

Pesadillas refractarias en trastorno de estrés postraumático: remisión con prazosina

Omar W. Muquebil Ali Al Shaban-Rodríguez¹
Jesús A. Álvarez-Mazariegos²
Vanesa Díaz-Díez³
Lorena Tuñón-Gorgojo⁴

¹Hospital Universitario San Agustín, Avilés, Asturias, España
²Centro de Salud de Allariz, Ourense, España
³Policlínica Medicentro, Gijón, Asturias, España
⁴Centro de Salud Mental de Mieres, Asturias, España

Correspondencia:
Omar W. Muquebil Ali Al Shaban-Rodríguez
Camino de Heros, 4
33410 Avilés (Asturias)
Correo electrónico: muquebilrodriguez@gmail.com

Estimado Editor,

El trastorno de estrés postraumático (TEPT) es un trastorno de ansiedad cuya prevalencia en las diferentes poblaciones depende de la exposición a factores traumáticos desencadenantes¹, en cuya génesis se ha postulado una disregulación noradrenérgica². Incluye cuatro tipos de síntomas: reviviscencia del hecho traumático, evasión, hiperexcitación y pensamientos y estados de ánimo o sentimientos negativos. En el primer grupo se incluyen las pesadillas repetitivas del hecho. La efectividad de los tratamientos para en TEPT ha sido bien estudiada, sin embargo, es menos conocida la efectividad de los tratamientos específicos para las pesadillas³. La prazosina es un antagonista alfa-adrenérgico cuyo empleo en el TEPT procede inicialmente de series de casos observados por el Dr. M. Raskind, quien observó mejoría en las pesadillas cuando se administraba prazosina por otros motivos. Él y su grupo postularon que, al atravesar la barrera hemato-encefálica, prazosina podría ser efectivo en los síntomas de hiperexcitación, a pesar de tratarse de un fármaco no sedativo⁴.

Se presenta el caso de una mujer de 36 años, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés, que desarrolla síntomas de TEPT grave tras sufrir un intento de atropello por parte de un vecino con el que mantenía un conflicto. Salió físicamente ilesa del intento de agresión, sin embargo, con una latencia de unas dos semanas tras el suceso, desarrolló síntomas clínicos compatibles con diagnóstico de trastorno de estrés postraumático (flashbacks diarios, conductas de evitación hasta el extremo de reclusión en domicilio, ansiedad flotante y estado de hiperalerta). Se inició tratamiento con sertralina en dosis progresivamente ascendentes hasta 200 mg/día, clonazepam hasta 4 mg/día y trazodona hasta 200 mg a la noche, asociando también durante todo el proceso psicoterapia de corte cognitivo-conductual con psicólogo clínico del centro. A pesar de un control aceptable de los síntomas diurnos, las pesadillas se mantuvieron prácticamente inalteradas, ocasionando frecuentes despertares nocturnos con sobresaltos, sudoración, taquicardia y sensación

de ahogo. Se intentó tratamiento con quetiapina nocturna, que hubo que suspender por mala tolerancia.

Tras revisión bibliográfica del caso, se decide ensayar prazosina como tratamiento para las pesadillas, alcanzando una dosis de 10 mg en pauta progresivamente ascendente durante un total de 6 semanas. Se mantuvo el tratamiento anteriormente mencionado a excepción de la quetiapina. Los beneficios comenzaron a ser evidentes en la tercera semana, pero no fue hasta alcanzar la dosis de 10 mg cuando las pesadillas remitieron completamente. Las cifras basales de tensión arterial (TA) de la paciente se encontraban entorno a 135/80. Al alcanzar la dosis plenamente eficaz para la remisión de las pesadillas, las cifras medias diurnas (automedida de la TA con tensiómetro digital de brazo) pasaron a 120/70-75, sin síntomas de mareo, síncope ni ningún otro efecto adverso reseñable. En la actualidad, 10 meses después de iniciado el tratamiento, se mantienen las mismas dosis de prazosina, se ha suspendido la trazodona completamente y el clonazepam se ha reducido hasta 1-1,5 mg/día. No se ha encontrado en la revisión bibliográfica indicación respecto a cuándo sería conveniente retirar el tratamiento.

Prazosina tiene indicación en el tratamiento de la hipertensión arterial, fenómeno de Raynaud e hipertrofia prostática benigna. Cuatro estudios del grupo de Raskind entre los años 2003 y 2013 ofrecen resultados muy positivos en el tratamiento de las pesadillas. El impacto en los síntomas del TEPT fue dos veces mejor con el medicamento que el placebo, que se puede traducir en un tamaño del efecto de 1.0. Si sólo se mide el efecto sobre las pesadillas, se encontró un incremento del 200% respecto a placebo, lo que se traduce en un tamaño del efecto de 2.0, frente a solo un 0.23 que presentan los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en los síntomas del TEPT (lo cual significa que son un 23% mejor que placebo), según metanálisis del año 2015¹.

Una de las limitaciones postuladas en su empleo para el tratamiento de las pesadillas en el TEPT es el tiempo que se tarda en titular la dosis necesaria para la mejoría. Así, dos estudios muestran que el 85% a 90% de pacientes con prazosina reciben una dosis subterapéutica y los prescriptores abandonan prematuramente. Se han propuesto dos protocolos de titulación diferentes según el sexo (masculino/femenino)⁵⁻⁶:

Hombres: inicio con 1 mg por la noche durante dos noches, 2 mg durante 5 noches, después 4 mg durante 7 noches. A continuación y en incrementos semanales de dosis: 6 mg, 10 mg y 15 mg. La dosis promedio resultó 15,6 mg y la dosis máxima 25 mg (en toma nocturna). Se necesitaron un total de 5 semanas para alcanzar la dosis promedio. Para dar un impulso a la mejoría en los síntomas diurnos y debido a la corta vida media del fármaco, Raskind incorporó

en la segunda semana una dosis de un mg a media mañana (sobre las 10-11 horas), durante una semana, después 2 mg durante las siguientes dos semanas y finalmente 5 mg en las semanas cinco y seis.

Mujeres: 1 mg nocturno durante 3 noches, 2 mg durante 11 noches, 4 mg 7 noches, 6 mg 7 noches hasta una dosis máxima de 10 mg el día 29. Del mismo modo, una dosis de media mañana de 1 mg iniciando en la segunda o tercera semanas y 2 mg a iniciar en la quinta o sexta semanas. La dosis promedio fue de 7 mg.

Del mismo modo, prazosina se ha mostrado eficaz y generalmente bien tolerada en la misma indicación en niños y adolescentes⁷. Se ha observado que niveles de presión arterial más elevados previos al tratamiento con prazosina predicen mejores resultados en el tratamiento de las pesadillas⁸. Más recientemente varios estudios ha mostrado que la doxazosina, otro antagonista alfa-1 adrenérgico de vida media más larga que la prazosina, aunque con menor paso a través de la barrera hemato-encefálica, resulta también eficaz en el tratamiento de las pesadillas asociadas al TEPT^{9,10}. Algunos autores postulan que podría ser más eficaz en los síntomas diurnos debido a esta vida media superior¹⁰, si bien en este caso se optó por elegir prazosina debido al mayor número de estudios positivos hasta la fecha y a que el control de los síntomas diurnos ya era aceptable con el tratamiento pautado.

En conclusión, el presente caso clínico muestra la eficacia de prazosina en el tratamiento de las pesadillas asociadas a TEPT. Debiéramos considerar incorporar este fármaco a nuestro arsenal terapéutico.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno a declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Olaya B, Alonso J, Atwoli L, Kessler RC, Vilagut G, Haro JM. Association between traumatic events and post-traumatic stress disorder: results from the ESEMeD-Spain study. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2015;24(2):172-83.
2. Hendrickson RC, Raskind MA. Noradrenergic dysregulation in the pathophysiology of PTSD. *Exp Neurol.* 2016 Oct;284(Pt B):181-95.
3. Detweiler MB, Pagadala B, Candelario J, Boyle JS, Detweiler JG, BW Lutgens. Treatment of post-traumatic stress disorder nightmares at a veterans affairs medical center. *J Clin Med.* 2016;5(12): 117.
4. Davidson J. Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder: going beyond the guidelines. *BJPsych Open.* 2016;2(6):e16-e18.
5. Osser D. Uso de prazosina en el tratamiento del trastorno por estrés postraumático: evidencia y recomendaciones prácticas. [Consultado el 25/02/2018]. Available in: <http://psicofarmacologia.com/psiquiatria-clinica/tept/uso-prazosina-tratamiento-eltrastorno-estres-postraumatico-evidencia-recomendaciones-practicas>
6. Breen A, Blankley K, Fine J. The efficacy of prazosin for the treatment of posttraumatic stress disorder nightmares in U.S. military veterans. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2017;29(2):65-9.
7. Akinsanya A, Marwaha R, Tampi RR. Prazosin in children and adolescents with posttraumatic stress disorder who have nightmares: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol.* 2017; 37(1):84-8.
8. Raskind MA, Millard SP, Peterson K, Williams T, Hoff DJ, Hart K, et al. Higher pretreatment blood pressure is associated with greater PTSD symptom reduction in soldiers treated with prazosin. *Biological Psychiatry.* 2016;80(10):736-42.
9. Roepke S, Danker-Hopfe H, Repantis D, Behnia B, Bernard F, Hansen ML, et al. Doxazosin, an α -1-adrenergic-receptor antagonist, for nightmares in patients with posttraumatic stress disorder and/or borderline personality disorder: a chart review. *Pharmacopsychiatry.* 2017;50(01):26-31.
10. Smith C, Koola MM. Evidence for use doxazosin in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Ann.* 2016;46(9):553-5.

Eosinofilia, elevación de proteína C-reactiva y fiebre inducidos por clozapina

Milton H. Merizalde-Torres¹
Nuria García-Sánchez²
María A. Barberá-Fons³
José J. Plumed-Domingo³
Pedro Moral-Moral⁴

¹Residente de Psiquiatría, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia, España

²Residente de Psiquiatría, Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia, España

³Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría y Psicología Clínica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia, España

⁴Internista. Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario y Politécnico La Fe Valencia, España

Correspondencia:
Milton Henry Merizalde Torres
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia, España
Av. Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia, Spain
Tel.: +34 961 244 903
Correo electrónico: milmeto@alumni.uv.es

Estimado Editor,

La clozapina es un antipsicótico atípico, que puede ser útil en la psicosis resistente¹. Sin embargo, su beneficio está limitado por efectos secundarios hematológicos como la eosinofilia, que puede presentarse de forma muy variable con incidencia acumulada de 5.9% después de un año de tratamiento en respondedores².

Chatterton describió una serie de casos de eosinofilia inducida por clozapina, que cursaron con buen pronóstico manteniéndose el fármaco³; sin embargo, otros informes de caso describen disfunción orgánica en la que fue necesaria la interrupción inmediata⁴⁻⁶. Entre estos dos caminos, la decisión de retirar la clozapina debe estar basada en una observación cercana y análisis sanguíneos seriados.

Los informes de casos facilitan la aglutinación de conocimiento acerca de las posibles presentaciones clínicas y gravedad de la eosinofilia inducida por clozapina, de manera que las decisiones clínicas se puedan tomar sobre la base de una casuística publicada y analizada en revistas científicas.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 17 años con antecedente de discapacidad intelectual moderada, (*Wechsler Intelligence Scale for Children* realizado a los 12 años; cociente intelectual: 50, necesidad de cuidados en todas las actividades vitales y diversidad funcional psíquica de 56%). Acudió desde los 12 años a Neuropediatría debido a agresividad y periodos de astenia, los análisis de sangre, imágenes cerebrales, electroencefalograma y estudio citogenético resultaron normales; la conducta no mejoró con antipsicóticos por lo que se remitió a Salud Mental.

A los 16 años, la paciente presentó un episodio de inicio insidioso de exaltación psicomotriz, irritabilidad, desinhibición conductual, pérdida de la distancia interpersonal y agresividad tanto verbal como física. Ideas delirantes de persecución y megalomaniacas, junto a soliloquios y fenómenos alucinatorios de forma creciente, durante dos semanas. Fue admitida en la Unidad de Psiquiatría de Adolescentes, donde se diagnosticó Trastorno Bipolar en fase Maníaca con Síntomas Psicóticos, iniciándose sales de litio junto a aripiprazol; en un segundo ingreso fue necesario añadir valproato sódico.

En su última visita al Servicio de Urgencias de Psiquiatría, los padres describieron una nueva descompensación maníaca a pesar del cumplimiento terapéutico, debido al mal tolerado e insuficiente efecto de los antipsicóticos y la efectividad parcial de dos estabilizadores del ánimo con niveles sanguíneos en rango terapéutico. Se inició clozapina 25 mg/día hasta 150 mg/día, debido a que dosis superiores provocaron sialorrea y sedación; junto a retirada paralela de aripiprazol. Se logró un importante descenso de los síntomas psicóticos maniformes. Los análisis sanguíneos iniciales no mostraron anomalías, los eosinófilos estaban en 240/UL (normal hasta 500/UL).

En el día 13^{er} de tratamiento, se informó sobre un pico de fiebre de 39,1°C con malestar general, taquicardia sinusal, artralgias, mialgias y cefalea. El examen físico fue anodino,

los análisis sanguíneos mostraron leucocitosis con neutrofilia, la cifra de eosinófilos fue 220/UL y proteína C reactiva (PCR) había incrementado a 80 mg/L (normal 0-5 mg/L). El caso fue manejado por Medicina Interna, quienes inicialmente consideraron un proceso viral, para lo que se administró paracetamol oral consiguiéndose mejoría provisional en el malestar general y la fiebre, como puede verse en la curva B de la figura 1.

Se mantuvo varios días sin cambios, el electrocardiograma, radiografía de tórax, ecografía abdominal, cultivos de sangre y orina, reacción en cadena de polimerasa viral, serología, enzimas cardíacas y test de inmunidad fueron normales. Los hemogramas seriados no mostraron cambios hasta el día 21^{er}, cuando los eosinófilos repuntaron a 480/UL con una cifra normal de leucocitos y la PCR ascendió a 163 mg/L; empeoramiento del malestar general y nuevo pico febril. Medicina Interna inició antibioticoterapia empírica con amoxicilina/clavulánico, sin cambios en su sintomatología.

En el día 25^{to}, empeoró clínicamente, los eosinófilos subieron a 530/UL con una PCR en valores similares a los previos (Figura 1). Medicina Interna cambió el antibiótico a piperacilina/tazobactam sin respuesta. Debido a la falta de avances con la antibioterapia de amplio espectro, se consideró como posibilidad la reacción inflamatoria a la clozapina y ésta fue discontinuada a pesar de la estabilidad psicopatológica.

Veinticuatro horas después de la retirada, desapareció la fiebre definitivamente y se recuperó gradualmente de for-

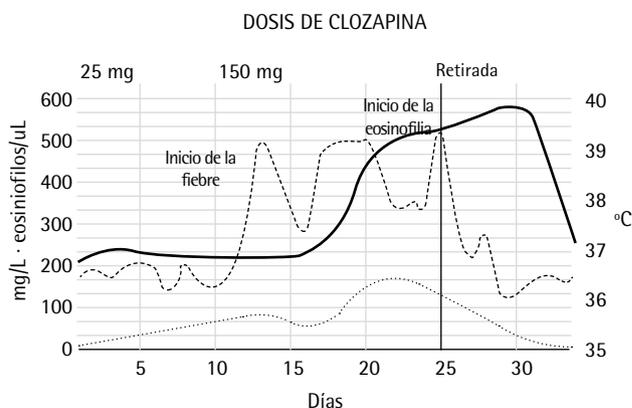


Figura 1

Gráfico evolutivo. (—) Recuento de eosinófilos (por UL); (---) Temperatura máxima del día (°C); (...) Proteína C-reactiva (mg/L). Se señala la retirada de clozapina el día 25 y posterior mejoría en los parámetros.

CARTAS AL EDITOR

ma completa a nivel físico. Los análisis de sangre mostraron eosinófilos en rango normal. Sin antipsicótico, los síntomas hipertímicos recurrieron hasta presentar nuevamente un Episodio Maníaco con Síntomas Psicóticos, fue necesario incluirla en el programa de terapia electroconvulsiva.

Discusión

La clozapina es un antipsicótico que puede provocar efectos secundarios diferentes en frecuencia y gravedad. En la ficha técnica se mencionan aquellos "muy frecuentes" ($\geq 1/10$): somnolencia, taquicardia, estreñimiento, sialorrea; entre las reacciones "frecuentes" ($\geq 1/100$, $< 1/10$) constan la fiebre y eosinofilia⁷. Estas últimas se mencionan como reacciones que pueden ser benignas pero que requieren seguimiento. No se especifica la asociación de fiebre, eosinofilia, elevación de PCR y síntomas pseudogripales.

En este caso, la sintomatología inespecífica empezó 13 días después del inicio del tratamiento (cinco días a dosis estable de 150 mg), los análisis de sangre mostraron neutrofilia y cifras normales de eosinófilos. Debido a esto, el manejo inicial se centró en un cuadro infeccioso, pero el empeoramiento clínico, normalización de la neutrofilia, incremento

de la cifra de eosinófilos y falta de respuesta a la antibioterapia de amplio espectro, restó peso a esta hipótesis.

Se propuso una reacción adversa a la clozapina como causa alternativa, pero en ausencia de certeza pronóstica se realizó un estudio de los posibles escenarios evolutivos para tomar una decisión. La mayoría de referencias bibliográficas informan de casos en un amplio abanico de gravedad entre cuadros benignos^{3,8} (eosinofilia o fiebre aisladas que permiten la continuación del tratamiento) y reacciones inflamatorias sistémicas graves⁹⁻¹¹ (que podrían exigir su interrupción). No hemos encontrado casos publicados de incremento de marcadores inflamatorios, síntomas pseudogripales y posterior eosinofilia, como ocurre en este caso.

De entre las reacciones graves, la miocardiopatía eosinofílica fue descartada en esta paciente por la ausencia de marcadores de sufrimiento miocárdico. Sin embargo, en un estudio prospectivo se describió que el incremento de PCR puede ser un indicador temprano de miocarditis en desarrollo¹².

Seleccionamos dos de las herramientas estadísticas más utilizadas para calcular la asociabilidad de esta reacción con la clozapina: el algoritmo de Naranjo¹³ (Tabla 1) y la *World Health Organization Uppsala Monitoring Center criteria*

Tabla 1	Algoritmo de Naranjo ¹³ . Definitivo ≥ 9 ; probable 5-8; posible 1-4; dudoso ≤ 0 . Puntuación obtenida: 5 (asociación probable)			
	Sí	No	No lo sé	Puntuación
1. ¿Existen informes concluyentes previos sobre esta reacción?	+1	0	0	0
2. ¿Apareció este efecto adverso tras la administración del fármaco sospechado?	+2	-1	0	+2
3. ¿Mejóro esta reacción adversa cuando el fármaco se interrumpió o ante la administración de un antagonista específico?	+1	0	0	+1
4. ¿Reapareció este efecto adverso cuando el fármaco fue reintroducido?	+2	-1	0	0
5. ¿Existen otras causas alternativas (a parte del fármaco) que podrían causar esta reacción por sí mismas?	-1	+2	0	+2
1. ¿La reacción reapareció cuando se administró placebo?	-1	+1	0	0
2. ¿Se detectó el fármaco en sangre (u otros fluidos) en concentraciones conocidamente tóxicas?	+1	0	0	0
3. ¿Fue la reacción más grave cuando se incrementó la dosis o menos grave cuando la dosis se descendió?	+1	0	0	0
4. ¿El paciente tuvo una reacción parecida a este fármaco o similares en alguna exposición previa?	+1	0	0	0
5. ¿Se confirmó este efecto adverso con alguna prueba objetiva?	+1	0	0	0
Total				5

CARTAS AL EDITOR

Tabla 2	Criterios del Centro de Monitorización de Uppsala, Organización Mundial de la Salud (WHO-UMC) ¹⁴
Certeza	<ul style="list-style-type: none">• Reacción o prueba de laboratorio anormal, con una relación plausible de tiempo con la administración de la droga.• No puede ser explicado por enfermedad u otras drogas.• Respuesta plausible a la retirada (farmacológica o patológicamente).• Reacción definitiva fármaco o fenomenológicamente (p. ej. un desorden médico objetivo y específico o un fenómeno farmacológico reconocido).• Si es necesario volver a administrar, es positivo.
Probable	<ul style="list-style-type: none">• Reacción o prueba de laboratorio anormal, con una relación razonable de tiempo con la administración de la droga.• Improbable de ser atribuido a enfermedad u otras drogas.• Respuesta al retiro clínicamente razonable.• No ser requirió volver a administrar.
Posible	<ul style="list-style-type: none">• Reacción o prueba de laboratorio anormal, con una relación razonable de tiempo con la administración de la droga.• Además podría ser explicado por enfermedad u otras drogas.• Información incompleta o no clara con respecto al retiro de la droga.
Improbable	<ul style="list-style-type: none">• Reacción o prueba de laboratorio anormal, relación improbable de tiempo con la administración de la droga (pero no imposible).• Una enfermedad u otras drogas proveen explicaciones plausibles.
Condicional / no clasificado	<ul style="list-style-type: none">• Reacción o prueba de laboratorio.• Se requieren más información para una evaluación apropiada, o• Información adicional bajo observación.
No evaluable / no clasificable	<ul style="list-style-type: none">• El reporte sugiere una reacción adversa.• No puede ser determinado porque la información es insuficiente o contradictoria.• Los datos no pueden ser suplementados o verificados.

(WHO-UMC)¹⁴, (Tabla 2). En ambos casos, se puntuó "asociación probable"

Ante el patrón clínico de probable intolerancia a la clozapina, con una posible evolución hacia gravedad sistémica, se tomó la decisión de retirar el antipsicótico. La normalización clínica y hematológica prácticamente inmediata a ello, evidenció la relación causal.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La clozapina es un fármaco en el que se conocen las estimaciones epidemiológicas de algunos de sus efectos secundarios y la decisión de continuar o suspender su uso puede basarse en evoluciones clínicas conocidas de dichas circunstancias. Las reacciones idiosincráticas, sin embargo, suponen un área de incertidumbre tanto para diagnosticarlas como para tomar una decisión sobre el mantenimiento o retirada del fármaco.

Esta presentación de caso encuentra una "asociación probable" en las escalas de farmacovigilancia entre clozapina y eosinofilia, fiebre, síntomas pseudogripales y elevación de proteína C-reactiva, que requirió la suspensión del fármaco.

AGRADECIMIENTOS

A todo el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry*. 2017 Sep;62(9):604-16.
2. Lee J, Takeuchi H, Fervaha G, Powell V, Bhaloo A, Bies R, et al. The Effect of Clozapine on Hematological Indices: A 1-Year Follow-Up Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2015 Oct;35(5):510-6.
3. Chatterton R. Eosinophilia after commencement of clozapine treatment. *Aust N Z J Psychiatry*. 1997 Dec;31(6):874-6.
4. Kang SH, Lee J. Eosinophilia, Pleural Effusion, Hepatitis, and Jaundice Occurring Early in Clozapine Treatment. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2013 Aug;11(2):103-5.
5. Patel JJ, Lisi PA, Lathara Z, Lipchik RJ. Clozapine-Induced Peripheral and Pleural Fluid Eosinophilia. *Ann Pharmacother*. 2012 Feb;46(2):e4.
6. Marchel D, Hart AL, Keefer P, Vredevelde J. Multiorgan eosinophilic infiltration after initiation of clozapine therapy: a case report. *BMC Res Notes*. 2017 Jul 25;10(1):316.

CARTAS AL EDITOR

7. AEMPS Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Actualización mayo 2018; Acceso 1 octubre 2018. Ficha Técnica Nemea. Available in: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71566/FT_71566.html.
8. Bruno V, Valiente-Gómez A, Alcoverro O. Clozapine and Fever: A Case of Continued Therapy With Clozapine. *Clin Neuropharmacol*. 2015 Jul-Aug;38(4):151-3.
9. Davey P, Gee S, Shergill SS. Inflammatory response to clozapine in the absence of myocarditis: case report. *BJPsych Open*. 2016 Jun; 2(3):244-6.
10. Kohen I, Afzal N, Hussain S, Manu P. Increases in C-Reactive Protein May Predict Recurrence of Clozapine-Induced Fever. *Ann Pharmacother*. 2009 Jan; 43(1):143-6.
11. Štuhec M. Clozapine-induced elevated C-reactive protein and fever mimic infection. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013 Nov-Dec;35(6):680.e5-6.
12. Ronaldson KJ, Taylor AJ, Fitzgerald PB, Topliss DJ, Elsik M, McNeil JJ. Diagnostic characteristics of clozapine-induced myocarditis identified by an analysis of 38 cases and 47 controls. *J Clin Psychiatry*. 2010 Aug;71(8):976-81.
13. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45.
14. WHO – UMC World Health Organization - Uppsala Monitoring Center [Internet]. n.d. Uppsala Monitoring Center. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment Access 5 october 2018. Available in: https://www.who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf