

## Prescripción ambulatoria de clozapina en Colombia: factores relacionados con el uso de dosis inferiores a 100 mg/día

*Outpatient prescription of clozapine in Colombia: factors related to the use of doses lower than 100 mg/day*

Jairo M. González-Díaz<sup>1</sup>, Lina Lozano Lesmes<sup>2</sup>, María L. Duarte Niño<sup>3</sup>, Diana C. Zamora<sup>4</sup>, Miquel Bioque<sup>5</sup>

<https://doi.org/10.53680/vertex.v35i164.550>

### Resumen

Aunque se utiliza comúnmente en la práctica clínica, la literatura científica sobre los patrones de prescripción de clozapina en Colombia es escasa. Se realizó un estudio observacional transversal en el servicio ambulatorio de una clínica de referencia en Bogotá, Colombia. Entre 2016 y 2018, se recetó clozapina a 2603 pacientes, principalmente para esquizofrenia y trastornos relacionados, trastorno afectivo bipolar y trastornos depresivos, a una dosis media de 100 mg/día. Después de controlar otras variables, la edad avanzada fue la única variable que explicó el uso de dosis inferiores a 100 mg/día. La clozapina no se utilizó sólo para la esquizofrenia resistente al tratamiento, y se necesitan estudios adicionales para explicar estas diferencias.

**Palabras clave:** clozapina, prescripciones de medicamentos, agentes antipsicóticos, farmacoepidemiología

### Abstract

*Although commonly used in clinical practice, scientific literature about clozapine prescription patterns in Colombia is scarce. A cross-sectional observational study was conducted in an outpatient clinic in Bogotá, Colombia. Between 2016 and 2018, clozapine was prescribed to 2603 patients, mainly for Schizophrenia Spectrum Disorders and Bipolar and Depressive Disorders, at a median dose of 100mg/day. After controlling for other variables, older age was the only variable that explained the use of doses lower than 100mg/day. Clozapine was not only used for Treatment-Resistant Schizophrenia, and further studies are needed to explain these differences.*

**Keywords:** clozapine, drug prescriptions, antipsychotic agents, pharmacoepidemiology

---

RECIBIDO 30/6/2023 - ACEPTADO 25/10/2023

<sup>1</sup> Centro Rosarista de Salud Mental – CERSAME, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. Clínica Nuestra Señora de la Paz, Bogotá, Colombia. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona, Barcelona, España. ORCID: 0000-0003-1238-8447

<sup>2</sup> Ministerio de Salud y Protección Social, Bogotá, Colombia. ORCID: 0000-0003-0860-0476

<sup>3</sup> Farmaceuta – Misión Colombia, Médicos sin Fronteras, Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> Centro Rosarista de Salud Mental – CERSAME, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. ORCID: 0000-0002-5198-1959

<sup>5</sup> Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona, Barcelona, España. Barcelona Clínic Schizophrenia Unit (BCSU), Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España. Centro de Investigación Biomédica en red en salud Mental (CIBERSAM), España. ORCID: 0000-0001-6887-7149

### Autor correspondiente:

Jairo M. González-Díaz

[jairom.gonzalez@urosario.edu.co](mailto:jairom.gonzalez@urosario.edu.co)



## Introducción

Uno de cada tres pacientes con esquizofrenia no responde o responde parcialmente a pesar de recibir al menos dos antipsicóticos (Howes et al., 2017). La clozapina ha demostrado una eficacia significativamente superior en este grupo de pacientes, pero está relacionada con varios efectos adversos potencialmente graves (Huhn et al., 2019; Iqbal et al., 2003). Por lo tanto, su prescripción en varios países está restringida a esquizofrenia resistente, síndrome neuroléptico maligno, síntomas extrapiramidales, riesgo suicida o conductas agresivas (Rubio, & Kane, 2020). En muchos países, su uso es menor de lo esperado, lo que la convierte en uno de los tratamientos basados en evidencia más subutilizados en psiquiatría (Bachmann et al., 2017; Kelly, Wehring, & Vyas, 2012). En Colombia, la agencia reguladora de medicamentos y alimentos (INVIMA) aprobó su uso como "neuroléptico con acción antipsicótica" sin ninguna otra especificación respecto a la esquizofrenia resistente (Ministerio de Salud y Protección Social, 2021). Sin embargo, su uso está regulado (debe notificarse a las agencias estatales cuando se formule) y se recomienda que solo sea recetada por un psiquiatra certificado (República de Colombia, 2006; República de Colombia, 2024). En nuestro país, es el segundo antipsicótico más utilizado y la opción más costo-efectiva disponible en el mercado (Machado-Alba & Morales-Plaza, 2013; Quitian Reyes et al., 2016). En los últimos años, Colombia ha sido el único país donde las tendencias de prescripción de clozapina han disminuido, probablemente debido a la accesibilidad a otros antipsicóticos atípicos desde 2012 (Machado-Alba et al., 2015; Bachmann et al., 2017). En este contexto, el presente estudio tiene como objetivo describir los patrones de prescripción de clozapina en el servicio ambulatorio de una clínica psiquiátrica de referencia.

## Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional transversal. Se incluyeron todos los pacientes a los que se les prescribió clozapina en el servicio de consulta externa entre el 01/01/2016 y el 31/12/2018 que contaran con historias clínicas que contuvieran todas las variables de interés. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética Institucional antes de iniciar el estudio. Los datos se recopilaron a partir de las historias clínicas y se tabularon en Excel. Se evaluaron tres grupos de variables: sociodemográficas (edad, género, lugar de residencia, período de seguimiento en consultas ambulatorias),

clínicas (se prefirió el diagnóstico principal, que luego fue recategorizado según los grupos de diagnósticos de la CIE-10) y relacionadas con el fármaco (dosis y medicamentos simultáneos). Dado que en Colombia este medicamento sólo puede ser recetado en períodos de máximo 30 días, se calculó un promedio de la dosis diaria prescrita de clozapina (en mg/día) de la siguiente manera:

$$\frac{(A \times 100) + (B \times 25)}{30} \div C$$

donde A= número de tabletas de 100 mg prescritas al mes, B= número de tabletas de 25 mg prescritas al mes y C= número de meses en los que se prescribió a lo largo del año. Las variables categóricas se describieron con frecuencias y porcentajes. Las variables continuas mostraron una distribución no paramétrica (Kolmogorov-Smirnov,  $p < 0.05$ ) por lo que fueron reportadas con medianas y rangos intercuartílicos (RIC). Los pacientes se categorizaron en dosis  $< 100$  mg/día y  $> 100$  mg/día, y se calculó su relación con otras variables de interés mediante odds ratios (OR) ajustadas por sexo e intervalos de confianza del 95 % (IC95 %). Se realizó un modelo de regresión logística con la dosis  $< 100$  mg/día como variable dependiente, que incluyó variables significativamente asociadas en los análisis bivariados y no colineales entre sí ( $p < 0.05$ ; VIF=1-5). El análisis estadístico se realizó en el ambiente estadístico R v4.0.5.

## Resultados

Entre 2016 y 2018, se atendieron 48,260 pacientes en el servicio ambulatorio, de los cuales 2,603 utilizaron clozapina. La edad mediana fue de 55 años (RIC=24) y el 51.86 % de los pacientes eran hombres ( $n=1350$ ), quienes a su vez eran ligeramente más jóvenes que las mujeres ( $51.57 \pm 16.16$  años vs.  $58.8 \pm 18$  años). La mayoría de los pacientes (88.9 %;  $n=2313$ ) vivían en Bogotá, DC. Se recetó clozapina principalmente para esquizofrenia y trastornos relacionados (ETR), seguido de trastorno bipolar y depresión: aproximadamente 4 de cada 5 sujetos tenían uno de estos tres diagnósticos (Tabla 1). La dosis diaria de clozapina fluctuó entre 6.7 y 700 mg/día, con una mediana de 100 mg/día. La proporción de pacientes mayores de 75 años que utilizaban menos de 100 mg/día fue significativamente mayor (75-79 años: OR=1.8, IC95 %=1.2-2.7;  $> 80$  años: OR=2.2, IC95 %=1.5-3.2). La proporción de mujeres que recibían  $< 100$  mg/día también fue significativamente mayor (OR 1.48, IC95 %=1.26-1.73). Aunque se recetaba para varios diagnósticos, los pa-

cientes con ETR utilizaban las dosis más altas de clozapina (mediana=150 mg/día, RIC=184.3). Las dosis <100 mg/día se recetaron significativamente más a menudo a pacientes con trastornos del sueño (OR=14, IC95 %=3.2-66.4), trastorno obsesivo-compulsivo (OR=5.3, IC95 %=2.5-15.4), trastornos neurocognitivos (OR=3.7, IC95 %=2.5-5.9), trastorno depresivo (OR=3.0, IC95%=2.6-4.4), trastorno bipolar (OR=2.8, IC95 %=2.3-3.5) y trastornos de ansiedad (OR=2.7, IC95 %=2.2-4.8).

En esta muestra, clozapina se recetó sin ningún otro psicofármaco en solo el 12.2 % de los casos (n=317), el 60.4 % (n=1572) utilizó de manera simultánea 2-3 medicamentos junto con clozapina, y el 29.7 % (n=773) recibió  $\geq 3$  fármacos. Independientemente del

número de medicamentos asociados, la dosis diaria mediana de clozapina también fue de 100 mg. Aunque fue ligeramente menor en aquellos que también utilizaban estabilizadores del estado de ánimo (75 mg/día, RIC=150), antidepresivos (50 mg/día, RIC=112) y análogos de GABA (25 mg/día, RIC=125), y notablemente mayor en sujetos que utilizaban antiepilépticos (n=3, 400 mg/día, RIC=175), en ninguno de estos casos la diferencia fue estadísticamente significativa. Los antidepresivos (46.1 %; n=1200), antipsicóticos (45.3 %, n=1178; atípicos: 25 %, n=652) y estabilizadores del estado de ánimo (35.8 %; n=932) fueron los psicofármacos más recetados de manera simultánea con clozapina. En el modelo de regresión logística, la edad avanzada fue la única variable que continuó explicando la prescripción de dosis <100 mg/día.

**Tabla 1.** Características sociodemográficas y clínicas de la muestra

Edad	Mediana (RIC)
Edad (en años)	55 (24)
Género	n (%)
Hombre	1350 (51,8)
Mujer	1253 (48,2)
Lugar de residencia	n (%)
Bogotá	2313 (88,9)
Fuera de Bogotá	290 (11,1)
Consultas	n (%)
Durante un año	1260 (48,4)
Durante dos años	591 (22,7)
Durante tres años	751 (28,9)
Diagnóstico primario	n (%)
Esquizofrenia y trastornos relacionados	1234 (47,4)
Trastorno afectivo bipolar	487 (18,7)
Trastornos depresivos	136 (12,1)
Trastornos neurocognitivos	124 (4,7)
Trastornos de ansiedad	120 (4,6)
Discapacidad intelectual y trastornos del neurodesarrollo	116 (4,7)
Trastornos mentales orgánicos (distintos a demencias)	98 (3,7)
Trastorno obsesivo compulsivo	23 (0,8)
Trastornos por abuso de sustancias psicoactivas	19 (0,7)
Trastornos de personalidad	13 (0,5)
Trastornos del sueño	14 (0,5)
Otros	39 (1,5)

RIC: rango intercuartílico.

## Discusión

Este estudio describe los patrones de prescripción de clozapina en una clínica psiquiátrica ambulatoria de referencia en Bogotá, Colombia. Durante este período, 2603 pacientes utilizaron clozapina para varios diagnósticos, principalmente esquizofrenia y trastornos relacionados. El uso de clozapina en pacientes con ETR varía en todo el mundo, desde un 2-3 % en regiones de Estados Unidos hasta un 60 % en China (Weinbrenner et al., 2009; Nielsen et al., 2016).

Nuestro estudio también mostró un mayor porcentaje de prescripciones de clozapina en hombres, lo cual es consistente con la literatura previa (Harrison, 2010; Bachmann et al., 2017; Tungaraza, 2017). La mayoría de los pacientes en nuestro estudio vivían en Bogotá, donde hay una alta concentración de psiquiatras, lo que aumenta las posibilidades de iniciar el tratamiento con clozapina (Rosselli et al., 2001; Stroup, 2014). Sorprendentemente, aunque el diagnóstico principal en nuestra muestra fue ETR, también se recetó clozapina para otros trastornos mentales, especialmente trastorno bipolar y trastornos depresivos. Aunque escasa, la evidencia actual respalda el uso de este antipsicótico también en estos diagnósticos (Weinbrenner, 2009; Harrison, 2010; Stroup, 2014; Rubio & Kane, 2020).

La dosis de clozapina en este estudio fue notablemente variable y baja, en contraste con la dosis máxima conocida de 900 mg/día (Harrison, 2010; Nielsen, 2016). La dosis diaria mediana fue ligeramente más alta en hombres, lo cual podría explicarse por su mayor prevalencia de comportamientos hostiles, tabaquismo y uso concomitante de sustancias (de

Volavka, et al., 2016; Wilson, 2018; de Leon et al.,

2020). Por su parte, aunque la mayoría de los estudios se han realizado en caucásicos, es posible que los pacientes asiáticos o hispanos requieran dosis más bajas (González-Esquivel et al., 2011; Nielsen et al., 2016; de Leon et al., 2020). Por otro lado, Este medicamento fue el primer antipsicótico atípico introducido en Colombia en la década de 1990 y fue el único disponible en el plan público de salud hasta 2012. A diferencia de otros países, en Colombia no se exige un monitoreo hematológico periódico a los pacientes que usan clozapina, aunque se recomienda (Bachmann et al., 2017). Ante la ausencia de una política que requiera este riguroso monitoreo hematológico y el menor acceso a otros medicamentos similares durante más de dos décadas en el país, es probable que los médicos colombianos estén más familiarizados con la eficacia de la clozapina, sus posibles efectos secundarios y las estrategias para mitigarlos. Esto, junto con la ausencia de una restricción específica para formas resistentes de esquizofrenia, podría sugerir que los pacientes con psicosis no resistentes podrían responder incluso con dosis más bajas. De manera similar, la amplia gama de indicaciones podría implicar el reconocimiento clínico de una variación interindividual relacionada con el diagnóstico. El uso de dosis aún más bajas de clozapina en pacientes mayores de 75 años es consistente con el consenso sobre el tratamiento en personas mayores (Mukku et al., 2018). Solo una minoría de los pacientes en este estudio estaba utilizando clozapina en monoterapia, lo cual contrasta con lo reportado en estudios previos (Bitter et al., 2008; Harrison, 2010; Tungaraza et al., 2017), aunque la evidencia sugiere tendencias crecientes hacia la polifarmacia recientemente (Kim et al., 2014; Silveira et al., 2015).

Varias limitaciones deben considerarse en este estudio. En primer lugar, la veracidad de los hallazgos depende de la precisión de la información disponible en la historia clínica electrónica. Sin embargo, los datos se contrastaron con los registros de entrega de medicamentos en la farmacia de la institución para minimizar este sesgo de reporte. Además, este estudio se realizó en el servicio ambulatorio de un solo centro de referencia y no se analizó el cumplimiento y las tendencias individuales de uso a lo largo del tiempo. Del mismo modo, no se evaluó el consumo de tabaco y sustancias. No obstante, este es el primer estudio sobre este tema en Colombia, y el alto número de pacientes que reciben clozapina en un solo centro sugiere altas tasas de uso en la práctica clínica rutinaria. La información sistemática sobre el uso de clozapina en Amé-

rica Latina todavía es escasa (Mena et al., 2019), razón por la que estos hallazgos abren la puerta a nuevas preguntas sobre el impacto de los factores organizacionales, sobre familiaridad de los psiquiatras con este fármaco o ciertas peculiaridades farmacogenómicas en la población colombiana que podrían explicar sus diferencias con otras poblaciones. En conclusión, la clozapina es un antipsicótico prescrito rutinariamente en Colombia para múltiples indicaciones más allá de la esquizofrenia resistente en un amplio rango de edad y en dosis inferiores a las reportadas en otros países.

**Conflictos de interés:** JGD ha sido consultor, ha recibido honorarios y ha formado parte de los equipos de conferenciantes/asesores de Janssen, Eurofarma, Servier, Sanofi, Lilly y Pfizer. MB ha sido consultor, ha recibido apoyo para becas/investigación, honorarios y ha formado parte de los equipos de conferenciantes/asesores de Adamed, Angelini, Casen-Recordati, Exeltis, Ferrer, Janssen, Lundbeck, Neuraxpharm, Otsuka, Pfizer y Sanofi, así como subvenciones del Ministerio de Salud de España, Instituto de Salud Carlos III (PI20/O1066). El resto de los autores no presenta conflictos de intereses. Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de organismos de financiamiento en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

## Referencias bibliográficas

- Bachmann, C. J., Aagaard, L., Bernardo, M., Brandt, L., Cartabia, M., Clavenna, A., Coma Fusté, A., Furu, K., Garuoliené, K., Hoffmann, F., Hollingworth, S., Huybrechts, K. F., Kalverdijk, L. J., Kawakami, K., Kieler, H., Kinoshita, T., López, S. C., Machado-Alba, J. E., Machado-Duque, M. E., Mahesri, M., ... Taylor, D. (2017). International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 136(1), 37–51. <https://doi.org/10.1111/acps.12742>
- Bitter, I., Treuer, T., Dyachkova, Y., Martenyi, F., McBride, M., & Ungvari, G. S. (2008). Antipsychotic prescription patterns in outpatient settings: 24-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 18(3), 170–180. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2007.08.001>
- de Leon, J., Rajkumar, A. P., Kaithi, A. R., Schoretsanitis, G., Kane, J. M., Wang, C. Y., Tang, Y. L., Lin, S. K., Hong, K. S., Farooq, S., Ng, C. H., Ruan, C. J., & Andrade, C. (2020). Do Asian Patients Require Only Half of the Clozapine Dose Prescribed for Caucasians? A Critical Overview. *Indian journal of psychological medicine*, 42(1), 4–10. <https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM.379.19>
- González-Esquivel, D. F., Castro, N., Ramírez-Bermúdez, J., Custodio, V., Rojas-Tomé, S., Castro-Román, R., & Jung-Cook, H. (2011). Plasma levels of clozapine and norclozapine in Mexican schizophrenia patients. *Arznei-mittel-Forschung*, 61(6), 335–339. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296207>
- Howes, O. D., McCutcheon, R., Agid, O., de Bartolomeis, A., van Beveren, N. J., Birnbaum, M. L., Bloomfield, M. A., Bressan, R. A., Buchanan, R. W., Carpenter, W. T., Castle, D. J., Citrome, L., Daskalakis, Z. J., Davidson, M., Drake, R. J., Dursun, S., Ebdrup, B. H., Elkis, H., Falkai, P., Fleischacker, W. W., ... Correll, C. U. (2017). Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *The American journal of psychiatry*, 174(3), 216–229. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>

- Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., Arndt, T., Bäckers, L., Rothe, P., Cipriani, A., Davis, J., Salanti, G., & Leucht, S. (2019). Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 394(10202), 939–951. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
- Harrison, J., Janlöv, M., & Wheeler, A. J. (2010). Patterns of clozapine prescribing in a mental health service in New Zealand. *Pharmacy world & science: PWS*, 32(4), 503–511. <https://doi.org/10.1007/s11096-010-9398-5>
- Iqbal, M. M., Rahman, A., Husain, Z., Mahmud, S. Z., Ryan, W. G., & Feldman, J. M. (2003). Clozapine: a clinical review of adverse effects and management. *Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 15(1), 33–48. <https://doi.org/10.1023/a:1023228626309>
- Kelly, D. L., Wehring, H. J., & Vyas, G. (2012). Current status of clozapine in the United States. *Shanghai archives of psychiatry*, 24(2), 110–113. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-0829.2012.02.007>
- Kim, H. Y., Lee, H. W., Jung, S. H., Kang, M. H., Bae, J. N., Lee, J. S., & Kim, C. E. (2014). Prescription patterns for patients with schizophrenia in Korea: a focus on antipsychotic polypharmacy. *Clinical psychopharmacology and neuroscience: the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 12(2), 128–136. <https://doi.org/10.9758/cpn.2014.12.2.128>
- Machado-Alba, J. E., & Morales-Plaza, C. D. (2013). Patrones de prescripción de antipsicóticos en pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia [Antipsychotic prescription patterns in patients affiliated to the Social Security Health System in Colombia]. *Biomedica: revista del Instituto Nacional de Salud*, 33(3), 418–428. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v33i3.1529>
- Machado-Alba, J. E., Torres, D., Portilla, A., & Felipe Ruiz, A. (2015). Results of the Inclusion of New Medications in the Obligatory Health System Plan in Colombia, 2012–2013. *Value in health regional issues*, 8, 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2015.02.002>
- Mena, C. I., Nachar, R. A., Crossley, N. A., & González-Valderrama, A. A. (2019). Clozapine-associated neutropenia in Latin America: incidence report of 5380 Chilean users. *International clinical psychopharmacology*, 34(5), 257–263. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000270>
- Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Sistema de trámites en línea - Consultas públicas. Available online: [http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabum.jsp](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabum.jsp). Accessed December 17, 2021.
- Mukku, S. S. R., Sivakumar, P. T., & Varghese, M. (2018). Clozapine use in geriatric patients- Challenges. *Asian journal of psychiatry*, 33, 63–67. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.03.008>
- Nielsen, J., Young, C., Ifteni, P., Kishimoto, T., Xiang, Y. T., Schulte, P. F., Correll, C. U., & Taylor, D. (2016). Worldwide Differences in Regulations of Clozapine Use. *CNS drugs*, 30(2), 149–161. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0311-1>
- Quitian Reyes, H., Arciniegas Barrera, J. A., Bohórquez Peñaranda, A., & Gómez Restrepo, C. (2016). Costo efectividad de los antipsicóticos en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en Colombia [Cost-effectiveness of Antipsychotics in the Maintenance Treatment of Schizophrenia in Colombia]. *Revista colombiana de psiquiatría*, 45(2), 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2015.05.013>
- República de Colombia, Ministerio de la Protección Social. Resolución 1478 de 2006. Bogotá; 2006.
- República de Colombia, Ministerio de la Protección Social. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia. Bogotá; 2014.
- Rosselli, D., Otero, A., Heller, D., Calderón, C., Moreno, S., & Pérez, A. (2001). Estimación de la oferta de médicos especialistas en Colombia con el método de captura-recaptura [Estimating the supply of medical specialists in Colombia by using the capture-recapture method]. *Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health*, 9(6), 393–398. <https://doi.org/10.1590/s1020-49892001000600006>
- Rubio, J. M., & Kane, J. M. (2020). How and when to use clozapine. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 141(3), 178–189. <https://doi.org/10.1111/acps.13111>
- Silveira, A. S. de A., Rocha, D. M. L. V., Attix, C. R. de F., Daltio, C. S., da Silva, L. A., Elkis, H., et al. (2015). Patterns of Clozapine and other antipsychotics prescriptions in patients with treatment-resistant schizophrenia in community mental health centers in São Paulo, Brazil. *Rev Psiquiatr Clin*. 42(6):165–70.
- Stroup, T. S., Gerhard, T., Crystal, S., Huang, C., & Olsson, M. (2014). Geographic and clinical variation in clozapine use in the United States. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 65(2), 186–192. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201300180>
- Tungaraza, T. E., Ahmed, W., Chira, C., Turner, E., Mayaki, S., Nandhra, H. S., Edwards, T., & Farooq, S. (2017). Prescribing pattern of clozapine and other antipsychotics for patients with first-episode psychosis: a cross-sectional survey of early intervention teams. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 7(3), 103–111. <https://doi.org/10.1177/2045125316683151>
- Volavka, J., Van Dorn, R. A., Citrome, L., Kahn, R. S., Fleischacker, W. W., & Czobor, P. (2016). Hostility in schizophrenia: An integrated analysis of the combined Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) and the European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST) studies. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 31, 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.10.003>
- Weinbrenner, S., Assion, H. J., Stargardt, T., Busse, R., Juckel, G., & Gericke, C. A. (2009). Drug prescription patterns in schizophrenia outpatients: analysis of data from a German health insurance fund. *Pharmacopsychiatry*, 42(2), 66–71. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1103293>
- Wilson, L., Szigeti, A., Kearney, A., & Clarke, M. (2018). Clinical characteristics of primary psychotic disorders with concurrent substance abuse and substance-induced psychotic disorders: A systematic review. *Schizophrenia research*, 197, 78–86. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.11.001>