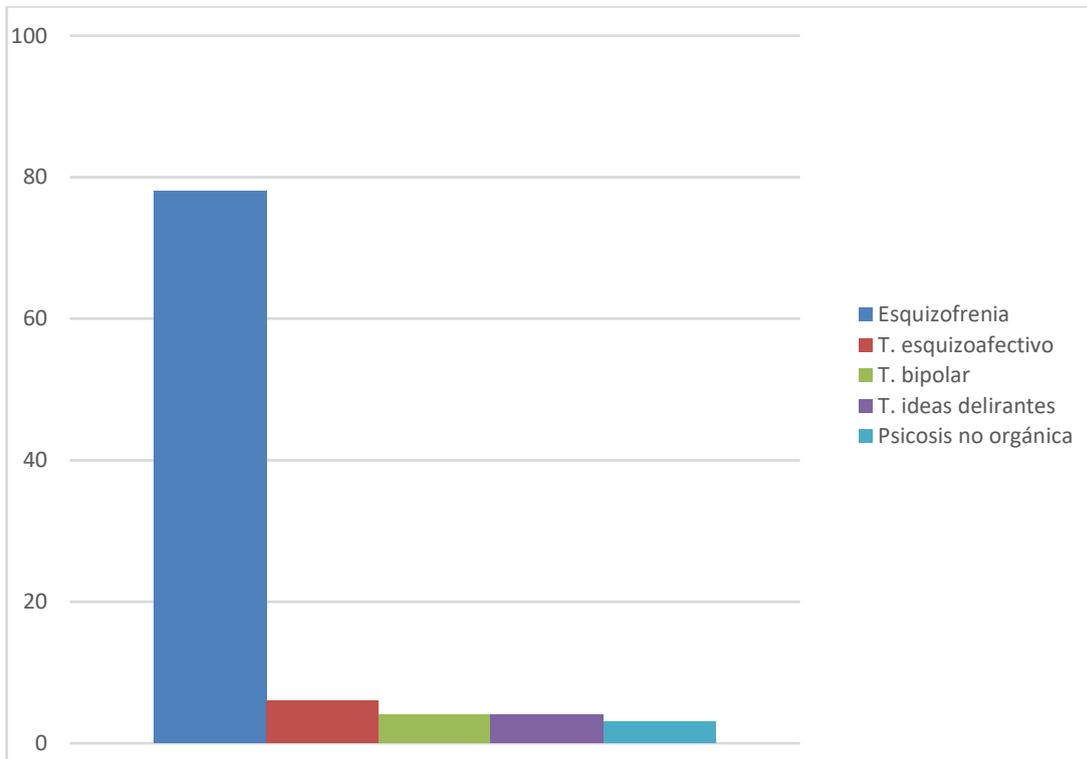
Gráfica 1. Seguimiento hematológico (% pacientes)



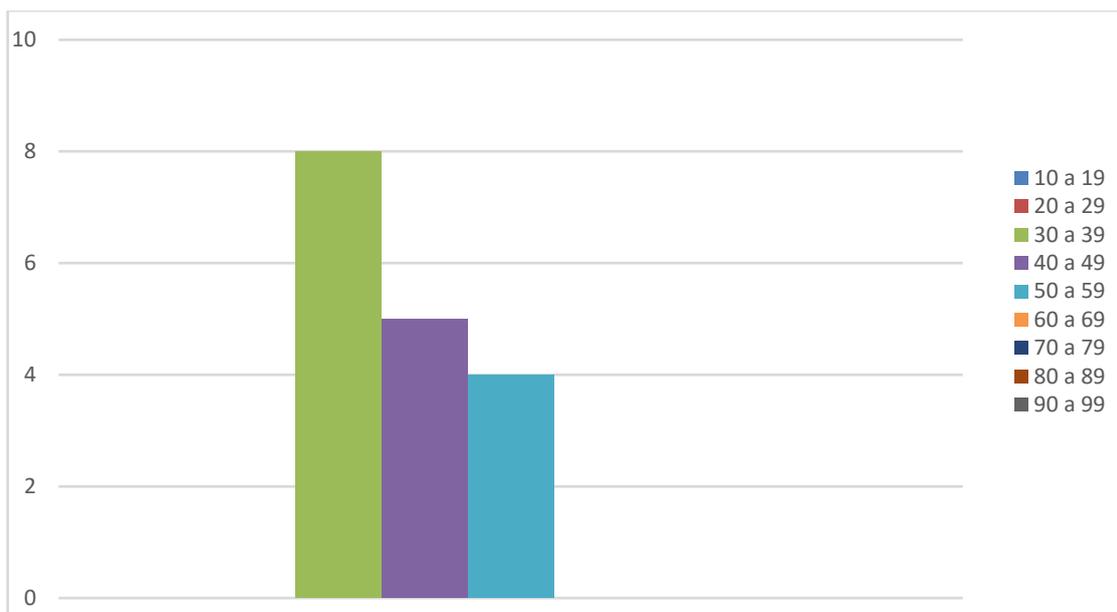
Gráfica 2. Seguimiento hematológico (géneros)



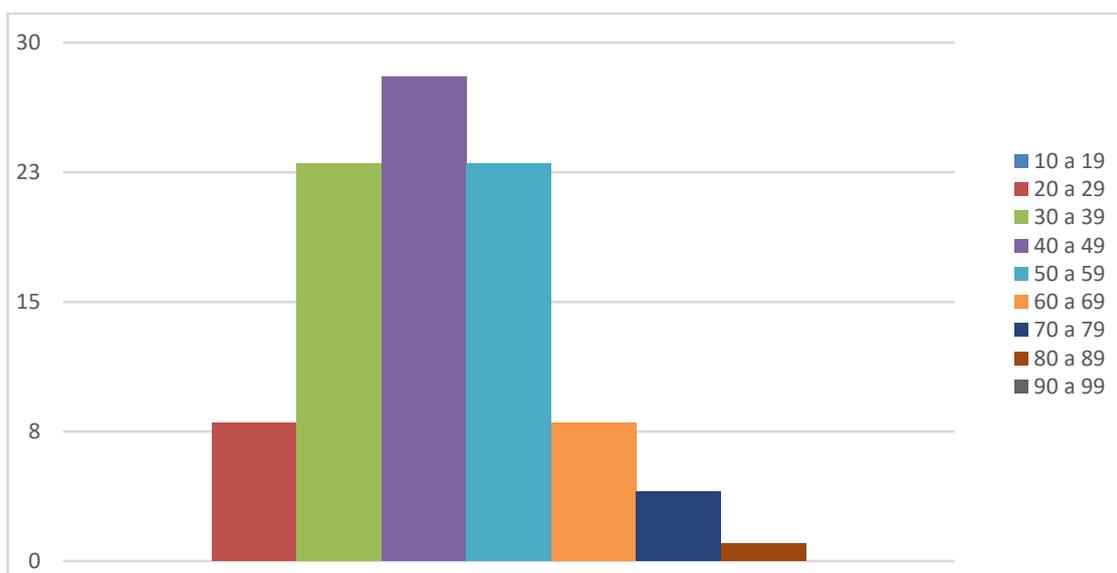
Gráfica 3. Seguimiento hematológico completo (diagnósticos)



Gráfica 4. Seguimiento hematológico incompleto (diagnósticos)



Gráfica 5. Seguimiento hematológico completo (grupos etarios en años)



Gráfica 6. Seguimiento hematológico incompleto (grupos etarios en años)

3. Seguimiento hematológico de los pacientes por USM

a) USM Barrio Atlántico

En esta unidad no hubo ningún paciente con un seguimiento hematológico completo durante el periodo de tiempo incluido en el estudio.

b) USM Canalejas (Tabla 13)

Tabla 13

		Muestra global (n=112)		%	
Seguimiento hematológico		Completo	Incompleto	Completo	Incompleto
Pacientes		4	12	25	75
Géneros	H	3	6	33,333	66,667
	M	1	6	14,286	85,714
Total		4	12		
Dx	Esquizofrenia	4	11	26,667	73,333
	T. esquizoafectivo	0	1	0	100
	T. bipolar	0	0	0	0
	T. ideas delirantes	0	0	0	0
	Psicosis no orgánica	0	0	0	0
Total		4	12		
Grupos etarios (años)	10 a 19	0	0	0	0
	20 a 29	0	1	0	100
	30 a 39	1	3	25	75
	40 a 49	2	4	33,333	66,667
	50 a 59	1	2	33,333	66,667
	60 a 69	0	1	0	100
	70 a 79	0	0	0	0
	80 a 89	0	1	0	100
	90 a 99	0	0	0	0
Total		4	12		

USM Bañaderos (Tabla 14)

Tabla 14

Seguimiento hematológico		Muestra global (n=112)		%	
		Completo	Incompleto	Completo	Incompleto
Pacientes		1	22	4,348	95,652
Géneros	H	0	13	0	100
	M	1	9	10	90
Total		1	22		
Dx	Esquizofrenia	0	18	0	100
	T. esquizoafectivo	1	1	50	50
	T. bipolar	0	1	0	100
	T. ideas delirantes	0	1	0	100
	Psicosis no orgánica	0	1	0	100
Total		1	22		
Grupos etarios (años)	10 a 19	0	0	0	0
	20 a 29	0	1	0	100
	30 a 39	0	6	0	100
	40 a 49	0	9	0	100
	50 a 59	1	3	25	75
	60 a 69	0	0	0	0
	70 a 79	0	3	0	100
	80 a 89	0	0	0	0
	90 a 99	0	0	0	0

	Total	1	22		
--	--------------	---	----	--	--

d) *USM Vecindario (Tabla 15)*

Tabla 15

		Muestra global (n=112)		%	
Seguimiento hematológico		Completo	Incompleto	Completo	Incompleto
Pacientes		12	34	26,087	73,913
Géneros	H	9	28	24,324	75,676
	M	3	6	33,333	66,667
	Total	12	34		
DX	Esquizofrenia	10	28	26,316	73,684
	T. esquizoafectivo	2	1	66,667	33,333
	T. bipolar	0	2	0	100
	T. ideas delirantes	0	1	0	100
	Psicosis no orgánica	0	2	0	100
	Total	12	34		
Grupos etarios (años)	10 a 19	0	0	0	0
	20 a 29	0	3	0	100
	30 a 39	7	6	53,846	46,154
	40 a 49	3	8	27,273	72,727
	50 a 59	2	11	15,385	84,615
	60 a 69	0	5	0	100

	70 a 79	0	1	0	100
	80 a 89	0	0	0	0
	90 a 99	0	0	0	0
	Total	12	34		

4. Discrasias sanguíneas halladas de manera global, por USM y meses en los que se objetivaron

a) Discrasias halladas en la muestra global (Tabla 16)

Tabla 16

	Nº de pacientes	H	M
Leucopenias	1	0	1 (3,030 %)
Neutropenias	2	2 (2,532%)	0
Eosinofilias	13	12 (15,190 %)	1 (3,030 %)
Total	16	14 (12,5 %)	2 (1,786 %)

Discrasias	%
Leucopenias	6,25
Neutropenias	12,5
Eosinofilias	81,25

b) Discrasias sanguíneas por USM (Tabla 17)

Tabla 17

	Nº de pacientes (%)			
	USM Barrio Atlántico	USM Canalejas	USM Bañaderos	USM Vecindario
Leucopenias	1 (20%)	0	0	0
Neutropenias	1 (20%)	0	0	1 (14'29%)
Eosinofilias	3 (60%)	1 (100%)	3 (100%)	6 (85'71%)

c) Meses en los que se objetivaron las discrasias

-Leucopenias: una en diciembre (100% de los eventos)

-Neutropenias: en enero de 2018, febrero, mayo, agosto y diciembre. Un evento en cada mes (20% cada mes)

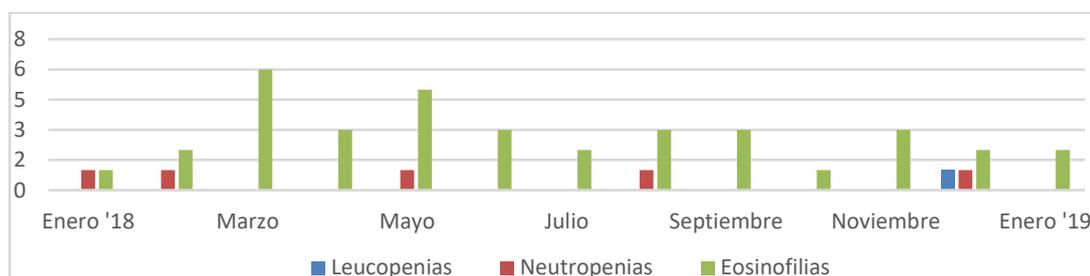
-Eosinofilias: los hallazgos para esta discrasia quedaron repartidos como figura en la tabla 18

Tabla 18

Meses	Nº de eventos	Porcentajes
Enero 2018	1	2.778
Febrero	2	5.556
Marzo	6	16.667
Abril	3	8.333
Mayo	5	13.889
Junio	3	8.333
Julio	2	5.556
Agosto	3	8.333
Septiembre	3	8.333

Octubre	1	2.778
Noviembre	3	8.333
Diciembre	2	5.556
Enero 2019	2	5.556

En la gráfica que se muestra a continuación, podemos observar la distribución mensual de las discrasias sanguíneas en valores absolutos.:



Gráfica 7. Discrasias sanguíneas distribuidas por meses

Discusión

Muestra global: distribución por patologías y géneros

Atendiendo a las diferentes patologías tratadas con clozapina, recogidas en el estudio (*Tabla 1*), podemos destacar que la esquizofrenia es la entidad clínica mayoritaria. Esto podría deberse a que la mayoría de las veces que se pauta un tratamiento con clozapina, es para tratar la esquizofrenia refractaria, (10,11,12) siendo su uso en el resto de patologías psiquiátricas contempladas mucho menor; pero no inexistente.

Al distribuir la muestra en función del género hemos obtenido que, de los 112 pacientes recogidos, el 70'54% son hombres y el 29'46% son mujeres. Además, si consideramos la distribución por géneros de las distintas entidades clínicas (*Tabla 1*), podemos ver que la mayoría de los pacientes son hombres excepto en los trastornos esquizoafectivos y los trastornos de ideas delirantes, que son mujeres.

En el caso de la esquizofrenia, esto podría ser debido a que la clozapina se pauta para el tratamiento de casos refractarios y, como es conocido, los hombres tienen un devenir más delicado que el género femenino; (32,33) por ello es más lógico encontrar más varones.

Por otro lado, también es sabido que el trastorno esquizoafectivo y el trastorno de ideas delirantes es más frecuente en mujeres, por lo que a colación de todo lo anteriormente expuesto, podemos añadir que lo comentado podría suponer un reflejo de la epidemiología de estos trastornos. (32,34,35)

Muestra global: descripción por grupos etarios

Al organizar la muestra por grupos etarios (*Tabla 2*), obtenemos edades comprendidas entre los 20 y los 89 años, deduciendo en un primer momento que estas patologías psiquiátricas que requieren clozapina, se distribuyen de una forma bastante heterogénea a lo largo de toda la vida sin presentar predilección por alguna edad en concreto. Sin embargo, al analizar grupo por grupo, observamos que la mayoría de los pacientes en tratamiento con el mencionado fármaco, se concentran en la franja de 40 a 49 años (29'46%), seguidos por los que tienen entre 30 y 39 (27'68%) y de los que tienen entre 50 y 59 años (24'11%). Esto podría estar relacionado con que el momento de máximo esplendor de las enfermedades psiquiátricas que hemos contemplado, tiene lugar justamente en esos rangos etarios. (34,35,36)

Por otro lado, la proporción de pacientes pertenecientes a los grupos más jóvenes (de 10 a 29 años) tan solo suma el 7'14%. Podríamos pensar que ello es debido a que estos individuos aún no han tenido tiempo de hacerse resistentes al tratamiento puesto que, como es sabido, la clozapina conlleva un manejo terapéutico complejo que se tiende a dilatar en el tiempo, siendo menos frecuente encontrarlo en los pacientes más jóvenes.

La escasez de pacientes en los grupos de edad más avanzados (3'57% el grupo de 70 a 79; 0'89% los de 80 a 89 y 0% el grupo de 90 a 99 años), pudiera explicarse por una menor esperanza de vida como consecuencia de sus patologías psiquiátricas unidas a otras comorbilidades. Otro motivo podría ser que a estos pacientes, avanzados en su trastorno y, por tanto, en estado defectuoso, no se les indica tanto la clozapina.

Características de la muestra según la USM

Una vez más, si estratificamos la muestra del colectivo en función de las patologías y del género, nos seguimos encontrando que la enfermedad tratada con clozapina más frecuente es la esquizofrenia refractaria y que el género más abundante es el masculino.

Atendiendo a los porcentajes de pacientes con esquizofrenia, tratados con clozapina, en las distintas USM, podríamos pensar que en la zona básica de salud de Canalejas, la prevalencia de esquizofrenias refractarias tratadas con este fármaco es mayor en comparación con el resto de USM ya que ahí dicho colectivo constituye el 93'75%.

Por otro lado, al analizar la proporción del resto de enfermedades tratadas con dicho antipsicótico, en las mencionadas unidades, nos llama la atención que la USM de Canalejas tiene una forma aparentemente distinta del resto de unidades de manejar la clozapina puesto que, para la esquizofrenia refractaria, el 40% son mujeres; cosa que no ocurre en las otras USM. Además, en dicha unidad no se encontraron casos de trastorno bipolar, trastorno de ideas delirantes ni de psicosis no orgánicas en tratamiento con dicho fármaco; por tanto, esta situación podría estar relacionada con diferencias en cuanto al manejo de la clozapina por parte de los clínicos.

También se podría pensar que estas aparentes diferencias territoriales quizá se deban a una disparidad en el tamaño muestral obtenido en cada unidad, por lo que sería necesario disponer de una muestra mayor para apreciar mejor esas posibles diferencias.

Como comentamos anteriormente, el género más numeroso es el masculino, pero tal y como expusimos al principio de esta discusión, existen dos patologías tratadas con clozapina en las que predomina el género femenino y son, el trastorno esquizoafectivo y el trastorno de ideas delirantes. Para la primera patología, la proporción de mujeres en las USM de Barrio Atlántico, Canalejas, Bañaderos y Vecindario es de: 66'67%, 100%, 100% y 66'67%. Mientras que para el trastorno de ideas delirantes encontramos: 7'40%, 0%, 100% y 0%.

Esta distribución de mujeres en tratamiento con dicho antipsicótico podría ser un reflejo de la epidemiología de esos trastornos. (34,35) También pudiera ser una manifestación de las posibles diferencias existentes en cuanto al manejo de las mismas; de ahí las disparidades entre las diversas USM.

Además, al analizar los grupos etarios por cada unidad, volvemos a obtener que los más abundantes son los que tienen entre 30 y 59 años. Siendo más exactos, en Barrio Atlántico la franja de edad más grande es la de 30 a 39 años (29'63%). En Canalejas, la de 40 a 49

años (37'5%). En Bañaderos, la de 40 a 49 años (39'13%) y en Vecindario, tanto el grupo de 30 a 39 años como el de 50 a 59 años suponen el 28'26%.

Finalmente, al analizar los datos, observamos que de todas las USM, la de Barrio Atlántico y Vecindario, son las que poseen más individuos tratados con clozapina en el grupo de 20 a 29 años, por lo que se refleja que los hábitos de prescripción de clozapina en estas unidades son de menor edad, lo cual es más deseable puesto que en la literatura se destaca la infrautilización de este fármaco. (5)

Cumplimiento de los controles hematológicos en la muestra global

Según géneros

Del total de pacientes recogidos en el estudio, sólo el 15'17% presentó un seguimiento hematológico completo (10'71% hombres y 4'46% mujeres).

De los 79 hombres presentes en la muestra, el 15'19% presentaban todos los controles mientras que, de las 33 mujeres, lo presentaban el 15'15%. Teniendo en cuenta que los controles hematológicos deben ser mensuales, podemos observar que la gran mayoría de los pacientes no tienen un buen seguimiento y que apenas hay diferencias entre los géneros, por lo que, los motivos por los cuales no presentan una adecuada adherencia, podrían ser diversos, por ejemplo: la inconsistencia de los pacientes y sus familiares, dificultades en las hojas de petición de analíticas o dificultades de acceso a los centros donde se hacen los análisis. Debido a la gran diversidad de posibles factores sería necesario realizar investigaciones posteriores para concretar un poco más la situación.

Según diagnósticos

Aquellos que tenían un control hematológico completo eran pacientes en tratamiento con clozapina con los diagnósticos de esquizofrenia refractaria y/o trastorno esquizoafectivo. Atendiendo a la proporción de pacientes con estos diagnósticos (*Tabla 12*), observamos que se hallaron 78 pacientes con esquizofrenia y 6 con trastorno esquizoafectivo que no tuvieron un buen control y, por tanto, podrían haber cursado con alguna discrasia no detectada ni cuantificada.

Además, debemos destacar que en base a los resultados obtenidos, en la esquizofrenia se hace un seguimiento menos exhaustivo, pero también es cierto que existen diferencias entre los tamaños muestrales de los pacientes con esquizofrenia resistente (92 pacientes) y con trastorno esquizoafectivo (9 pacientes), por lo que sería necesario una muestra mayor para una observación más detallada. Otro aspecto que debemos considerar para

tratar de explicar el porqué del pobre seguimiento en pacientes con esquizofrenia refractaria sería que, como es conocido en muchos casos, cuando el tratamiento con clozapina se mantiene durante muchos años, los controles hematológicos se vuelven un poco laxos intencionalmente por parte de los clínicos dado que, conforme indica la literatura, el riesgo de discrasias sanguíneas es mayor al comienzo del tratamiento siendo, por tanto, poco probable la aparición de este tipo de eventos en fases más avanzadas del tratamiento.

Según grupos etarios

Si observamos el control analítico en función de los grupos etarios, observamos que sólo hubo tres rangos de edad en los que se describieron controles completos, y ellos fueron: el 25'81% de los pacientes de 30 a 39 años, el 15'15% del rango de 40 a 49 y el 14'81% de los que tienen de 50 a 59 años. El grupo etario más joven es el que presentó un mejor seguimiento. Esto podría explicarse, por ejemplo, al pensar que las personas más jóvenes tienen un menor deterioro a causa de la enfermedad, lo que les facilita tener una mejor adherencia al control hematológico; o bien, porque los clínicos se muestran mucho más persistentes o normativos al principio de la enfermedad pues que es cuando hay mayor posibilidad de que ocurra una discrasia sanguínea.

Según pacientes que empezaron el tratamiento durante el último año

Como es sabido, los pacientes que comienzan el tratamiento con clozapina deben realizarse hemogramas semanales durante las primeras 18 semanas puesto que durante ese periodo existe un mayor riesgo de aparición de discrasias sanguíneas. Atendiendo a los resultados de la tabla 11, de los 7 pacientes que empezaron el tratamiento durante el último año, ninguno tuvo los 18 hemogramas semanales realizados. Una vez más, esto nos deja ver que el seguimiento de los pacientes en tratamiento con dicho fármaco es insuficiente a pesar de que estos se encuentren al inicio del tratamiento. Esto podría deberse a que no todos los clínicos son igual de normativos al comienzo del tratamiento, o bien, porque independientemente de la buena praxis clínica, existen individuos que presentan una mala adherencia del tratamiento desde un principio.

Cumplimiento de los controles hematológicos por USM

Tal y como se muestra en las *tablas 12 a 15*, en todas las USM, menos de la mitad de los pacientes tenían un seguimiento completo y la mayoría eran hombres con edades

comprendidas entre los 30 y 50 años con diagnóstico de esquizofrenia refractaria, exceptuando Canalejas, donde el único paciente con un seguimiento completo fue una mujer con trastorno esquizoafectivo, y Barrio Atlántico, donde no hubo pacientes con controles hematológicos completos. Esto podría deberse a razones comentadas anteriormente, por ejemplo, teniendo en cuenta la epidemiología de estas entidades clínicas, es más probable encontrar hombres con esquizofrenia refractaria con edades comprendidas entre los 30 y 50 años, puesto que esta patología afecta más a hombres que a mujeres y es más prevalente en edades en las que la patología suele volverse refractaria al tratamiento, precisando de clozapina. Por otro lado, el diagnóstico de trastorno esquizoafectivo es más frecuente en mujeres. Además, tal y como hemos expuesto, en nuestro medio el seguimiento hematológico de estos pacientes no suele ser muy exhaustivo, de ahí que menos de la mitad tengan todas las analíticas hechas.

Detección de discrasias sanguíneas

Teniendo en cuenta los resultados de la *tabla 17*, podemos apreciar cómo el número de discrasias sanguíneas objetivadas a lo largo del estudio ha sido bajo, lo cual concuerda con lo expuesto en la literatura ya que, aunque existente, que este tipo de eventos tengan lugar es poco frecuente, siéndolo aún menos a medida que pasa el tiempo.

De todos los eventos detectados, la mayoría han sido eosinofalias. Es interesante destacar esta discrasia debido al riesgo descrito de miocarditis eosinofílica inducida por clozapina (2), pero teniendo en cuenta que la mayoría de estos eventos se dieron durante los meses de primavera, podríamos hipotetizar que muchas de las eosinofalias halladas, se deben a procesos, por ejemplo, alérgicos que los pacientes ya tuviesen de base.

Con respecto a las limitaciones del estudio, debemos destacar:

1. El tamaño muestral disponible (112 pacientes) es reducido, por lo que debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados ya que, por ejemplo, la cantidad de pacientes tratados con clozapina con diagnósticos distintos al de esquizofrenia refractaria, es muy limitado.
2. Principalmente se disponía de 115 pacientes, pero se procedió a excluir tres de ellos debido a que fue imposible determinar si el inicio del tratamiento con clozapina había sido durante el último año contemplado en el estudio o anterior a él.

3. Puede que no se hayan detectado la realización de algunas analíticas porque estas no se registraron bien en los sistemas informáticos.

4. Sería necesario un estudio más amplio para discriminar si las eosinofalias detectadas formaban parte de algún proceso de base o fueron debidas al tratamiento con clozapina.

Conclusiones

Conclusión 1: el uso de la clozapina puede variar en función de factores epidemiológicos como el diagnóstico, el sexo o la edad.

Conclusión 2: las disparidades geográficas nos hacen pensar que los clínicos manejan de forma diferente a la hora de prescribir y seguir el tratamiento con clozapina, es decir, aparentemente su uso no presenta una homogeneidad de criterios.

Conclusión 3: en edades más jóvenes, existe una mayor normatividad en cuanto al seguimiento hematológico por el mayor riesgo de discrasias al inicio del tratamiento.

Conclusión 4: encontramos un ajuste poco exhaustivo a las recomendaciones internacionales en cuanto al manejo de la clozapina en nuestro medio, sin que hayamos detectado fallas muy groseras en su manejo.

Conclusión 5: el riesgo de que tenga lugar una discrasia sanguínea inducida por clozapina es bajo y la presencia de estas, pudiera deberse a procesos patológicos de base.

Bibliografía

1. Sultan, R. S., Olfson, M., Correll, C. U. & Duncan, E. J. (2017). *Evaluating the Effect of the Changes in FDA Guidelines for Clozapine Monitoring. The Journal of clinical psychiatry, 78(8), e933-e939.*
2. De Berardis, D. et al. (2018). *Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine. Therapeutic advances in drug safety, 9(5): 237-256.*
3. Elizondo Armendáriz, J.J. (2008). *Clozapina: una vision histórica y papel actual en la esquizofrenia resistente al tratamiento. Ars Pharm, 49(2): 135-145*
4. Stępnicki, P., Kondej, M. & Kaczor, A. A. (2018). *Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. Molecules (Basel, Switzerland), 23(8): 2087.*

5. Sanz-Fuentenebro, F.J. et al. (2018). Patrón de uso de clozapina en España. Variabilidad e infraprescripción. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* doi: <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.02.005>
6. Scott Stroup, T. et al. (2016). Comparative Effectiveness of Clozapine and Standard Antipsychotic Treatment in Adults With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 173(2): 166-73.
7. Howes, O. D. et al. (2016). Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *The American journal of psychiatry*, 174(3): 216-229.
8. Manu, P., Lapitskaya, Y., Shaikh, A. & Nielsen, J. (2018). Clozapine Rechallenge After Major Adverse Effects: Clinical Guidelines Based on 259 Cases. *American Journal of Therapeutics*, 25(2): e218-e233.
9. Ojong, M & Allen, SN. (2013). Management and prevention of agranulocytosis in patients receiving clozapine. *Mental Health Clinician*, 3(3): 139-143.
10. Lau, K.L., Yim, P.H. (2015). Neutropenia and Agranulocytosis in Chinese Patients Prescribed Clozapine. *East Asian Arch Psychiatry*, 25(4): 164-167.
11. Warnez, S., & Alessi-Severini, S. (2014). Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. *BMC psychiatry*, 14(102).
12. Gee, S., Vergunst, F., Howes, O. & Taylor, D. (2014). Practitioner attitudes to clozapine initiation. *Acta Psychiatr Scand.*, 130(1): 16-24.
13. León-Caballero, J. et al. (2015). Controversias sobre los niveles plasmáticos de clozapina: revisión a propósito de un caso. *Psiqu Biol*, 22(3): 80-82.
14. Siskind, D., McCartney, L., Goldschlager, R., Kisely, S. (2016). Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 209(5): 385-392.
15. Wiciński, M., Węclewicz, MM. (2018). Clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia: mechanisms and monitoring. *Curr Opin Hematol*, 25(1): 22-28.
16. Ingimarsson, O., MacCabe, J. H., Haraldsson, M., Jónsdóttir, H. & Sigurdsson, E. (2016). Neutropenia and agranulocytosis during treatment of schizophrenia with clozapine versus other antipsychotics: an observational study in Iceland. *BMC psychiatry*, 16(1): 441.
17. Myles, N. et al. (2018). Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand*, 138(2): 101-109.

18. Velayudhan, R., & Kakkan, S. (2014). Late onset clozapine induced agranulocytosis. *Indian journal of psychological medicine*, 36(4): 425-7.
19. Regen, F. et al. (2017). Clozapine-induced agranulocytosis: Evidence for an immune-mediated mechanism from a patient-specific in-vitro approach. *Toxicol Appl Pharmacol*, 316: 10-16.
20. Ng W., Kennar, R., Uetrecht, J. (2014). Effect of clozapine and olanzapine on neutrophil kinetics: implications for drug-induced agranulocytosis. *Chem Res Toxicol*, 27(7): 1104-8.
21. Numata, S., Umehara, H., Ohmori, T. & Hashimoto, R. (2018). Clozapine Pharmacogenetic Studies in Schizophrenia: Efficacy and Agranulocytosis. *Frontiers in pharmacology*, 9: 1049.
22. Lopez, L.V., Kane, J.M. (2013). Plasma levels of second-generation antipsychotics and clinical response in acute psychosis: a review of the literature. *Schizophr Res*, 147(2-3): 368-74.
23. Iglesias García, C., Iglesias Alonso, A. Bobes, J. (2017). Variaciones en las concentraciones plasmáticas de clozapina en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, 10(4): 192-196.
24. Goto, A. et al. (2017). Human neutrophils show decreased survival upon long-term exposure to clozapine. *Hum Psychopharmacol*, 32(6).
25. Fabrazzo, M. et al. (2017). Clozapine versus other antipsychotics during the first 18 weeks of treatment: A retrospective study on risk factor increase of blood dyscrasias. *Psychiatry Res*, 256: 275-282.
26. Hazewinkel, A.W., Bogers, J.P., Giltay, E.J. (2013). Add-on filgrastim during clozapine rechallenge unsuccessful in preventing agranulocytosis. *Gen Hosp Psychiatry*, 35(5): 576.e11-2.
27. Lee, H., Scolieri, B.B., Mullick, P.K. (2018). Learned lessons from patients who take clozapine: A case study. *Perspect Psychiatr Care*, 54(4):457-461.
28. Gee, S.H., Shergill, S.S., Taylor, D.M. (2018). Long-term follow-up of clozapine prescribing. *J Psychopharmacol*, 32(5): 552-558.
29. Miyamoto, S., Jarskog, L.F., Fleischhacker, W.W. (2015). Schizophrenia: when clozapine fails. *Curr Opin Psychiatry*, 28(3): 243-8.

- 30.** Pons, A., Undurraga, J., Batalla, A., Bernardo, M. (2012). Clozapina y agranulocitosis en España: ¿tenemos una población más segura? Seguimiento hematológico a 5 años de una cohorte de pacientes tratados con clozapina. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, 5(1): 37-42.
- 31.** Aksoy Poyraz, C., Turan, Ş., Demirel, Ö. F., Usta Sağlam, N. G., Yıldız, N., & Duran, A. (2015). Effectiveness of ultra-rapid dose titration of clozapine for treatment-resistant bipolar mania: case series. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 5(4): 237–242.
- 32.** Menghini-Müller S. et al. (2019). Gender differences of patients at-risk for psychosis regarding symptomatology, drug use, comorbidity and functioning - Results from the EU-GEI study. *Eur Psychiatry*. May 7; 59: 52-59
- 33.** Riecher-Rössler A., Butler S., Kulkarni J. (2018). Sex and gender differences in schizophrenic psychoses-a critical review. *Arch Womens Ment Health*. Dec; 21(6): 627-648
- 34.** Miller J.N., Black D.W. (2019). Schizoaffective disorder: A review. *Ann Clin Psychiatry*. Feb; 31(1): 47-53.
- 35.** Román Avezuela, N. et al. (2015). Diferencias de género en el trastorno delirante. *Asoc. Esp. Neuropsiq*, 35(125): 37-51
- Servicio Murciano de Salud. (2009). *Guía práctica clínica para el tratamiento de la esquizofrenia en centros de salud mental*. Página 11. Disponible en: