

Olanzapina como causa de síndrome neuroléptico maligno, revisión bibliográfica a raíz de un caso clínico

Eva M. García-Atienza¹

José L. Agudo-Mena²

Encarnación Cuesta-Vizcaino³

Carmen L. Val-Jiménez³

Miguel A. Sáez-Moreno¹

¹ Gerencia de Atención Integrada. Centro de salud zona 8. Albacete

² Servicio de Dermatología del Complejo Hospitalario Universitario. Albacete

³ Servicio de Urgencias del Complejo Hospitalario Universitario. Albacete

Correspondencia:

Eva María García Atienza

Centro de Salud Zona VIII

C/ San Juan nº 37

02006 Albacete

Correo electrónico: evagatienza@gmail.com

Estimado Editor,

El síndrome neuroléptico maligno (SNM), descrito en 1960 por Delay y Pichot¹, se caracteriza por la aparición de rigidez muscular, hipertermia, alteraciones de la conciencia y disfunción autonómica, a lo que se suman determinadas alteraciones de laboratorio, entre las que destacan la leucocitosis y el aumento de creatinina cinasa esquelética (CPK), lactato deshidrogenasa (LDH), aspartato aminotransferasa (AST), alanina amino transferasa (ALT) y fosfatasa alcalina (FA).

Es un trastorno de aparición rara, con una incidencia que oscila entre el 0,02 y el 3% de los pacientes tratados con neurolépticos, siendo esta incidencia mayor en personas de edad media (máxima frecuencia entre los 25-50 años) y sexo masculino (2:1)². El diagnóstico previo más habitual de los pacientes que sufren este síndrome es el de trastorno bipolar o esquizofrenia³. Su fisiopatología no está bien esclarecida, pero probablemente estén involucrados el bloqueo de las vías dopaminérgicas hipotalámicas y nigroestriadas (los sistemas dopaminérgicos centrales intervendrían en el proceso de termorregulación y el agotamiento de dopamina podría desempeñar un papel patogénico en este síndrome) y/o la toxicidad muscular inducida por el neuroléptico actuando a través del sistema neuromuscular periférico (por la excesiva liberación de calcio del retículo sarcoplásmico de los mioцитos esqueléticos). De esta forma el SNM puede ser precipitado por la administración de medicamentos antidopaminérgicos o por la retirada de los agentes dopaminérgicos².

La mayoría de fármacos antagonistas de los receptores de dopamina han sido relacionados con el SNM. Los denominados neurolépticos incluyen: fármacos antipsicóticos típicos (clorpromazina, haloperidol, flufenazina), antipsicóticos atípicos (clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina), algunos bloqueantes de los receptores dopaminérgicos utilizados en el tratamiento de síntomas como las náuseas y la gastroparesia (proclorperazina, prometazina, trimetoben-

zamida, tietilperazina, metoclopramida) y la amoxapina, que se comercializa como antidepresivo⁴.

El SNM se ha asociado clásicamente a los fármacos antipsicóticos típicos (sobre todo aquellos de alta potencia como haloperidol y flufenazina), aunque en los últimos años se han descrito casos con antipsicóticos atípicos, como olanzapina⁵. De hecho, parece que la incidencia de SNM secundaria estos últimos fármacos se está incrementando por el creciente uso de los mismos⁵. Otras drogas como la levodopa, cocaína, clozapina y carbamazepina también pueden inducirlo³. Es importante señalar la mayor frecuencia de aparición del cuadro en determinadas situaciones: cuando se combinan varios neurolépticos, se asocian neurolépticos y antidepresivos tricíclicos o sales de litio, se asocian neurolépticos de acción retardada a agentes antiparkinsonianos, en pacientes con síndromes cerebrales de naturalizada orgánica y cuando los neurolépticos se administran por vía parenteral⁶.

Las principales complicaciones del SNM derivan de la insuficiencia renal, secundaria a la mioglobinuria producida por la rhabdomiólisis, la insuficiencia respiratoria, secundaria a neumonía aspirativa debida al compromiso de la conciencia y la disfagia, y el infarto de miocardio, con insuficiencia cardíaca y arritmias. Existen determinadas características que predisponen al desarrollo del síndrome, como son el daño cerebral previo y el retraso mental. En el 91% de los pacientes en los que aparece un SNM la dosis de neurolépticos ha sido incrementada recientemente, pero no hay que olvidar que este síndrome también puede ser precipitado por la retirada de fármacos, ya que provocan una brusca interrupción de la disponibilidad cerebral de dopamina⁷. La morbi-mortalidad atribuida a este síndrome ha disminuido en los últimos años gracias a un mayor conocimiento del cuadro, el diagnóstico precoz, y la intervención de los cuidados intensivos⁸.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 56 años, con antecedentes de epilepsia en la infancia, retraso mental y esquizofrenia residual, en seguimiento por la Unidad de Salud Mental, en tratamiento con Olanzapina (dosis entre 15 mg/día los primeros años y recientemente 5 mg/día) desde hacía más de diez años y paliperidona (dosis entre 3-9 mg/día) desde hacía tres años. En el contexto de una reducción progresiva/retirada de olanzapina quince días antes de la clínica, la paciente experimenta un empeoramiento progresivo de su situación basal, con enlentecimiento psicomotriz, por lo que se inicia de nuevo tratamiento con olanzapina 5 mg/24h. Cinco días después de la reintroducción de la medicación, la paciente continúa con empeoramiento clínico, por lo que acude de nuevo a urgencias de Psiquiatría, donde se duplica la dosis domiciliar de olanzapina (10 mg/día). Un día más tarde, además del empeoramiento previo, aparecen movimientos clónicos con mirada perdida, imposibilidad

para la deambulaci3n y mutismo, motivo por el que es traída a urgencias.

La paciente ingres3 en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) procedente de Urgencias por sospecha de SNM: cuadro de movimientos cl3nicos en extremidades superiores, enlentecimiento psicomotor y deterioro de su estado general en el contexto de una retirada progresiva de olanzapina y posterior reintroducci3n del fármaco. En el momento del cuadro clínico la paciente se encontraba en tratamiento con olanzapina 10 mg/24h (segundo día a esa dosis) y paliperidona 3 mg/24h.

A su llegada, la paciente present3 un cuadro de hipotensi3n arterial (90/60 mmHg), taquicardia (115 lpm), taquipnea (25 rpm) y fiebre termometrada de 39,3°C. En la exploraci3n física destacaba el mal estado general, que impresionaba de gravedad, con mucosas secas y sin otros datos de mala perfusi3n; a nivel neurol3gico destacaba bradipsiquia, con apertura espontánea de ojos, lenguaje inteligible y movimientos cl3nicos en extremidades superiores; en la auscultaci3n cardiopulmonar destacaba una hipoventilaci3n en bases, siendo el resto de la exploraci3n por aparatos normal. En la analítica se objetiv3 un deterioro de la funci3n renal, con valores de creatinina de 3,63 mg/dL y de urea de 98 mg/dL. Otras determinaciones fueron: hipernatremia 168 mmol/l, potasio 3,2 mmol/l, GOT 458 mU/mL, LDH 1226 UI/l, CPK 51638 u/L, leucocitos 14.440, hemoglobina 12.7 mg/dL y actividad de protombina (AP) 61%. En el sedimento de orina se observ3 piuria, bacteriuria y hematuria. En la gasometría arterial se comprob3 la existencia de acidosis metab3lica. Se solicitaron hemocultivos y urocultivos y se inici3 antibioterapia empírica con ceftriaxona intravenosa. La radiografía de t3rax mostr3 una cardiomegalia a expensas de cavidades izquierdas, sin infiltrados pulmonares. El electroencefalograma (EEG) fue compatible con una encefalopatía inespecífica leve con componente medicamentoso asociado, anomalías epileptiformes centro-temporales de predominio derecho y persistencia muy leve, destacando la presencia de mioclonías multifocales durante todo el registro, sin correlato en el EEG. El video-EEG mostr3 adem3s una actividad lenta focal en regi3n fronto-temporal derecha, con persistencia escasa (hallazgo anormal pero etiológicamente inespecífico), sin objetivar actividad asociada de forma específica a epilepsia. El resto de las pruebas de imagen no demostraron hallazgos de interés.

Durante los nueve días de permanencia en UCI se trataron las convulsiones y se suspendi3 el tratamiento psiquiátrico (evaluando riesgo-beneficio), observándose mejoría progresiva. Se inici3 tratamiento con bromocriptina, que posteriormente se suspendi3 por aumento de transaminasas secundario. La paciente precis3 hemodiálisis por empeoramiento de su funci3n renal. El urocultivo result3 negativo. Present3 un único hemocultivo positivo para estreptococo grupo viridans (contaminante), por lo que el diagn3stico de

sepsis no pudo confirmarse. Recibi3 tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol durante 7 días.

En este caso, el principal diagn3stico diferencial se realiz3 con una infecci3n sistémica, pero dados los antecedentes de la paciente y su tratamiento habitual y ante los resultados de las pruebas complementarias (resultado negativo tanto del urocultivo como de uno de los hemocultivos), fue diagnosticada de síndrome neuroléptico maligno, fracaso renal agudo secundario a rhabdomiolisis y crisis comiciales.

En el momento inicial se retiraron todos los tratamientos psicofarmacol3gicos, permaneciendo tranquila. Posteriormente, en un segundo tiempo durante su ingreso en planta, la paciente inici3 clínica de bloqueo, angustia psic3tica y actitudes de escucha. Considerando en ese momento el beneficio-riesgo, se reintrodujo paulatinamente su tratamiento habitual (olanzapina 5 mg/24h y paliperidona 3 mg/24h). La paciente present3 una evoluci3n favorable, con desaparici3n de la sintomatología psic3tica y con buena tolerancia al mismo.

DISCUSI3N

El SNM corresponde a una reacci3n de tipo idiosincrático, producida por cualquier fármaco bloqueador del receptor de la dopamina⁹, en nuestro caso, Olanzapina. El 90% de casos de SNM se producen en los primeros 30 días del inicio o aumento de dosis del fármaco¹⁰. En esta ocasi3n, no podemos determinar un único desencadenante, pues es probable que tanto la retirada progresiva de olanzapina, como su reintroducci3n y el incremento rápido de dosis, influido todo ello por la situaci3n clínica, puedan haber contribuido al desarrollo del SNM. La paciente experiment3 una clara mejoría tras la retirada del antipsic3tico atípico y el tratamiento pautado.

Según los nuevos criterios DSM-5, para el diagn3stico de SNM deben objetivarse rigidez, hipertermia y exposici3n a un antagonista de dopamina junto al menos dos de los siguientes: alteraci3n del nivel de conciencia, diaforesis, disfagia, temblor, incontinencia, taquicardia, mutismo, leucocitosis, elevaci3n de CPK y labilidad de cifras tensionales⁴. En el caso clínico presentado, se cumplen los criterios previamente mencionados.

Adem3s de reconocer los factores de riesgo relacionados con el paciente y con el tratamiento que pueden predecir el desarrollo de SNM, es fundamental identificar los signos prodr3micos para abortar de forma precoz los episodios³. Los síntomas catat3nicos suelen avisar del inicio del cuadro y consisten en hipoactividad, la cual puede evolucionar incluso al coma, siendo frecuente la fluctuaci3n del nivel de conciencia. Los síntomas extrapiramidales incluyen acinesia, rigidez, temblor, corea y crisis ocul3gicas. Puede producirse disfagia y disartria por el cambio en el tono muscular de

los músculos de la orofaringe. El síntoma autonómico más importante es la hiperpirexia, que suele aparecer más tarde.

El principal diagnóstico diferencial del SNM debe plantearse con síndromes que presentan encefalopatía, fiebre e hipertonia: la hipertermia maligna (producida durante la anestesia), la catatonía maligna (propuesta por algunos autores como pródromos del SNM, sin exposición previa a fármacos neurolepticos), el síndrome de hipertermia parkinsoniana después de la supresión brusca de los agonistas de la dopamina (ausencia de fiebre, leucocitosis y alteraciones autonómicas), infecciones del SNC (alteraciones en el LCR), toxicidad por drogas (fármacos colinérgicos -ausencia de rigidez y CPK baja-, litio -ausencia de fiebre, CPK baja-...), e infecciones sistémicas (pueden simular clínicamente un SNM)⁴.

El tratamiento consiste en la suspensión inmediata de los fármacos implicados, junto con la instauración de medidas generales de soporte (hidratación, antipiréticos, evitar broncoaspiración, etc.)¹¹. El tratamiento farmacológico óptimo todavía no se ha estandarizado, pues los fármacos usados clásicamente (bromocriptina y dantroleno) para este síndrome se administran para el tratamiento sintomático de las complicaciones y no del propio síndrome⁸. Tras la resolución del SNM, se recomienda un periodo de más de dos semanas para reintroducir el neuroleptico, siendo este, preferiblemente, del grupo de los antipsicóticos atípicos de baja potencia⁸. Se estima un riesgo de recurrencias tras el inicio de psicofármacos del 15%.

El consumo de fármacos que pueden motivar el cuadro está muy extendido actualmente, por lo que debemos estar alerta en estos pacientes. A pesar de la baja incidencia del SNM, su mortalidad sigue siendo elevada. Casos como éste

muestran la importancia de mantener siempre una conducta expectante, incluso con los neurolepticos de baja potencia extrapiramidal⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khaldi S, Kornreich C, Choubani Z, Goureviths R. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotics: a brief review. *Encephale*. 2008;34:618-24.
2. Drews JD, Christopher A, Clay Evans D. Neuroleptic malignant syndrome in the trauma intensive care unit: Diagnosis and management of a rare disease in a challenging population. *Int J Crit Illn Inj*. 2017;7:119-21.
3. Pierre JM. Extrapyramidal Symptoms with Atypical Antipsychotics. *Drug Safety*. 2005;28:191-208.
4. American Psychiatric Association. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
5. Hosseini S, Elyasi F. Olanzapine-Induced Neuroleptic Malignant Syndrome. *Iran J Med Sci*. 2017;42:306-9.
6. Vargas A, Gómez-Restrepo C. Síndrome neuroleptico maligno. *Rev Colomb Psiquiat*. 2007;36:101-25.
7. Salas de Zayas R, Cerdeño Gómez C, Dolera Moreno C y Mármol E. Síndrome neuroleptico maligno y *Clostridium difficile*: ¿asociación causal o simple coincidencia? *Med Intensiva*. 2012; 36:63.
8. Oruch R, Pryme IF, Engelsen BA, Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:161-75.
9. Saritaş TB, Çankaya B, Yosunkaya A. Olanzapine-Induced Malignant Neuroleptic Syndrome. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2014;42:288-91.
10. Kumar Saha P, Chakraborty A, Kumar Layek A, Chakraborty A. Olanzapine-induced Neuroleptic Malignant Syndrome. *Indian J Psychol Med*. 2017;39:364-5.
11. Vázquez Estévez R, Morillo Blanco ML, Molina Castillo JJ, Rubio Merino MI, Arenas García JA. Síndrome neuroleptico maligno: dificultades en el diagnóstico diferencial. *Psiquiatr Biol*. 2016;23:122-4.

Uso de perampanel en insomnio resistente al tratamiento

Jorge Gómez-Arnau¹
Paula Artieda-Urrutia²
Daniel Hernández-Huerta³

¹Centro de Salud Mental de Coslada, Madrid

²Centro de Salud Mental de Ciudad Lineal, Madrid

³Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Correspondencia:

Jorge Gómez-Arnau

Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario del Henares

Avenida de Marie Curie s/n. 28822 Coslada, Madrid

Correo electrónico: jorge.gomezarnau@salud.madrid.org

Estimado editor,

Aproximadamente un 10% de la población general podría sufrir insomnio crónico. De ellos, la mitad padece

además otra patología psiquiátrica, especialmente trastornos ansiosos y depresivos¹. A menudo, las alteraciones del sueño no sólo están presentes durante el curso del trastorno sino que persisten como síntomas residuales, incluso cuando el trastorno se encuentra en remisión^{2,3}. Estos problemas de sueño podrían empeorar el curso del trastorno psiquiátrico subyacente y afectar a funcionalidad y calidad de vida^{4,5}.

Entre las estrategias farmacológicas enfocadas al insomnio, destacan las benzodiazepinas y sus análogos (zolpidem, zopiclona, etc.), con indicación específica. El uso de fármacos fuera de indicación para el tratamiento del insomnio está muy extendido, hasta el punto de que antidepresivos con acción sedante como la trazodona son a menudo más prescritos que las benzodiazepinas⁶. Por otra parte, la terapia cognitivo-conductual (TCC) enfocada al insomnio ha demostrado eficacia en casos resistentes al tratamiento farmacológico⁷.

A día de hoy, sin embargo, el abordaje del insomnio crónico en psiquiatría sigue presentando dificultades. Muchos de los fármacos se utilizan fuera de indicación, a menudo sin que exista un cuerpo sólido de evidencia científica que respalde su uso. Por otra parte, los tratamientos farmacológicos restringidos a algunas semanas, como recomiendan las guías clínicas, o la TCC son a menudo insuficientes¹.

Perampanel es un antagonista selectivo no competitivo del receptor glutamatérgico tipo AMPA. Presenta eficacia tanto para crisis parciales como para epilepsia generalizada y se comercializa en Europa con estas indicaciones⁸. Se presentan tres casos en los que se ensayó en insomnio resistente a otras terapias.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer de 44 años en seguimiento psiquiátrico desde diez meses atrás. Doce años antes había sido sometida a una nefrectomía secundaria a una pielonefritis crónica. No presenta otros antecedentes médicos de interés. A raíz de un conflicto laboral presentaba ánimo bajo, hiporexia e insomnio y había abandonado relaciones sociales. Recibe el diagnóstico CIE-10 de trastorno de adaptación con reacción depresiva prolongada (F43.21). En los meses siguientes el cuadro mejora con venlafaxina (225 mg/día) y TCC. Persiste, sin embargo, intenso insomnio de conciliación, con reducción del número de horas de sueño y sensación de no descansar. Este síntoma es refractario a TCC, así como a tratamiento con dosis habituales de hipnóticos (zolpidem, lormetazepam), antidepresivos (mirtazapina, trazodona) y benzodiacepinas de vida media más larga (clonazepam). No se detectan, en la anamnesis, roncopatía, apnea/hipopnea o movimientos anormales que hagan sospechar una parasomnia. La puntuación en el *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) es de 17.

Caso 2

Varón de 34 años que empieza seguimiento psiquiátrico tres años antes por un trastorno obsesivo-compulsivo con mezcla de pensamientos y actos obsesivos (F42.2). Como antecedentes médicos, destaca la presencia de litiasis renales de repetición. Se trata de un paciente que ha tolerado mal, por efectos secundarios gastrointestinales, varios antidepresivos serotoninérgicos (sertralina, fluoxetina, escitalopram), por lo que durante el último año únicamente ha realizado TCC, persistiendo compulsiones de comprobación, de carácter leve, no incapacitantes. Durante los últimos 6 meses, sin aparente desencadenante, presenta insomnio de conciliación y fragmentación del sueño. Refiere una sensación de inquietud subjetiva en la cama y asocia cogniciones catastróficas. Las dificultades para dormir persisten a pesar

de restringir completamente los estimulantes. El paciente refiere escasa eficacia con dosis habituales de zolpidem, lormetazepam, diazepam y agomelatina, y baja tolerancia, por excesiva sedación matutina, con dosis bajas de trazodona, mirtazapina y quetiapina. No se detectan signos que hagan sospechar un trastorno respiratorio o neurológico asociado al sueño. Presenta un PSQI de 13.

Caso 3

Varón de 49 años en seguimiento psiquiátrico desde tres años atrás, con diagnóstico de distimia (F34.1). No presenta antecedentes médicos de interés. En el último año ha mantenido un ánimo estable, con adecuada funcionalidad y sin síntomas ansiosos prominentes, en tratamiento con duloxetine (120 mg/día) y pregabalina (300 mg/día). Previamente había sido tratado con otros antidepresivos, con menor eficacia (paroxetina, sertralina, bupropion). Presenta, no obstante, importante fragmentación del sueño, con pesadillas frecuentes y recurrentes y sensación de no descansar, que son resistentes a TCC, dosis medias de mianserina, lormetazepam, clonazepam y melatonina, y dosis bajas de trazodona y quetiapina. El paciente opta por mantener el tratamiento con duloxetine, dada la buena evolución del cuadro depresivo, a pesar de que se le advierte de su posible interferencia con el patrón de sueño. No hay datos de sospecha para trastorno neurológico o respiratorio asociado al sueño. Su PSQI es de 14.

En los tres casos se decide introducir perampanel a dosis de 4 mg al acostarse, titulando desde 2 mg, previo consentimiento informado. Los tres pacientes describen una mejoría significativa de su patrón de sueño a los pocos días del inicio del tratamiento. Coinciden en que el sueño es más reparador, con menos despertares nocturnos y no describen sedación matutina. El caso 3, además, refiere disminución en la frecuencia de pesadillas. En los tres casos se observa una mejoría en el PSQI tras un mes de tratamiento (puntuaciones de 8, 8 y 7, respectivamente). En los casos 2 y 3 la mejoría persiste a los tres meses de seguimiento, sin efectos secundarios significativos. En el caso 1, se observa, a las dos semanas del inicio del tratamiento, un incremento sustancial de irritabilidad, con mayor agresividad verbal, que confirma su pareja. Aunque este síntoma mejora tras disminuir la dosis de perampanel a 2 mg, el patrón de sueño empeora de nuevo tras la reducción, por lo que finalmente se decide retirar el fármaco.

DISCUSIÓN

En los últimos años, diversos antiepilépticos han comenzado a ser utilizados en la práctica psiquiátrica, en algunos casos incluso a pesar de la falta de estudios controlados que avalen su uso. Así, fármacos como gabapentina, oxcarbazepina, topiramato o zonisamida se han usado fuera de indica-

ción en diversas patologías psiquiátricas⁹. En lo que concierne a los trastornos del sueño, la gabapentina ha demostrado eficacia en el insomnio residual tras un proceso depresivo¹⁰. Así mismo, otros antiepilépticos como pregabalina^{11,12} o tiagabina¹³ también han demostrado mejorar la calidad del sueño en pacientes psiquiátricos.

En el caso concreto del perampanel, algunos autores han afirmado que podría mejorar la calidad del sueño en pacientes epilépticos¹⁴. En un estudio reciente, se encontraba en 44 pacientes epilépticos tratados con perampanel como coadyuvante una mejora significativa en la calidad del sueño a los tres meses de tratamiento, con una disminución media de aproximadamente 1,5 puntos en el PSQI¹⁵. Este efecto no parece acompañarse de un aumento de la somnolencia diurna^{15,16}. Aunque recientemente se han publicado datos del uso del perampanel en pacientes no epilépticos, por ejemplo en síndrome de piernas inquietas¹⁷, no existe evidencia procedente de ensayos clínicos que avale su uso en población psiquiátrica.

En uno de los casos descritos se retiró el fármaco por la aparición de irritabilidad. En los estudios pivotaes de perampanel, aunque los efectos secundarios más frecuentes eran el mareo y la somnolencia, la irritabilidad aparecía en 3,9-11,8% de los casos, con cierta tendencia a la dosis-dependencia¹⁸. Estudios posteriores han confirmado estos hallazgos. Por ejemplo, en un estudio observacional realizado en 281 pacientes epilépticos, los efectos secundarios más frecuentes con la toma de perampanel eran somnolencia y mareo. La incidencia de irritabilidad y agresividad se situaba entre un 2 y un 3%¹⁹. Más recientemente, en el seguimiento a un año de 464 pacientes, Villanueva et al. encontraban una incidencia de irritabilidad de un 17,9%, siendo aún mayor en pacientes con historia psiquiátrica previa²⁰. Es posible que los pacientes psiquiátricos pudiesen presentar una mayor vulnerabilidad a este efecto secundario, por lo que habría que prestarle una mayor atención, así como a la aparición de ideación suicida, síntomas depresivos o psicóticos, si bien estos últimos parecen menos comunes^{18,20,21}.

Perampanel podría ser una opción a considerar en casos de insomnio resistente. La ausencia de evidencia científica que apoye su uso en esta indicación y su perfil de efectos secundarios exigen mucha cautela.

BIBLIOGRAFÍA

1. Riemann D, Spiegelhalder K, Espie C, Pollmächer T, Léger D, Bassetti C, et al. Chronic Insomnia: Clinical and Research Challenges – An Agenda. *Pharmacopsychiatry*. 2011;44(1):1-14.
2. van Mill J, Hoogendijk W, Vogelzangs N, van Dyck R, Penninx B. Insomnia and sleep duration in a large cohort of patients with major depressive disorder and anxiety disorders. *J Clin Psychiatry*. 2016;71(3):239-46.
3. Carney CE, Harris AL, Friedman J, Segal Z V. Residual sleep beliefs and sleep disturbance following cognitive behavioral therapy for major depression. *Depress Anxiety*. 2011;28(6):464-70.
4. Van Mill JG, Vogelzangs N, Van Someren EJW, Hoogendijk WJG, Penninx BWJH. Sleep duration, but not insomnia, predicts the 2-year course of depressive and anxiety disorders. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(2):119-26.
5. Li SX, Lam SP, Chan JWY, Yu MWM, Wing Y-K. Residual Sleep Disturbances in Patients Remitted From Major Depressive Disorder: A 4-Year Naturalistic Follow-up Study. *Sleep*. 2012;35(8):1153-61.
6. Asnis G, Thomas M, Henderson M. Pharmacotherapy Treatment Options for Insomnia: A Primer for Clinicians. *Int J Mol Sci*. 2015;17(1):1-11.
7. Okajima I, Nakamura M, Nishida S, Usui A, Hayashida K, Kanno M, et al. Cognitive behavioural therapy with behavioural analysis for pharmacological treatment-resistant chronic insomnia. *Psychiatry Res*. 2013;210(2):515-21.
8. Besag F, Patsalos P. Clinical efficacy of perampanel for partial-onset and primary generalized tonic-clonic seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;17(12):1215-20.
9. Kaufman K. Antiepileptic drugs in the treatment of psychiatric disorders. *Epilepsy Behav*. 2011;21(1):1-11.
10. Mowla A, Ahmadzadeh L, Razeghian-Jahromi L, Dastgheib S. Comparing Gabapentin with Clonazepam for Residual Sleeping Problems following Antidepressant Therapy in Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *Clin Drug Investig*. 2015;35(8):513-7.
11. Cho Y, Song M. Effects of pregabalin in patients with hypnotic-dependent insomnia. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(5):545-50.
12. Iorio G Di, Matarazzo I, Tizio L Di, Martinotti G. Treatment-resistant insomnia treated with pregabalin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(11):1552-4.
13. Walsh JK, Zammit G, Schweitzer PK, Ondrasik J, Roth T. Tiagabine enhances slow wave sleep and sleep maintenance in primary insomnia. *Sleep Med*. 2006;7(2):155-61.
14. Romigi A, Izzi F, Liguori C, Bove L, Pisani A, Placidi F, et al. Effects of adjunctive perampanel on sleep quality, daytime somnolence and cognition in refractory focal epilepsy: further data. *Epilepsy Behav*. 2017;67:137-8.
15. Toledo M, Gonzalez-Cuevas M, Miró-Lladó J, Molins-Albanell A, Falip M, Martínez AB, et al. Sleep quality and daytime sleepiness in patients treated with adjunctive perampanel for focal seizures. *Epilepsy Behav*. 2016;63:57-62.
16. González-Cuevas M, Romero O, Toledo M, Quintana M, Cambrodí R, Santamarina E, et al. Effect of adjunctive perampanel on the quality of sleep and daytime somnolence in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2016;21(7):13-5.
17. García-Borreguero D, Cano I, Granizo JJ. Treatment of restless legs syndrome with the selective AMPA receptor antagonist perampanel. *Sleep Med*. 2017;34:105-8.
18. Rugg-gunn F. Adverse effects and safety profile of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia*. 2014;55 Suppl(1):13-5.
19. Steinhoff B, Hamer H, Trinka E, Schulze-Bonhage A, Bien C, Mayer T, et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res*. 2014;108(5):986-8.
20. Villanueva V, Garcés M, López-González FJ, Rodríguez-Osorio X, Toledo M, Salas-Puig J, et al. Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12 months in a real-world setting: The FYDATA study. *Epilepsy Res*. 2016;126:201-10.
21. Coyle H, Clough P, Cooper P, Mohanraj R. Clinical experience with perampanel: focus on psychiatric adverse effects. *Epilepsy Behav*. 2014;41:193-6.