

ORIGINAL

Aumento en los recuentos de leucocitos y neutrófilos durante las primeras 18 semanas de tratamiento con clozapina en pacientes ingresadas en una unidad de cuidados psiquiátricos prolongados



Adrián Capllonch*, Silvia de Pablo, Alberto de la Torre e Ignacio Morales

Complejo Asistencial Benito Menni, Unidad de Cuidados Psiquiátricos Prolongados, Ciempozuelos, Madrid, España

Recibido el 25 de noviembre de 2015; aceptado el 15 de marzo de 2016

Disponible en Internet el 4 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Clozapina;
Agranulocitosis;
Leucopenia

Resumen

Introducción: La clozapina es un antipsicótico que ha demostrado mayor eficacia que el resto de antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia, pero su uso está restringido por sus efectos secundarios, especialmente por su riesgo de agranulocitosis. Nos propusimos estudiar las variaciones en los leucocitos y neutrófilos en pacientes en tratamiento con clozapina e ingresadas en hospitalización psiquiátrica prolongada.

Material y métodos: Se estudió una muestra de mujeres ingresadas en nuestra UCPP y en tratamiento con clozapina. Se estudió la variación de los recuentos de leucocitos y neutrófilos durante las primeras 18 semanas de tratamiento, la aparición de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis, así como la influencia de los fármacos empleados de forma concomitante.

Resultados y conclusiones: Se obtuvo una tasa de incidencia de neutropenia de 1,82% (IC 95%: 0,05-10,13) y ningún caso de leucopenia ni agranulocitosis (0%). En el análisis cuantitativo de leucocitos y neutrófilos durante las 18 semanas de tratamiento, se observó un aumento hasta la semana 3-4, tendiendo después a la estabilización de las cifras alcanzadas, pero manteniendo siempre cifras superiores a las de los valores iniciales. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas para los leucocitos en el ANOVA de medidas repetidas con la corrección de Greenhouse-Geisser $F(11,47, 37) = 2,114$ ($p = 0,011$), $\eta^2_p = 0,038$. También resultó significativo para los neutrófilos el ANOVA con la corrección de Greenhouse-Geisser $F(10,33, 37) = 3,312$ ($p = 0,0002$), y el MANOVA $F(18, 37) = 2,693$ ($p = 0,005$), $\eta^2_p = 0,567$. La influencia de los fármacos estudiados de forma concomitante (litio, valproico y biperideno) no resultó globalmente significativa (MANOVA) sobre el aumento hallado en los leucocitos y neutrófilos.

© 2016 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: adriancapllonch@gmail.com (A. Capllonch).

KEYWORDS

Clozapine;
Agranulocytosis;
Leukopenia

Increase in white cell and neutrophil counts during the first eighteen weeks of treatment with clozapine in patients admitted to a long-term psychiatric care inpatient unit**Abstract**

Introduction: Clozapine is an antipsychotic drug that has shown to be more effective than other antipsychotics in the treatment of schizophrenia, but its use is limited due to its side effects, particularly by the risk of causing agranulocytosis. A study was made on the variations in white cell and neutrophil counts in patients treated with clozapine in a Long-term Psychiatric Unit.

Methods: A retrospective observational study was conducted with a sample of women of our long-term psychiatric care unit who had been treated with clozapine. A study was made on the variations in white cell and neutrophil counts during the first 18 weeks of treatment, as well as the onset of leukopenia, neutropenia, agranulocytosis, and the influence of concomitant drugs.

Results and conclusions: The study included 55 patients on treatment with clozapine. The incidence rate of neutropenia was 1.82% (95% CI; 0.05-10.13). The incidence rate of leukopenia and agranulocytosis was 0%. An increase in white cell and neutrophil counts from baseline to week 3-4 was observed. Only small variations were observed after this time, but the counts remained higher than the initial values. These changes were statistically significant in the white cell count: One-way repeated ANOVA with Greenhouse-Geisser correction $F(11.47, 37) = 2.114$ ($P = .011$); and in neutrophils: One-way repeated ANOVA with Greenhouse-Geisser correction $F(10.3, 37) = 3.312$ ($P = .0002$), and MANOVA $F(18, 37) = 2.693$ ($P = .005$), $\eta^2_p = 0.567$. The influence of concomitant drugs (lithium, valproic and biperiden) was not significant on the overall increase found in white cells or neutrophils (MANOVA).

© 2016 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La clozapina es el único fármaco indicado específicamente para el tratamiento de la esquizofrenia refractaria al tratamiento, habiendo demostrado una mejoría superior a la de otros antipsicóticos en la sintomatología positiva, negativa y cognitiva. Su perfil de efectos secundarios hace que sea cuestionable su papel como antipsicótico de primera elección en pacientes vírgenes de tratamiento neuroléptico, no obstante, a lo largo de los años y en diferentes poblaciones se han observado importantes variaciones en el riesgo de agranulocitosis por clozapina. La aparición de agranulocitosis parece un efecto secundario no dosis-dependiente, y aunque existen diferentes hipótesis sobre su fisiopatología y posibles asociaciones con otros factores desencadenantes¹, todavía no hay datos concluyentes. Aunque los estudios iniciales evidenciaban una incidencia de agranulocitosis entre el 1 y el 2%², estudios posteriores realizados desde la introducción de la monitorización de los recuentos de leucocitos y neutrófilos han demostrado un riesgo menor, siendo más parecida a la de otros antipsicóticos (un estudio realizado en España en el periodo 1993-98 calculó un 0,2% de incidencia durante los 3 primeros años de tratamiento, IC 95%: 0,1-0,6)³. Puesto que los pacientes con esquizofrenia refractaria al tratamiento suponen una proporción importante de los pacientes con hospitalización psiquiátrica prolongada, y ante la ausencia de datos específicos de los efectos hematológicos de la clozapina en esta población, nos propusimos estudiar las variaciones en los recuentos de leucocitos y neutrófilos en pacientes de estas características.

Material y métodos

Nuestro estudio presentó un diseño observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo, de medidas repetidas de los recuentos de leucocitos y neutrófilos durante las primeras 18 semanas de tratamiento con clozapina. Se seleccionó una muestra de mujeres ingresadas en la unidad de cuidados psiquiátricos prolongados (UCPP) del Complejo Asistencial Benito Menni de Ciempozuelos (Madrid) a 31 de diciembre de 2012, y que realizaron tratamiento con clozapina durante algún periodo de su estancia, independientemente de la edad, diagnóstico clínico, motivo del inicio del tratamiento, u otras variables. Los criterios de exclusión fueron: haber iniciado el tratamiento con clozapina antes de su ingreso en la unidad, o presentar un protocolo de controles hematológicos incompleto por un error en el cumplimiento (no en el caso de que la interrupción fuera por un motivo clínico). Durante el estudio se recopilaron datos sociodemográficos de las pacientes, como la edad y los diagnósticos psiquiátricos codificados según la CIE-10.

Para la recogida de datos se utilizaron los controles hematológicos realizados durante el seguimiento (según normativa vigente⁴). En nuestro caso la recogida de datos se restringió a los recuentos basales (previo al inicio del tratamiento con clozapina) y a las primeras 18 semanas de tratamiento. Se recogieron las dosis de clozapina administradas en cada semana a cada paciente, y el resto de fármacos que se administraron a cada paciente de forma concomitante. El periodo de tiempo abarcado por estos recuentos fue de 34 años, siendo los valores más antiguos los de una paciente que inició tratamiento en 1978, y los

Tabla 1 Diagnósticos presentes en la muestra con sus frecuencias absolutas y porcentajes que representan del total

<i>Datos sociodemográficos y dosis media de clozapina</i>		
Edad (media)	55,93 años (DE 11,90)	
Mujeres	55 (100%)	
Dosis media de clozapina a lo largo de la semana	18	
Dosis menor de clozapina empleada	25 mg al día	
Dosis mayor de clozapina empleada	800 mg al día	
<i>Diagnósticos</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
Esquizofrenia	42	76,4
Trastorno esquizoafectivo	3	5,4
Trastorno psicótico NE	4	7,3
Trastorno obsesivo compulsivo	1	1,8
Trastorno de personalidad NE	3	5,5
Trastorno por ideas delirantes persistentes	1	1,8
Trastorno depresivo recurrente	1	1,8

más recientes, de 2012. Se calcularon los estadísticos descriptivos habituales para la edad de las pacientes y para las dosis de clozapina administradas en cada semana. Se calcularon las frecuencias de los diferentes diagnósticos presentes en la muestra (tabla 1 y fig. 1). Se calcularon las incidencias acumuladas de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis presentes en nuestro estudio con los intervalos de confianza al 95%. Se utilizaron los puntos de corte admitidos internacionalmente como límite en el que resulta aconsejable retirar la clozapina: leucopenia como un recuento de leucocitos $< 3 \times 10^9/l$, neutropenia como un recuento de neutrófilos entre $0,5$ y $1,5 \times 10^9/l$, y agranulocitosis como un recuento de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ ⁵⁻⁷. Se realizó una

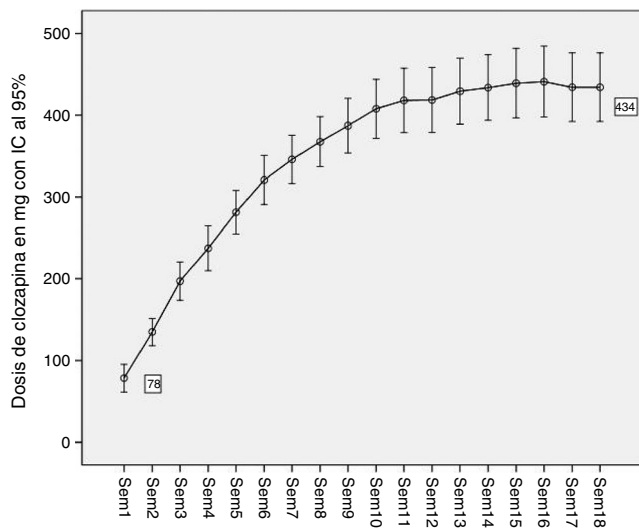


Figura 1 Dosis media de clozapina administrada durante las primeras 18 semanas de tratamiento.

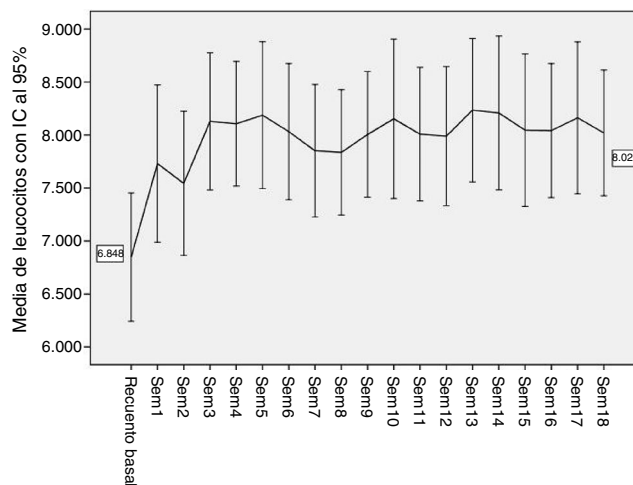


Figura 2 Media e intervalos de confianza al 95% de los recuentos de leucocitos iniciales y durante las primeras 18 semanas de tratamiento con clozapina.

representación gráfica de los recuentos medios de leucocitos y neutrófilos en las diferentes semanas, con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (figs. 2 y 3), como una primera aproximación cuantitativa a los cambios producidos en los recuentos de leucocitos y neutrófilos. Para comprobar si estos cambios fueron significativos, se realizó un ANOVA (univariado) y MANOVA (multivariado según Traza de Pillai) de un factor para medidas repetidas (one-way repeated measures ANOVA y MANOVA) a través de las ecuaciones del modelo lineal general (MLG). También se realizaron comparaciones 2 a 2 de los efectos principales entre las distintas semanas estudiadas, tanto para los recuentos de leucocitos como de neutrófilos, con la corrección de Bonferroni (recuento basal-semana 1, recuento basal-semana 2, etc.). Del listado de fármacos empleados en nuestra muestra de forma concomitante a la clozapina, se seleccionaron aquellos que se consideraron más relevantes en su posible influencia sobre los niveles de leucocitos y neutrófilos, bien

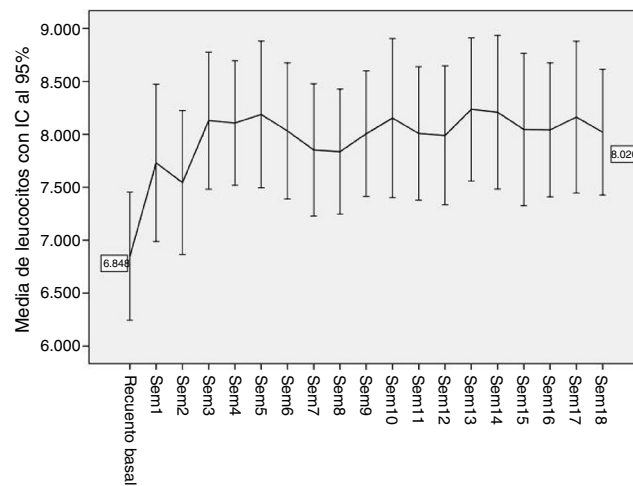


Figura 3 Media e intervalos de confianza al 95% de los recuentos de neutrófilos iniciales y durante las primeras 18 semanas de tratamiento con clozapina.

porque existe bibliografía que lo sugiere (en nuestro caso se estudió el litio⁸⁻¹⁰), bien por su elevada frecuencia en la muestra (en nuestro caso, el valproico y el biperideno). Para su análisis se realizó con cada uno de ellos, y tanto para leucocitos como para neutrófilos, un MANOVA con varios factores intersujeto (exposición a la clozapina y a cada uno de los fármacos estudiados), realizando un análisis mixto (clozapina aislada y clozapina + otro fármaco).

Para poder incluir en los ANOVA y MANOVA a aquellos pacientes en que se interrumpió el tratamiento con clozapina por presentar leucopenia o neutropenia durante las 18 semanas de seguimiento, se decidió arrastrar los últimos valores obtenidos de leucocitos y neutrófilos antes de la retirada de la clozapina en las restantes semanas (en nuestro caso solo se realizó con la única paciente que presentó leucopenia en la semana 3). Para todas las pruebas se comprobó que se cumplieron los supuestos estadísticos necesarios para su aplicación, y se estableció como nivel de significación estadística la presencia de una probabilidad de error aleatorio inferior al 5% ($p < 0,05$). Para el análisis de los datos se utilizaron como herramientas informáticas los programas SPSS v. 18.0.0 y EPIDAT v. 3.0.

Resultados

De las 273 pacientes ingresadas en la UCPP se seleccionó una muestra de 55 mujeres. Los datos sociodemográficos de la muestra, las dosis de clozapina empleadas y los diagnósticos psiquiátricos de las pacientes pueden verse en la [tabla 1](#). En la [figura 1](#) puede verse una curva con las medias de las dosis de clozapina en cada una de las primeras 18 semanas, con sus IC al 95%.

Durante las primeras 18 semanas de tratamiento con clozapina, tan solo una paciente presentó criterios de neutropenia (1.445 neutrófilos/ mm^3) sin llegar a criterios de leucopenia (3.300 leucocitos/ mm^3) en la semana 3, y con una dosis de clozapina de 150 mg/día en el momento de la retirada. La tasa de incidencia de neutropenia durante las primeras 18 semanas fue del 1,82% (IC 95%: 0,05-10,13). En el caso de la leucopenia y de la agranulocitosis, la tasa de incidencia fue de 0% al no presentar ningún caso en nuestra muestra (en ambos casos la inferencia del intervalo de confianza resultó imposible). En las [figuras 2 y 3](#) puede verse un incremento de leucocitos y neutrófilos muy llamativo desde el inicio del tratamiento hasta la semana 3-4, tendiendo después a la estabilización de las cifras alcanzadas, presentando oscilaciones más pequeñas con varios aumentos y descensos de menor entidad, pero manteniendo siempre cifras superiores a las de los valores iniciales. En nuestra muestra las medias de los recuentos basales fueron de 6.848 leucocitos/ mm^3 y 4.014 neutrófilos/ mm^3 , con un pico máximo de leucocitos en la semana 13 (8.235 leucocitos/ mm^3), y de neutrófilos en la semana 10 (5.579 neutrófilos/ mm^3).

Al realizar el ANOVA (univariado) de los recuentos de leucocitos en las 19 semanas del estudio (recuento basal y cada una de las 18 semanas posteriores) no se cumplió el criterio de esfericidad para las variables (W de Mauchly = 0,007; $p = 0,001$), pero aplicando la corrección de Greenhouse-Geisser ($G-G$ épsilon 0,637) se hallaron diferencias estadísticamente significativas $F(11,47, 37) = 2,114$ ($p = 0,011$), $\eta^2_p = 0,038$. En el MANOVA (multivariado) no se hallaron diferencias estadísticamente significativas $F(18, 37) = 1,743$ ($p = 0,075$), $\eta^2_p = 0,459$. En las comparaciones por pares de semanas fueron significativas las diferencias de los

Tabla 2 Diferencias de medias de leucocitos entre los recuentos iniciales y las primeras 18 semanas de tratamiento con clozapina

	Diferencia de medias	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95% para la diferencia	
				Límite inferior	Límite superior
Semana 1	-882,000	284,711	0,529	-1.984,744	220,744
Semana 2	-695,255	242,359	1,000	-1.633,962	243,453
Semana 3	-1.280,909*	291,742	0,009	-2.410,888	-150,930
Semana 4	-1.258,000*	287,707	0,010	-2.372,348	-143,652
Semana 5	-1.339,091*	329,445	0,027	-2.615,101	-63,081
Semana 6	-1.183,636*	298,522	0,037	-2.339,876	-27,397
Semana 7	-1.003,455	296,293	0,227	-2.151,058	144,149
Semana 8	-988,000*	209,962	0,003	-1.801,226	-174,774
Semana 9	-1.157,455	302,922	0,059	-2.330,735	15,826
Semana 10	-1.304,727*	330,626	0,040	-2.585,311	-24,144
Semana 11	-1.159,927*	257,202	0,006	-2.156,125	-163,730
Semana 12	-1.141,091*	292,391	0,045	-2.273,583	-8,599
Semana 13	-1.386,909*	340,486	0,026	-2.705,681	-68,138
Semana 14	-1.359,636*	330,070	0,022	-2.638,065	-81,208
Semana 15	-1.197,273	370,946	0,363	-2.634,025	239,479
Semana 16	-1.194,000*	304,493	0,043	-2.373,366	-14,634
Semana 17	-1.314,182	357,616	0,094	-2.699,305	70,941
Semana 18	-1.171,818	308,489	0,063	-2.366,661	23,025

Nota: Sig. Indica el nivel de significación estadística.

* Indica que existen significaciones estadísticamente significativas.

Tabla 3 Diferencias de medias de neutrófilos entre los recuentos iniciales y las primeras 18 semanas de tratamiento con clozapina

	Diferencia de medias	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95% para la diferencia	
				Límite inferior	Límite superior
Semana 1	-716,855	241,914	0,773	-1.653,838	220,129
Semana 2	-776,038*	191,723	0,028	-1.518,622	-33,454
Semana 3	-1.312,291*	257,619	0,001	-2.310,105	-314,477
Semana 4	-1.301,764*	237,053	0,000	-2.219,918	-383,609
Semana 5	-1.293,982*	269,469	0,002	-2.337,693	-250,271
Semana 6	-1.027,655*	238,309	0,012	-1.950,676	-104,633
Semana 7	-1.011,964*	246,021	0,023	-1.964,853	-59,074
Semana 8	-1.022,618*	185,326	0,000	-1.740,424	-304,812
Semana 9	-1.230,382*	260,096	0,003	-2.237,789	-222,975
Semana 10	-1.565,000*	283,607	0,000	-2.663,468	-466,532
Semana 11	-1.185,927*	231,866	0,001	-2.083,994	-287,860
Semana 12	-1.398,691*	265,125	0,000	-2.425,575	-371,807
Semana 13	-1.356,709*	278,349	0,002	-2.434,814	-278,604
Semana 14	-1.456,727*	287,249	0,001	-2.569,304	-344,150
Semana 15	-1.346,564*	326,939	0,022	-2.612,867	-80,261
Semana 16	-1.303,509*	265,955	0,002	-2.333,610	-273,408
Semana 17	-1.265,164*	300,437	0,017	-2.428,818	-101,510
Semana 18	-1.235,945*	265,061	0,004	-2.262,582	-209,309

Nota: Sig. Indica el nivel de significación estadística.

* Indica que existen significaciones estadísticamente significativas.

efectos principales entre el recuento basal y las semanas 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14 y 16 de tratamiento (no en las restantes semanas 1, 2, 7, 9, 15, 17 y 18) (tabla 2).

El ANOVA (univariado) para los neutrófilos tampoco cumplió el supuesto de esfericidad (W de Mauchly = 0,002; $p < 0,001$) y también requirió la corrección de Greenhouse-Geisser ($G-G$ épsilon 0,574) para su estimación, siendo estadísticamente significativo $F(10, 33, 37) = 3,312$ ($p = 0,0002$), $\eta^2_p = 0,058$. En el MANOVA (multivariado) para los neutrófilos también se hallaron diferencias estadísticamente significativas $F(18, 37) = 2,693$ ($p = 0,005$), $\eta^2_p = 0,567$. También fueron significativas las diferencias de los efectos principales entre la semana basal y las semanas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 18 (no en la semana 1) (tabla 3).

El litio estuvo presente en 2 pacientes de la muestra, por lo que se desestimó como posible causa que influyera en el resultado de la muestra, MANOVA (18 semanas de exposición a clozapina \times presencia o no de litio asociado al tratamiento) para leucocitos $F(17, 37) = 1,393$ ($p = 0,195$), y para neutrófilos $F(17, 37) = 1,025$ ($p = 0,456$). El valproico estuvo presente en 26 pacientes. El MANOVA (18 semanas de tratamiento \times presencia o no de ácido valproico asociado a la clozapina) tampoco resultó estadísticamente significativo, ni en el caso de los recuentos de leucocitos $F(17, 37) = 0,717$ ($p = 0,766$), ni en el de los neutrófilos $F(17, 37) = 0,657$ ($p = 0,822$). El biperideno estuvo presente en 18 pacientes. El MANOVA (18 semanas de tratamiento \times presencia o no de biperideno asociado a la clozapina) tampoco resultó estadísticamente significativo, ni en el caso de los recuentos de leucocitos $F(17, 37) = 0,631$ ($p = 0,845$), ni de neutrófilos $F(17, 37) = 0,1004$ ($p = 0,476$).

Discusión

Como se ha señalado en el apartado anterior, en nuestro estudio se obtuvo un aumento en la media de los recuentos de leucocitos y neutrófilos desde el inicio del tratamiento con clozapina. El aumento fue muy marcado al comienzo, estabilizándose desde la semana 3-4, manteniéndose en valores superiores a los iniciales hasta el final del seguimiento (semana 18), y con un pico máximo en las semanas 13 para los leucocitos y 10 para los neutrófilos. La influencia de los fármacos empleados de manera concomitante (litio, valproico y biperideno) no fue significativa.

En un estudio reciente de características similares a las del presente trabajo¹¹ se hallaron también valores de leucocitos y neutrófilos superiores a los de los recuentos basales durante las 5 primeras semanas de tratamiento (con un pico máximo en la semana 2), pero descendiendo después, de forma progresiva y más lenta, por debajo de los niveles basales y alcanzando el valor mínimo en la semana 18. A pesar de las similitudes en el diseño de ambos estudios, también existen importantes diferencias en él que podrían explicar los resultados (tabla 4).

Aunque la tendencia general de aumento de los leucocitos y neutrófilos de nuestra muestra podría interpretarse como un factor protector de presentar leucopenia o neutropenia, no es posible hacer tal inferencia por la falta de datos concluyentes con respecto a la aparición de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis en nuestro estudio. Así, la tasa de incidencia de neutropenia hallada en nuestro estudio (1,82%) fue parecida a la hallada en otros estudios realizados previamente (0,93%³, 3,0%¹¹), pero el intervalo de confianza para dicho parámetro fue muy amplio (IC 95%: 0,05-10,13).

Tabla 4 Resumen de características principales

	Pons et al., 2012 ⁸	Estudio presente
Tamaño muestral	271 pacientes	55 pacientes
Género	Hombres (63,5%) y mujeres (36,5%)	Exclusivamente mujeres
Edad	32,3 años (DE 10,5)	55,93 años (DE 11,90)
Dosis media de clozapina a lo largo de las 18 semanas	227,6 mg al día	345,54 mg al día
Niveles plasmáticos de clozapina y norclozapina	En un subgrupo de 112 pacientes (41,33% del total de la muestra): - Hombres: 274,7 ng/ml y 166,3 ng/ml respectivamente (con dosis media de 256 mg al día). - Mujeres: 239,1 ng/ml y 138,2 ng/ml respectivamente (con dosis media de 207,6 mg al día)	No se realizaron
Medio del tratamiento	Ambulatorio	Unidad de hospitalización psiquiátrica prolongada
Secuencia temporal del estudio	Prospectivo	Retrospectivo
Aparición de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis durante las primeras 18 semanas de tratamiento	3 casos de leucopenia (1,3%), 7 casos de neutropenia (3,0%) y ninguno de agranulocitosis	Un caso de neutropenia (1,82%) y ninguno de agranulocitosis ni leucopenia

Nota: comparativa entre nuestro estudio y un estudio de diseño similar al nuestro.

La clozapina es una causa conocida de aumento y disminución de leucocitos y neutrófilos. Aunque existen diferentes hipótesis, algunos autores han evidenciado que esto podría deberse a que la clozapina actuaría a 2 niveles: de manera directa por el aumento de los radicales libres que estimularían los genes proapoptóticos (p53, bax alpha y bik), y de una manera indirecta estimulando la liberación de citoquinas (TNF α , IL-2, IL-6 y G-CSF) que aumentarían la expresión de genes productores de proteínas antiapoptóticas, induciendo la diferenciación y maduración de los mielocitos. El equilibrio entre los factores pro y antiapoptóticos sería por tanto decisivo en el recuento final de leucocitos y neutrófilos (siendo los factores genéticos los que determinarían de forma imprevisible y no dosis-dependiente la aparición de leucopenia grave y agranulocitosis)¹². Aunque la agranulocitosis es la consecuencia más estudiada por su gravedad, existen diversos estudios que han comprobado la posible aparición de leucocitosis; de hecho, su frecuencia parece ser superior a la de la neutropenia y leucopenia¹.

Estudios previos han señalado un mayor riesgo de leucopenia y agranulocitosis asociado a edad avanzada (superior a 64 años), a la toma asociada de fármacos mielosupresores y al sexo femenino³, por lo que nuestra muestra sería una población de elevado riesgo de padecer leucopenia y neutropenia. Serían necesarios nuevos estudios de carácter prospectivo y que incluyeran hombres y mujeres para demostrar si existe un aumento en los recuentos de leucocitos y neutrófilos en los pacientes con hospitalización psiquiátrica prolongada, y si este tiene alguna relación con el mayor o menor riesgo de presentar leucopenia o neutropenia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las

normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

El presente trabajo no ha precisado financiación específica por parte de ninguna institución.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Con el soporte del Complejo Asistencial Benito Menni de Ciempozuelos, y de las Hermanas Hospitalarias del Sagrado Corazón de Jesús.

Bibliografía

1. Hummer M, Kurz M, Barnas C, Saria A, Fleischhacker WW. Clozapine-induced transient white blood count disorders. *J Clin Psychiatry*. 1994;55:429-32.
2. 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;329:162-7.

3. Elizondo Armendáriz JJ. Clozapina: una visión histórica y papel actual en la esquizofrenia resistente al tratamiento. *Ars Pharm.* 2008; 49:135-144.
4. Madrid Ministerio de Sanidad y Consumo. Circular n.º 10/93 de la Dirección General de Farmacia y productos sanitarios sobre reglamentación específica para la prescripción, dispensación y utilización de leponex. 1993 [consultado 3 Dic 2014]. Disponible en: <http://www.ub.edu/legmh/disposici/cir1093.htm>
5. Nemea (clozapina) ficha técnica. Madrid: Adamed Laboratorios, SLU; 2014.
6. Clozaril (clozapine) package insert. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2015.
7. FazaClo (clozapine) package insert. Beverly Hills, CA: Alamo Pharmaceuticals, LLC; 2014.
8. Suraweera C, Hanwella R, de Silva V. Use of lithium in clozapine-induced neutropenia: A case report. *BMC Res Notes.* 2014;7.
9. Ratanajamit C, Musakopas C, Vasiknanonte S, Reanmongkol W. Incidence and risk for neutropenia/agranulocytosis among clozapine users: A retrospective cohort study. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2010;14:109–15.
10. Manu P, Sarpal D, Muir O, Kane JM, Correll CU. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature. *Schizophr Res.* 2012;134:180.
11. Pons A, Undurraga J, Batalla A, Bernardo M. 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 (Barc).* 2012;5:37–42.
12. Fehsel K, et al. Clozapine induces oxidative stress and proapoptotic gene expression in neutrophils of schizophrenic patients. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005;25:419–26.