



Reporte de caso

Dependencia y abstinencia de zolpidem. Reporte de un caso de convulsiones generalizadas



Gonzalo Emmanuel Barbosa Eyler^{a,b,*} y Jhoan Vidal Utria Castro^c

^a Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^b Facultad de Medicina, Departamento de Salud, Universidad Nacional de La Matanza, Buenos Aires, Argentina

^c Médico Especialista en Psiquiatría y Magister en Neuropsicofarmacología Clínica, IUH, Barceló

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de enero de 2021

Aceptado el 21 de junio de 2021

On-line el 24 de agosto de 2021

Palabras clave:

Zolpidem

Síndrome de abstinencia de sustancias

Convulsiones

R E S U M E N

El zolpidem es un agente hipnótico no benzodiazepínico utilizado con suma frecuencia en el tratamiento del insomnio e indicado para emplearlo en el corto plazo. No está indicado para el tratamiento crónico de los trastornos del sueño, pese a lo cual se evidencia en la práctica clínica que gran cantidad de pacientes lo reciben por años. Si bien se ha descrito que presenta un mejor perfil de efectos adversos que las benzodiazepinas y que genera menos riesgo de dependencia y abstinencia que estas, existen sendos reportes de casos de dependencia y abstinencia de zolpidem. Se presenta el reporte de un caso de convulsiones tónico-clónicas generalizadas por abstinencia a dosis de 300 mg/día de zolpidem y se realiza una breve revisión de la literatura.

© 2021 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Zolpidem Dependence and Withdrawal. A Case Report of Generalized Seizures

A B S T R A C T

Zolpidem is a non-benzodiazepine hypnotic agent used most frequently in the treatment of insomnia, indicated for short-term use. It is not indicated for the chronic treatment of sleep disorders, despite which there is evidence in clinical practice that a large number of patients receive it for years. Although it has been described that it presents a better profile of adverse effects than benzodiazepines and that it generates a lower risk of dependence and withdrawal than these, there are significant reports of cases of dependence and withdrawal from zolpidem. A report of a case of generalized tonic-clonic seizures due to withdrawal

Keywords:

Zolpidem

Substance withdrawal syndrome

Seizures

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gonzabarbosa@hotmail.com (G.E. Barbosa Eyler).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2021.06.007>

0034-7450/© 2021 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

at a dose of 300 mg per day of zolpidem is presented and a brief review of the literature is carried out.

© 2021 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El zolpidem es un agente hipnótico no benzodiazepínico que químicamente pertenece a la familia de las imidazopiridinas. Conforman, junto con la zopiclona, la eszopiclona y el zaleplon, los llamados fármacos Z, con acción hipnótica específica, principalmente inductoras del sueño¹. El zolpidem es uno de los fármacos más utilizados de este grupo de hipnóticos; genera su acción farmacológica vía el receptor de benzodiazepina GABA A, y se une preferentemente a los receptores que contengan la subunidad alfa-1². De esta manera facilita la inducción y aumenta el tiempo del sueño, reduce el número de despertares y el periodo de latencia y mejora la calidad del sueño.

Presenta un perfil farmacocinético favorable para su uso como hipnótico, al absorberse y eliminarse rápidamente³. Se han reportado diferencias farmacocinéticas relacionadas con el sexo, con concentraciones plasmáticas de zolpidem más altas en las mujeres, que tienen un metabolismo y un aclaramiento del fármaco más lentos⁴. Por ello, en las mujeres se detectan concentraciones séricas matutinas más altas luego de una toma nocturna, lo que puede generar mayor riesgo de efectos adversos en comparación con los varones⁵.

Comparado con las benzodiazepinas, desde su descubrimiento se ha descrito que tiene un menor riesgo de dependencia o abuso, debido a su mecanismo de acción⁶. Si bien es clínicamente efectivo para el tratamiento de los trastornos del sueño y se tolera mejor que las benzodiazepinas, presenta múltiples efectos adversos⁷; los principales son: cefalea, caídas, somnolencia, resaca matinal, sequedad de boca y algunos trastornos mnésicos¹. También se han reportado casos de sonambulismo⁸.

El zolpidem se ha convertido en el fármaco hipnótico más prescrito en Estados Unidos en los últimos 25 años⁹. Algunos autores destacan que es efectivo para el tratamiento a corto plazo del insomnio y debería prescribirse para no más de 10 días. En caso de que el paciente no resuelva el insomnio, deben seguirse evaluando otras posibles causas¹.

En este trabajo se describe un caso de abuso, dependencia y abstinencia de zolpidem y se discuten los síntomas de abstinencia de dosis altas de ese fármaco.

Caso clínico

Paciente de 35 años con antecedentes de trastornos del sueño desde 14 años antes. Ha realizado múltiples tratamientos psiquiátricos y psicológicos, con mala adherencia. En los últimos meses realizaba tratamiento virtual, debido a la situación de aislamiento producto de la pandemia de COVID-19. Se le había indicado quetiapina 25 mg/día y sertralina 50 mg/día por su trastorno de ansiedad, aunque no se había adherido

a dicha indicación. El paciente compraba zolpidem en una página de internet («medicamentossinreceta.com») sin prescripción médica, de a 4 cajas por vez, y pasaba a retirarlas. En las últimas semanas previas a su hospitalización, tomó hasta 30 comprimidos de zolpidem por día, lo que equivale a 300 mg/día. Por habersele terminado la medicación, 48 h más tarde sufrió un episodio de agitación psicomotriz que motivó su hospitalización, y durante esta sufrió 2 episodios de convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Se le realizaron un examen físico completo y exámenes complementarios. El resultado del examen clínico neurológico fue normal, así como el hemograma. La tomografía computarizada (TC) cerebral fue normal, sin evidencia de lesiones agudas. Como antecedente clínico de relevancia, había tenido un episodio similar 2 años atrás, en el contexto de abstinencia a megadosis de zolpidem, el cual no requirió hospitalización.

Durante la estancia en el sanatorio, fue medicado con levitiracetam 1.500 mg/día y lorazepam 1 mg/8 h, y no había vuelto a presentar el cuadro. Luego fue derivado a un centro especializado para tratar su dependencia y abuso de zolpidem.

Discusión

Si bien clásicamente se ha considerado que el zolpidem es un fármaco más seguro que las benzodiazepinas, en la literatura se han reportado múltiples casos de abuso, dependencia y síntomas de abstinencia de este fármaco¹⁰. A dosis supratrapéuticas, el zolpidem puede generar abuso, dependencia y, como síntoma grave de abstinencia, convulsiones¹. La dosis habitualmente recomendada es de 10 mg diarios¹⁰. Se describen como dosis supratrapéuticas las > 60 mg/día¹¹.

Pichot et al.¹⁰ describieron el caso de una paciente que presentó convulsiones luego de la suspensión abrupta de una dosis alta de zolpidem. Por su parte, Hajak et al.¹² realizaron una revisión de reportes de casos donde se presentaron 36 casos de dependencia de zolpidem y 22 de dependencia de zopiclona. Wang et al.¹³ reportaron en 2011 2 casos de dependencia de zolpidem y convulsiones tras la suspensión abrupta de una dosis alta (200-400 mg por noche en un caso y 400-500 mg por noche en el otro). Al suspender abruptamente el zolpidem, los pacientes sufrieron ansiedad, insomnio general, inquietud y convulsiones tónicas.

Cubala et al. describieron el caso de una mujer de 29 años que sufrió convulsiones generalizadas tras la suspensión abrupta del zolpidem, el cual tomaba en dosis de 160 mg/día. Destacan que la paciente presentaba dependencia.

Se han reportado convulsiones en el contexto de abstinencia con dosis \geq 100 mg diarios de zolpidem.

Como se ha mencionado, en la actualidad el zolpidem se ha convertido en uno de los principales fármacos prescritos como hipnótico para el tratamiento del insomnio⁸. Se resalta que

no está indicado ni se recomienda su uso para el tratamiento crónico de un trastorno del sueño, sino que su indicación solo está avalada por periodos cortos.

Habitualmente los profesionales médicos no suelen indicar más de 20 mg/día y es raro el uso de megadosis o dosis supraterapéuticas que luego puedan generar convulsiones en caso de abstinencia. En la práctica clínica se evidencia que los pacientes presentan dependencia del zolpidem y, pese a que en sus indicaciones hay una advertencia de no utilizar el fármaco por tiempo prolongado, muchos pacientes suelen tomarlo por años.

Conclusiones

El zolpidem es un fármaco de alta frecuencia de prescripción no solo en Psiquiatría, sino también en varias especialidades médicas. Presenta múltiples reportes de mal uso o abuso, por lo que a la hora de prescribirlo se debe tener en cuenta la posibilidad de que se desarrolle dependencia y su posterior abstinencia, al ser efectos adversos frecuentes. Se debe tener mayor precaución en mujeres, debido a que su metabolismo del fármaco es lento, lo que genera un mayor riesgo de eventos adversos graves.

Se destaca la importancia de reforzar la indicación al momento de prescribirlo por primera vez, psicoeducar al paciente en alternativas terapéuticas sobre el tratamiento del insomnio, ya sean farmacológicas o no farmacológicas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rebok F, Roldan ML. Fármacos hipnóticos y ansiolíticos. En: Rebok D. Neuropsicofarmacología, conceptos básicos. Editorial Salerno; 2014. p. 192-199.
2. Cubała WJ, Landowski J. Seizure following sudden zolpidem withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31:539-40.
3. Victorri-Vigneau C, Dailly E, Veyrac G, Jolliet P. Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:198-209.
4. Roehrs TA, Roth T. Gender differences in the efficacy and safety of chronic nightly zolpidem. *J Clin Sleep Med*. 2016;12:319-25.
5. Norman JL, Fixen DR, Saseen JJ, Saba LM, Linnebur SA. Zolpidem prescribing practices before and after Food and Drug Administration required product labeling changes. *SAGE Open Med*. 2017;5, <http://dx.doi.org/10.1177/2050312117707687>, 2050312117707687.
6. Haji Seyed Javadi SA, Hajiali F, Nassiri-Asl M. Zolpidem dependency and withdrawal seizure: a case report study. *Iran Red Crescent Med J*. 2014;16:e19926.
7. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev*. 2018;70:197-245.
8. Hoque R, Chesson AL Jr. Zolpidem-induced sleepwalking, sleep related eating disorder, and sleep-driving: fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography analysis, and a literature review of other unexpected clinical effects of zolpidem. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:471-6.
9. Westermeyer J, Carr TM. Zolpidem-associated consequences: an updated literature review with case reports. *J Nerv Ment Dis*. 2020;208:28-32.
10. Pichot W, Ansseau M. Dependence au zolpidem et crise d'épilepsie. *Rev Med Liege*. 2009;64:7-8.
11. Chiaro G, Castelnovo A, Bianco G, Maffei P, Manconi M. Severe chronic abuse of zolpidem in refractory insomnia. *J Clin Sleep Med*. 2018;14:1257-9.
12. Hajak G, Müller WE, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction*. 2003;98:1371-8.
13. Wang LJ, Ree SC, Chu CL, Juang YY. Zolpidem dependence and withdrawal seizure—report of two cases. *Psychiatr Danub*. 2011;23:76-8.