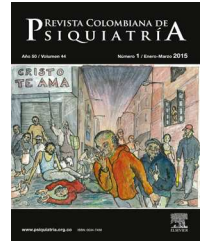




REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



Artículo original

Evaluación y seguimiento hematológico del paciente con diagnóstico de esquizofrenia[☆]



Nathalie Tamayo Martínez^a, Adriana Patricia Bohórquez Peñaranda^b,
Jenny García Valencia^c, Luis Eduardo Jaramillo González^d, Mauricio J. Ávila^e,
Carlos Gómez-Restrepo^{f,*} y María Luisa Arenas González^g

^a Médica psiquiatra, candidata a magístra Epidemiología Clínica. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^b Médica psiquiatra, magístra en Epidemiología Clínica. Profesora asistente del departamento de Psiquiatría y Salud Mental. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^c Médica psiquiatra, Doctora en Epidemiología Clínica. Profesora titular del Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia., Medellín, Antioquia, Colombia

^d Médico psiquiatra, Master en Farmacología. Profesor Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^e Médico Servicio Social Obligatorio. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^f Médico psiquiatra, psicoanalista, psiquiatra de enlace, magíster en Epidemiología Clínica. Profesor titular y Director del Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio., Bogotá, Colombia

^g Médico, Residente de Psiquiatría General, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de julio de 2014

Aceptado el 13 de diciembre de 2014

On-line el 23 de junio de 2015

Palabras clave:

Guía de práctica clínica

RESUMEN

Objetivos: Ayudar al clínico en la toma de decisiones sobre las estrategias de evaluación y el seguimiento por el riesgo de alteraciones hematológicas en adultos con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento farmacológico.

Método: Se elaboró una guía de práctica clínica bajo los lineamientos de la Guía Metodológica del Ministerio de Salud y Protección Social para identificar, sintetizar, evaluar la evidencia y formular recomendaciones respecto al manejo y seguimiento de los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia. Se adoptó y actualizó la evidencia de la guía NICE 82, que

[☆] La Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia completa fue desarrollada por el grupo que aparece en el anexo de este artículo. Este artículo-resumen fue redactado por los integrantes del grupo que se mencionan bajo el título. La fuente principal del documento es la guía, aclaramos que algunos apartes fueron tomados textualmente del texto de la guía pues no requerían ajustes o modificaciones. Financiación: El desarrollo de la Guía de Atención Integral fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social y por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), mediante Contrato 467 de 2012 suscrito con la Pontificia Universidad Javeriana. Convocatoria 563 de 2012 de Colciencias (Conformación de un banco de proyectos para el desarrollo de Guías de Atención Integral (GAI) Basadas en Evidencia), fue elegido por el Consejo del Programa Nacional de Ciencia y Tecnología de la Salud, el proyecto fue liderado por la Pontificia Universidad Javeriana, en alianza con la Universidad de Antioquia y la Universidad Nacional de Colombia (Alianza CINETS).

* Autor para correspondencia: Carlos Gómez-Restrepo, Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Carrera 7 No. 40 – 62, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: cgomez@javeriana.edu.co (C. Gómez-Restrepo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2015.05.007>

0034-7450/© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Agranulocitosis
Alteraciones hematológicas
Antipsicóticos
Esquizofrenia

contestaba la pregunta acá planteada. Se presentó la evidencia y su graduación al grupo desarrollador de la guía (GDG) para la formulación de las recomendaciones siguiendo la metodología propuesta por el abordaje GRADE.

Resultados: Un evento conocido con el uso de antipsicóticos es la disminución en el conteo de leucocitos y el riesgo de agranulocitosis, este asociado al uso de clozapina, que aunque es un evento raro (0,8%), puede tener consecuencias fatales; este efecto se presenta con mayor frecuencia en las primeras doce semanas y se mantiene el riesgo hasta un año aproximadamente.

Conclusión: se consideraron como recomendaciones fuertes todas las relacionadas con el seguimiento hematológico, se recomienda la toma de un hemograma al inicio del tratamiento farmacológico. Si el paciente inicia clozapina debe realizar uno semanal durante los tres primeros meses, mensual hasta el año y cada seis meses a partir del primer año. Si se encuentra una disminución del conteo de leucocitos se debe hacer un seguimiento periódico, suspenderlo si hay un recuento menor a 3.500 células/mm³ y se recomienda la suspensión y remisión si el recuento es menor a 2.000 células/mm³.

© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Hematological Evaluation and Monitoring in Adult Patients Diagnosed With Schizophrenia

A B S T R A C T

Keywords:

Clinical Practice Guidelines
Agranulocytosis
Hematologic disorders
Antipsychotics
Schizophrenia

Objectives: To guide the clinician in taking decisions on the best strategies for assessing and monitoring the risk of blood disorders in adults diagnosed with schizophrenia in pharmacological treatment.

Method: A clinical practice guideline was developed following the guidelines of the Methodological Guide of the Ministry of Social Protection to collect evidence and grade recommendations. De novoliterature research was performed.

Results: With the use of antipsychotics there is risk of reduction in the leukocyte count and the risk of agranulocytosis, the later associated with the use of clozapine, although it is a rare event (0.8%) can be fatal; this effect occurs most frequently in the first twelve weeks of treatment and the risk is maintained around the first year of it.

Conclusion: The recommendations were considered strong in all hematologic related monitoring. A blood count should be taken at the start of pharmacological treatment. If the patient is started on clozapine one should be taken weekly during the first three months, monthly until completing one year and every six months thereafter. If there is a decrease in white blood cell count the patient should be monitored regularly, stopping if is less than 3,500 cells/mm³ and consider referral if is less than 2,000 cells/mm³.

© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Una vez realizado el diagnóstico de esquizofrenia, el MD se ve enfrentado a la toma de decisiones relacionadas con el seguimiento clínico y paraclínico en el marco del manejo integral del paciente. La farmacoterapia se considera la piedra angular en el tratamiento de la esquizofrenia y su implementación racional puede influir en el control de varios de los síntomas de esta enfermedad y mejorar la integración psicosocial de los individuos afectados^{1,2}. Sin embargo, los tratamientos psicofarmacológicos no son inocuos, pueden tener efectos en múltiples sistemas o procesos, como el hematológico³⁻⁶, los metabólicos^{7,8} y el cardiovascular^{9,10}, entre otros, y varían en el perfil de efectos colaterales indeseables desde un espectro

leve (ejemplos: xerostomía o sialorrea) hasta un rango de riesgo vital para el paciente (ejemplos: síndrome neuroléptico maligno, cetoacidosis diabética y agranulocitosis)¹¹.

Varios grupos de investigadores han propuesto protocolos y recomendaciones de seguimiento clínico y paraclínico; estos se han desarrollado con consensos formales o informales en el marco de los servicios de salud de sus países de origen, el tipo de práctica clínica y las necesidades específicas de sus grupos poblacionales^{3,12-18} para mejorar la práctica clínica.

Por lo anterior, es de relevancia clínica que los factores que afectan el estado de salud de los pacientes sean abordados previamente a la implementación del tratamiento farmacológico, así como en las fases de mantenimiento terapéutico. La evaluación del estado de salud del paciente implica la realización de una historia clínica y el examen físico para determinar las

variables que pueden ser potencialmente afectadas con el tratamiento farmacológico y que deben ser evaluadas de forma sistemática.

Para el desarrollo de las recomendaciones para ayudar en la toma de decisiones al clínico sobre las estrategias de evaluación diagnóstica complementarias basadas en la evidencia para el inicio y el seguimiento del tratamiento farmacológico del adulto con diagnóstico de esquizofrenia, se formuló la siguiente pregunta: *¿Cómo debe ser el seguimiento hematológico a los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia al inicio del tratamiento farmacológico y durante el seguimiento del tratamiento?*

Metodología

Para la realización de la GPC se utilizaron los pasos propuestos en el documento Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. La metodología detallada de la elaboración de la guía se encuentra en el documento completo disponible la página web del Ministerio de Salud y Protección Social (<http://www.minsalud.gov.co>)¹⁹.

Para el desarrollo de las recomendaciones basadas en la evidencia sobre el riesgo de alteraciones hematológicas (agranulocitosis) y el seguimiento hematológico más apropiado, se elaboró un protocolo de revisión sistemática de la literatura que se detalla a continuación.

Búsqueda y selección de la literatura

Se realizó un proceso general de búsqueda de guías de práctica clínica sobre agranulocitosis. El proceso incluyó una búsqueda exhaustiva en diferentes fuentes de guías, una tamización y una evaluación de calidad. Para el desarrollo de esta pregunta se condujo una búsqueda sistemática de novo de la literatura en PubMed, Embase, BVS y Cochrane para identificar estudios y posteriormente se realizó una selección pareada para apreciar críticamente. La fecha de la última búsqueda fue hasta agosto de 2013.

Los criterios de inclusión y exclusión de los estudios fueron: Pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia, expuestos a antipsicóticos. El desenlace crítico fue agranulocitosis, se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y cohortes y la literatura revisada estaba escrita en español o inglés o francés. No se incluyeron estudios *post-hoc*, reportes de caso, series de casos, casos y controles, corte transversal, revisiones narrativas no sistemáticas y cartas al editor. Ni estudios en demencia, reportes de conjunto de pacientes con diferentes diagnósticos psiquiátricos (salvo trastorno esquizoafectivo o esquizofreniforme o bipolares) que no tuviesen un análisis de subgrupos, de mujeres embarazadas, de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia de inicio muy tardío (mayores de 65) y artículos que trataran específicamente sobre esquizofrenia y consumo de sustancias.

Evaluación y selección de estudios individuales

Una vez seleccionados los estudios relevantes, teniendo en cuenta los criterios de inclusión descritos anteriormente, cada documento fue sometido a una evaluación de su calidad. Dicha evaluación fue realizada por dos evaluadores de manera

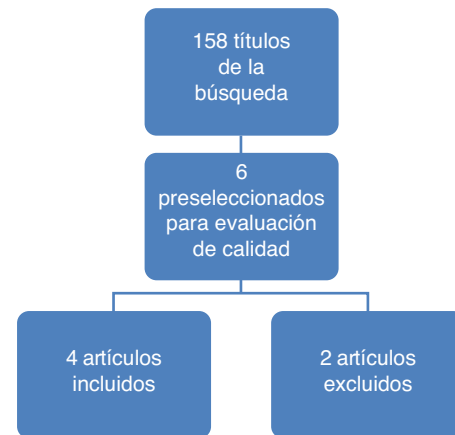


Figura 1 – Resultados del proceso de búsqueda y selección de estudios.

independiente, y los desacuerdos fueron resueltos por consenso o por un tercer revisor.

Evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de recomendaciones

Una vez se seleccionaron los artículos que deberían ser incluidos para basar la formulación de las recomendaciones, se dio paso a la síntesis de la información y a la consolidación del cuerpo de la evidencia disponible para cada uno de los desenlaces considerados como críticos por el grupo desarrollador (GDG).

La evidencia fue presentada en una reunión al GDG, en conjunto con un borrador de las recomendaciones. Las cuales fueron definidas y graduadas en fortaleza a partir de las siguientes consideraciones: calidad de la evidencia, balance entre beneficios y riesgos, consumo de recursos y valores y preferencias de los pacientes (el grupo contaba con delegados de Asociación Colombiana de Personas con Esquizofrenia y sus Familiares). En caso de no contar con evidencia se establecieron las recomendaciones y su fortaleza por consenso.

Para facilitar la lectura del artículo e interpretación de las recomendaciones, se utilizarán las siguientes convenciones:

Recomendación fuerte a favor de la intervención	↑↑
Recomendación débil a favor de la intervención	↑
Recomendación débil en contra de la intervención	↓
Recomendación fuerte en contra de la intervención	↓↓
Punto de buena práctica	✓
Por consenso de expertos	CE

Resultados

En la figura 1 se ilustran los resultados del proceso de búsqueda y selección de los estudios para actualizar el cuerpo de la evidencia que sirvió de base para la formulación de recomendaciones. El detalle de los artículos incluidos y excluidos puede ser consultado en el documento completo de la guía en la página del Ministerio de Salud y Protección Social (gpc.minsalud.gov.co)²⁰.

Tabla 1 – Resumen de la evidencia de agranulocitosis por el uso de antipsicóticos

Referencia	Población/ seguimiento/ diseño/ lugar	Desenlace	Resultado (IC 95%)
Alvir 1993 ³	n: 11.555 con esquizofrenia y recibiendo clozapina. Seguimiento de 1,5 años. Dosis máxima: 452 mg/día. Cohorte retrospectiva. Estados Unidos	Incidencia acumulada de agranulocitosis a un año	0,8% (0,61; 0,99)
Pons 2012 ²³	n: 231 sujetos en tratamiento con clozapina. Cohorte prospectiva. España. Seguimiento a 18 semanas	Incidencia acumulada de agranulocitosis a 1,5 años Casos de agranulocitosis	0,91% (0,62; 1,2) 0/231
Essali 2010 ²¹ Metaanálisis	n: 16/230 clozapina; n: 12/232 haloperidol, clorpromazina y flufenazina. Dos estudios a largo plazo n: 16/507 clozapina; n: 0/524 haloperidol, clorpromazina y flufenazina. 13 estudios a corto plazo	Anormalidades hematológicas Anormalidades hematológicas	RR: 1,35 (0,66; 2,79) RR: 7,09 (1,96; 25,62)

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza, RR: Riesgo relativo.

Descripción de los hallazgos y calidad de la evidencia

Se incluyeron cuatro estudios que reportaron la evaluación de la agranulocitosis en pacientes que usaban clozapina^{3,21-23}; también se consideró la evidencia presentada en los resultados de las comparaciones cabeza a cabeza entre antipsicóticos para el desenlace de agranulocitosis^{20,22,24}. En la [tabla 1](#) se presentan los resultados de los estudios incluidos de la búsqueda de esta pregunta.

En el metaanálisis de Asenjo-Lobos y colaboradores²² el uso de clozapina comparado con olanzapina se asociaba a una disminución en el número de leucocitos a corto, mediano y largo plazo. Sin embargo, esta diferencia no se mantenía al compararlo con quetiapina ni risperidona; reportaron agranulocitosis solo para la comparación con olanzapina, cuyo resultado no fue concluyente. En la evidencia de NICE 82²⁵ reportaron el desenlace para la comparación de haloperidol con clozapina y su resultado tampoco fue concluyente (véase protocolo de recomendación 2 ítem 2.1.4.8.3)²⁰.

En el metaanálisis de Essali y colaboradores²¹ se encuentran diferencias en el riesgo de anormalidades sanguíneas con el uso de clozapina a corto plazo al compararlo con antipsicóticos típicos en general.

En el estudio de cohorte retrospectiva de Alvir y colaboradores³ se encontró un mayor riesgo al inicio del tratamiento (en los primeros tres meses). De los 73 sujetos que desarrollaron el efecto: 23 lo hicieron en los primeros 2 meses, 61 en los primeros 3 meses, 70 en 6 meses y un sujeto al año de tratamiento. Se encontró una asociación con las mujeres y con la edad (en extremos de edad el riesgo aumenta), pero no con la dosis del medicamento.

A diferencia de los estudios anteriores, Pons 2012²³, en un seguimiento a cinco años, no halló ningún caso incidente en 271 sujetos y, a diferencia de los otros estudios, se encontró un aumento del conteo de leucocitos al inicio del tratamiento.

Discusión

Un evento conocido con el uso de antipsicóticos es la disminución en el conteo de leucocitos y el riesgo de agranulocitosis,

que aunque es un evento raro (0,8%), puede tener consecuencias fatales; este efecto se presenta con mayor frecuencia en las primeras doce semanas y se mantiene el riesgo hasta un año aproximadamente³, otros estudios que aunque fueron excluidos también soportan estos hallazgos son los Atkin 1996²⁶, Kang 2006²⁷ y Lambertenghi 2000²⁸. Por lo tanto se considera que es necesario tener en cuenta el seguimiento hematológico y con base en estos hallazgos se consideró.

Recomendaciones para la pregunta

El GDG formuló las siguientes recomendaciones

Recomendación 1. Todo paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia requiere una evaluación clínica antes de iniciar el tratamiento farmacológico que incluya un hemograma.↑↑

Recomendación 2. Los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia que reciben manejo farmacológico con clozapina deben tener un seguimiento con hemograma así:

- Antes de iniciar el tratamiento (como a todos los pacientes a los que se les inicia un antipsicótico)
- Semanal durante los tres primeros meses
- Mensual a partir del tercer mes hasta el año
- Cada seis meses a partir de un año.↑↑

Recomendación 3.A los adultos con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina si se evidencia en tres cuadros hemáticos sucesivos una disminución progresiva de los leucocitos, el médico debe realizarle un hemograma cada 72 horas hasta que el aumente el recuento. ↑↑

Recomendación 4.A los adultos con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina si se evidencia leucopenia menor de 3.500 células/mm³, se recomienda al médico suspender la clozapina.↑↑

Recomendación 5.A los adultos con diagnóstico de esquizofrenia a los que se les suspendió la clozapina por leucopenia, el médico debe continuarle el seguimiento hematológico cada 72 horas hasta que el aumente el recuento.↑↑

Recomendación 6.A los adultos con diagnóstico de esquizofrenia en tratamiento con clozapina, se recomienda al médico remitirlos a un hospital que cuente con especialista en medicina interna si en cualquier hemograma el recuento de leucocitos es menor de 2.000 células/mm³.↑↑

Conflictos de interés

La declaración de intereses y evaluación de los mismos se presenta en el anexo 3 de la guía completa que se puede consultar en la página web (gpc.minsalud.gov.co). Los autores no declararon conflictos de interés relacionados con el tópico de artículo.

Agradecimientos

Al Ministerio de Salud y Protección Social y al Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (COL-CIENCIAS), por la financiación para el desarrollo de la guía mediante Contrato 467 de 2012 suscrito con la Pontificia Universidad Javeriana.

Al personal de soporte administrativo para el desarrollo de la guía.

Anexo 1. Equipo desarrollador ampliado

Dirección y coordinación

Carlos Gómez Restrepo
Adriana Patricia Bohórquez Peñaranda
Equipo Metodológico
Jenny García Valencia
Ana María De la Hoz Bradford
Álvaro Enrique Arenas Borrero
Asistentes de investigación
Mauricio José Avila Guerra
Nathalie Tamayo Martínez
Maria Luisa Arenas González
Carolina Vélez Fernández
Sergio Mario Castro Díaz
Equipo Temático
Luis Eduardo Jaramillo
Gabriel Fernando Oviedo Lugo
Angela Vélez Traslaviña
Luisa Fernanda Ahunca
Equipo de Evaluación Económica
Hoover Quitian
Jair Arciniegas
Natalia Castaño
Equipo de Implementación
Natalia Sánchez Díaz
Andrés Duarte Osorio
Expertos de la Fuerza de Tarea Ampliada
Ana Lindy Moreno López
Edwin Yair Oliveros Ariza
Maribel Pinilla Alarcón
Usuarios
Gloria Nieto de Cano
Marisol Gómez

Gloria Pinto Moreno

Equipo de soporte administrativo

Carlos Gómez Restrepo

Jenny Severiche Báez

Marisol Machetá Rico

Equipo de coordinación metodológica y editorial

Ana María De la Hoz Bradford

Carlos Gómez Restrepo

Equipo de comunicaciones

Mauricio Ocampo Flórez

Pedro Mejía Salazar

Carlos Prieto Acevedo

Marisol Machetá Rico

Jenny Severiche Báez

Paola Andrea Velasco Escobar

Equipo de coordinación general alianza CINETS

Carlos Gómez Restrepo

Rodrigo Pardo Turriago

Luz Helena Lugo Agudelo

Otros Colaboradores

Dr. Carlos Alberto Palacio Acosta, Dr. Alexander Pinzón,
Dr. Omar Felipe Umaña

BIBLIOGRAFÍA

1. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO. The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia. American Psychiatric Pub; 2007. p. 472.
2. Sáiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, García-Portilla González MP. Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. Actas Esp Psiquiatr. 2008;36(5):251-64.
3. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaff JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. N Engl J Med. 1993;329(3):162-7.
4. Becker M, Axelrod DJ, Oyesanmi O, Markov DD, Kunkel EJS. Hematologic problems in psychosomatic medicine. Psychiatry Clin North Am. 2007;30(4):739-59.
5. Oyesanmi O, Kunkel EJ, Monti DA, Field HL. Hematologic side effects of psychotropics. Psychosomatics. 1999;40(5):414-21.
6. Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? J Clin Psychiatry. 2013;74(6):603-13, quiz 613.
7. Bartoli F, Carrà G, Crocarno C, Carretta D, Clerici M. Bipolar disorder, schizophrenia, and metabolic syndrome. Am J Psychiatry. 2013;170(8):927-8.
8. Mendelson SD. Metabolic Syndrome and Psychiatric Illness: Interactions, Pathophysiology, Assessment and Treatment. Academic Press; 2008. 221.
9. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. Psychosomatics. 2013;54(1):1-13.
10. Meyer-Massetti C, Cheng CM, Sharpe BA, Meier CR, Guglielmo BJ. The FDA extended warning for intravenous haloperidol and torsades de pointes: how should institutions respond? J Hosp Med Off Publ Soc Hosp Med. 2010;5(4):E8-16.
11. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull. 2010;36(1):71-93.

12. Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I, Farooqi A, Gadsby R, Heald A, et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2007;21(4):357-73.
13. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller H-J. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2009;24(6):412-24.
14. De Hert M, Vancampfort D, Correll CU, Mercken V, Peuskens J, Sweers K, et al. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2011;199(2):99-105.
15. Bobes-García J, Saiz-Ruiz J, Bernardo-Arroyo M, Caballero-Martínez F, Gilaberte-Asín I, Ciudad-Herrera A. Delphi consensus on the physical health of patients with schizophrenia: evaluation of the recommendations of the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry by a panel of experts. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012;40(3):114-28.
16. Gotheffors D, Adolfsson R, Attvall S, Erlinge D, Jarbin H, Lindström K, et al. Swedish clinical guidelines—prevention and management of metabolic risk in patients with severe psychiatric disorders. *Nord J Psychiatry*. 2010;64(5):294-302.
17. Ministry of Health, Malaysia, Management of Schizophrenia in, adults. 2009.
18. Metabolic and lifestyle issues and severe mental illness - new connections to well-being? *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 de noviembre de 2005; 19(6 suppl):118-22.
19. Ministerio de la Protección Social - COLCIENCIAS. Guía Metodológica para la elaboración de Guías Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano [Internet]. Bogotá. Colombia; 2010. Recuperado a partir de: <http://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica%20para%20la%20elaboraci%C3%B3n%20de%20gu%C3%ADas.pdf>
20. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias - IETS. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia [Internet]. 2014. Recuperado a partir de: <http://gpc.minsalud.gov.co>
21. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev Online*. 2009;(1):CD000059.
22. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD006633.
23. Pons A, Undurraga J, Batalla A, Bernardo M. Clozapine and agranulocytosis in Spain: do we have a safer population? A 5-year hematologic follow-up. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2012;5(1):37-42.
24. NICE. CG82 Schizophrenia (update): full guideline [Internet]. NICE. [citado 3 de mayo de 2013]. Recuperado a partir de: <http://www.nice.org.uk/>
25. National Collaborating Centre for Mental Health, commissioned by the National Institute for Health & Clinical Excellence. Schizophrenia. Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care (updated edition). National Clinical Guideline Number 82 [Internet]. Printed in Great Britain. Stanley Hunt.; 2010. Recuperado a partir de: <http://www.nice.org.uk/>
26. Atkin K, Kendall F, Gould D, Freeman H, Liberman J, O'Sullivan D. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1996;169(4):483-8.
27. Kang B-J, Cho M-J, Oh J-T, Lee Y, Chae B-J, Ko J. Long-term patient monitoring for clozapine-induced agranulocytosis and neutropenia in Korea: when is it safe to discontinue CPMS? *Hum Psychopharmacol*. 2006;21(6):387-91.
28. Lambertenghi Delilieri G. Blood dyscrasias in clozapine-treated patients in Italy. *Haematologica*. 2000;85(3):233-7.