

Aripiprazol en dosis bajas para somnolencia diurna excesiva asociada a uso de haloperidol: un reporte de caso.

Ruiz-Grosso, Paulo; Tomateo, David; Valencia, Alfredo; Vega-Dienstmaier, Johann M

Aripiprazol en dosis bajas para somnolencia diurna excesiva asociada a uso de haloperidol: un reporte de caso.

Revista de Neuro-Psiquiatría, vol. 81, núm. 1, 2018

Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372058061012>

DOI: <https://doi.org/10.20453/rnp.v81i1.3273>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional.

REPORTES DE CASO

Aripiprazol en dosis bajas para somnolencia diurna excesiva asociada a uso de haloperidol: un reporte de caso.

Low dose aripiprazole for excessive daytime sleepiness associated with the use of haloperidol: A case report

Paulo Ruiz-Grosso

*Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú
Hospital Cayetano Heredia., Perú*

DOI: <https://doi.org/10.20453/rnp.v8i1.3273>

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372058061012>

David Tomateo

*Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú
Hospital Cayetano Heredia, Perú*

Alfredo Valencia

*Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia., Perú
Hospital Cayetano Heredia., Perú*

Johann M Vega-Dienstmaier

*Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia., Perú
Hospital Cayetano Heredia., Perú*

Recepción: 02 Enero 2018

Aprobación: 29 Marzo 2018

RESUMEN:

La somnolencia diurna es un efecto adverso frecuentemente asociado al uso de antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia. Presentamos el caso de una mujer de 43 años con esquizofrenia y tratamiento antipsicótico desde hace 24 años, que inicialmente, presentó mala respuesta a antipsicóticos clásicos de baja potencia, llegando a lograr estabilizar los síntomas psicóticos por más de 10 años con uso de haloperidol. Sin embargo, con este tratamiento presentó somnolencia diurna que llegó a ser un efecto adverso importante limitando su funcionalidad y calidad de vida. Luego de añadirse primero 3,75 mg y luego 7,5 mg de aripiprazol, mejoró hasta un 80% la somnolencia sin exacerbación de los síntomas psicóticos.

PALABRAS CLAVE: Aripiprazol, esquizofrenia, efectos adversos, antipsicóticos, somnolencia.

ABSTRACT:

Daily somnolence is a frequent adverse event associated to the use of antipsychotic medication in patients with schizophrenia. We present the case of a 43 years old women with schizophrenia and pharmacological treatment for 24 years, who, at the start of the treatment, showed inadequate response to low potency classical antipsychotics, achieving clinical stability for more than 10 years with the use of haloperidol. However, she presented severe daily somnolence which significantly limited her functionality and quality of life. After the addition of 3.75 mg and later 7.5 mg of aripiprazole the somnolence improved in nearly 80% without exacerbation of psychotic symptoms.

KEYWORDS: Aripiprazole, schizophrenia, side-effects, antipsychotics, somnolence.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos mentales se encuentran entre los principales contribuyentes a la carga de enfermedad alrededor del mundo, siendo la esquizofrenia el tercer contribuyente a los años de vida ajustados en función de la discapacidad dentro de los mismos, superado solo por los trastornos depresivos y ansiosos (1,2). Los pacientes con esquizofrenia se encuentran en mayor riesgo de presentar trastornos del sueño como insomnio, hipersomnia y somnolencia diurna, ya sea como características propias del curso de la enfermedad o como consecuencia de su manejo clínico (3,4). El hallazgo y manejo de alteraciones en el sueño en este grupo de pacientes es relevante por su relación estrecha con su calidad de vida, con un efecto tanto directo como mediado por su impacto en el funcionamiento cognitivo y ánimo, apareciendo comúnmente en la fase prodromática y descompensaciones dentro del curso de la enfermedad (5,6,7,8,9,10).

En su revisión de hallazgos basados en polisomnografía en pacientes con esquizofrenia que no recibían tratamiento en al menos los 14 días previos, Cohrs encontró de forma consistente que el tiempo de latencia del sueño se encontraba aumentado y tanto el tiempo total de sueño y la eficiencia del sueño, disminuidos; mientras que Chouinard et al., hallaron que el total de tiempo despierto estuvo aumentado y el porcentaje de tiempo que se pasa en el estadio S2 disminuido en pacientes que nunca habían recibido antipsicóticos (11,12,13). En general, se encontró mayor afectación de los parámetros en pacientes a los que se les había retirado los neurolépticos comparado con los que nunca recibieron alguno (13). Un metaanálisis más reciente mostró que pacientes con esquizofrenia presentaban mayor interrupción en el sueño y menor cantidad de sueño profundo; mientras que el tiempo de latencia REM perdió significancia una vez que se ajustó por presencia de síntomas depresivos, sugiriendo que es esta comorbilidad la que sería la responsable por esta alteración (14).

El tratamiento de la esquizofrenia implica el uso de antipsicóticos cuyos efectos adversos incluyen a la somnolencia diurna; la cual parece estar mediada por la afinidad por el receptor H1, que puede variar según el fármaco; por ejemplo, la lurasidona presentó un efecto sedante muy cercano al placebo, mientras que la quetiapina produjo mayor somnolencia, tal como se esperaría por el perfil de unión al receptor H1 de cada fármaco (15,16). Sin embargo, el efecto de los antipsicóticos en el ciclo de sueño de pacientes con esquizofrenia podría no ser explicado del todo por este mecanismo. Los antipsicóticos de primera generación, tanto de baja como de alta potencia, produjeron una disminución del tiempo total de sueño y de la eficiencia del sueño en pacientes con esquizofrenia; aunque cuando se vio el efecto en personas control, se observó que la influencia en los parámetros de sueño mencionados solo se mantuvo en el grupo que recibió los antipsicóticos de baja potencia, mientras que el efecto de los de alta potencia no fue relevante. Esto sugeriría que existen otros mecanismos aparte de la afinidad al receptor H1 en los cuales el uso de antipsicóticos ayuda a regular los patrones de sueño que se encuentran alterados en pacientes con esquizofrenia. Asimismo, salvo la risperidona, todos los antipsicóticos de segunda generación (clozapina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y paliperidona) mostraron un efecto de prolongación del tiempo total de sueño y aumento de la eficiencia del sueño, tanto en pacientes con esquizofrenia como en controles (11).

Otro mecanismo que se ha postulado como una posible causa de somnolencia en la población de pacientes con esquizofrenia son los trastornos respiratorios del sueño (TRS), particularmente el apnea de sueño, la cual ha mostrado una fuerte asociación con trastornos depresivos (17). Sin embargo, la relación con esquizofrenia es aún dudosa, al encontrarse que solo el 4,9% de los pacientes con esquizofrenia presentan TRS, siendo esta cifra similar a la estimada en la población general. Sin embargo, esta asociación tiene sentido si es que se toma en cuenta que el uso de muchos fármacos antipsicóticos se relaciona con aumento rápido de peso y síndrome metabólico, lo cual se encuentra claramente propuesto como un factor de riesgo para los TRS (18,19).

En suma, podemos establecer que los pacientes con esquizofrenia presentan importantes alteraciones del sueño, algunas de las cuales parecen derivar de la enfermedad misma, mientras que su tratamiento se asocia a su vez con somnolencia diurna, la cual podría provenir del efecto sedante propio de los fármacos, o como

consecuencia de los cambios metabólicos asociados. De cualquier forma, la somnolencia diurna y el aumento del tiempo total de sueño disminuyen la calidad de vida y el perfil de actividad en pacientes que sufren de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. El presente caso, es de una paciente con esquizofrenia con un largo tiempo de enfermedad y tratamiento parenteral de depósito que presentaba hipersomnia y somnolencia diurna importantes, las cuales cedieron parcialmente con dosis bajas de aripiprazol. La publicación de este caso podría incentivar futuros estudios controlados que aporten en el tratamiento de estos efectos adversos.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 43 años, mestiza, soltera, católica, con educación técnica completa, natural y procedente de Lima; quien es diagnosticada de esquizofrenia a los 19 años, recibiendo tratamiento antipsicótico con esquemas sucesivos de sulpiride 600 mg/día y diazepam 5-10 mg/día, sulpiride y clorpromazina (en dosis no especificadas), trifluoperazina (en dosis no especificadas), decanoato de flufenazina 25mg IM cada 30 días y biperideno, y nuevamente sulpiride 800 mg/día. Con ninguno de estos esquemas terapéuticos se llegó a controlar de forma satisfactoria los síntomas psicóticos por más de tres meses, mientras que los síntomas negativos se mostraron sin variación clínicamente significativa y se manifestó somnolencia diurna marcada.

Aproximadamente un año luego del inicio de los síntomas se cambió la terapéutica a decanoato de haloperidol 50 mg IM cada 30 días y biperideno 6 mg/ día. La justificación de este cambio parece haber sido la mala respuesta antes descrita, sin hallarse evidencia de mala adherencia al tratamiento farmacológico. Se refiere mejoría clínica respecto a los síntomas psicóticos habiendo tenido la somnolencia diurna un curso estacionario y afectación importante de la calidad de vida de la paciente, por lo que luego de aproximadamente tres años el psiquiatra tratante prescribe modafinilo, el cual la paciente toma inicialmente a dosis de 200 mg/ día, con lo cual ella presentó mejoría en somnolencia diurna, aunque además in tranquilidad e insomnio importante, los cuales se mantuvieron aun cuando se disminuyó a 100 mg/día, por lo que la paciente decidió dejar de tomarlo. No se reportó aumento o recaída de los síntomas psicóticos. Luego de esto continuó con el mismo esquema terapéutico por alrededor de 17 años, siendo derivada al Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH) para continuar con su tratamiento por correspondencia geográfica.

Hallazgos en examen físico y mental

En la atención inicial la paciente lucía somnolienta, tenía un buen estado de alíño y conservación de la vestimenta la cual era compatible con condiciones climáticas; y presentaba lesiones hipopigmentadas en dorso de brazos y antebrazos. Durante la entrevista la paciente se mostró colaboradora, con discreta hipomimia. Refería que cuando recuerda el proceso de enfermedad presenta tristeza, la cual no se encuentra la mayor parte del tiempo, tampoco reportó síntomas de elevación del ánimo. El pensamiento se encontró algo enlentecido; sin evidenciarse desorganización, tangencialidad, bloqueos, delusiones, ideas delusivas ni sobrevaloradas. En la evaluación de las funciones cognitivas solo se evidenció leve problema en la abstracción y en la memoria de corto plazo.

Evaluación diagnóstica

La evaluación inicial buscó descartar otras causas médicas de somnolencia diurna. No se encontraron factores de riesgo para apnea de sueño, la paciente o sus familiares no refirieron ronquidos o períodos de apnea durante el sueño; y el Cuestionario de Berlín encontró una baja probabilidad de presentar esta condición. Se indagó sobre el perfil de actividad previo al sueño donde se identificó como único predictor de pérdida de calidad de sueño el tener televisor en el dormitorio, aunque la paciente no reportaba dificultades para conciliar o mantener el sueño. No se realizó una polisomnografía por no contarse disponible. El perfil tiroideo fue normal y se encontró hiperprolactinemia (102, VN: 2,5-23) que no tuvo correlato clínico.

Utilizando los datos disponibles, tres hechos relacionados con la somnolencia diurna fueron tomados en consideración para planificar la intervención. Primero, la somnolencia apareció desde el inicio de la

enfermedad, en ese entonces asociada a anhedonia e hipobulia. Segundo, el uso de antipsicóticos clásicos de baja potencia y sulpiride no controlaron eficientemente los síntomas psicóticos, mientras que empeoraron de manera significativa la somnolencia durante el día, mientras que el uso de haloperidol parenteral de depósito controló los síntomas psicóticos y disminuyó parcialmente la somnolencia diurna; todo esto sugería que un agente con importante acción bloqueadora de dopamina sería necesario para el control de síntomas psicóticos y que esta mayor selectividad podría además mejorar el perfil de somnolencia diurna. Tercero, cuando se añadió modafinilo a dosis de 200 mg al día, no se observó exacerbación de los síntomas psicóticos y mejoró la somnolencia, sin embargo, la paciente inició con insomnio, nerviosismo y confusión.

Intervenciones y seguimiento

Bajo el razonamiento diagnóstico antes descrito se decidió hacer un cambio de medicación a un agente más selectivo para la dopamina con poca tendencia a causar somnolencia y que sea accesible para la paciente; por lo que se inició risperidona a 1 mg/día la cual fue aumentada hasta 8mg/día en los siguientes 5 meses al aparecer síntomas psicóticos en forma de alucinaciones auditivas y leve desorganización del pensamiento. Sin embargo, con la dosis de 8mg diarios de risperidona, aparecieron efectos secundarios significativos, incluyendo parkinsonismo y un episodio de distonía, aunque la somnolencia había disminuido de forma importante. Se determinó junto con la familia que la mejoría de la somnolencia no justificaba los efectos adversos y la recurrencia de los síntomas psicóticos, y considerando que el funcionamiento global de la paciente se mantuvo igual o incluso disminuyó, principalmente debido a los cambios en la organización del pensamiento, se procedió a disminuir la dosis de risperidona a razón de 2 mg por semana e indicar nuevamente decanoato de haloperidol 50 mg cada 30 días.

En las citas de control se pudo verificar disminución de síntomas extrapiramidales con la consiguiente disminución de la dosis de biperideno necesaria, así como estabilización de síntomas psicóticos y aumento de la somnolencia diurna hacia el final del primer mes luego de la restauración de la medicación parenteral. Aproximadamente 9 meses luego de iniciar tratamiento en el HCH la paciente había vuelto al estado previo a iniciar el cambio de medicación hacia risperidona, sin evidencia de sintomatología psicótica activa.

Debido a quella somnolencia diurna continuaba siendo un obstáculo importante en el funcionamiento de la paciente se inició aripiprazo la dosis de 3,75 mg por las mañanas y se hizo seguimiento con la escala de Epworth para somnolencia diurna. El valor inicial de la escala de Epworth fue de 15, indicando un puntaje de 10 o más la presencia de somnolencia diurna clínicamente significativa. En la entrevista siguiente, luego de 5 días con el tratamiento instaurado, tanto la paciente como la madre refirieron mejoría significativa, aunque no completa en el patrón de somnolencia diurna, al punto que la paciente ya no sentía la urgencia de dormir aún en plena ejecución de tareas. No se vio recurrencia de síntomas psicóticos o aparición de síntomas extrapiramidales o acatisia. Se procedió a aumentar la dosis de aripiprazol a 7,5 mg/ día.

En la siguiente visita, aproximadamente tres meses después, la paciente manifestó que luego de aproximadamente 12 horas de aumentar la dosis empezó a tener cefalea a predominio supraorbitaria de tipo opresivo, que no se modificaba a lo largo del tiempo ni con maniobras específicas y de instauración progresiva y curso intermitente. Esta cefalea se asoció con lo que la paciente refiere como "los ojos me empezaron a doler", refiriendo su madre que "estaba con los ojos algo desorbitados, vidriosos, como cuando empezó la enfermedad". Debido a estos síntomas, la paciente disminuyó la dosis de aripiprazol a 3,75 mg/ día nuevamente por lo que se decidió continuar con esta dosis.

Dos semanas después, se pudo verificar la desaparición de síntomas físicos y cefalea expuestos en la visita pasada, con mantenimiento de mejoría en somnolencia diurna (Epworth=7) y sin recurrencia de síntomas psicóticos. En el último control, la magnitud de la somnolencia había vuelto a disminuir (Epworth=3), mientras que se reportó sensación de confusión y preocupaciones con características de ideas obsesivas, suspendiendo por un día el uso del aripiprazol, luego de lo cual no aparecieron nuevas molestias una vez reiniciado su uso.

DISCUSIÓN

Antes de discutir el caso es preciso mencionar algunas limitaciones. Primero, las fuentes de información que se han tomado para la elaboración de la historia no son completamente confiables. La historia clínica del primer centro de atención en salud mental, en donde se registra el inicio de la enfermedad ha sido depurada por tener más de 20 años de antigüedad, no habiendo conservado la paciente registros escritos de su atención (recetas, interconsultas, etc.). Los registros de atención que se encuentran en el segundo centro donde la paciente fue atendida presentan limitaciones comunes con los estudios basados en registro de historias clínicas (dificultad para comprender lo escrito, información registrada sesgada por lo que el observador considere importante, etc.), mientras que lo relatado por la paciente o la madre presenta inconsistencias entre entrevistas en cuanto a la temporalidad, aunque es consistente en la secuencia (20,21,22).

En segundo lugar, no existe una práctica estándar para el seguimiento de pacientes de forma estructurada con herramientas auxiliares a la clínica, por lo que información de este tipo que ayude a la observación clínica, como la proveniente de la escala de Epworth, se tiene solo de forma tardía (23). En tercer lugar, algunos estudios auxiliares hubiesen sido importantes en un manejo inicial del caso, específicamente la polisomnografía para poder estudiar la estructura del sueño. Respecto a esto último, existen dos hechos que apuntan a una etiología distinta a la de apnea de sueño: el curso de la respuesta a las intervenciones y la baja probabilidad de acuerdo a la escala de Berlín que fue aplicada inicialmente, aunque esta escala presenta también limitaciones importantes (24,25).

Haloperidol y somnolencia diurna

A pesar de que el haloperidol es considerado como un fármaco con bajo riesgo de producir alteraciones en la estructura del sueño y somnolencia diurna, algunos estudios encontraron algunos efectos en los mismos. Así, Giménez et al., compararon el efecto del haloperidol con placebo en la estructura del sueño en sujetos sanos, encontrando disminución del tiempo de alerta, y aumento en la eficiencia del sueño y del estadio 2 del sueño; teniendo menor incidencia sobre el patrón polisomnográfico que la risperidona y olanzapina (26). De forma similar, Yamashita et al., encontraron que pacientes que tomaban haloperidol presentaron un periodo de ondas lentas más corto que aquellos que recibieron risperidona, siendo los demás parámetros del sueño similares entre ambos grupos, pudiendo esto estar asociado a un peor funcionamiento cognitivo y a mayor nivel de síntomas negativos (27).

En cuanto a la somnolencia diurna, Gao et al., encontraron que el haloperidol presentó la menor incidencia (5,2%) en un grupo de pacientes con esquizofrenia con cuadro agudo de exacerbación de psicosis en seguimiento por 6 semanas; esta cifra fue incluso menor a la reportada en el grupo de placebo (6,9%) y por debajo de lo encontrado en pacientes usuarios de olanzapina (19,1%) y risperidona (8,5%). Curiosamente, el grupo tratado con haloperidol tuvo una mayor mediana de duración de la somnolencia diurna como efecto adverso (22,5 días) comparado con olanzapina (15 días) y risperidona (3 días) (28). Sin embargo, en una reciente revisión, Fang et al., encontraron que, durante el tratamiento agudo de esquizofrenia, el haloperidol mostró una incidencia muy cercana a fármacos que usualmente se asocian a efectos sedantes importantes cercanos en magnitud a los de la olanzapina (14,2% vs. 18,9%) (29). Estos hallazgos muestran que la evidencia respecto al potencial de somnolencia del haloperidol es aún controversial y sus predictores aún no bien conocidos.

Aripiprazol y somnolencia diurna

El presente reporte muestra una mejoría importante con dosis pequeñas de aripiprazol en la somnolencia diurna de una paciente con esquizofrenia que venía llevando tratamiento de forma crónica con haloperidol de depósito, no habiendo respondido de forma adecuada a antipsicóticos de baja potencia ni a risperidona, todos los cuales además precisaban de dosis que facilitaban la aparición de importantes efectos adversos. A pesar de las limitaciones propias de los hallazgos aquí reportados, estos tienen consistencia con el conocimiento actual, de tal forma que se podría justificar el alivio de la somnolencia debido a la acción

agonista dopaminérgica parcial del aripiprazol que pudiera haber desplazado parcialmente al haloperidol de sus sitios de acción postsinápticos. En el mismo tenor, una mayor dosis de aripiprazol podría haber evitado más la acción bloqueadora dopaminérgica, lo cual podría haber sido responsable de los síntomas relacionados a anormalidades del pensamiento y angustia, aunque estos no eran francamente psicóticos.

En la literatura, Rocha et al., reportaron en el año 2008 su experiencia al utilizar aripiprazol en tres casos de pacientes esquizofrénicos cuyo tratamiento de base era clozapina. Aunque en ninguno de los casos se introdujo aripiprazol para el manejo de solamente sedación excesiva, en los tres se pudo verificar un aumento de actividad importante con disminución del número necesario de horas de sueño. Otros efectos beneficiosos que se encontraron fueron mejora en síntomas positivos, reducción de síntomas negativos, pérdida de peso y reducción de síntomas obsesivo-compulsivos (30).

Nuestros hallazgos coinciden con los de otros autores, aunque con algunas diferencias, por ejemplo, la dosis utilizada en el caso de esta paciente fue de 3,75 mg inicialmente y luego de 7,5 mg, encontrando efectos adversos cuando se intentó aumentar la dosis para mejorar la somnolencia diurna. Esto puede estar relacionado con la medicación de base utilizada, ya que el perfil de acción propuesto del haloperidol difiere de forma importante con el de la clozapina; sugiriendo que otros receptores aparte de los dopaminérgicos podrían estar involucrados en la mejora de la somnolencia.

Alternativas para el manejo farmacológico de somnolencia diurna en esquizofrenia

Los estimulantes en el tratamiento de somnolencia relacionada al uso de antipsicóticos deben utilizarse con precaución ya que hay reportes de exacerbación importante de síntomas psicóticos posiblemente mediada por mecanismos excitatorios propios de estas sustancias, tales como el aumento de la disponibilidad de dopamina post-sináptica o, en el caso del modafinilo, por la inhibición a la liberación de GABA (31).

En cuanto al modafinilo, no existe consenso en su eficacia o seguridad en el manejo de somnolencia secundaria a fármacos antipsicóticos (32,33). Se ha sugerido que podría aumentar la posibilidad de toxicidad de clozapina cuando se usan de forma conjunta, elevando las concentraciones plasmáticas de la misma (34,35,36). Las investigaciones Saavedra-Velez et al., subrayan la necesidad de estudios prospectivos que utilicen metodología estandarizada para estudiar los efectos del modafinilo, a pesar de haber datos que sugieren un efecto significativo, aunque pequeño sobre síntomas de somnolencia diurna (37,38).

Otras opciones terapéuticas como el metilfenidato, continúan siendo controversiales, con reportes tanto de casos de somnolencia y sintomatología de déficit de atención tratados de forma exitosa, así como de exacerbación o aparición de novo de síntomas psicóticos en adultos con y sin esquizofrenia (39,40,41,42). Por último, otro medicamento de acción agonista dopaminérgica como el bupropion no ha mostrado un alto riesgo de exacerbar psicosis en pacientes esquizofrénicos, aunque su utilidad como adyuvante para la sedación aún no ha sido puesta a prueba (43).

CONCLUSIONES

En el presente caso, la somnolencia diurna secundaria a medicación antipsicótica parece responder de forma importante a dosis pequeñas (3,75 a 7,5 mg) de aripiprazol; futuros estudios deben confirmar esta relación, así como evaluar su seguridad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJ, Barber RM, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. Lancet. 2015;386 (10009):2145-91. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61340-X
2. Whiteford HA, Ferrari AJ, Degenhardt L, Feigin V, Vos T. The global burden of mental, neurological and substance use disorders: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. PLoS One. 2015; 10(2): e0116820.

3. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005;353(12):1209–23.
4. Anderson KN, Bradley AJ. Sleep disturbance in mental health problems and neurodegenerative disease. *Nat Sci Sleep.* 2013;5:61–75.
5. Yamauchi K, Aki H, Tomotake M, Iga J-I, Numata S, Motoki I, et al. Predictors of subjective and objective quality of life in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;62(4):404–11.
6. Tomotake M. Quality of life and its predictors in people with schizophrenia. *J Med Invest.* 2011;58(3-4):167–74.
7. Ritsner M, Kurs R, Ponizovsky A, Hadjez J. Perceived quality of life in schizophrenia: relationships to sleep quality. *Qual Life Res.* 2004;13(4):783–91.
8. Castro J, Zanini M, Gonçalves B da SB, Coelho FMS, Bressan R, Bittencourt L, et al. Circadian rest-activity rhythm in individuals at risk for psychosis and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 2015;168(1-2):50–5.
9. Zanini MA, Castro J, Cunha GR, Asevedo E, Pan PM, Bittencourt L, et al. Abnormalities in sleep patterns in individuals at risk for psychosis and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 2015;169(1-3):262–7.
10. Zanini M, Castro J, Coelho FM, Bittencourt L, Bressan RA, Tufik S, et al. Do sleep abnormalities and misaligned sleep/circadian rhythm patterns represent early clinical characteristics for developing psychosis in high risk populations? *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(10 Pt 2):2631–7.
11. Cohrs S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia : impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs.* 2008;22(11):939–62.
12. Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders: A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49(8):651–68.
13. Chouinard S, Poulin J, Stip E, Godbout R. Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta- analysis. *Schizophr Bull.* 2004;30(4):957–67.
14. Baglioni C, Nanovska S, Regen W, Spiegelhalder K, Feige B, Nissen C, et al. Sleep and mental disorders: A meta- analysis of polysomnographic research. *Psychol Bull.* 2016; 142(9) : 969-90.
15. Kane JM, Sharif ZA. Atypical antipsychotics: sedation versus efficacy. *J Clin Psychiatry.* 2008;69 (Suppl 1):18–31.
16. Loebel AD, Siu CO, Cucchiaro JB, Pikalov AA, Harvey PD. Daytime sleepiness associated with lurasidone and quetiapine XR: results from a randomized double-blind, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. *CNS Spectr.* 2014;19(2):197-205.
17. Stubbs B, Vancampfort D, Veronese N, Solmi M, Gaughran F, Manu P, et al. The prevalence and predictors of obstructive sleep apnea in major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia: A systematic review and meta- analysis. *J Affect Disord.* 2016;197:259-67.
18. Sookoian S, Pirola CJ. Obstructive sleep apnea is associated with fatty liver and abnormal liver enzymes: a meta- analysis. *Obes Surg.* 2013;23(11):1815-25.
19. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2013; 39(2): 306-18.
20. Kashner TM. Agreement between administrative files and written medical records: A case of the Department of Veterans Affairs. *Med Care.* 1998;36(9):1324–36.
21. DiGiuseppe DL, Aron DC, Rambom L, Harper DL, Rosenthal GE. Reliability of birth certificate data: a multi- hospital comparison to medical records information. *Matern Child Health J.* 2002;6(3):169–79.
22. Kasner SE, Chalela JA, Luciano JM, Cucchiara BL, Raps EC, McGarvey ML, et al. Reliability and validity of estimating the NIH stroke scale score from medical records. *Stroke.* 1999; 30(8):1534–7.
23. Birchwood M, Smith J, Macmillan F, Hogg B, Prasad R, Harvey C, et al. Predicting relapse in schizophrenia: the development and implementation of an early signs monitoring system using patients and families as observers, a preliminary investigation. *Psychol Med.* 1989;19(3):649-56.
24. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth.* 2010;57(5):423-38.

25. Ahmadi N, Chung SA, Gibbs A, Shapiro CM. The Berlin questionnaire for sleep apnea in a sleep clinic population: relationship to polysomnographic measurement of respiratory disturbance. *Sleep Breath.* 2008;12(1):39–45.
26. Giménez S, Clos S, Romero S, Grasa E, Morte A, Barbanjo MJ. Effects of olanzapine, risperidone and haloperidol on sleep after a single oral morning dose in healthy volunteers. *Psychopharmacology.* 2007;190(4): 507–16.
27. Yamashita H, Morinobu S, Yamawaki S, Horiguchi J, Nagao M. Effect of risperidone on sleep in schizophrenia: a comparison with haloperidol. *Psychiatry Res.* 2002;109(2):137–42.
28. Gao K, Mackle M, Cazorla P, Zhao J, Szegedi A. Comparison of somnolence associated with asenapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol relative to placebo in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:1145–57.
29. Fang F, Sun H, Wang Z, Ren M, Calabrese JR, Gao K. Antipsychotic Drug-Induced Somnolence: Incidence, Mechanisms, and Management. *CNS Drugs.* 2016;30(9):845-67.
30. Rocha FL, Hara C. Benefits of combining aripiprazole to clozapine: three case reports. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30(6):1167-9.
31. Narendran R, Young CM, Valenti AM, Nickolova MK, Pristach CA. Is psychosis exacerbated by modafinil? *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(3):292-3.
32. Joos L, Docx L, Schmaal L, Sabbe B, Dom G. Modafinil bij psychiatrische aandoeningen: de veelbelovende status opnieuw bekeken. *Tijdschr Psychiatr.* 2010;52:11763.
33. Freudenreich O, Henderson DC, Macklin EA, Evins AE, Fan X, Cather C, et al. Modafinil for clozapine-treated schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(12): 1674-80.
34. DeQuardo JR. Modafinil and antipsychotic-induced sedation. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65(2):278-9.
35. DeQuardo JR. Modafinil-associated clozapine toxicity. *Am J Psychiatry.* 2002;159(7):1243-4.
36. Makela EH, Miller K, Cutlip WD. Three case reports of modafinil use in treating sedation induced by antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(4):485-6.
37. Saavedra-Velez C, Yusim A, Anbarasan D, Lindenmayer J-P. Modafinil as an adjunctive treatment of sedation, negative symptoms, and cognition in schizophrenia: a critical review. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(1):104-12.
38. Andrade C. Modafinil and armodafinil in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2012; 73(8): e1062-4.
39. Burke M, Sebastian CS. Treatment of clozapine sedation. *Am J Psychiatry.* 1993; 150(12): 1900-1.
40. de Jong MH, Eussen MLJM, van Gool AR. Antipsychotic agents and stimulants: a judicious combination? *Tijdschr Psychiatr.* 2010;52(1):57-61.
41. Galynker I, Ieronimo C, Miner C, Rosenblum J, Vilkas N, Rosenthal R. Methylphenidate treatment of negative symptoms in patients with dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1997;9(2):231-9.
42. Lieberman JA, Alvir J, Geisler S, Ramos-Lorenzi J, Woerner M, Novacenko H, et al. Methylphenidate response, psychopathology and tardive dyskinesia as predictors of relapse in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 1994;11(2):107-18.
43. Englisch S, Morgen K, Meyer-Lindenberg A, Zink M. Risks and benefits of bupropion treatment in schizophrenia: a systematic review of the current literature. *Clin Neuropharmacol.* 2013;36(6):203–15.