

## Zolpidem: ¿un medicamento de control?

**David Andrés Rincón Salazar<sup>1</sup>**  
**Raje Gerardo Robert Medina<sup>2</sup>**

### Resumen

*Antecedentes:* el zolpidem se ha introducido al mercado de libre venta al público como un hipnótico no benzodiazepínico ausente de tolerancia y potencial de abuso; hechos que son punto de reevaluación con los dos casos que se comentan y que se apoyan en toda la evidencia mundial creciente que demuestra lo contrario. *Objetivos:* describir dos casos de dos individuos que tomaban altas dosis de zolpidem y que llegaron a depender física y psicológicamente, y el subsecuente manejo de detoxificación con un ciclo corto de benzodiazepinas. *Métodos:* reporte de caso. *Resultados:* comparada con las benzodiazepinas, la adicción al zolpidem es rara; sin embargo, a dosis mayores a las recomendadas por períodos extensos, es potencialmente adictiva y en esto puede ser similar a las benzodiazepinas. *Conclusiones:* el zolpidem, al igual que otros de esta familia, tenderán a considerarse medicación de control ya que ha demostrado como tal su potencial adictivo especialmente en poblaciones de riesgo.

**Palabras clave:** conducta adictiva, trastornos relacionados con sustancias, síndrome de abstinencia a sustancias, zolpidem.

**Title:** Zolpidem: A Controlled Medication?

### Abstract

*Background:* Zolpidem has been released in the market as a non- benzodiazepinic hypnotic drug without the risks of potential tolerance and abuse. Facts that are being re-evaluated with the next two cases discussed briefly, and that will be supported based on the growing evidence that appears to prove otherwise. *Objective:* To describe the cases of two individuals that took high doses of zolpidem, becoming physically and psychologically dependent, and the subsequent detoxification treatment with a short cycle of benzodiazepines. *Methods:* case report. *Results:* Compared with benzodiazepines, addiction to zolpidem is rare. However, at higher doses than those recommended and taken for extended periods of time it could be potentially addictive and could behave similar to benzodiazepines. *Conclusions:* Zolpidem is similar to other drugs of the same family and will tend to be prescribed as a controlled medication given the facts of its addictive potential especially in high risk populations.

**Key words:** Addictive behavior, substance-related disorders, substance withdrawal syndrome, zolpidem.

.....  
<sup>1</sup> Residente de segundo año, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Pontificia Universidad Javeriana

<sup>2</sup> Residente de segundo año, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Pontificia Universidad Javeriana.

## Introducción

El zolpidem se introdujo al mercado de libre venta al público como un hipnótico no benzodiazepínico ausente de tolerancia y potencial de abuso. Estos hechos son punto de reevaluación con los dos casos que se comentan a continuación y que se apoyan en todos los hallazgos mundiales crecientes, que demuestran lo contrario.

## Presentación de casos

### Caso uno

Un hombre de 49 años de edad, que trabaja en el medio televisivo y quien presenta un cuadro de quince años de evolución, con diagnóstico de trastorno depresivo no especificado, abuso de analgésicos, alcohol y cocaína.

El cuadro actual por el que consulta inició tres meses atrás, con intensificación de síntomas depresivos como tristeza, llanto, anhedonia e ideas de muerte. Sumado al cuadro ya descrito, desde hace un año toma zolpidem en forma voluntaria, a una dosis de 10 mg en la noche, debido, según el paciente, a que experimentaba insomnio de múltiples despertares, el cual fue posteriormente diagnosticado como apnea obstructiva del sueño.

Posteriormente, en un período de doce meses, el paciente aumenta la dosificación en forma escalonada, según describe, hasta llegar actualmente a quince tabletas distribuidas en el día, dosis que sostenía hasta

el momento en que consultó a este servicio.

Por este motivo se hospitaliza para el manejo de su dependencia. Como antecedentes de importancia se registran un infarto agudo del miocardio un año atrás, dislipidemia y obesidad mórbida. Hasta hace ocho años, consumo de alcohol cada ocho días hasta la embriaguez, desde la edad de quince años.

Así mismo, se registra consumo intermitente de cocaína desde hace quince años; actualmente niega el consumo. Hace doce años inició el consumo de percodan (ácido acetilsalicílico y oxicodeona); pero abandonado hace cinco años.

Su *examen físico* al ingreso fue normal con los siguientes signos vitales: tensión arterial 130/80; frecuencia cardiaca: 80; frecuencia respiratoria: 22; temperatura: 36,2 °C. Su *examen mental inicial* mostró una adecuada presentación personal, alerta, orientado en tres esferas, euproséxico, afecto de fondo triste modulado, pensamiento lógico, eupsíquico, con ideas de muerte y suicidio no estructuradas, lenguaje coherente eulálico, sin alteraciones sensorio-perceptivas, memoria conservada, inteligencia promedio, juicio y raciocinio conservados, prospección incierta, introspección adecuada.

Para el manejo intrahospitalario, el paciente fue admitido en la Unidad de Salud Mental, donde permaneció hospitalizado durante siete días con el esquema terapéutico a continuación:

1. Se inicia lorazepam (Tabla 1).
2. Trazodona: tabletas de 50 mg, 2 tabletas en la noche.
3. Sertralina: tabletas de 50 mg, 1 tableta diaria.

Tabla 1. Caso 1: manejo con lorazepam

Lorazepam (1 mg)			
Día	8 a. m.	2 p. m.	8 p. m.
1	1	1	1
2	1	1	1
3	1/2	1/2	1
4	1/2	1/2	1
5	0	0	1
6	0	0	1
7	0	0	0

Al culminar el período hospitalario, el paciente siguió manejándose con la sertralina y trazodone, a dosis ya dispuestas, con control de su sintomatología de dependencia.

#### Caso dos

Un hombre de 25 años de edad, profesional de la salud, quien consulta al servicio de urgencias. Afirma que a pesar de tomar 20 tabletas de zolpidem de 10 mg no puede dormir.

Hace ocho años, el paciente fue diagnosticado con trastorno depresivo; desde la fecha se ha manejado con antidepresivos. Cuatro años atrás, el paciente fue medicado con zolpidem de 10 mg, en la noche, para el manejo de insomnio de conciliación, que acompañaba al cuadro depresivo. El paciente empezó a aumentar progresivamente las tabletas de zolpidem, a razón de una a dos por

noche, en un período de seis a doce meses, hasta llegar a las veinte diarias.

Por la razón anterior fue hospitalizado seis meses atrás en otra institución, donde el paciente afirma que le fue completamente retirado el zolpidem, con manejo que desconoce.

Una semana antes de la consulta, debido —según el paciente— a estrés por sus nuevos compromisos laborales y educacionales, reexperimenta insomnio, inicialmente de conciliación, para tornarse posteriormente global, por lo cual restaura la toma de zolpidem de 10 mg, en horas de la noche, en forma escalonada hasta alcanzar la dosis de veinte tabletas al final de la semana. Además, refiere que a pesar de la dosis sólo logra conciliar el sueño durante un par de horas.

Aparte de lo anterior, el paciente es hipertenso, pero su tratamiento con losartan (50 mg/día) es irregular. El manejo antidepresivo lo lleva con mirtazapina (30 mg/día).

El *examen físico de ingreso* fue normal, con los siguientes signos vitales: tensión arterial 150/106. Frecuencia cardiaca: 104. Frecuencia respiratoria: 16. Temperatura: 36,2 °C.

En su *examen mental de ingreso* tenía una adecuada presentación personal; además se mostró colaborador, pudo establecer ocasionalmente contacto con el entrevistador, y estuvo consciente (pero con tendencia a la somnolencia), orientado

en tres esferas, hipoproséxico, con afecto embotado, memoria adecuada, pensamiento lógico bradipsíquico sin ideación delirante, ideas prevalentes relacionadas con su carga laboral y académica, sin alteraciones sensorceptivas, inteligencia que impresiona del promedio, juicio y raciocinio debilitados, introspección pobre, prospección incierta.

Para el manejo intrahospitalario, el paciente fue admitido en la Unidad de Salud Mental, donde permaneció hospitalizado durante seis días con el esquema terapéutico que se señala a continuación:

1. Se inicia lorazepam (Tabla 2):

Tabla 2. Caso 2: manejo con lorazepam

Lorazepam (1 mg)			
Día	8 a. m.	2 p. m.	8 p. m.
1	1	1	1
2	1	1	1
3	1	1	1
4	1	0	1
5	0	0	1
6	0	0	0

2. Levomepromazina gotas (Tabla 3):

Tabla 3. Caso 2: manejo con levomepromazina

Levomepromazina			
Día	8 a. m.	2 p. m.	8 p. m.
1	10	10	20
2	25	0	25
3	25	25	25
4	25	25	25
5	25	25	25
6	25	25	25

Al culminar periodo hospitalario, el paciente no refiere sintomatología de abstinencia; continua en manejo ambulatorio con amitriptilina (50 mg/ noche) y levomepromazina gotas (10-10-10).

### Revisión bibliográfica

El zolpidem fue el primer medicamento no benzodiazepínico aprobado en Estados Unidos para el tratamiento a corto plazo del insomnio, debido a su selectividad para unirse a la subunidad omega 1 del receptor benzodiazepínico A o receptor GABA (A).

Los receptores GABA (A) manejan el monto de inhibición en la transmisión sináptica en el cerebro. Un gran número de medicamentos, en su gran mayoría benzodiazepinas y barbitúricos, se unen a estos receptores y refuerzan su función (1-8).

Al menos, se han identificado tres subtipos de receptores dentro del sistema nervioso central, donde el tipo 1 es principalmente responsable por los efectos hipnóticos, mientras los otros dos son responsables por la relajación muscular y el efecto anticonvulsivo o ansiolítico (9). Esta selectividad en el receptor benzodiazepínico 1 es, en teoría, responsable por su baja tolerancia y potencial abusivo (1, 4-6).

Sin embargo, a mayores dosis de las recomendadas (de 5-10 mg en el momento de acostarse), el zolpidem puede perder su especificidad por el receptor y estimular los otros subtipos de receptores benzodiazepí-

pínicos y así tener igual resultado al visto con las benzodicepinas.

El zolpidem es rápidamente absorbido por vía oral y tiene un pico de concentración en el plasma, que se alcanza dentro de 0,8-2,6 horas (1,4), comparativamente con el tiempo, para el pico de las concentraciones de las benzodicepinas de abuso (alprazolam, triazolam, temazepam y estazolam, las cuales son 1, 1, 1,5, y 2,3 horas, respectivamente).

En la mayoría de los medicamentos de abuso, se piensa que la tasa de inicio de su efecto terapéutico será un determinante crítico de sus efectos de refuerzo y labilidad hacia el mal uso.

Si el rápido inicio de la actividad psicofisiológica incrementa el potencial de abuso, luego basado sólo en los datos farmacocinéticos, el potencial de abuso del zolpidem no se esperaría que difiriera significativamente de las mencionadas benzodicepinas; sin embargo, como se propuso anteriormente, la selectividad del zolpidem reduce esta posibilidad significativamente.

Se han reportado reacciones adversas en ensayos clínicos seguidos de sustituciones con placebo dentro de las 48 horas de inicio de zolpidem: fatiga, náusea, rubicundez, llanto incontrolado, emesis, cólico estomacal, ataques de pánico, nerviosismo, dolor abdominal e incluso convulsiones; síntomas similares a los observados en pacientes que se encuentran bajo abstinencia a las benzodicepinas (5, 9-10).

En estudios clínicos, el zolpidem ha demostrado una eficacia similar al de las benzodicepinas en el tratamiento del insomnio, sin la tolerancia, sedación o los graves efectos de la abstinencia seguidos de la discontinuación (1,4).

Un estudio comparativo placebo controlado de triazolam en individuos con una historia de abuso de drogas o alcohol y zolpidem mostró un potencial de abuso similar al triazolam (2,11-12).

Sin embargo, en general, la preponderancia de la evidencia de estos ensayos clínicos revela un potencial mixto para el abuso de zolpidem a dosis recomendadas en sujetos quienes no tienen una historia de abuso (5,6,13). Algunos estudios reportan un efecto similar a las drogas de abuso, que puede conducir a la habituación, otros no (5).

A dosis recomendadas de 10 mg a la hora de acostarse, el zolpidem ha probado ser seguro y efectivo como hipnótico con mínima evidencia de riesgo para física dependencia en la mayoría de los pacientes que la toman. Adicionalmente, la tolerancia al efecto hipnótico es poco común y el potencial de dependencia es bajo en pacientes que no están en riesgo de adicción (5).

La biología molecular podría prestar ciertas claves para la interpretación de las manifestaciones paradójicas después del uso del zolpidem, como son la euforia y la ansiolisis, que pueden llevar a su abuso.

Estos efectos se dan en un pequeño monto de población. Muchos estudios han revelado mutaciones en las subunidades alfa 1 y gamma del receptor benzodacepínico 1, que pueden resultar en alteración de la afinidad por varios agonistas, entre ellos el zolpidem. Es posible que tales mutaciones desempeñen un rol como factores predisponentes para el abuso de zolpidem (6).

Los individuos con una historia de abuso de alcohol y drogas deben ser vigilados de cerca mientras reciben zolpidem, debido a que los reportes de caso mundiales han mostrado que el zolpidem carga una mayor labilidad al abuso que la previamente documentada.

No se ha descrito en la literatura médica una terapia única para la detoxificación en caso de síndrome de dependencia o abstinencia a zolpidem; los reportes de caso han mostrado que debido a su comportamiento benzodacepínico su detoxificación se ha llevado a cabo con esquemas de ciclos cortos de aproximadamente siete días con benzodacepinas de vida media larga, tipo diazepam, con éxito, como se demostró en tres reportes de caso (5). En nuestro caso específico, fue llevado a cabo con lorazepam, en dosis ya descritas, en un ciclo corto durante un promedio de siete días, con igual éxito.

### **Discusión**

Existen elementos crecientes en la literatura que advierten y abren

los ojos al personal médico a la hora de prescribir estos llamados hipnóticos no benzodacepínicos que, a pesar de su documentada selectividad por la subunidad omega 1 del receptor GABA(A) en teoría, su comportamiento varía notablemente perdiendo su selectividad por estos receptores y se comporta como una benzodacepina cuando este medicamento es tomado por períodos extensos y a grandes dosis.

Esto último lleva a que surja igualmente la pregunta: ¿qué lleva a que estos pacientes se hagan tolerantes a bajas dosis y decidan incrementar el número de tabletas por día? Las respuestas pueden hallarse en la individualidad genética, donde hay sujetos con mutaciones selectivas en las subunidades alfa 1 y gamma del receptor benzodacepínico 1, y donde este contacto inicial con el medicamento no se comporta como hipnótico, sino como euforizante.

Por último, ¿cómo detectar este tipo de pacientes? Con los elementos tecnológicos y económicos de nuestro medio, es imposible; contamos con herramientas de origen epidemiológico que nos muestran qué pacientes con historia de riesgo de abuso tienen mayor predisposición, lo cual no es completamente cierto, ya que se han documentado casos sin estos antecedentes. Esto nos lleva a la moraleja de ser cautos al prescribir sin desaprovechar sus ventajas terapéuticas.

El zolpidem, al igual que otros de esta familia, tenderá a conside-

rarse una medicación de control, ya que ha demostrado como tal su potencial adictivo, especialmente en poblaciones de riesgo.

### Referencias

1. Wagner J, Wagner ML, Hening WA. Beyond benzodiazepines: alternative pharmacologic agents for the treatment of insomnia. *Ann Pharmacother.* 1998; 32:680-91.
2. Rush CR. Behavioral pharmacology of zolpidem relative to benzodiazepines: a review. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998;61:253-69.
3. Darcourt G, Pringuey D, Sallier D, Lavoisy J. The safety and tolerability of zolpidem-an update. *J Psychopharmacol.* 1999;13: 81-93.
4. Tillmann HC, Krueger MD. High-dose zolpidem dependence in a patient with chronic facial pain. *Ann Pharmacother.* 2005 Apr;39:773-4.
5. Rappa LR, Larose-Pierre M, Payne DR, Eraikhuemen NE, Lanes DM, Kearson ML. Detoxification from high-dose zolpidem using diazepam. *Ann Pharmacother.* 2004 April;38:590-4.
6. Liappas IA, Malitas PN, Dimopoulos NP, Gitsa OE, Liappas AI. Zolpidem dependence case series: possible neurobiological mechanisms and clinical management. *J Psychopharmacol.* 2003; 17(1):131-5.
7. Madrak LN, Rosenberg M. Zolpidem abuse. *Am J Psychiatry.* 2001;158:8.
8. Dündar Y, Boland A, Strobl J, Dodd S, Haycox A, Bagust A, et al. Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2004;8(24):8-11.
9. Aragona M. Abuse, dependence, and epileptic seizures withdrawal: review and case. *Clin Neuropharmacol.* 23(5): 281-3.
10. Quaglio G, Lugobonia F, Fornasiero A, Lechib A, Gerrac G, Mezzelania P. Dependence on zolpidem: two case reports of detoxification with flumazenil infusion. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005;20:285-7.
11. Wilkinson CJ. The abuse potential of zolpidem administered alone and with alcohol. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998;60:193-202.
12. Rush CR, Bake RW, Wright K. Acute behavioral effects and abuse potential of trazodone, zolpidem, and triazolam in humans. *Psychopharmacology.* 1999; 144:220-33.
13. Brunelle E, Rotily M, Lançon C, Goisset P, Piquet JM, Lagadec G, et al. Zolpidem: intravenous misuse in drug abusers. *Addiction.* 2005;100(9):1377-8.

*Recibido para evaluación:* 6 de abril de 2006

*Aceptado para publicación:* 26 de agosto de 2006

Correspondencia

*David Andrés Rincón Salazar*

*Departamento de Psiquiatría y Salud Mental*

*Pontificia Universidad Javeriana*

*Carrera 7.ª # 40-62, piso 8*

*Bogotá, Colombia*

*rincon-david@javeriana.edu.co*