

Se ha visto que la disminución por sí misma en el uso de contenciones mecánicas sin un entrenamiento específico puede llevar a un aumento de los ataques contra pacientes y personal⁸. En este sentido, es necesaria una formación específica en las distintas unidades y centros sanitarios para aumentar el conocimiento de los factores que conducen a la agitación, la enseñanza de intervenciones lo menos restrictivas posibles y el aprendizaje de reacciones seguras a la violencia del paciente para que la aplicación de la técnica sea eficaz.

Se recomienda que la formación en gestión de emergencias conductuales y agitación, análoga a la formación avanzada para el soporte vital cardiovascular, sea periódica⁷, a poder ser anual. Debería incluir, no solamente el aprendizaje en un aula o un libro, sino también la puesta en práctica de habilidades. En este sentido, las técnicas de desescalado pueden aprenderse mediante «role playing» o pueden practicarse encuentros simulados con pacientes⁷. Hay que destacar que todos los miembros del personal del hospital, no solamente los sanitarios que trabajan en psiquiatría, pueden aprender técnicas de desescalado y usarlas con éxito si están bien entrenados y adoptan un determinado conjunto de habilidades.

En conclusión, el personal clínico de los departamentos de urgencias y de otros dispositivos de la red de salud mental debería formarse en técnicas de desescalado, así como en prevención y manejo de la conducta agitada y agresiva^{7,9}, por lo que recomendamos la implantación de programas de formación en desescalado verbal. Consideramos que esta formación es aplicable en nuestro medio y tiene el potencial de mejorar el manejo de los episodios de agitación, aumentando a su vez la satisfacción del usuario con todo el proceso terapéutico.

Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
2. Zeller SL, Rhoades RW. Systematic reviews of assessment measures and pharmacologic treatments for agitation. *Clinical Therapeutics*. 2010;Vol. 32:403-25.
3. Noguchi IHDH. Guía de práctica clínica para el tratamiento de la agitación psicomotora y la conducta agresiva. *Rev Neuropsiquiatr*. 2014;77:19.
4. Garriga M, Pacchiarotti I, Kasper S, Zeller SL, Allen MH, Vázquez G, et al. Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus. *World J Biol Psychiatry*. 2016;17:86-128.
5. Huckshorn KA. Re-designing state mental health policy to prevent the use of seclusion and restraint. *Administration and Policy in Mental Health and Mental Health Services Research*. 2006;33:482-91.
6. Holloman GH, Zeller SL. Overview of Project BETA: Best practices in Evaluation and Treatment of Agitation. *West J Emerg Med* [Internet]. 2012;13:1-2. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3298232&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>.
7. Richmond J, Berlin J, Fishkind A, Holloman G, Zeller S, Wilson M, et al. Verbal De-escalation of the Agitated Patient: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA De-escalation Workgroup. *West J Emerg Med* [Internet]. 2012;13:17-25. Disponible en: <http://www.escholarship.org/uc/item/55g994m6>
8. Khadivi AN, Patel RC, Atkinson AR, Levine JM. Association between seclusion and restraint and patient-related violence. *Psychiatr Serv* [Internet]. 2004;55:1311-2. Disponible en: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ps.55.11.1311>
9. Knox D, Holloman G. Use and Avoidance of Seclusion and Restraint: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA Seclusion and Restraint Workgroup. *West J Emerg Med* [Internet]. 2012;13:35-40. Disponible en: <http://www.escholarship.org/uc/item/0pr571m3>

Gonzalo Salazar de Pablo^{a,b,*} y Ana González-Pinto^{c,d}

^a Instituto de Psiquiatría, Psicología y Neurociencias, King's College London, Londres, Reino Unido

^b Departamento de Psiquiatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^c Hospital Universitario de Alava-Santiago, CIBERSAM, EHU, Vitoria, España

^d Sociedad Española de Psiquiatría Biológica, CIBERSAM

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gsalazardepablo@gmail.com (G. Salazar de Pablo).

<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.02.004>

1888-9891/ © 2019 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Clozapina y hepatitis aguda



Clozapina and acute hepatitis

Sr. Director:

La clozapina es un antipsicótico atípico introducido en clínica a principios de los 70 e indicado en pacientes con esquizofrenia resistente a otros antipsicóticos y en los trastornos psicóticos que aparecen en la enfermedad de Parkinson en los que ha fracasado la terapia convencional.

Dada la gravedad de los efectos adversos hematológicos (neutropenia/agranulocitosis), con incidencias del 3 y

0,7%, respectivamente, y cardiovasculares (pericardiomio-carditis, enfermedad tromboembólica, arritmias o muerte súbita), recogidos en su ficha técnica¹, no se ha generalizado su uso como terapia de primera línea, a pesar de su eficacia demostrada en la esquizofrenia resistente. Esto mismo ha condicionado, probablemente, que se haya prestado menor atención a otros efectos adversos. Tal es el caso de la hepatitis aguda, de predominio citolítico que, aunque muy raramente, puede conducir a necrosis hepática fulminante mortal.

Hemos revisado la bibliografía médica (MEDLINE, PubMed; palabras clave: *clozapine and hepatotoxicity y/o liver enzyme elevations*) y hemos constatado diversas

notificaciones de toxicidad hepática. En concreto, hemos visto 2 casos en castellano, uno de los cuales recibía al menos 4 fármacos hepatotóxicos² y el otro asentaba sobre un paciente con infección por el virus de la hepatitis C³. Por ello, nos parece de interés exponer el caso de un paciente que hemos atendido recientemente.

Varón de 49 años, con antecedentes personales de esquizofrenia para la que se había iniciado 45 días antes tratamiento con clozapina a dosis de 100 mg/día, en el momento de la consulta. Consultó por ligero deterioro del estado general y molestias abdominales inespecíficas. Llevaba además tratamiento, desde 2 años atrás, con 850 mg/día de metformina y 5 mg/día de diazepam. La exploración física mostró como único dato anormal un índice de masa corporal de 33 kg/m². Analíticamente llamaba la atención un sistemático de sangre normal, la actividad de protrombina del 92%, aspartato aminotransferasa (AST) 314 UI/l (valor normal [vn]: 2-38), alanina aminotransferasa (ALT) 808 UI/l (vn: 2-41), gamma glutamil transpeptidasa (GGT) 104 UI/l (vn: 7-50), lactato deshidrogenasa (LDH) 293 UI/l (vn: hasta 250) y ferritina superior a 1.000 ng/ml, con índice de saturación del 25%. El proteinograma, la inmunoglobulina G, la alfa-1 antitripsina, la ceruloplasmina y el cobre sérico fueron normales, y la serología frente a los virus A, B, C y E de la hepatitis, VIH, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus herpes simple I y II, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, parvovirus, *Treponema* y *Coxiella burnetii* fue negativa. Los anticuerpos antinucleares, anti-músculo liso, antimitocondriales, anti-LKM, anti-LC y anti-SLA también fueron negativos. La ecografía abdominal mostró únicamente una hiperecogenicidad hepática. Ante la sospecha de hepatitis tóxica de predominio citolítico (ALT/límite superior de normalidad [LSN]/FA/LSN > 5), se suspendió la clozapina, tras lo cual fue mejorando la analítica hepática, que llegó a normalizarse a los 45 días. Desde el punto de vista psicopatológico, el paciente se mantuvo estable tras la introducción de amisulprida. La escala de causalidad de Naranjo estableció una atribución causal probable (6 puntos). El caso se notificó al Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León.

La clozapina parece provocar frecuentemente elevación asintomática de las transaminasas. Así, Hummer et al.⁴ la pudieron constatar hasta en el 37% de sus pacientes, en más del 60% de los cuales se habían normalizado en los 3 meses posteriores. Esto traduciría un fenómeno frecuente y, en la mayor parte de casos, transitorio. En otro trabajo se detectó elevación superior a tres veces la ALT hasta en el 15% de los ciclos de tratamiento⁵. Sin embargo, y aunque mucho más raramente, se ha descrito fallo hepático y muerte^{6,7}.

A diferencia del supuesto de la agranulocitosis, no existen recomendaciones claras respecto del seguimiento de las pruebas hepáticas. La mayor parte de autores aconsejan la suspensión del fármaco ante elevaciones de transaminasas superiores a 3 veces lo normal, pero no son uniformes con la frecuencia de la determinación de las mismas. Mientras

tanto, parece prudente llevar a cabo un control inicial de las pruebas hepáticas y, posteriormente, semestral o en función de los datos clínicos⁸.

Insistimos, una vez más, en la necesidad de ampliar el conocimiento de esta entidad; para lo cual es muy necesaria su notificación a los Centros de Farmacovigilancia correspondientes, algo que supone, por otra parte, una obligación que nos concierne a todos los profesionales.

Bibliografía

1. Ficha técnica Clozapina. Revisada: febrero 2018 [consultado 13 Sep 2018] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/59547/FichaTecnica.59547.html.pdf>.
2. Carretero Quevedo B, Millán Salgado M. Hepatitis tóxica por neurolepticos. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;39:79-80.
3. Gómez Espín R, Plaza Anioarte J, Hallal H, Sánchez Quiles I. Lesión hepatocelular aguda tras exposición sucesiva a clozapina y olanzapina en un paciente con hepatitis crónica C. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:150-2.
4. Hummer M, Kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Miller C, Fleischacker WW. Hepatotoxicity of clozapine. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17:314-7.
5. Gaertner I, Altendorf K, Batra A, Gaertner HJ. Relevance of liver enzyme elevations with four different neuroleptics: A retrospective review of 7.263 treatment courses. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:215-22.
6. Chang A, Krygier DS, Chatur N, Yoshida EM. Clozapine induced fatal fulminant hepatic failure: A case report. *Can J Gastroenterol*. 2009;23:376-8.
7. Macfarlane B, Davies S, Mannan K, Sarsam R, Pariente D, Dooley J. Fatal acute fulminant liver failure due to clozapine: A case report and review of clozapine-induced hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 1997;112:1707-9.
8. Keane S, Lane A, Larkin T, Clarke M. Management of clozapine related hepatotoxicity. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29:606-7.

José María Prieto de Paula^{a,*},
Miguel Martín-Luquero Ibáñez^a, Javier Martín Guerra^a,
Sandra Cepedello Pérez^b, Silvia Franco Hidalgo^c,
Mario Prieto Dehesa^d y Miguel Martín Asenjo^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^b Servicio de Psiquiatría, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^c Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Palencia, Palencia, España

^d Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Covaresa, Valladolid Oeste, Valladolid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmpripaula@yahoo.es
(J.M. Prieto de Paula).

<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.01.006>

1888-9891/ © 2019 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.