

EFFECTOS COLATERALES E INTERACCIONES DE LA CLOZAPINA

Por GUIDO MAZZOTTI* y SANTIAGO STUCCHI**

RESUMEN

Se revisa la literatura actual sobre los efectos colaterales de la clozapina. Los principales efectos colaterales que produce son: sedación y fatiga (34%), aumento de peso (34%), sialorrea (23%), síntomas gastrointestinales (17%), hipotensión ortostática (11%), taquicardia (7%), fiebre (5%), convulsiones (4%), cambios en el ECG (2%) y neutropenia-agranulocitosis (1%). Se consideran 2 tipos de neutropenia: leve-moderada (500-1500 PMN mm³) de recuperación rápida y por posible destrucción periférica, y agranulocitosis (< 500 PMN mm³) de recuperación lenta y por probable falla en la producción medular. La incidencia de agranulocitosis es de 0.8% en 1 año. Son factores de riesgo aumentado: edad, sexo femenino y determinados haplotipos. La sedación y fatiga son consecuencia del antagonismo de receptores H₁. La incidencia acumulada de convulsiones es del 10% en 3,8 años de tratamiento, siendo el riesgo proporcional a la dosis. La sialorrea puede ser debida a un agonismo parcial de receptores M₁ o a disfunción motora esofágica. El bloqueo serotoninérgico puede ser el responsable del aumento de peso, que es mayor durante los primeros 6 a 12 meses de terapia. Se ha descrito también: otras alteraciones hematológicas, síntomas gastrointestinales, síntomas extrapiramidales, síntomas obsesivo-compulsivo y priapismo. Se revisa finalmente la sintomatología de la intoxicación por clozapina y algunas de sus interacciones.

SUMMARY

The current information about collateral effects of clozapine is reviewed. The more frequent effects are: sedation (34%), weight gain (34%), sialorrhea (23%), gastrointestinal symptoms (17%), orthostatic hypotension (11%), tachycardia (7%), fever (5%), seizures

* Médico Psiquiatra, Jefe del Servicio de Hospitalización y la Unidad de Enfermedades Afectivas del Instituto Nacional de Salud Mental "H. Delgado - H. Noguchi", Lima, Perú.

** Interno de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

(4%), EKG changes (2%) and neutropenia-agranulocytosis (1%). Two types of neutropenia is described: mild-moderate (500-1500 PMN mm³) with fast recuperation and possibly caused for peripheral destruction, and agranulocytosis (<500 PMN mm³) with slow recuperation and possibly caused for medular failure. The incidence of agranulocytosis is 0.8% year. The risk factors identified are: age, sex (female) and some haplotypes. The sedation are caused for H1 antagonism. The cumulated incidence of seizures is 10% in 3.8 years of treatment with a risk dose-related. The sialorrhea is caused por a M₁ partial agonism eventually associated to esophagic motor disfunction. The weight gain could be consequence of serotoninergic blockade. Other hematological disorders, gastrointestinal, extrapyramidal and obsesive-compulsive symptoms, and priapism have also been described. Finally, the intoxication and interactions are reviewed.

PALABRAS-CLAVE: Clozapina, efectos colaterales, agranulocitosis, interacciones.

KEY-WORDS: Clozapine, colateral effects, agranulocytosis, interactions.

EFFECTOS COLATERALES

La clozapina representa un gran avance en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. A diferencia de los antipsicóticos clásicos, prácticamente carece de efectos como los extrapiramidales y la hiperprolactinemia, tiene acción sobre los síntomas negativos de la enfermedad y es eficaz en la mayor parte de casos resistentes a la terapia convencional. Además, se ha utilizado satisfactoriamente en el tratamiento de cuadros parkinsonianos y de discinesia tardía producidos por neurolepticos^{1,2}. Todo esto puede ser explicado por su baja afinidad por los receptores D₂ (que es alta entre los antipsicóticos clásicos) y su gran afinidad por los receptores D₁ y 5HT₂^{1,3}. El uso de clozapina, que bajo un estricto programa de farmacovigilancia se ha reiniciado hace pocos años a nivel mundial, obliga a una revisión constante de la literatura en cuanto a sus efectos colaterales e interacciones ante un rango cada vez más amplio y un número de usuarios cada vez mayor. De allí la importancia de esta revisión para lo que se aprovecha

debidamente la información mundial, latinoamericana y local. La Tabla 1 resume y añade la prevalencia media de los principales efectos adversos de la clozapina; y a manera de complemento de la información, en la Tabla 2 se consigna una relación de efectos adversos según dosis.

TABLA 1

Principales efectos adversos de la clozapina*

Efecto adverso	Prevalencia media (% ± DS)
Sedación y fatiga	34 ± 24
Aumento de peso	34 ± 29
Sialorrea	23 ± 23
Síntomas gastrointestinales	17 ± 23
Hipotensión	11 ± 12
Taquicardia	7 ± 7
Fiebre	5 ± 4
Convulsiones	4 ± 0
Cambios en el ECG	2 ± 2
Leucopenia o agranulocitosis	1 ± 2

* Tomado de referencia 1.

TABLA 2

Efectos adversos según dosis de clozapina*

Efecto adverso	Dosis (mg/d)		
	< 450 (%)	450-599 (%)	> 600 (%)
Sialorrea	22,5	36,6	30,1
Sedación	26,4	29,6	18,8
Leucocitosis	17,6	16,1	26,1
Enuresis	5,1	7	8,5
Taquicardia	4,6	5,9	7,4
Constipación	4,7	7	8,5
Crisis comiciales	4,6	3,2	5,7
Sequedad de boca	3,9	2,7	0,6
Neutropenia	2,2	0,5	0,6

* Tomado de referencia 20.

Granulocitopenia y agranulocitosis

La clozapina (N-metil-piperazinil-dibenzodiazepina, HF-1854) fue sintetizada en 1958 como una más de 2000 dibenzodiazepinas de estructura similar a la entonces recién introducida imipramina¹. Sin embargo, fue retirada del mercado en 1975 a raíz del reporte, en Finlandia, de 16 casos de agranulocitosis, de los cuales 8 resultaron fatales⁴⁻⁶. Su uso fue reiniciado en los Estados Unidos de Norteamérica en 1990 bajo un estricto control de la cuenta leucocitaria (ver Tabla 3), con lo que se ha conseguido disminuir considerablemente el riesgo de muertes por esta complicación.

La clozapina induce, al parecer, dos tipos de neutropenia. El primer tipo es una neutropenia leve-moderada (500-1500 polimorfonucleares, PMN/m³) que se presenta en el 1.5-2% de pacientes; esta forma se debe probablemente a destrucción prematura en sangre circulante o bazo, pues se encuentra una abundante

maduración mielóide en médula ósea; la recuperación es rápida (3-7 días) luego de la discontinuación del fármaco. El segundo tipo consiste en agranulocitosis (<500 PMN/mm³), en la que se detiene la producción medular de precursores de neutrófilos en el estado mieloblástico; la recuperación en este caso es tardía (14-22 días)⁷. El mecanismo propuesto es mixto: tóxico e inmunológico.

La incidencia acumulada de agranulocitosis se ha estimado en 0,8% al finalizar el primer año de tratamiento, y 0,91% al cabo de 1 1/2 años, presentándose el mayor riesgo durante los primeros 3 meses. La proporción de casos (riesgo) aumenta con la edad y es mayor entre las mujeres⁸.

Se ha descrito una predisposición aumentada para el desarrollo de agranulocitosis con clozapina entre individuos con los haplotipos HLA-B38, DR4, DQw3 (predominantes en judíos Esquenazitas) y HLA-B7, B44 y DR2 alelo DRBI* 1601 (entre no judíos). A su vez, los haplotipos HLA-B7, B38, B44, DR2 y DR4 están relacionados con el gen HSP 70-29,0 kb, que codifica la transcripción de variantes de HSP-70 (*heat shock proteins*, familia 70), proteínas que normalmente están envueltas en la defensa contra infecciones. Estas variantes podrían actuar como receptores para clozapina en los PMN, como inhibidoras del G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos), como inhibidoras directas de la división celular o mediante la ausencia de un adecuado estímulo para la transcripción de HSP-70 como mecanismo de defensa ante la clozapina o sus metabolitos, que actuarían como noxas. Con estos hallazgos se ha propuesto que el gen HSP 70-29,0 kb serviría como un marcador genético de la agranulocitosis inducida por clozapina, tanto en judíos como en no judíos⁹.

TABLA 3

Manejo clínico de leucopenia, granulocitopenia y agranulocitosis inducida por clozapina*

Fase	Hemograma (cél/mm ³)	Manejo
Leucopenia leve <i>Alarma 1</i>	L: 3000-3499 N: 1500-2000	<ol style="list-style-type: none"> 1. Monitoreo frecuente de la condición del pac. 2. Hemograma 2 veces por semana 3. La clozapina podría continuarse
Leucopenia severa o Granulocitopenia <i>Alarma 2</i>	L: 2000-2999 N: 1000-1499	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interrumpir la clozapina 2. Recuento leucocitario diario 3. Intensificar monitoreo 4. La clozapina podría ser reinstalada al normalizar recuento leucocitario.
Leucopenia muy severa o agranulocitosis <i>Alarma 3</i>	L <2000 N <1000	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interrumpir la clozapina 2. Hospitalizar al paciente 3. Realizar mielograma 4. Monitoreo estricto y diario 5. Evitar fármacos mielodepresores 6. No reutilizar clozapina 7. Iniciar antibioticoterapia de amplio espectro 8. Restringir al máximo los procedim. invasivos.
Recuperación	L >4000 N >2000	Hemograma semanal hasta obtener 4 exámenes consecutivos normales.

* Información proporcionada por Sandoz Perú S. A.

Convulsiones y cambios en el EEG

En general, los antipsicóticos con mayores propiedades sedantes (como la clorpromazina) muestran una mayor actividad epileptógena que aquellos con efectos extrapiramidales prominentes (como el haloperidol). La clozapina, a su vez, presenta un riesgo más elevado de convulsiones que los neurolépticos más epileptógenos. La incidencia acumulada llega al 10% luego de 3.8 años de tratamiento con este fármaco. El riesgo aumenta proporcionalmente a la dosis recibida (ver Tabla 4)¹⁰.

TABLA 4

Riesgo de convulsiones según dosis de clozapina*

Dosis (mg/d)	Riesgo (%)
Baja: < 300	1.0
Mediana: 300-600	2.7
Elevada: > 600	4.4

* Tomado de referencia 10.

El EEG es un indicador de la toxicidad con clozapina, y puede revelar enlentecimiento progresivo y desorganización conforme se incrementa la dosis. Eventualmente se observa una mayor desorganización y la presencia de cambios paroxísticos con aparición súbita de ondas agudas lentas, poliespigas y ondas agudas y espigadas. Estos cambios por lo general ocurren bilateralmente e indican riesgo aumentado para convulsiones. La reducción de la dosis usualmente normaliza el patrón del EEG¹¹.

La gran mayoría de las convulsiones corresponde a crisis tónico-clónicas

generalizadas. Debe considerarse, sin embargo, la dificultad para detectar crisis parciales, debido a generalización secundaria rápida, ocurrencia durante el sueño, falta de un informante confiable o la imposibilidad de diferenciar entre algunas experiencias psicosensores paroxísticas y los síntomas propios de la enfermedad del paciente. Por todo esto es probable que la incidencia de ataques parciales sea mucho mayor. Se ha descrito también convulsiones mioclónicas y algunas crisis de ausencias. No existen casos publicados de *status* epileptico^{10,11}.

La mayoría de pacientes se controla con una breve interrupción de la clozapina y reducción de la dosis. Si las convulsiones persisten puede agregarse el uso de un antiepileptico. Se sugiere el valproato como primera opción. Si éste no es tolerado o resulta ineficaz, debe considerarse al clonazepam (en caso de convulsiones mioclónicas) o fenitofna, fenobarbital o primidona (en caso de convulsiones tónico-clónicas). Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que la fenitofna disminuye los niveles plasmáticos de clozapina. La carbamazepina puede inducir leucopenia y además exacerbar las crisis mioclónicas, por lo que debe evitarse en lo posible¹⁰.

Efectos cardiovasculares

Se produce hipotensión ortostática debido al bloqueo alfa-adrenérgico de la clozapina. Por su parte, la acción anticolinérgica de esta droga explica la taquicardia que se presenta entre los usuarios. Ambos efectos son dependientes de la dosis ingerida. Son frecuentes también cambios en el ECG, que incluyen prolongación del intervalo QT, acortamiento del intervalo P-Q y apla-

namiento de la onda T¹⁻³. Asimismo, se ha descrito casos de hipertensión arterial¹² y miocarditis¹³ asociadas al uso de clozapina.

Sialorrea

Pese a ser una droga fuertemente anticolinérgica, la clozapina da lugar a un cuadro de sialorrea en un porcentaje considerable de pacientes. Se ha sugerido que este fenómeno podría explicarse mediante una actividad parcialmente agonista de la clozapina en los receptores muscarínicos M₁ *in vivo*¹⁴. Por otro lado, se ha encontrado anomalías motoras esofágicas en pacientes con sialorrea nocturna severa con sensación de ahogamiento^{15,16}. El agonista alfa₂-adrenérgico clonidina puede ser útil contra esta molestia².

Aumento de peso

Se ha encontrado una ganancia de peso significativa, que es mayor durante los primeros 6-12 meses pero puede continuar hasta el tercer año de tratamiento¹⁷. Algunos trabajos informan una correlación entre ganancia de peso en los 4-6 meses iniciales y buena respuesta a la farmacoterapia¹⁸, aunque otros la niegan¹⁷.

La explicación a este fenómeno probablemente se encuentre en el bloqueo de la clozapina sobre los receptores de serotonina, pues este neurotransmisor está implicado en la regulación del apetito; se ha observado que agonistas serotoninérgicos suprimen el hambre, y otros compuestos que antagonizan a dichos receptores estimulan el deseo por consumir carbohidratos¹⁸.

Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno es una complicación seria del uso de

antipsicóticos. Se caracteriza por rigidez muscular, hipertermia, disfunción autonómica y confusión, presentando además elevación de enzimas hepáticas y CPK. Se ha descrito mejoría del cuadro tras la administración de agonistas DOPA, dantroleno o bromocriptina¹⁹.

Se ha intentado explicar la fisiopatología de esta entidad en base a las acciones farmacológicas de los neurolépticos. La transmisión dopaminérgica disminuida en las vías nigroestriatales como resultado del bloqueo de los receptores D₂ puede producir la rigidez. Tanto el bloqueo dopaminérgico como el colinérgico pueden llevar a aumento del tono vascular periférico, con la consiguiente disminución en la pérdida de calor por la piel, lo que llevaría a hipertemia. La reducción de la dopamina en las proyecciones diencefaloespinales puede dar lugar a una desinhibición de las vías simpáticas toracolumbares, precipitando síntomas autonómicos tales como taquicardia, hipertensión arterial y diaforesis. Finalmente, la hipoactividad del sistema dopaminérgico en la región mesocortical puede contribuir a la génesis de estados confusionales¹⁹.

Aunque es un cuadro relacionado básicamente con los antipsicóticos clásicos, se ha descrito casos de síndrome neuroléptico maligno entre usuarios de clozapina, ya sea asociada con otros fármacos (litio, carbamazepina) o como monoterapia¹⁹. Por lo mismo, debe tenerse presente aún cuando se sabe que algunas de sus manifestaciones aisladas (taquicardia, fiebre) se presentan usualmente du-

rante la terapia con clozapina como efectos colaterales.

Otros efectos colaterales

La sedación y fatiga constituyen los síntomas más comunes referidos por los pacientes. Su presencia se debe al fuerte bloqueo de los receptores histamínicos H_1 a nivel central^{1,3}.

Además de la neutropenia, se ha descrito otras alteraciones hematológicas como son: eosinofilia^{1,20,21}, leucitosis^{1,20,22,23}, neutrofilia²³, monocitosis²⁴, trombocitosis^{20,22}, trombocitopenia^{1,5}, linfopenia⁷, y leucemia⁷.

Los trastornos gastrointestinales más frecuentes incluyen: náuseas y vómitos^{20,22,25}, estreñimiento^{22,25} y diarrea²⁶. También se describe elevación de las enzimas hepáticas y hepatitis^{1,25,27}, pancreatitis²⁸, obstrucción gástrica²⁹, anorexia³⁰ y disfunción esofágica (ya mencionada en asociación con sialorrea).

Aunque con mucho menos frecuencia que con los neurolepticos, existen informes de efectos extrapiramidales con clozapina, tales como acatisia², tremor³¹, asterixis³² y crisis oculógira tardía³¹. No hay datos publicados de discinesia tardía.

La aparición o exacerbación de síntomas obsesivo-compulsivos durante el tratamiento con clozapina, constituyen una evidencia más de la actividad antagonista de este fármaco sobre los receptores serotoninérgicos, particularmente los $5HT_2$ ³³. Se ha descrito y se propone el manejo de esta sintomatología con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Se ha descrito casos de priapismo asociado al uso de clozapina. El mecanismo exacto no se conoce, aunque se postu-

la al bloqueo alfa-adrenérgico local, interfiriendo con la detumescencia (como la trazodona) o a nivel central (como la clorpromazina y la tioridazina)³⁴.

Otros efectos colaterales descritos son: mareos^{2,20,26}, xerostomía^{1,20,26}, cefalea^{1,20}, trastornos visuales^{22,26}, enuresis²⁰, disminución de peso²⁰, alteraciones dérmicas^{25,30}, trastornos en la eyaculación³⁰, poliuria²⁶, mialgias³⁰, confusión³⁰, hiponatremia³⁵, hiperglicemia³⁶, y carcinoma endometrial³⁷.

Un estudio realizado entre adolescentes en tratamiento con clozapina mostró básicamente los mismos efectos adversos, pero además un descenso significativo en los parámetros de hemoglobina y número de eritrocitos durante las primeras 16 semanas³⁸. Por otro lado, entre los ancianos cobra mayor importancia la hipotensión ortostática, los cuadros confusionales, constipación, incontinencia urinaria, retención urinaria y sialorrea³⁹, ya se mencionó el aumento en la incidencia de agranulocitosis con la edad.

Se ha descrito algunos casos de intoxicación con clozapina, tanto accidental como por intento suicida. El cuadro se caracteriza por arritmias cardíacas, depresión ventilatoria, delirio, calambres e hipertemia. En las autopsias se ha encontrado cambios histopatológicos compatibles con miocarditis⁴⁰.

INTERACCIONES

Se ha descrito una serie de interacciones de la clozapina, ya sea por farmacodinámica o por farmacocinética. Estas interacciones han recibido la denominación de "potenciales" y se han clasificado en: 1) establecidas, 2) probables, y 3) sospechosas o posibles⁴¹.

Interacciones establecidas

Estas interacciones han sido claramente establecidas en estudios controlados. En primer lugar se describe a los mielosupresores como la carbamacepina, captopril, sulfonamidas, procainamida, propiltiouracilo, zidovudina, vancomicina y otros antineoplásicos. La interacción es sinérgica hacia el aumento del riesgo o la severidad de la mielosupresión. La recomendación es no usar clozapina concomitantemente. Luego se tiene a los fármacos con alta afinidad para su transporte por proteínas plasmáticas como la warfarina y la digitoxina; en este caso la clozapina desplaza a los mencionados fármacos y eleva su concentración en sangre; se recomienda el monitoreo clínico y de niveles plasmáticos de las drogas implicadas.

En el caso de los antihipertensivos, se produce una potenciación del efecto hipotensor por la clozapina debido a su efecto antagonista simpaticomimético; se recomienda extremo cuidado, vigilancia clínica y advertencia al paciente, en particular al principio del tratamiento con clozapina. Los anticolinérgicos pueden ser potenciados por la clozapina por sinergia de acción y por efecto depresor del SNC; estos fármacos deberían ser evitados o el paciente monitorizado cuidadosamente. Finalmente, la epinefrina administrada concomitantemente puede profundizar la hipotensión en el caso que se intente usar como tratamiento de la misma, causada por la clozapina.

Interacciones probables

Estas interacciones son frecuentes pero no han sido probadas sistemáticamente. El uso de clozapina con otros

antisicóticos puede incrementar sus efectos sedantes, anticolinérgicos y cardiovasculares, además de incrementar el riesgo de convulsiones; por tanto se recomienda el monitoreo de todos estos efectos ya que es posible el uso concomitante. Por el lado de los antidepresivos, su uso concomitante incrementa las concentraciones plasmáticas de los mismos, así como el efecto aditivo de sedación, efectos anticolinérgicos y cardiovasculares, además de incrementar el riesgo de convulsiones; se recomienda monitoreo de efectos, reajuste de dosis y uso de antidepresivos de mejor tolerancia o más selectivos.

En el caso de los depresores del SNC como el alcohol, narcóticos, relajantes musculares, barbitúricos, anestésicos y algunos antiepilépticos, se genera un efecto aditivo en especial sobre el rendimiento motor y cognoscitivo; se recomienda advertencia clara a los pacientes, en particular para el manejo vehicular o de maquinaria potencialmente peligrosa. Finalmente, la administración concomitante de cimetidina puede inhibir el metabolismo de la clozapina por el citocromo p450 e incrementar su concentración plasmática; el uso de cimetidina debe ser evitado y escogerse otro antagonista H₂.

Interacciones sospechosas o posibles

Existen hallazgos, aunque se recomienda más estudios, acerca de la posibilidad que en la administración conjunta de benzodiazepinas y clozapina se puede producir depresión respiratoria y colapso, ataxia y sialorrea. Esta posibilidad debe ser tomada en cuenta en particular al inicio de la administración de clozapina cuando el paciente esté en tra-

tamiento actual con benzodiazepinas. Finalmente, hay datos algo limitados acerca de la administración añadida de fenitofina como causa de disminución de la concentración plasmática de clozapina; se recomienda la monitorización de sintomatología psicótica en el caso que se use fenitofina para el tratamiento de convulsiones inducidas por clozapina, lo que puede conducir al uso de otro anticonvulsivante.

Resulta de la mayor importancia la consejería y educación de los pacientes, los

farmacéuticos y los médicos con el objetivo de manejar apropiadamente los efectos colaterales e interacciones de la clozapina. El descuido de estos aspectos puede atentar notablemente contra el cumplimiento de la medicación o contra la elemental prevención de complicaciones.

AGRADECIMIENTO: Los autores agradecen la invaluable colaboración de los Laboratorios SANDOZ, en especial de su Director Médico, Dr. Eduardo Parodi.

RÉSUMÉ

Les effets secondaires de la clozapine son révisés. Les principaux sont: sédation et fatigue (34%), augmentation du poids (34%), gastrointestinaux (17%), hypotension orthostatique (11%), tachycardie (7%), fièvre (5%), crises convulsives (4%), modifications de l'EEG (2%) et neutropénie agranulocytose (1%). Deux types de neutropénie sont pris en considération: légère et modérée (500 - 1500) PMN/mm³ de lente récupération et par problème de production de la moelle osseuse. L'incidence d'agranulocytose est de 0.8% par an. Les facteurs de risque sont: l'âge, sexe féminin et certaines haplotypes. La sédation et la fatigue sont à cause de l'antagonisme H1. L'incidence accumulée des crises convulsives est de 10% pendant 3.8 ans de traitement, le risque est proportionnel à la dose. Le blockage sérotoninergique peut être responsable de l'augmentation du poids, plus important pendant les 6 à 12 premières mois de traitement. Sont décrits aussi: des autres modifications hématologiques, des manifestations gastrointestinales et extrapyramidales, syndrome obsessif-compulsif et priapisme. Les manifestations cliniques de l'intoxication par clozapine sont révisées.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden die gegenwärtigen Kenntnisse über die Nebenwirkungen von Clozapine untersucht. Solche Nebenwirkungen seien: Müdigkeit (34%), Gewichtszunahme (34%), Speichelszunahme (23%), Bauchbeschwerden (17%), Orthostatische Blutdruckssinken (11%), Tachykardie (7%), Fieber (5%), Krampfanfälle (4%), ECG-Änderungen (2%) und Agranulocytosis (1%). Die Häufigkeit von Krampfanfälle war 10%, von Agranulocytosis war in einem Jahr bzw. von Krampfanfälle in 3,8 Jahren Behandlung. Es gibt auch Blutbeschwerden, Darmbauchbeschwerden, Extrapyramidale Symptome und Zwangssymptome. Schliesslich hat man die Vergiftung von Clozapine untersucht.

BIBLIOGRAFIA

1. BALDESSARINI, R.J. & FRANKENBURG, F.R. (1991): "Clozapine a novel antipsychotic agent". *N. Eng. J. Med.* 324: 746-754.- 2. MELTZER, H.Y. (1993): "New drugs for the treatment of schizophrenia". *Psych. Clin. North Am.* 16: 365-385.- 3. SALÍN-PASCUAL, R.J. & CASTAÑEDA, C. (1994): "Interacción de la clozapina con receptores a diferentes sistemas de neurotransmisores". *Psiquis*; 3: 27-30.- 4. IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ, J., ALHAVA, E., OLKINUORA, M. *et al.* (1975): "Clozapine and agranulocytosis". *Lancet*; II: 611.- 5. IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ, J., ALHAVA, E., OLKINUORA, M., *et al.* (1977): "Agranulocytosis during treatment with clozapine". *Europ. J. Clin. Pharmacol.*; 11: 193-198.- 6. AMSLER, H.A., TEERENHOVI, L., BARTH, E. *et al.* (1977): "Agranulocytosis in patients treated with clozapine: a study of the Finnish epidemic". *Acta Psychiat. Scand.*; 56: 241-248.- 7. GERSON, S.L. (1993): "Clozapin-Deciphering the risk". *N. Eng. J. Med.*; 329: 204-205.- 8. ALVIR, J.M.J., LIEBERMAN, J.A. & SAFFERMAN, A.Z. (1993): "Clozapine-induced agranulocytosis: incidence and risks factors in the United States". *New Eng. J. Med.*; 329: 162-167.- 9. CORZO, D., YUNIS, J.J., YUNIS, E.J. *et al.* (1994): "HSP70-2 9,0 kb variant is in linkage disequilibrium with the HLA-B and DRB1* alleles associated with clozapine-induced agranulocytosis". *J. Clin. Psychiat.*; 55: 9 (supplB): 149-152.- 10. DEVINSKY, O. & PACIA, S.V. (1994): "Seizures during clozapine therapy". *J. Clin. Psychiat.*; 55: 9 (suppl B): 153-156.- 11. WELCH, J., MANSCHRECK, T. & REDMOND, D. (1994): "Clozapine-induced seizures and EEG changes". *J. Neuropsychiat. and Clin. Neurosciences*; 6: 250-256.- 12. GUPTA, S. (1994): "Paradoxical hypertension associated with clozapine". *Am. J. Psychiat.*; 151: 148.- 13. JENSEN, V.E. & GETZSCHE, O. (1994): "Allergisk myocarditis ved klozapinbehandling". *Ugeskrift for Laeger*; 156: 4151-4152.- 14. TANDOM, R. & KANE, J.M. (1993): "Neuropharmacologic basis for clozapine's unique profile". *Arch. Gen. Psychiat.*; 50: 158-159.- 15. MCCARTHY, R. & TERKELSEN, K.G. (1994): "Esophageal Dysfunction in two patients after clozapine treatment". *J. Clin. Psychopharmacol.*; 14: 281-283.- 16. PEARLMAN, C. (1994): "Clozapine, nocturnal sialorrhoea and choking". *J. Clin. Psychopharmacol.*; 14: 283.- 17. UMBRIGHT, D.S.G., POLLACK, S. & KANE, J.M. (1994): "Clozapine and weight gain" *J. Clin. Psychiat.*; 55: 9 (suppl B): 157-160.- 18. LEADBETTER, R., SCHUTTY, M., PAVALONIS, D. *et al.* (1992): "Clozapine-induced weight gain: prevalence and clinical relevance". *Am. J. Psychiat.*; 149: 68-72.- 19. THORNBERG, S.A. & ERESHEFSKY, L. (1993): "Neuroleptic Malignant syndrome associated with clozapine monotherapy". *Pharmacotherapy*; 13: 510-514.- 20. PÉRÉ, J.J., CHAUMET-RIFFAUD, BOURDEIX, I. *et al.* (1993): "La clozapine (LeponexR) en France. *L'Information Psychiatrique*; 4: 389-397.- 21. BANOV, M.D., TOHEN, M. & FRIEDBERG, J. (1993): "High risk of eosinophilia in women treated with clozapine". *J. Clin. Psychiat.*; 54: 12: 566-569.- 22. BECHELLI, L.P.C., BASTOS, O.C., BUSNELLO, E.A. *et al.* (1994): "Clozapina no Brasil - Avaliação da aplicabilidade do sistema de farmacovigilância e resultados terapêuticos preliminares". *J. Brasileiro de Psiquiatria*; 43: 389-399.- 23. SEIFRITZ, E. HEMMETER, U., HOLSBOER-TRUCHSLER, E. *et al.* (1993): "Chronic leukocytosis and neutrophilia caused by rehabilitation stress in a clozapine-treated patient". *Pharmacopsychiatry*; 26: 99.- 24. MARTÍNEZ-GARCÍA, F. & MARTÍNEZ-MAROOGNA, A. (1993): "Clozapina y monocitosis". *Rev. Clin. Española*; 192: 408-409.- 25. NABER, D. & HIPPIUS, H. (1994): "Indikation, wirksamkeit und verträglichkeit von clozapin - Klinische erfahrungen bei 1058 stationären behandlungen". En: *Clozapin: pharmakologie und klinik eines atypischen neuroleptikums*. Naber D, Muller-Spahn F, eds. Berlín: Springer-Verlag, pgs. 91-101.- 26. LEÓN, C.A. & ESTRADA, H. (1974): "Efectos terapêuticos de la clozapina sobre los síntomas de psicosis". *Rev. Colombiana de Psiquiatria*; 3: 309-320.- 27. KELLNER, M., WIEDEMANN, K. & KRIEG, J.C. (1993): "Toxic hepatitis by clozapine treatment". *Am. J. Psychiat.*; 150: 6.- 28. JUBERT, P. (1994): "Clozapine-related pancreatitis". *Ann. Int. Med.*; 121: 722-723.- 29. SCHWARTZ, B.J. & FRISOLONE, J.A. (1993): "A case report of clozapine-induced gastric outlet obstruction". *Am. J. Psychiat.*; 150: 10.- 30. SANDOZ: *Leponex® (clozapina) en esquizofrenia resistente*. Santiago de Chile, Sandoz Farmacéutica Ltda.- 31. DAVE, M. (1994): "Tardive oculoogyric crises with clozapine". *J. Clin. Psychiat.*; 55: 264-265.- 32. POERSCH, M. (1994): "Medikamentös aufgelöste asterixis". *Deutsche Medizinische Wochenschrift*; 119: 1221-1222.- 33. BAKER, R.W., ROY CHENGAPPA, K.N.,

- BAIRD, J.W. *et al.* (1992): "Emergence of obsessive compulsive symptoms during treatment with clozapine". *J. Clin. Psychiat.*; 53: 439-442.- 34.
- SEFTEL, A.D., SÁENZ DE TEJADA, I. SZETELA, B. *et al.* (1992): "Clozapine-related priapism: a case-report". *J. Urol.*; 147: 146-148.- 35.
- OGLIVIE, A.D. & CROY, M.F. (1992): "Clozapine and hyponatraemia". *Lancet*; 340: 672.- 36.
- KAMRAN, A., DORAISWAMY, P.M., JANE, J.L. *et al.* (1994): "Severe hyperglycemia associated with high doses of clozapine". *Am. J. Psychiat.*; 151: 1395.- 37.
- AVNON, M. & STOLERMAN, I. (1993): "Clozapine, cancer and schizophrenia". *Am. J. Psychiat.*; 150: 1562-1563.- 38.
- SCHMIDT, M.H., TROTT, G.E., BLANZ, B. *et al.* (1990): "Clozapine medication in adolescents". En: *Psychiatry: a world perspective*, vol. 1: Stefanis CN, Rabavilas AD, Soldatos CR, (eds). Excerpta Medica, Amsterdam; pgs. 1100-1104.- 39.
- FRANKENBURG, F.R., & KALUNIAN, D. (1994): "Clozapine in the elderly". *J. Geriat. Psychiat. Neurol.*; 7: 129-132.- 40.
- WORM, K., KRINGSHOLM, B. & STEENTOFT, A. (1993): "Clozapine cases with fatal, toxic or therapeutics concentrations". *Int. J. Leg. Med.*; 106: 115-118.- 41.
- LAURORA, I.M. (1993): "Avoiding Potential Drug Interactions with Clozapine", *U. S. Pharmacist*, 18: 76-79.