

# Alteraciones del sueño con los antipsicóticos: a propósito de un caso con clozapina

A. Pérez Bravo y M. A. Puñal

Unidad de Salud Mental. Hospital Xeral de Vigo

## *Sleep disorders with antipsychotic drugs: based on one case with clozapine*

### Resumen

La clozapina es un neuroléptico atípico ampliamente utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia, cuyos efectos sobre el sueño han sido escasamente estudiados, siendo la sedación uno de sus efectos secundarios.

Presentamos el caso de una hipersomnia y reducción marcada de la fase REM del sueño secundarias al tratamiento con clozapina y revisamos la literatura existente sobre la acción de los neurolépticos sobre el sueño.

**Palabras clave:** Clozapina. Sueño REM. Hipersomnia.

### Summary

Clozapine is a widely used atypical neuroleptic in the treatment of schizophrenia; its effects on sleep have been poorly studied, sedation being one of its side effects.

We present the case of hypersomnia and marked reduction of REM sleep secondary to treatment with clozapine and review existing scientific literature on the action of neuroleptics on sleep.

**Key words:** Clozapine. REM sleep. Hypersomnia.

## INTRODUCCIÓN

Desde que Aserinsky y Kleitman<sup>1</sup> describieron por primera vez el sueño REM en 1953 en niños, el sueño ha pasado a considerarse como un fenómeno activo y complejo que merece cada vez más la atención de neurofisiólogos y clínicos. A pesar de las investigaciones recientes aún se desconoce qué áreas cerebrales inician y finalizan el sueño, aunque se conocen de modo genérico las áreas y neurotransmisores implicados en su fisiología.

Conocemos así que el sistema colinérgico participa en la regulación de la vigilia, pero también en el control del inicio del sueño NREM, y la noradrenalina facilita el inicio del sueño REM. Tanto las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* como las serotoninérgicas del rafe van disminuyendo su actividad durante el sueño NREM y se silencian en la fase REM. Las neuronas serotoninérgicas tienen un papel complejo en la fisiología del sueño, ya que permanecen activas en vigilia, pero su inactivación paradójicamente implica un insomnio. El sistema histaminérgico participa en el control de la vigilia desde sus neuronas localizadas en el hipotálamo posterior ventrolateral y el sistema gabaérgico (núcleo de

Meynert) desempeña también un papel fundamental en la regulación del sueño lento.

Existen además otras sustancias neurohormonales responsables de la regulación del sueño, cuyas funciones no están suficientemente establecidas, como la prostaglandina D2, el VIP, GH, GRF, la somatostatina, la vasotocina, etc.

## EL SUEÑO EN LA ESQUIZOFRENIA

Los trastornos del sueño en pacientes con esquizofrenia son bien conocidos por los clínicos, pero han recibido escasa atención en la literatura científica. Haffmans et al.<sup>2</sup> refieren quejas de problemas de sueño en el 37,6% de los pacientes estudiados por ellos: un 26% se quejaban de insomnio de conciliación, un 23% de insomnio medio y un 16% de despertar precoz. Un 35,5% de los pacientes recibían tratamiento con hipnóticos y un 23% no recibían tratamiento para los trastornos del sueño.

El punto de partida de los estudios sobre los trastornos del sueño en la esquizofrenia vino dado por la hipótesis que postulaba que ésta podría ser una intrusión del sueño en la vigilia de modo similar a los fenómenos alucinatorios que ocurren en la narcolepsia debido a las semejanzas existentes entre el soñar y la psicosis (en los sueños las alucinaciones, las distorsiones perceptuales, el pensamiento extraño y los delirios temporales se entremezclan con los pensamientos y los procesos perceptuales normales).

Los primeros estudios poligráficos del sueño en la esquizofrenia no encontraron evidencias de alteraciones

### Correspondencia:

Avelina Pérez Bravo  
Servicio de Psiquiatría  
Unidad de Salud Mental de La Doblada  
Faisan, s/n  
36205 Vigo  
Correo electrónico: avelina.perez@ya.com

importantes en el sueño REM ni de la intrusión de fenómenos de la fase REM en la vigilia en estos pacientes (Dement<sup>3</sup>, 1955). Koresko et al.<sup>4</sup> hallaron escasas diferencias entre el sueño REM de pacientes con y sin alucinaciones, mientras que Jus et al.<sup>5</sup> encontraron períodos REM más cortos, interrumpidos con más frecuencia por despertares en sujetos esquizofrénicos no medicados y emparejados por grupos de edad frente a controles, aunque el tiempo total de sueño REM en esquizofrénicos y controles no difería significativamente.

Otra variable de sueño REM estudiada en la esquizofrenia fue la latencia REM. Los datos son contradictorios, señalando unos estudios una latencia REM acortada, mientras que otros estudios que utilizan criterios estrictos de esquizofrenia y definiciones estrictas de latencia no han encontrado diferencias con sujetos control, no estando este tema resuelto en la actualidad.

Todo lo expuesto anteriormente nos permite concluir que no parece existir una única o específica alteración de la fase REM en los esquizofrénicos.

Se postula también que el rebote de sueño REM en la esquizofrenia tras la privación de sueño es anormal (ausente o reducido). Zarcone et al.<sup>6</sup> apoyan estos resultados en sus investigaciones con pacientes agudos y crónicos. Los estudios (dos) que no encuentran alteraciones en el rebote del sueño REM tras privación de sueño presentan problemas metodológicos importantes. Recordemos que en el estudio del sueño es necesario tener presente las variaciones que influyen en el análisis de los datos, como son la fase de la enfermedad (fase aguda o crónica), si los pacientes reciben o no tratamiento farmacológico, así como la propia heterogeneidad de la esquizofrenia.

Otro dato señalado en un gran número de estudios es en la reducción del sueño lento, particularmente en la primera mitad del ciclo, dato que ha podido ser replicado en otros estudios. Se ha visto además que la amplitud del estadio 4 del sueño era mucho menor en esquizofrénicos que en controles y ancianos, presentando en el análisis de frecuencias en la primera mitad de la noche frecuencias en el sueño NREM más altas que en controles y ancianos. En contraste con los controles, los esquizofrénicos con menos sueño 4 no muestran un rebote de sueño 4 tras la privación total de sueño<sup>7,8</sup>. Todo ello indica una deficiencia en el estadio 4 del sueño en pacientes con esquizofrenia cuyo significado clínico se desconoce. Algunos autores indican que tanto en la esquizofrenia como en los trastornos esquizoafectivos y en la depresión el estadio 4 se correlaciona con la latencia de la fase REM. Ello podría significar que la latencia REM se acorta por un problema en el primer período NREM<sup>9-14</sup>.

También hay datos que provienen del tratamiento con los neurolépticos, ya que éstos aumentan el sueño lento. Con relación a este último hecho hemos de recordar que:

- Los neurolépticos aumentan el sueño lento a través de su débil efecto sobre la regulación de la temperatura.
- El sueño lento es importante en la regulación de la temperatura.

- Comparados con personas normales los esquizofrénicos pueden tener una alteración en la regulación circadiana de la temperatura manifestada por una pico alto de temperatura por la mañana y un descenso por debajo del mínimo por la noche<sup>15</sup>.

Por ello, la alteración observada en el sueño lento de estos pacientes puede relacionarse con una alteración paralela en la regulación de la temperatura.

Se ha sugerido también que las alteraciones en el sueño delta se asocian con síntomas negativos, deterioro premórbido, aumento de los ventrículos y deterioro de la atención, síntomas éstos que se relacionan con un mal pronóstico en la esquizofrenia. Keshavan et al.<sup>16</sup> encuentran una correlación positiva y significativa entre estas alteraciones, un mal pronóstico, una pobre respuesta electrodérmica y una mala respuesta a los neurolépticos. Este autor<sup>17</sup> señala que existe una reducción del sueño delta en pacientes esquizofrénicos libres de medicación y su primer episodio, lo que sugiere que esta alteración es un fenómeno primario y no un simple epifenómeno.

Las alteraciones del sueño delta se han relacionado con síntomas negativos y deterioro frontal del metabolismo cerebral y se han puesto en relación con la teoría del desarrollo de la esquizofrenia.

Se ha observado asimismo que los pacientes con un inicio precoz de su esquizofrenia tienen una alteración menor del sueño<sup>18</sup>.

Keshavan et al.<sup>19</sup> concluyen que las alteraciones más frecuentes en el sueño de los esquizofrénicos son:

- Una reducción del tiempo total de sueño.
- Una reducción del porcentaje de sueño delta.
- Una reducción de la latencia de sueño REM en algunos pacientes.
- Una reducción de los fenómenos de compensación que siguen a la privación de sueño.
- Una reducción de la eficiencia y del mantenimiento del sueño.
- Un aumento del sueño REM en algunos pacientes.

Se ha señalado también un defecto en la regulación del sueño de los esquizofrénicos<sup>20</sup>.

## NEUROLÉPTICOS Y SUEÑO

Los neurolépticos no tienen efectos característicos sobre el sueño a dosis terapéuticas, aunque tienden a reducir los despertares y aumentar el sueño lento a través de su débil efecto sobre la regulación de la temperatura.

Su efecto sobre el sueño REM es más complejo: así, bajas dosis de clorpromazina aumentan el sueño REM, posiblemente por antagonismo alfa 2, mientras a dosis más altas en las que predomina la acción sobre los receptores posinápticos alfa 1 el sueño REM se reduce.

La supresión de la fase de sueño REM por algunos neurolépticos se debe a su acción anticolinérgica, ya que como antagonistas de los receptores muscarínicos reducen el sueño REM.

Se ha observado también que al suprimir los neurolépticos se observa un deterioro del sueño REM y NREM y una reducción de la latencia REM, de la eficiencia del sueño, del sueño total y del estadio 2.

Dentro de los neurolépticos atípicos se ha observado que la olanzapina reduce la vigilia, no altera la estructura y la continuidad del sueño, aumenta el sueño lento actuando quizá sobre los receptores 5-HT(2C)<sup>21,22</sup>, reduce el estadio 1 y aumenta el estadio 2 y la densidad REM<sup>23</sup>.

Los estudios con risperidona señalan que ésta reduce el nivel de vigilia y reduce significativamente la fase REM del sueño<sup>24</sup> y actúa sobre el sueño lento, reduciéndolo menos que el haloperidol<sup>25</sup> en humanos. En ratas aumenta el sueño profundo y disminuye el sueño lento ligero, mientras que a dosis altas produce efectos opuestos<sup>26</sup>.

Con los antipsicóticos más recientes no hemos encontrado estudios específicos de sueño.

## CLOZAPINA Y SUEÑO

La clozapina fue aprobada para su uso en psiquiatría por la Food and Drug Administration en 1989 y es ampliamente usada desde entonces en todo el mundo, pero existen escasos y poco clarificadores estudios sobre sus efectos secundarios sobre el sueño, los neurotransmisores y los parámetros endocrinos.

### Clozapina, neurotransmisores y hormonas

La clozapina, descrita como un antipsicótico atípico, es una dibenzodiazepina que tiene una potencia relativamente escasa como antagonista de receptores dopaminérgicos tipo D2, una potencia media sobre receptores muscarínicos e histaminérgicos (H1) y una mayor potencia sobre los receptores D1, D3 y D4, serotoninérgicos tipo 2 (5-HT 2) y noradrenérgicos (alfa 1)<sup>27</sup>.

En algunos trabajos con clozapina se ha observado que la serotonina central permanece sin alterar<sup>10</sup> y otros estudios clínicos y en ratas indican que la clozapina presenta un efecto sedativo para el que se produce tolerancia, evidenciándose un aumento de 5-HIAA en orina y líquido cefalorraquídeo a los 10 días del tratamiento y en tratamientos crónicos<sup>28</sup>. Ruch et al.<sup>29</sup> indican que existe un aumento de serotonina cerebral en ratas tratadas con clozapina, lo que puede explicar los efectos de la clozapina sobre el sueño.

Sarafoff et al.<sup>30</sup> describen un aumento de la noradrenalina durante la mañana siguiente a la administración del fármaco y otros autores (Coward<sup>31</sup>) refieren que la clozapina aumenta los niveles de ácido homovanílico y de dopamina del estriado, no induce supersensibilidad de los receptores estriatales, tiene actividad anticolinérgica intrínseca y realiza bloqueos alfaadrenérgicos, serotoninérgicos e histaminérgicos.

Se describe también un rebote de insomnio inmediatamente después de suprimir la clozapina y que desaparece al reinstaurar el tratamiento con clozapina, quizás debido

a una hipersensibilidad dopaminérgica o a un rebote colinérgico, lo que puede indicar la participación de actividades gabaérgicas y quizás antiglutamatérgicas<sup>32</sup>.

En cuanto a las variaciones hormonales la clozapina no eleva los niveles plasmáticos de prolactina.

Lee et al.<sup>34</sup> estudian las variaciones hormonales durante el sueño, observando en los esquizofrénicos sin tratar un nivel de GH y cortisol durante la fase REM más bajo que en vigilia, mientras que la administración de clozapina disminuye los niveles de cortisol en la fase precoz del tratamiento frente a la fase de mantenimiento y no cambia los niveles de GH durante todo el tratamiento.

Desconocemos el posible papel de la clozapina sobre las citoquinas y el sueño.

### Clozapina y parámetros del sueño

En los tratamientos con clozapina se define la sedación como un efecto secundario habitual, pero los estudios publicados acerca de las modificaciones que induce sobre los parámetros del sueño son escasos y sus resultados inconsistentes. Los estudios presentan deficiencias en su metodología, careciendo en muchos casos de registros basales de sueño y de controles para la fiebre inducida por clozapina, que altera el sueño nocturno, y en su mayoría son tratamientos a corto plazo<sup>33</sup>.

De los distintos estudios podemos obtener los siguientes datos en humanos:

- Aumento de la cantidad total de sueño<sup>34</sup>.
- Aumento de la eficiencia del sueño<sup>35</sup>.
- Mejoría en la continuidad del sueño<sup>34,36</sup>.
- Aumento de la fase 2 del sueño<sup>34</sup> frente a la 1<sup>35</sup>.
- Aumento de la fase 1<sup>37</sup> según unos autores y reducción según otros<sup>38</sup>.
- Reducción del sueño lento profundo, fundamentalmente de la fase 4<sup>35,36</sup>.
- Aumento del sueño REM a expensas del sueño lento<sup>36,39</sup>.
- Disminución de la fase REM sin fenómenos de rebote durante la retirada<sup>37</sup>.
- Aumento de la fase de sueño NREM<sup>35</sup>.
- Aumento de la densidad del sueño REM, pero no de la cantidad total de sueño REM<sup>35</sup>.
- Disociación de los mecanismos del sueño<sup>36</sup>.

En estudios con inyección de clozapina en animales de laboratorio en una única dosis se suprime el sueño REM de modo dosis dependiente, sin cambiar el sueño lento. Cuando se administra a estas ratas de modo continuado clozapina se altera el sueño lento, potenciándolo incluso durante 3 días después del tratamiento. El sueño REM disminuye con fenómeno de tolerancia y sin rebote<sup>40</sup>. En gatos, Susic et al.<sup>37</sup> encuentran una dramática reducción del sueño paradójico y del sueño lento, que se mantiene durante 24 h y se recupera totalmente.

La clozapina aumenta también la amplitud circadiana quizás a través de su alta afinidad por los receptores D4 dopaminérgicos y el serotoninérgico 5-HT7 en el núcleo supraquiasmático<sup>41,42</sup>.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de un varón de 24 años remitido a nuestra Unidad del Sueño para estudio de hipersomnia diurna por su psiquiatra, con un diagnóstico de brote psicótico hace unos 5 años, con ausencia de respuesta a otros neurolépticos distintos a la clozapina. El paciente no presenta sintomatología positiva, persistiendo únicamente dificultades de relación social, sintomatología obsesivoide («se me meten cosas en la cabeza que no puedo sacar, como una canción, la necesidad de contar, etc.») y una cierta preocupación por lecturas de contenido esotérico («para buscar sentido a mi vida»). No se observa sintomatología de tipo depresivo.

Presenta hipersomnia severa que ha ido agravándose progresivamente en el último año, interfiriendo en su calidad de vida de modo importante. El paciente refiere dificultad para mantener el nivel de alerta durante la realización de actividades rutinarias y monótonas, dificultades de concentración y de atención, mal rendimiento laboral y cansancio. Describe un posible episodio de cataplejía que no se repitió nuevamente. Duerme siesta y una media de 8 h nocturnas, sin otro fenómeno psicopatológico del sueño acompañante. La dosis actual y en los últimos 3 años es de 100 mg de clozapina.

En su patobiografía no se recogen datos de interés biográfico ni del desarrollo. No consume tóxicos.

Entre sus antecedentes familiares destaca que sus padres se separaron hace 14 años, falleciendo su padre hace 3 años de una neoplasia pulmonar. El paciente es el mayor de dos hermanos y su hermana no presenta psicopatología. Una tía del paciente recibe tratamiento por un trastorno afectivo de tipo depresivo.

*Exploraciones complementarias:* analítica general y de hormonas tiroideas dentro de límites normales. TC craneal: dentro de límites normales. Polisomnografía: fases de sueño mal estructuradas, con predominio de las fases ligeras del sueño, disminución del sueño profundo y ausencia de sueño REM. Latencia del sueño muy aumentada. Apneas e hipopneas esporádicas. No desaturación. La eficiencia del sueño es del 96,3% (TST/SPT). Dada la ausencia de REM se realiza una segunda polisomnografía en la que aparecen algunas fases del sueño REM, pero éste es muy escaso y con una latencia muy aumentada. Test de latencias múltiples: la latencia media de entrada en sueño es de 24 minutos y no se registró ninguna fase de sueño REM. Genotipaje: negativo para DRB1, DQB1, DRB3/4/5.

Se descartaron, por tanto, causas orgánicas de hipersomnia y también una posible narcolepsia, quedando como etiología posible el tratamiento con psicofármacos (clozapina).

Se autotrató al inicio con modafinilo y con rufinil posteriormente sin mejoría clínica objetivable y no toleró el uso de antidepresivos (fluoxetina o clorimipramina) como posible terapia potenciadora de la vigilia y del tono muscular.

## DISCUSIÓN

El paciente presenta un trastorno psicótico, etiquetado como esquizofrenia paranoide con síntomas obsesivoideos, que sólo ha respondido a la clozapina. Entre los parámetros del sueño que hemos mencionado como típicos de la esquizofrenia, el paciente presenta una disminución del tiempo total de sueño, una alteración en su continuidad, un predominio del sueño ligero con disminución del sueño delta (potenciada esta reducción por el tratamiento con clozapina), pero como síntoma atípico presenta una ausencia de fase REM registrada en dos polisomnografías realizadas sin discontinuar el tratamiento con clozapina (no se puede atribuir la ausencia de sueño REM a la retirada de neuroléptico). En la esquizofrenia el sueño REM aumenta (quizás a expensas del sueño lento) y la clozapina también potencia el aumento de la fase REM en humanos.

No se han encontrado en este caso causas físicas que puedan explicar tanto la ausencia de REM como la llamativa hipersomnia diurna, siendo el único factor relacionado con estos síntomas la administración de clozapina. A pesar de que en humanos en la literatura se señala un aumento del sueño REM en los tratamientos con clozapina, hay autores como Susic et al. que en animales (gatos) encuentran una severa reducción del sueño REM tras administrar clozapina en períodos cortos.

Nuestro caso plantea una reflexión sobre el papel de la clozapina sobre la fase del sueño REM (¿la potencia?, ¿la disminuye?), así como sobre la gran variabilidad en los resultados obtenidos en la investigación del sueño en esquizofrénicos, quizá por la necesidad de contemplar un gran número de variables cuando se estudia a un sujeto con psicosis.

## CONCLUSIÓN

A pesar de los recientes avances en los estudios del sueño, de la consideración de éste como un proceso complejo y activo, del papel que los psiquiatras clínicos otorgan a las alteraciones del sueño como síntomas clave tanto de alerta en el caso de las descompensaciones como de índice de mejoría clínica, sabemos muy poco acerca del sueño en los trastornos psiquiátricos y de las alteraciones que sobre él producen los neurolépticos.

Nuestro artículo pretende recordar la importancia de las alteraciones del sueño en la clínica psiquiátrica, así como la necesidad de conocer los efectos (no tan difundidos como los de las benzodiazepinas) que sobre él ejercen fármacos de uso habitual como los neurolépticos, y en nuestro caso, la clozapina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aserinsky E. The discovery of REM sleep. *J Hist Neurosci* 1996;5(3):213-27.
2. Haffmans, PM, Hoencamp E, Kneegting HJ, van Heyck Ten Ham BE. Sleep disturbance in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994;165:697-8.

3. Dement W. Some parallel findings in schizophrenia patients and serotonin depleted cats. En: Sankar D, editor. *Schizophrenia: current concepts and research*. Hicksville NY: PJD Publications, 1969; p. 775-811.
4. Koresko RL, Snyder F, Feinberg I. «Dream time» in hallucinating and non-hallucinating schizophrenic patients. *Nature* 1963;199: 1118-9.
5. Jus K, Bouchard M, Jus AK, Villeneuve A, Lachance R. Sleep EEG studies in untreated long-term schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1973;29:386-90.
6. Zarcone V, Gulevich G, Pivik T, Azumi K, Dement W. REM deprivation and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1969; 1:179-84.
7. Hiatt JF, Floyd TC, Katz PH, Feinberg I. Further evidence of abnormal NREM sleep in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:797-802.
8. Luby ED, Caldwell DF. Sleep deprivation and EEG slow wave activity in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 1967;17: 361-4.
9. Maixner S, Tandon R, Eiser A, Taylor S, DeQuardo JR, Shipley J. Effects of antipsychotic treatment on polysomnographic measures in schizophrenia: a replication and extension. *Am J Psychiatry* 1998;155:1600-2.
10. Feinberg I, Braun M, Koresko RL, Gottlieb F. Stage 4 sleep in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1969;21:262-6.
11. Maggini C, Guazzelli M, Pieri M, Lattanzi L, Ciapparelli A, Massimetti G, et al. REM latency in psychiatric disorders: polygraphic study on major depression, bipolar disorder manic, and schizophrenic disorder. *New Trends Exp Clin Psychiatry* 1986;2:93-101.
12. Zarcone VP Jr, Benson KL, Berger PA. Abnormal rapid eye movement latencies in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:45-8.
13. Tandon R, Shipley JE, Taylor SF, Greden JF, Eiser A, DeQuardo J, et al. Electroencephalographic sleep abnormalities in schizophrenia: relationship to positive/negative symptoms and prior neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:185-94.
14. Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:651-68.
15. Kryger M, Roth T, Dement W. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company; p. 422-23.
16. Keshavan MS. Slow-wave sleep deficits and outcome in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1995;91:289-92.
17. Keshavan MS. Delta sleep deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatr* 1988;55:443-8.
18. Sax KV. Comparison of patients with early, typical and late-onset affective psychosis. *Am J Psychiatry* 1997;154(9): 1299-301.
19. Keshavan MS. Electroencephalographic sleep in schizophrenia: a critical review. *Comprehensive Psychiatry* 30: 34-47.
20. Zarcone V. Middle Ear muscle activity (MEMA) in schizophrenia using a noninvasive technique. *Sleep* 18(4): 266-71.
21. Lindberg N, Virkkunen M, Tani P, Appelberg B, Virkkala J, Rimón R, et al. Effect of a single-dose of olanzapine on sleep in healthy females and males. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17(4):177-84.
22. Sharpley AL, Vassallo CM, Cowen PJ. Olanzapine increases slow-wave sleep: evidence for blockade of central 5-HT(2C) receptors in vivo. *Biol Psychiatry* 2000;47(5):468-70.
23. Salin-Pascual RJ, Herrera-Estrella M, Galicia-Polo L, Laurra-baquo MR. Olanzapine acute administration in schizophrenic patients increases delta sleep and sleep efficiency. *Biol Psychiatry* 1999;46(1):141-3.
24. Sharpley AL, Bhagwagar Z, Hafizi S, Whale WR, Gijssman HJ, Cowen PJ. Risperidone augmentation decreases rapid eye movement sleep and decreases wake in treatment-resistant depressed patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64(2):192-6.
25. Yamashita H, Morinobu S, Yamawaki S, Horiguchi J, Nagao M. Effect of risperidone on sleep in schizophrenia: a comparison with haloperidol. *Psychiatry Res* 2002;15;109(2): 137-42.
26. Dugovic C, Wauquier A, Janssen PA. Differential effects of the new antipsychotic risperidone on sleep and wakefulness in the rat. *Neuropharmacology* 1989;28(12):1431-3.
27. Kaplan H, Sadock B. *Sinopsis de Psiquiatría*, 8.ª ed. Panamericana, 1999.
28. Ackenheil M, Blatt B, Lampart C. Effect of clozapine on 5-HIAA excretion in urine and CSF of psychotic patients and on serotonin metabolism in rat brain. *Acta Vitaminol Enzymol* 1975;29(1-6):79-84.
29. Ruch W, Asper H, Burki HR. Effect of clozapine on the metabolism of serotonin in rat brain. *Psychopharmacologia* 1976;46(1):103-9.
30. Sarafoff M, Davis L, Ruther E. Clozapine induced increase of human plasma norepinephrine. *J Neural Transm* 1979; 46(2):175-80.
31. Coward DM, Imperato A, Urwyler S, White TG. Biochemical and behavioural properties of clozapine. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;99(Suppl):S6-12.
32. Staedt J, Stoppe G, Hajak G, Ruther E. Rebound insomnia after abrupt clozapine withdrawal. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996;246(2):79-82.
33. Touyz SW, Saayman GS, Zabow T. A psychophysiological investigation of the long-term effects of clozapine upon sleep patterns of normal young adults. *Psychopharmacology (Berl)* 1978;56(1):69-73.
34. Lee JH, Woo JI, Meltzer HY. Effects of clozapine on sleep measures and sleep-associated changes in growth hormone and cortisol in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2001;103(2-3):157-66.
35. Lee JH, Woo JI, Meltzer HY. Effects of clozapine on sleep measures and sleep-associated changes in growth hormone and cortisol in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2001;103(2-3):157-66.
36. Hinze-Selch D, Mullington J, Pollmacher T. Clozapine, cytokines, fever and sleep. *Wien Med Wochenschr* 1996; 146(13-14):311-3.
37. Breier AF, Anil K, Malhotra AK, Su TP, Pinals DA, Elman I, et al. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry* 1999;156:294-8.
38. Susic V, Kovacevic R, Momirov D, Masirevic G. Effects of clozapine (Leponex) on sleep patterns in the cat. *Arch Int Physiol Biochim* 1977;85(3):455-9.
39. Blum A. Triad of hyperthermia, increased REM sleep, and cataplexy during clozapine treatment? *J Clin Psychiatry* 1990;51(6):259-60.
40. Spierings EL, Dzoljic MR, Godschalk M. Effect of clozapine on the sleep pattern in the rat. *Pharmacology* 1977;15(6): 551-6.
41. Hinze-Selch D, Mullington J, Orth A, Lauer CJ, Pollmacher T. Effects of clozapine on sleep: a longitudinal study. *Biol Psychiatry* 1997;42(4):260-6.
42. Wirz-Justice A, Cajochen C, Nussbaum P. A schizophrenic patient with an arrhythmic circadian rest-activity cycle. *Psychiatry Res* 1997;73(1-2):83-90.