

Vigilancia hematológica durante el tratamiento crónico con clozapina: Datos retrospectivos de pacientes chilenos con esquizofrenia

Pablo Olguín Sepúlveda^{1,2}, Vanessa Acuña Pérez^{1,2}, Javier Ramírez Parra^{2,a}, Álvaro Cavieres Fernández^{1,2,*}.

Hematologic Monitoring During Long-Term Clozapine Treatment: Retrospective Data from Chilean Patients with Schizophrenia

RESUMEN

La clozapina es el tratamiento más eficaz para la esquizofrenia resistente, aunque su uso se encuentra limitado por el riesgo de efectos adversos hematológicos, especialmente neutropenia. Sin embargo, existen escasos datos provenientes de poblaciones de nuestro medio, especialmente de seguimientos de largo plazo. **Objetivo:** Determinar la incidencia de alteraciones hematológicas en pacientes con esquizofrenia en tratamiento crónico con clozapina en el Hospital del Salvador de Valparaíso. **Métodos:** Estudio observacional retrospectivo que analizó 31.430 hemogramas de 358 pacientes tratados con clozapina en el Hospital del Salvador de Valparaíso entre 2002 y 2020. Se evaluó la presencia de leucocitosis, eosinofilia, anemia, trombocitosis, trombocitopenia y neutropenia según los criterios del MINSAL. Se describieron duración, recurrencia y distribución por sexo y edad y frecuencia de las alteraciones en relación con el uso crónico del medicamento. **Resultados:** Las alteraciones más frecuentes fueron leucocitosis (74%), eosinofilia (62%) y anemia (32%). Las menos comunes fueron trombocitopenia (17%), trombocitosis (17%) y neutropenia (6,2%). La mayoría de los eventos se presentaron después del primer año de tratamiento, con alta recurrencia en leucocitosis (79%) y eosinofilia (69%). La neutropenia fue predominantemente leve y transitoria, sin casos graves posteriores al primer año. Se observaron diferencias por sexo en la prevalencia de anemia (más frecuente en mujeres), pero no en otras alteraciones. **Conclusiones:** Las alteraciones hematológicas en pacientes chilenos en tratamiento crónico con

¹Departamento de Psiquiatría, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

²Hospital del Salvador. Valparaíso, Chile.

^aQuímico-Farmacéutico.

*Correspondencia: Álvaro Cavieres Fernández / cavieres.alvaro@gmail.com

Financiamiento: El trabajo no recibió financiamiento.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 23 de julio de 2025.

Aceptado: 01 de diciembre de 2025.

clozapina son frecuentes y recurrentes, pero en su mayoría benignas. La baja incidencia de neutropenia grave, especialmente después de un año de tratamiento, apoya la revisión de los protocolos actuales de monitoreo, que podrían limitar el acceso a este fármaco, pero se requieren más datos provenientes de la población local para guiar decisiones clínicas y de política sanitaria en la región

Palabras clave: Clozapina; Enfermedades hematológicas; Leucopenia; Neutropenia; Esquizofrenia.

ABSTRACT

*Clozapine is the most effective treatment for resistant schizophrenia, although its use is limited by the risk of hematological adverse effects, especially neutropenia. However, there are scarce data from populations in our environment, especially from long-term follow-up. **Aim:** To determine the incidence of hematological alterations in patients with schizophrenia under chronic treatment with clozapine at the Hospital del Salvador de Valparaíso. **Methods:** Retrospective observational study that analyzed 31,430 hemograms of 358 patients treated with clozapine at the Hospital del Salvador de Valparaíso between 2002 and 2020. The presence of leukocytosis, eosinophilia, anemia, thrombocytosis, thrombocytopenia and neutropenia was evaluated according to MINSAL criteria. Duration, recurrence and distribution by sex and age and frequency of alterations in relation to chronic use of the drug were described. **Results:** The most frequent alterations were leukocytosis (74%), eosinophilia (62%) and anemia (32%). The least common were thrombocytopenia (17%), thrombocytosis (17%) and neutropenia (6.2%). Most events occurred after the first year of treatment, with high recurrence in leukocytosis (79%) and eosinophilia (69%). Neutropenia was predominantly mild and transient, with no severe cases after the first year. Differences by sex were observed in the prevalence of anemia (more frequent in women), but not in other alterations. **Conclusions:** Hematological alterations in Chilean patients on chronic clozapine treatment are frequent and recurrent but mostly benign. The low incidence of severe neutropenia, especially after one year of treatment, supports the revision of current monitoring protocols, which could be limiting access to this drug, but more data from the local population are required to guide clinical and health policy decisions in the region.*

Keywords: Clozapine; Hematologic Diseases; Leukopenia; Neutropenia; Schizophrenia.

Lo que distingue a clozapina respecto de otros antipsicóticos es su efectividad en pacientes con esquizofrenia resistentes a otros tratamientos, reduciendo no sólo los síntomas psicóticos sino también los deficitarios¹. En efecto, un estudio pionero comparó clorpromazina con clozapina en una muestra de 286 participantes resistentes al tratamiento con haloperidol durante 6 semanas. Los resultados mostraron que el 30% de los no respondedores respondieron a clozapina, versus el 4% con clorpromazina². Globalmente, se estima que el 40% de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, que reciben tratamiento con clozapina, experimentan, al menos, un 25% de reducción de sus puntajes en la escala PANSS³.

En la actualidad, las guías clínicas internacionales más importantes recomiendan el uso de la clozapina para los casos de esquizofrenia resistente al tratamiento^{4,5,6}, realizando un estricto seguimiento hematológico. Además, hasta la fecha, la clozapina es el único fármaco con aprobación de la FDA para disminuir el riesgo de conductas suicidas repetidas en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo⁷, habiendo demostrado también utilidad en otras indicaciones como síntomas psicóticos asociados a enfermedad de Parkinson, diskinesia tardía, heteroagresividad, trastorno por abuso de sustancia, trastorno afectivo bipolar, trastorno de personalidad límite y antisocial, trastorno del espectro autista y catatonia⁸.

A pesar de lo anterior, clozapina es un medicamento antipsicótico subutilizado⁹ y asociado a numerosas reacciones adversas. Probablemente la complicación más preocupante es la neutropenia. En un meta-análisis de 108 estudios, se reportó una incidencia de neutropenia asociada a la clozapina del 3,8% y de neutropenia grave del 0,9%. La incidencia de muerte relacionada con neutropenia tras la prescripción de clozapina fue del 0,013% y con neutropenia grave fue del 2,1%. La incidencia máxima de neutropenia grave se produjo al mes de exposición y descendió a niveles insignificantes tras un año de tratamiento¹⁰.

El uso de clozapina también se ha asociado con casos de leucocitosis generalmente transitoria, especialmente en las fases iniciales del tratamiento,

aunque también hay reportes en pacientes crónicos. Si bien el tabaquismo y el uso del litio-algunas veces para prevenir la neutropenia-se consideran factores de riesgo para la elevación de los glóbulos blancos, también se mencionan como causas la elevación de las citocinas proinflamatorias o un efecto directo de clozapina sobre las células sanguíneas¹¹.

Adicionalmente, también se ha reportado un aumento en los eosinófilos en pacientes tratados con clozapina especialmente, en las primeras 4 semanas posterior al iniciado el tratamiento con clozapina¹². Estos resultados destacan la importancia del monitoreo hematológico, dado que esta condición puede estar asociada a complicaciones más graves como pancreatitis, hepatitis, colitis, nefritis y miocarditis, aunque su incidencia varía geográficamente¹³. Las alteraciones plaquetarias inducidas por clozapina no están claramente documentadas en la literatura, y se limitan a algunos pocos trabajos primarios o reportes de caso, con prevalencias que varía según los criterios diagnósticos. En general se describen como benignas y autolimitadas¹⁴.

Una característica importante de las publicaciones revisadas es que los estudios tienden a centrarse en la fase de instalación del tratamiento a pesar de tratarse de un fármaco de uso crónico. Por otro lado, persiste una notable escasez de datos provenientes de población latina, lo que dificulta establecer recomendaciones de manejo en nuestro medio. De hecho, una revisión reciente concluye que los países latinoamericanos subnotifican las RAM asociadas a la clozapina¹⁵ mientras que otra publicación destaca la falta de un mayor número de publicaciones científicas¹⁶.

En este contexto de subutilización de clozapina, dificultades derivadas del monitoreo hematológico y la falta de mayor número de datos provenientes de la población local, reportamos las alteraciones hematológicas observadas en una revisión de los hemogramas provenientes de los controles hematológicos de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y en tratamiento con clozapina en el Policlínico del Hospital del Salvador de Valparaíso a contar del año 2002 y hasta diciembre 2020. Estos datos están disponibles a través del

sistema de farmacovigilancia conjunta del Hospital del Salvador y MINSAL.

Métodos

Los datos fueron obtenidos desde la plataforma de farmacovigilancia del MINSAL, la que contiene resultados de los hemogramas tomados a los pacientes a contar del año 2002. Se analizaron todos los datos disponibles de pacientes tratados en el Hospital del Salvador de Valparaíso, entre enero del 2002 a diciembre del 2020, que hubiesen completado al menos, un año de tratamiento. Se consignan los casos de leucopenia, leucocitosis, eosinofilia, trombocitosis, trombopenia y anemia. Los valores de corte para cada diagnóstico serán los establecidos en la Guía para el uso de clozapina del MINSAL⁶ (Tabla 1). La información respecto a las variables clínicas, demográficas y farmacológicas serán extraídos desde las fichas clínicas.

Resultados

Características de la población estudiada

El estudio incluyó un total de 358 pacientes (hombres: 68% n=243) en tratamiento crónico con clozapina con un total de 31.430 hemogramas. El promedio de edad de la población fue de 39,3 años (rango de 10-73). En el caso de los hombres, la media de edad fue de 37,6 años (rango de 10-69 años), en contraste con las mujeres en donde se registró una media de 43,74 años (rango de 12-73 años). Del total de hemogramas realizados (31.430), 8.533 corresponden a mujeres (27%) y 22897 a hombres (73%). Se observó una alta variabilidad en el número de hemogramas por paciente, con un promedio de 69 (\pm 44,8) hemogramas por paciente. El paciente con el seguimiento hematológico más prolongado se controló por 3.644 días (aproximadamente 10 años) (Tabla 2).

Análisis de hemogramas basales

Se consideró hemograma basal como aquel primer hemograma registrado en la base de datos. En estas mediciones previo al inicio de clozapina, un 8,7% de los pacientes presentó leucocitosis, 10,3% eosinofilia, 1,4% anemia y 0,3% trombocitosis. Dentro de las alteraciones encontradas, sólo la anemia fue más frecuente en mujeres. No

se registraron en los hemogramas basales eventos como trombocitopenia o neutropenia.

Incidencia acumulada de alteraciones hematológicas

Se realizó un primer análisis en base al número total de hemogramas (31.430). Las alteraciones encontradas fueron leucocitosis (12%), neutropenia (0,2%), eosinofilia (8%), anemia (1,5%), trombocitosis (0,5%), trombocitopenia (0,3%). En cuanto a la distribución por sexo, las mujeres presentaron 2.713 hemogramas alterados, mientras que los hombres registraron un total de 11.088 exámenes alterados (Tabla 3).

A continuación, se analizan separadamente las distintas alteraciones hematológicas observadas en la muestra, considerando su incidencia en relación con el total de sujetos en seguimiento, así como su duración -estimada como el número de semanas transcurridas hasta el primer hemograma con valores dentro del rango normal-, el tiempo de aparición posterior al inicio del tratamiento con clozapina y su recurrencia. En la cohorte total de 358 pacientes, se registraron los siguientes hallazgos: leucocitosis en 263 sujetos (74%), eosinofilia en 222 (62%), anemia en 115 (32%), trombocitosis en 61 (17%), trombocitopenia en 60 (17%) y neutropenia en 22 pacientes (6%). A continuación, se describen las características clínicas y demográficas asociadas a cada alteración, así como el patrón de recurrencia observado (Tabla 4).

Leucocitosis

Del total de la muestra, 263 pacientes (74%) presentaron leucocitosis. La edad promedio fue de 39,7 años, La distribución por sexo mostró que 186 pacientes fueron hombres (71%) y 77 mujeres (29%). La duración promedio por evento fue de 74 días, con un máximo registrado de 1.916 días. En cuanto a la recurrencia, 54 pacientes (21%) presentaron un único episodio, mientras que 209 (79%) experimentaron múltiples eventos durante el seguimiento.

Eosinofilia

La eosinofilia fue observada en 222 pacientes (62%), con una edad promedio de 37,8 años. En cuanto a la distribución por sexo, fue significa-

Tabla 1. Criterios diagnósticos según MINSAL.

Alteración	Valor de corte según MINSAL
Leucocitosis	> 11.000 /mm ³
Eosinofilia	> 500 /mm ³
Anemia	Hb < 13 g/dL (hombres) o < 12 g/dL (mujeres)
Trombocitosis	> 450.000 /mm ³
Trombocitopenia	< 150.000 /mm ³
Neutropenia leve	1.000–1.499 /mm ³
Neutropenia moderada	500–999 /mm ³
Neutropenia severa	< 500 /mm ³

Tabla 2. Características de la muestra del estudio.

Variable	Valor
Número total de pacientes	358
Porcentaje de hombres	68% (n=243)
Número de hemogramas totales	31.430
Promedio de edad (total)	39,3 años (rango 10-73)
Edad media - hombres	37,6 años (rango 10-69)
Edad media - mujeres	43,7 años (rango 12-73)
Porcentaje de hemogramas de hombres	73% (n=22.897)
Porcentaje de hemogramas de mujeres	27% (n=8.533)
Promedio de hemogramas por paciente	69 (± 44,8)
Máxima duración de seguimiento	3.644 días (~10 años)

Tabla 3. Resumen de alteraciones hematológicas.

Alteración	% de pacientes afectados (n=358)	% de hemogramas alterados (n=31.430)	% con episodios únicos	% con múltiples episodios	% posterior al 1er año de tratamiento
Leucocitosis	74%	12%	21%	79%	56%
Eosinofilia	62%	8%	31%	69%	67%
Anemia	32%	1.5%	45%	55%	71%
Trombocitosis	17%	0.5%	87%	13%	66%
Trombocitopenia	17%	0.3%	68%	32%	72%
Neutropenia	6.2%	0.2%	55%	45%	48%

Tabla 4. Distribución de alteraciones por edad y sexo.

Alteración	Edad promedio (años)	% Hombres	% Mujeres	Valor p (χ^2)
Leucocitosis	39,7	71%	29%	0.0734
Eosinofilia	37,8	73%	27%	0.0059*
Anemia	43,8	48%	52%	0.0*
Trombocitosis	46	66%	34%	0.7853
Trombocitopenia	38,4	75%	25%	0.2528
Neutropenia	36,7	55%	45%	1.0

* $p \leq 0,05$

tivamente más frecuente en hombres (73% vs. 27%, $p=0.0059$). La duración promedio de los eventos fue de 86,7 días, siendo el evento más prolongado de 1.976 días. La mayoría de los casos correspondió a eosinofilia leve (61%), siendo menos frecuentes las formas moderadas y graves. Se observó un único episodio en 68 pacientes (31%), mientras que el resto presentó recurrencias.

Anemia

Un total de 115 pacientes (32%) presentó anemia durante el seguimiento. La edad promedio fue de 43,8 años, observándose una edad menor en mujeres (41,8 años) que en hombres (47,3 años). A diferencia de otras alteraciones, la anemia fue más frecuente en mujeres (52% vs. 48%, $p<0.0001$). La duración promedio de los episodios fue de 25,3 días. En cuanto a la recurrencia, 63 pacientes (55%) experimentaron más de un episodio.

Trombocitosis

Se identificó trombocitosis en 61 pacientes (17%), con una duración promedio por episodio de 54 días y un máximo de 253 días. La edad media de los afectados fue de 46 años, sin embargo, los casos de trombocitosis severa se asociaron a una menor edad. Del total de pacientes con esta alteración, 40 fueron hombres (66%) y 21 mujeres (34%). Durante el periodo de seguimiento, 53 pacientes (87%) presentaron un único episodio.

Trombocitopenia

La trombocitopenia se presentó en 60 pacientes (17%). La edad promedio fue de 38,4 años, sin diferencias significativas por sexo. La distribución por sexo fue de 45 hombres (75%) y 15 mujeres (25%). La duración promedio por evento fue de 67 días, siendo el caso más prolongado de 95 días. En cuanto a la recurrencia, 41 pacientes (68%) presentaron un único episodio.

Neutropenia

La neutropenia fue la alteración hematológica menos frecuente, con 22 casos (6,2%). La edad promedio fue de 36,7 años, con diferencias por sexo: 42,2 años en hombres y 31,1 años en mujeres. La distribución por sexo fue de 12 hombres (55%) y 10 mujeres (45%). La duración promedio por evento fue de 5 días. En cuanto a la gravedad, predominó la neutropenia leve (5%), siendo menos comunes las formas moderadas (1,4%) y severas (0,8%). Respecto a la recurrencia, solo 12 pacientes (55%) presentaron un único evento (Tabla 5).

Recurrencias

La mayor proporción de eventos únicos se observó en los casos de trombocitopenia (82%), trombocitosis (67%) y neutropenia (55%). En contraste, las alteraciones que se manifestaron con un mayor índice de recurrencia fueron la anemia (55%), eosinofilia (69%) y leucocitosis (79%).

Tabla 5. Incidencia acumulada de neutropenia por grado y tiempo de aparición.

Grado de Neutropenia	N° de pacientes	Porcentaje sobre total (n=358)	% después del 1er año
Leve	18	5.0%	44% (8 casos)
Moderada	5	1.4%	40% (2 casos)
Severa	3	0.8%	0% (0 casos)

Duración del tratamiento

La mayoría de las alteraciones encontradas se presentaron después de completar el primer año de tratamiento; esto corresponde al 56% de las leucocitosis; 67% de la eosinofilia; 71% de las anemias; 72% de la trombocitopenia; 66% de las trombocitosis y 48% de las neutropenias, aunque en este último caso es importante aclarar que no se observó ninguna neutropenia severa o moderada después del primer año de uso de clozapina.

Discusión

El principal objetivo de esta investigación es aportar datos, actualmente escasos provenientes de una población local y que contribuyan a una mejor comprensión y manejo del riesgo asociado a este importante medicamento. En esta muestra aportamos datos de diversas alteraciones hematológicas con un seguimiento prolongado y similar en tamaño a diversos estudios en otras poblaciones, por lo que la comparación de los resultados resulta útil e interesante. Globalmente, las incidencias encontradas en nuestro estudio y el patrón temporal de presentación son bastante similares a lo reportado en la literatura.

La alta frecuencia de leucocitosis encontrada en nuestra muestra (74%) es concordante con la literatura publicada. Por ejemplo, Tabara¹⁷ reporta un 37% de leucocitosis en un grupo de 157 pacientes en Turquía en un período de 15 meses, mientras que Fabrazzo¹⁸ informa un 38% en un grupo de 285 pacientes durante las primeras 18 semanas de tratamiento en Italia. En otro seguimiento de 66 sujetos que completaron un

año de tratamiento¹⁹ se encontró una incidencia acumulada de 49%, mientras que Yang²⁰ informa un 42% en una revisión que abarcó registros de 11 años de más de mil pacientes en Taiwán. Los informes describen de manera uniforme la leucocitosis como asintomática y benigna, y con una frecuencia de presentación estable en el largo plazo, sin que se recomiende suspender la clozapina únicamente por este motivo²¹. Entre los factores que acompañan a las tasas más elevadas se encuentran la coadministración de litio, el sexo masculino, menor edad, el uso de benzodiazepinas, las dosis más elevadas de clozapina, el tabaquismo y las diferencias en la duración de la enfermedad o en los recuentos basales de glóbulos blancos²⁰.

La neutropenia es probablemente la complicación más temida del uso de clozapina. Sin embargo, en nuestra muestra, esta resultó ser también la menos frecuente (6,2%), concordando con resultados publicados previamente. En una cohorte de 2.404 pacientes con esquizofrenia refractaria, un informe observó una incidencia de neutropenia del 0,9% (agranulocitosis del 0,7%), y la mayoría de los casos se produjeron durante las primeras 18 semanas²². Por otra parte, los hemogramas de una cohorte de 287 pacientes en EE.UU., que iniciaron clozapina fueron revisados durante dos años, sin observar casos de neutropenia grave, aunque un 6% presentó neutropenia leve o moderada²³. Otro estudio retrospectivo realizado en Australia y Nueva Zelanda, reportó que, de un total de 26.230 personas con seguimientos de treinta años, un 4,3% presentó neutropenia leve y un 1,2% neutropenia severa. En el Reino

Unido, los datos de 6.316 pacientes que recibieron clozapina durante 4 años mostraron un 2,9% de neutropenia leve y moderada y un 0,8% de neutropenia severa. En conjunto los datos indican que la mayoría de los casos ocurren durante la fase de instalación del medicamento.

Cifras de un meta-análisis de 108 estudios, estiman la incidencia de neutropenia asociada a la clozapina en un 3,8% y la de neutropenia grave en un 0,9%. La incidencia de muerte relacionada con neutropenia tras la prescripción de clozapina fue del 0,013%, mientras que la letalidad asociada a la neutropenia grave fue del 2,1%. La incidencia máxima de neutropenia grave se produjo al mes de exposición y descendió a niveles insignificantes tras un año de tratamiento²⁴. Estas cifras son comparables a otro meta-análisis, en el que se incluyeron 36 estudios con 260.948 pacientes tratados con clozapina entre 1984 y 2018. La prevalencia global de agranulocitosis y de muerte causada por agranulocitosis fueron del 0,4% y del 0,05%, respectivamente²⁵. Por último, un meta-análisis de 20 estudios que informaron las tasas de neutropenia asociadas con la clozapina y otros medicamentos antipsicóticos concluye que el riesgo no aumentó significativamente en los grupos expuestos a la clozapina en comparación con la exposición a otros medicamentos antipsicóticos, incluyendo los casos de neutropenia grave²⁶.

Para evaluar la incidencia de efectos secundarios hematológicos inducidos por clozapina, Grover et al. revisaron los datos de 333 pacientes en India, quienes recibieron el fármaco durante un promedio de 53 meses; aproximadamente un 10% desarrolló eosinofilia²⁷, mientras que Kikuchi et al, reportan un porcentaje levemente superior al 10%²⁸. Por otro lado, un estudio que incluyó a personas en fase inicial de tratamiento reportó una incidencia del 62%²⁹, valor que coincide con lo observado en nuestra muestra. Además de las diferencias en los puntos de corte utilizados para definir eosinofilia, resulta relevante considerar un informe que clasificó a los pacientes según la presencia de respuesta inflamatoria, encontrando una incidencia del 50% de eosinofilia en aquellos con eventos inflamatorios, frente a un 11% en quienes no presentaban dicha condición²⁹.

Investigadores de Brazil analizaron los datos de 6.160 hemogramas de 486 pacientes con clozapina obtenidos durante siete años. Anemia fue la discrasia sanguínea más frecuente con un 23,6%³⁰. Mientras que en India³¹ se reportó una alta incidencia de anemia en los 2 primeros años tras el inicio del tratamiento con clozapina (24%). Estos valores son comparables a los encontrados en nuestros pacientes. Por otra parte, si bien anemia resulta ser la única alteración hematológica más frecuente en mujeres que en hombres, esto podría explicarse por factores generales como la menstruación o el embarazo.

Los hemogramas revisados en nuestro estudio mostraron una incidencia acumulada del 17% para trombocitopenia y trombocitosis. Respecto de la trombocitopenia, el estudio de Daher³⁰ reportó una incidencia de 9.5%, mientras que Grover²⁷ encontró un 8%, mientras que la revisión retrospectivamente de los datos médicos de pacientes saudíes hospitalizados que recibieron clozapina durante un periodo de tres años encontró un 4,8% de trombocitopenia³². Finalmente, otro estudio retrospectivo de 43 pacientes, encontró que 18% exhibieron algún grado de trombocitopenia durante su tratamiento³⁴. Un número reducido de estudios reportan datos sobre trombocitosis, Tabara¹⁷ reporta un 9% en una muestra de 157 pacientes, mientras que Atmaca informa un 18% en una muestra de 43 pacientes³⁴.

En relación a datos nacionales, previamente publicados, nuestros resultados son similares a los reportados por Mena y cols³³, quienes realizaron un estudio observacional retrospectivo de 5.380 usuarios chilenos de clozapina que iniciaron el tratamiento con clozapina entre 2003 y 2015. El riesgo absoluto de neutropenia grave fue del 0,61% (33/5.380) con una incidencia de 0,086 casos por 100 personas-año de seguimiento. El 87,9% de los casos con neutropenia grave aparecieron durante las primeras 18 semanas. Los casos de neutropenia leve fueron el 3,9% de la muestra total sin un momento de riesgo específico. Otro estudio³⁴ con un total de 60 pacientes, seguidos durante 5 años, reportó 5 casos leves; 1 caso moderado y 2 casos graves. Hasta la semana 18 habían ocurrido el 53% de los casos leves y 100%

de los graves. Finalmente, un seguimiento³⁵ de 47 pacientes, entre 10 y 18 años de edad, reportó neutropenia leve en el 15%; moderada 2%, y severa 2% de la muestra.

Un grupo relevante de investigadores^{36,37} ha propuesto revisar los protocolos de monitoreo hematológico de la clozapina, argumentando que las guías actuales sobrestiman el riesgo de agranulocitosis inducida por la clozapina, especialmente una vez superada la fase inicial del tratamiento, limitando innecesariamente el acceso a un tratamiento crucial para la esquizofrenia resistente. Nuestros resultados podrían apoyar esta postura evidenciando incidencias moderadas de alteraciones, en su mayoría benignas. No obstante, si bien no se registraron casos de neutropenia grave después del primer año de tratamiento, otras alteraciones como leucocitosis, eosinofilia, anemia, trombocitopenia y trombocitosis se presentaron con mayor frecuencia transcurrido ese período. Por otra parte, también se ha alertado acerca del posible efecto proinflamatorio de clozapina y sus repercusiones a nivel sistémico^{38,39}, en este contexto resultan llamativas las altas incidencias de leucocitosis y eosinofilia encontradas en nuestro estudio. Frente a este debate, resulta fundamental contar con un mayor número de datos provenientes de población chilena y latina, a fin de orientar adecuadamente las decisiones clínicas y de salud pública en nuestro medio.

Referencias

- Nucifora FC, Mihaljevic M, Lee BJ, Sawa A. Clozapine as a model for antipsychotic development. *Neurotherapeutics*. 2017; 14(3): 750-761.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45(9): 789-796.
- Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016; 209(5): 385-392.
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry*. 2012; 13(5): 318-378.
- American Psychiatric Association. *The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia*. 2020.
- Ministerio de Salud. Norma técnica para el uso clínico de clozapina: Programa Nacional de Antipsicóticos Atípicos. Santiago de Chile: Ministerio de Salud; 2018.
- Meltzer HY, Alphs L, Green AI, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60(1): 82-91.
- Gammon D, Cheng C, Volkovskaia A, Baker GB, Dursun SM. Clozapine: Why is it so uniquely effective in the treatment of a range of neuropsychiatric disorders? *Biomolecules*. 2021; 11(7): 1030.
- Bogers JPAM, Schulte P, Van Dijk D, Bakker B, Cohen D. Clozapine underutilization in the treatment of schizophrenia: How can clozapine prescription rates be improved? *J Clin Psychopharmacol*. 2016; 36(2): 109-111.
- Myles N, Myles H, Xia S, et al. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2018; 138(2): 101-109.
- Røge R, Møller BK, Andersen CR, Correll CU, Nielsen J. Immunomodulatory effects of clozapine and their clinical implications: What have we learned so far? *Schizophr Res*. 2012; 140(1-3): 204-213.
- Leung JG, Zhang L, Markota M, Ellingrod VL, Gerber DJ, Bishop JR. A systematic review of clozapine-associated inflammation and related monitoring. *Pharmacotherapy*. 2023; 43(12): 1364-1396.
- Ho YC, Lin HL. Continuation with clozapine after eosinophilia: a case report. *Ann Gen Psychiatry*. 2017; 16(1): 46.
- Meyer JM, Stahl SM, Muntner N. *The Clozapine Handbook*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2019.
- Baptista T, Motuca M, Serrano A, et al. An expert review of clozapine in Latin American countries: Use, monitoring, and pharmacovigilance. *Schizophr Res*. 2024; 268: 60-65.
- Baptista T, Serrano A, Presti AP Lo, et al. Clozapine safety monitoring and related research in psychiatry and neurology in South America: A scoping review. *Schizophr Res*. 2024; 268: 29-33.
- Tabara MF, Akar CB, Atdagi MK, Gurok MG, Atmaca M. Significant haematological alterations in clozapine-treated patients: Prevalence and clinical correlation. *Acta Neuropsychiatr*. 2024; 37: e41.
- Fabrazzo M, Prisco V, Sampogna G, et al. Clozapine versus other antipsychotics during the first 18 weeks of treatment: A retrospective study on risk factor increase of blood dyscrasias. *Psychiatry Res*. 2017; 256: 275-282.
- Lee J, Takeuchi H, Fervaha G, et al. The Effect of Clozapine on Hematological Indices: A 1-Year Follow-Up Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2015; 35(5): 510-516.
- Yang CC, Wang XY, Chou PH, Lin CH. Valproate-related neutropenia and lithium-related leukocytosis in patients treated with clozapine: A retrospective cohort study. *BMC Psychiatry*. 2023; 23(1): 170.
- Paribello P, Manchia M, Zedda M, Pinna F, Carpiniello

- B. *Leukocytosis associated with clozapine treatment: A case series and systematic review of the literature. Medicina (Kaunas).* 2021;57(8): 816.
22. Delilieri GL. *Blood dyscrasias in clozapine-treated patients in Italy. Haematologica.* 2000;85(3):233-237.
 23. Brandt AS, Nucifora FC, Zandi PP, Margolis RL. *The timing and severity of clozapine-associated neutropenia in the US: Is the risk overstated? Schizophr Res.* 2024; 272: 104-109.
 24. Li XH, Zhong XM, Lu L, et al. *The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: A comprehensive meta-analysis of observational studies. Psychol Med.* 2020; 50(4): 583-594.
 25. Myles N, Myles H, Xia S, et al. *A meta-analysis of controlled studies comparing the association between clozapine and other antipsychotic medications and the development of neutropenia. Aust N Z J Psychiatry.* 2019; 53(5): 403-412.
 26. Grover S, Shouan A, Chakrabarti S, Avasthi A. *Haematological side effects associated with clozapine: A retrospective study from India. Asian J Psychiatr.* 2020; 48: 101906.
 27. Hummer M, Kurz M, Barnas C, Saria A, Fleischhacker WW. *Clozapine-induced transient white blood count disorders. J Clin Psychiatry.* 1994; 55(10): 429-432.
 28. Kikuchi Y, Otsuka Y, Ito F, Yada Y, Tanifuji H, Komatsu H, et al. *Relationship between clozapine-induced inflammation and eosinophilia: A retrospective cohort study. Schizophr Bull.* 2024; Epub ahead of print. doi: 10.1093/schbul/sbae213
 29. Daher N, Diniz M, Biokino R, Lorencetti P, Ziebold C, Massuda R, et al. *Hematological Changes in Clozapine Users: A Study in a Brazilian Community Sample. Trends Psychiatry Psychother.* 2024.
 30. Lee J, Bies R, Bhaloo A, Powell V, Remington G. *Clozapine and anemia: A 2-year follow-up study. J Clin Psychiatry.* 2015; 76(12): 1642-1647.
 31. Abanmy NO, Al-Jaloud A, Al-Jabr A, Al-Ruwaisan R, Al-Saeed W, Fatani S. *Clozapine-induced blood dyscrasias in Saudi Arab patients. Int J Clin Pharm.* 2014; 36(5): 815-820.
 32. Atmaca M, Kilic F, Temizkan A, Ustundag B. *What about platelet counts in clozapine users? Rev Recent Clin Trials.* 2013; 8(2): 74-77.
 33. Mena CI, Nachar RA, Crossley NA, González-Valderrama AA. *Clozapine-associated neutropenia in Latin America: incidence report of 5380 Chilean users. Int Clin Psychopharmacol.* 2019; 34(5): 257-263.
 34. Vargas A, Ebner M, Gaete T. *Agranulocitosis secundaria a clozapina: un estudio descriptivo en pacientes chilenos. Rev Chil Neuro-Psiquiat.* 2017; 55(2): 77-84.
 35. Boehme V, Durán E. *Experiencia clínica con el antipsicótico clozapina en niños y adolescentes menores de 18 años en Chile. Rev Chil Neuro-Psiquiat.* 2012; 50(2): 85-99.
 36. Cheng A, Buten S, Large M. *Time for a change to clozapine haematological monitoring. Australas Psychiatry.* 2024; 32(4): 342-345.
 37. Fernandez-Egea E, McCutcheon RA. *Clozapine monitoring requirements: is it time for an update? Br J Psychiatry.* 2025; 226(1): 1-3.
 38. de Leon J. *Reflections on the complex history of the concept of clozapine-induced inflammation during titration. Psychiatr Danub.* 2022; 34(3): 411-421.
 39. Leung JC, Zhang L, Markota M, Ellingrod VL, Gerberi DJ, Bishop JR. *A systematic review of clozapine-associated inflammation and related monitoring. Pharmacotherapy.* 2023; 43(12): 1364-1396.