

CARTA CLÍNICA

Sonambulismo y zolpidem



Somnambulism and zolpidem

Datos procedentes de la base de datos BIFAP, indican que el uso global de benzodiacepinas en España es muy superior al de otros países europeos con bases de datos farmacoepidemiológicas comparables¹, fundamentalmente a expensas de las consideradas ansiolíticas. Las cifras de utilización de hipnóticos en el Sistema Nacional de Salud también muestran un incremento en los últimos años, siendo zolpidem el segundo principio activo más frecuente, duplicando su uso desde el año 2000 al 2012², y siendo superior en mujeres y en paciente de edad avanzada.

El zolpidem, autorizado en España desde 1990 es como los otros análogos de las benzodiazepinas tipo zopiclona o zaleplon, un principio activo que no posee propiedades miorrelajantes siendo prescrito fundamentalmente en los trastornos del sueño a corto plazo (no más de 4 semanas). El sueño inducido por este fármaco es más profundo que el generado por las benzodiazepinas de acción corta o ultracorta (como el lormetazepam o lorazepam), preserva mejor la arquitectura del sueño y sus fases REM y no REM ya que actúa sobre los receptores GABA del sistema nervioso central (SNC).

El zolpidem se ha relacionado con parasomnias de tipo sonambulismo, cuadros recurrentes de ingesta alimenticia involuntaria durante el sueño y conducción estando dormido. En 2014, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) europeo realizó una revisión de sus datos de eficacia y seguridad debido a la notificación de numerosos casos de alteraciones en la capacidad de atención y concentración, incluyendo parasomnias (sonambulismo) y de efectos sobre la atención en la conducción de vehículos, incluyendo accidentes de tráfico, en la mañana siguiente de la toma del medicamento que obligaron a la modificación de la ficha técnica del producto³.

Presentamos el caso clínico de una paciente que sufre sonambulismo desde hace meses por la toma de zolpidem.

Paciente de 71 años con antecedentes médicos de polimiositis por cuerpos de inclusión que le obliga a desplazarse en silla de ruedas, hipotiroidismo subclínico, secuelas en extremidades superiores de polio, migraña, dislipemia, déficit de B₁₂, ácido fólico y vitamina D, depresión y síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). En tratamiento crónico con: omeprazol

20 mg/24 h, mirtazapina 30 mg/24 h, tramadol 100 mg/12 h, Optovite® B₁₂ 1.000 µg intramuscular/mes, Osical D® 600 mg/400 UI/24 h, Heipram® 10 mg/24 h, Ezetrol® 10 mg/24 h, lorazepam 0,5 mg/24 h, Eutirox® 25 µg/24 h, bisoprolol 5 mg/24 h, Zaldiar® 37,5 mg/325 mg/2 cp/8 h, Deflazacort® 45 mg/24 h, naproxeno 500 mg/24 h, zolpidem 10/2 cp/24 h, topiramato 100/24 h, fentanilo 50 µg/h/1 parche/72 h y Acol® 5 mg/24 h.

Desde hace unos meses su marido comenta que por las noches se levanta a hacer labores de la casa como fregar, barrer, en otras ocasiones se sienta a pelar fruta y se la come después, se hace la manicura y pedicura, recoge los armarios..., actividades que por su limitación física habitualmente no puede realizar. En el transcurso de estas actividades cuando se le habla responde con cierta coherencia, aunque no recuerda dichos actos a la mañana siguiente.

Estableciendo un marco temporal se aprecia que el sonambulismo aparece tras el aumento de la dosis de zolpidem de 10 a 20 mg. Repasando su historial médico, 4 años antes se avisó de madrugada a los servicios de urgencia porque se había levantado a pasear por la casa y a realizar actividades tales como poner la lavadora, colgar la ropa y luego comer algo de fruta y al intentar hablar con ella, aunque su habla era congruente con la actividad que desarrollaba no lo era en otros ámbitos. En aquel momento, debido a la dilatación pupilar que presentaba, habla balbuceante, «pastosa» y enlentecida, la impresión diagnóstica fue de sobredosis de benzodiacepinas o similares y, aunque la paciente a la mañana no siguiente no recordaba la visita del médico de guardia, sí recordaba que había tomado un segundo comprimido de zolpidem porque no podía dormir esa noche.

Dado que la secuencia temporal era compatible, había habido un cuadro similar previamente al duplicar la dosis de zolpidem, consta en la ficha técnica del producto y que la disminución de la dosis y cese posterior, hizo desaparecer el sonambulismo, se consideró que esta parasomnia era más que probable de origen farmacológico. Para el descanso nocturno se optó por sustituir zolpidem y aumentar la dosis de lorazepam con buena respuesta y efectividad hasta el momento.

Dicha reacción adversa ha sido notificada al Sistema Español de Farmacovigilancia.

La prevalencia del insomnio en población general puede variar desde un 1,2% hasta un 48%, dependiendo de la forma de captación de los participantes y de si se limita a pacientes

diagnosticados como insomnes, o incluyen los que tienen síntomas relacionados con este. Así, su prevalencia es mayor a medida que aumenta la edad, es más frecuente en mujeres y se relaciona con otros factores sociodemográficos como la situación laboral, el nivel socioeconómico y el nivel de estudios. En los pacientes con insomnio es más común la presencia de ansiedad y depresión, ya sea como causa o como consecuencia e igualmente está asociado bidireccionalmente con el dolor crónico, es decir, el dolor es causa de insomnio y el insomnio puede ser causa de una disminución del umbral doloroso⁴.

En el caso clínico que hemos presentado la paciente sufre un cuadro crónico doloroso y limitante que genera depresión y ansiedad, además presenta insomnio de conciliación por lo que inicialmente se pautó zolpidem por no presentar afectación muscular dado el antecedente de miopatía y SAOS. Como ocurre con otros hipnóticos y benzodiacepinas, con el paso del tiempo aparece dependencia y tolerancia por lo que precisan frecuentemente de un aumento de dosis para lograr el mismo efecto, este hecho puede llegar a producir como en este caso, uso de dosis supratrapéuticas que pueden dar lugar a reacciones adversas medicamentosas como el sonambulismo.

En la literatura hemos encontrado casos de sonambulismo asociado a zolpidem⁵⁻⁷, tanto en pacientes con antecedentes de parasomnias como sin ellas, además en dos estudios poscomercialización se obtuvo una incidencia de sonambulismo del 0,3 y del 1%, siendo un 6,9% la prevalencia estimada de sonambulismo en la población adulta⁶. En este caso existe un riesgo añadido, y es que las parasomnias son tratadas en muchas ocasiones con clonazepam, con lo cual si no advertimos que estamos ante una reacción adversa a un medicamento en la que lo adecuado sería reducir la dosis, retirar el tratamiento o advertir al paciente que debe evitar duplicar la dosis, podríamos empeorar el problema al añadir otro fármaco depresor del SNC.

El zolpidem, además de las parasomnias, está relacionado con un alto riesgo de caídas, de ictus, de suicidio y de accidentes de tráfico, siendo mayor la probabilidad de sufrir estos cuadros cuanto mayor sea la dosis utilizada y con la presencia de deterioro cognitivo, no difiriendo estos riesgos de los datos existentes en la literatura con las benzodiacepinas⁷⁻¹⁰. Además, en EE. UU.⁹ y en Europa¹⁰ se han realizado estudios en los que el zolpidem está claramente relacionado con cuadros de dependencia, síndrome de retirada y abuso, por lo que debe haber una especial precaución a la hora de recetarlos en pacientes con enfermedad psiquiátrica de base o historial de abuso de medicación.

Por último, recomendamos aplicar las advertencias realizadas por el PRAC, la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y por la propia ficha técnica del producto relativas al sonambulismo, en las que insisten que debe hacerse una sola toma inmediatamente antes de acostarse, sin exceder la dosis recomendada, evitando una nueva administración durante la misma noche y evitando el uso concomitante de otros depresores del SNC como antidepresivos, alcohol o drogas.

Se ha contado con el consentimiento de los pacientes y se han seguido los protocolos de los centros de trabajo sobre tratamiento de la información de los pacientes.

Financiación

No existe financiación alguna para la redacción de este artículo.

Bibliografía

- Huerta C, Abbing-Karahagopian V, Requena G, Oliva B, Alvarez Y, Gardarsdottir H, et al. Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare databases: a cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25:56-65 [consultado 27 Ago 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1002%2Fpds.3825>
- Informe de utilización de medicamentos U/HAY/V1/17012014. Utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2000-2012 Fecha de publicación: 27/01/2014. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/ansioliticos_hipnoticos-2000-2012.pdf.
- Zolpidem (Dalparan®, Stilnox®, Zolpidem efg®): riesgo de somnolencia al día siguiente. Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [consultado 27 Ago 2021] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH.FV.05-2014-zolpidem.pdf?x83555>.
- Torrens I, Argüelles-Vázquez R, Lorente-Montalvo P, Molero-Alfonso C, Esteva M. Prevalencia de insomnio y características de la población insomne de una zona básica de salud de Mallorca (España). *Aten Primaria.* 2019;51:617-25.
- Inagaki T, Miyaoka T, Tsuji S, Inami Y, Nishida A, Horiguchi J. Adverse reactions to zolpidem: Case reports and a review of the literature. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2010;12, <http://dx.doi.org/10.4088/PCC.09r00849bro>.
- Stallman HM, Kohler M. Prevalence of Sleepwalking: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11:e0164769, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0164769>.
- Ryba N, Rainess R. Z-drugs and Falls: A Focused Review of the Literature. *Sr Care Pharm.* 2020;35:549-54, <http://dx.doi.org/10.4140/TCP.n.2020.549>.
- Kim E, Lee JH, Lee DH. Zolpidem as a high risk factor for elderly suicide in South Korea. *Arch Suicide Res.* 2020;29:1-15, <http://dx.doi.org/10.1080/13811118.2020.1838369>.
- Wong CK, Marshall NS, Grunstein RR, Ho SS, Fois RA, Hibbs DE, et al. Spontaneous adverse event reports associated with zolpidem in the United States 2003-2012. *J Clin Sleep Med.* 2017;13:223-34.
- Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, Guirguis A. An Insight into Z-Drug Abuse and Dependence: An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019;22:270-7.

Ó. Esteban-Jiménez^{a,*} y C. Navarro-Pemán^b

^a Centro de Salud Sádaba, Sádaba, Zaragoza, España

^b Centro de Farmacovigilancia de Aragón, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: oscarej@hotmail.com

(Ó. Esteban-Jiménez).