



ORIGINAL

Conductas complejas durante el sueño inducidas por zolpidem

H. Pérez-Díaz, A. Iranzo y J. Santamaría*

Servicio de Neurología y Unidad Multidisciplinar de Trastornos del Sueño, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, España
Centro de Investigación Biomédica en Red para Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED)

Recibido el 25 de noviembre de 2009; aceptado el 14 de abril de 2010
Accesible en línea el 19 Septiembre 2010

PALABRAS CLAVE

Zolpidem;
Síndrome de la cena durante el sueño;
Síndrome del comer nocturno;
Sonambulismo;
Sueño;
Efecto secundario;
Obesidad;
Hiperfagia;
Amnesia

KEYWORDS

Zolpidem;
Sleep-related food disorder;
Nocturnal eating syndrome;
Sleepwalking;

Resumen

Objetivo: Presentar cinco pacientes con trastornos conductuales durante el sueño, sin conciencia posterior de los mismos, inducidos por zolpidem.

Métodos: Evaluación con un cuestionario diseñado para estudiar las características y las conductas realizadas durante el sueño por todos los pacientes.

Resultados: Las conductas realizadas por los pacientes fueron muy variadas (telefonar, limpieza y labores del hogar, alimentar al perro o depilarse), aunque en todos los pacientes se recogieron conductas alimentarias inapropiadas. Todos sufrieron una ganancia ponderal importante, debido a su preferencia por alimentos hipercalóricos durante los episodios, que en una de las pacientes desembocó en una obesidad extrema. Dos de los pacientes sufrieron lesiones (cortes con cuchillo y quemaduras) en relación con el intento de elaboración de platos. Un paciente llegó a ingerir un laxante.

Conclusiones: La retirada de zolpidem resolvió de forma inmediata las conductas anormales durante el sueño en todos los casos. Esto subraya la importancia de diagnosticar adecuadamente este efecto secundario.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Zolpidem-induced sleep-related behavioural disorders

Abstract

Objective: To present five patients with zolpidem-induced sleep-related behavioural disorders.

Methods: Evaluation using a questionnaire designed to study sleep behaviours and past medical history in all patients.

Results: The patients performed complex actions while sleep-walking (telephoning, house-cleaning, feeding the dog or waxing their legs). Inappropriate feeding behaviour with excessive

* Autor para correspondencia:.

Correo electrónico: JSANTAMA@clinic.ub.es (J. Santamaría).

Sleep;
Side effect;
Obesity;
Hyperphagia;
Amnesia

food intake during the night were reported by all patients. All had weight gain, which in one patient led to extreme obesity. Two patients suffered injuries (knife cuts and burns) related to attempting to prepare food. One patient took a laxative.

Conclusion: Withdrawal of zolpidem resolved the behaviours in all cases, highlighting the importance of an adequate diagnosis of this side effect.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El zolpidem (ZPD) es un fármaco hipnótico-sedante de uso muy extendido en el tratamiento a corto plazo del insomnio. Se considera un agonista no benzodiacepínico del receptor de benzodiacepinas (BZD). Las BZD y los agonistas del receptor de BZD se unen al receptor GABA_A (ácido γ -aminobutírico tipo A) en un sitio de unión distinto al del propio GABA, el principal neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central, y potencian de forma alostérica la actividad del canal cloruro dependiente de ligando. Su inicio de acción rápido, su vida media corta, su menor potencial de abuso y dependencia, y un perfil de efectos adversos menor que las BZD y los barbitúricos, justifican su extenso uso.

El desarrollo de conductas complejas durante el sueño es un efecto adverso del ZPD escasamente conocido. Dos estudios *post-marketing* publicaron en 1988 y 1995 una incidencia de sonambulismo de 1 de 96 pacientes (1%) y 7 de 192 pacientes (0,3%) respectivamente^{1,2}. Una revisión reciente de la literatura encontró 15 pacientes con conductas complejas durante el sueño inducidas por ZPD y dos casos asociados a otros agonistas de receptores no BZD, como el zaleplon y la zopiclona³. En esta revisión no se incluyó una serie de 19 casos con conductas alimentarias durante el sueño asociadas al ZPD publicada en modo "abstract"^{4,5}. Desde entonces se han descrito tres casos más⁶⁻⁸ por lo que se conocen, al menos, 37 casos. Las conductas durante el sueño inducidas por los agonistas de receptores no BZD son muy variadas e incluyen la limpieza, hacer compras⁹, enviar correos electrónicos⁶ o conducir vehículos^{4,10}. Sin embargo, las conductas alimentarias son, con mucho, las que más frecuentemente se han asociado al ZPD^{3,4,11}.

El objetivo del presente trabajo es describir los casos de cinco pacientes con conductas complejas durante el sueño asociadas al ZPD, vistos en nuestra Unidad Multidisciplinar de Trastornos del Sueño del Hospital Clínico de Barcelona, desde diciembre de 2006 hasta marzo de 2009.

Casos clínicos

Todos los pacientes fueron evaluados con un cuestionario diseñado para valorar los antecedentes personales y otras características clínicas de los pacientes (tabla 1), las conductas complejas durante el sueño (tabla 2) y el síndrome de la cena durante el sueño (SCDS) (tabla 3). El SCDS se refiere a las conductas alimentarias realizadas durante el mismo y de las que el sujeto no guarda recuerdo de forma total o parcial⁵.

Caso 1

Se trata de una mujer de 39 años que refería realizar conductas anormales durante el sueño. Inicialmente comenzó observando que por la mañana, tras despertarse, había restos de alimentos, como yogures y fruta, o botellas vacías de agua en la cocina. Amaneció, hasta en tres ocasiones, con cera de depilar pegada en los pies y, en una de éstas, con una importante quemadura en una pierna, probablemente motivada por un intento de depilación, que no recordaba haberse hecho. El marido confirmó las "extrañas" conductas que venía realizando entre una y tres horas después de ir a dormir, desde hacía "unas semanas". Además de las anteriores, limpiaba la casa, freía huevos y se había quemado con aceite hirviendo, y había intentado salir de casa a "comprar o ir al banco", sin recordar nada a la mañana siguiente, por lo que tuvieron que esconderle las llaves. Estas conductas coincidieron con el inicio del tratamiento de un insomnio crónico, asociado a un episodio depresivo mayor¹², con dos comprimidos de ZPD 10 mg al acostarse seis meses antes. La disminución gradual de la dosis de ZPD, por su psiquiatra, había reducido la frecuencia e intensidad de los episodios, y la retirada, por nuestra parte, acabó por erradicarlos. La paciente engordó unos 9 kg durante el tiempo que presentó estas conductas y volvió a su peso habitual tras su resolución. Había presentado una anorexia nerviosa, con conductas bulímicas en vigilia, coincidente en el tiempo con estos trastornos conductuales durante el sueño. Actualmente lleva tres años sin presentar estos últimos y la anorexia/bulimia nerviosa asociada al episodio depresivo mayor también se resolvió por las mismas fechas.

Caso 2

Esta mujer de 55 años consultó por conductas inapropiadas durante la noche. Tenía antecedentes personales de asma bronquial, hipotiroidismo, síndrome ansioso-depresivo con insomnio crónico tratado con ZPD 10 mg al acostarse desde hacía nueve años y cirugía bariátrica, con una pérdida de 43 kg de peso, realizada dos años antes de consultar en nuestra Unidad. Siete meses antes de nuestra primera visita había abandonado, por decisión personal, la fluoxetina y el alprazolam, que tomaba por el trastorno afectivo, aunque mantuvo el ZPD. Varios meses antes de la visita su madre se trasladó a vivir con ella y se alarmó ante las conductas anormales que ésta realizaba en la primera hora del sueño. La primera vez que la descubrió, "estaba colocada a cuatro patas, en la terraza, comiéndose una sandía a bocados". Otro día evitó que se quemara preparando torpemente una infusión en el microondas. Durante los episodios comía "todo lo que se le ponía a tiro" (pan con leche,

Tabla 1 Antecedentes personales y otras características clínicas de los pacientes

| Caso | Edad/sexo | Trastorno depresivo concurrente ¹² | Trastornos del despertar | Tratamiento con otros hipnótico-sedantes sin SCDS | Uso de alcohol u otras sustancias de abuso (excepto tabaco) | Historia SPI | Historia SAOS | Otros efectos adversos de ZPD |
|------|-----------|---|--|---|---|--------------|---------------|-------------------------------|
| 1 | 39/ ♀ | Trastorno depresivo mayor (episodio único) | No | No | No | No | No | No |
| 2 | 55 /♀ | Trastorno depresivo mayor crónico | No | No | No | No | No | Cuadro psicótico |
| 3 | 53/ ♀ | Trastorno depresivo mayor crónico | Sí (antecedentes de terrores nocturnos en la infancia) | Sí (clonazepam y alprazolam) | No | No | No | No |
| 4 | 79 /♀ | Trastorno distímico | No | Sí (lorazepam y trazodona) | No | No | No | No |
| 5 | 27/ ♂ | No | Sí (terrores nocturnos-despertares confusionales-sonambulismo) | Sí (clonazepam, lormetazepam y diazepam) | Dos combinados los fines de semana | No | No | No |

SAOS: síndrome de apneas obstructivas durante el sueño, SCDS: síndrome de la cena durante el sueño, SPI: síndrome de piernas inquietas.

Tabla 2 Características clínicas de las conductas complejas durante el sueño asociadas a ZPD

| Caso | Dosis (mg/noche) | Tercio de la noche donde aparecen las conductas | Nº de episodios por noche | Conductas complejas amnésicas | Amnesia | Coincidencia de las conductas con sueños | Interacción verbal durante los episodios |
|------|------------------|---|---------------------------|---|---------|--|--|
| 1 | 20 | 1º | 1 | Comer Beber Limpieza Depilación Salir de casa | Total | No | No |
| 2 | 10 | 1º | 1 | Comer Lavavajilla Lavadora Fregar portería | Total | No | Sí |
| 3 | 10 | 1º | 1 | Comer Alimentar a su perra | Total | No | Sí |
| 4 | 10 | Desconocido | Desconocido | Comer | Total | No | Desconocido |
| 5 | 10 | 1º | Hasta 4 | Comer Ordenar Telefonar Encender ordenador | Parcial | Variable | Sí |

embutidos, bocadillos, ensaladas). Retrospectivamente, los hijos comentaron que llevaba varios años antes de la cirugía realizando esas conductas, pero no le habían dado importancia. Para ellos también era "normal" que su madre pusiera el lavavajillas o la lavadora o fregara el portal del bloque a mitad de la noche. La paciente no era consciente de estas conductas aunque, antes de la cirugía bariátrica, notaba que todas las mañanas se levantaba con "el estómago anudado", nunca desayunaba y creía que su ingesta de alimentos diurna no justificaba su obesidad ("estaba siempre de régimen"). La sustitución de ZPD por clonazepam 5 mg/noche solucionó las conductas anormales durante el sueño.

Caso 3

Mujer de 53 años con insomnio crónico de unos cinco años de evolución, en el contexto de un trastorno depresivo mayor¹² tratado crónicamente con venlafaxina 150 mg/día, que inició ZPD 10 mg "poco antes" de acostarse. "Un tiempo después" de comenzar este tratamiento, la perra de la familia comenzó a molestar a los miembros de ésta para que le dieran comida y a presentar frecuentes diarreas y vómitos, por lo que consultaron al veterinario. Una de las hijas, en cuya habitación dormía la perra, la siguió una noche y vio cómo la madre le daba chocolate y jamón, un trozo para ella y otro para la perra. La paciente no recordaba nada y cuando se le recriminaba la conducta — observada por su propia hija — la negaba. La solución fue cerrar la puerta de la habitación donde dormía la perra y la paciente continuó tomando el ZPD. Consumía todo lo que encontraba en la nevera (restos de guisos, sardinas crudas con la raspa, embutidos, chocolate, galletas...). La paciente fue diagnosticada de SCDS relacionado con ZPD aproximadamente un año y

medio después del inicio de tratamiento con éste. Tras esto, abandonó el tratamiento durante dos semanas, en las cuales no presentó episodios. Posteriormente, en consenso con su psiquiatra, decidió volver a tomarlo por ser "lo único que le mejoraba el sueño" y, al poco, reaparecieron las conductas nocturnas.

Caso 4

Esta paciente de 79 años, en tratamiento con un comprimido de ZPD 10 mg al acostarse para un insomnio crónico asociado a un trastorno distímico¹², unos tres años después del inicio del tratamiento con ZPD sospechó que "alguien comía por las noches, después de que ella se acostara", pues encontraba cascaritas de avellanas y restos de almendras o galletas por las mañanas. Su primera reacción fue reñir a sus nietos que lo negaron todo. Tras sufrir una caída cerca de la puerta de casa, mientras manipulaba durante la noche unas botellas de vidrio, la familia decidió consultar. La sustitución de ZPD por trazodona 10 mg hizo desaparecer dichas conductas, que no han vuelto a aparecer tras dos años de seguimiento.

Caso 5

Se trata de un varón de 27 años con antecedentes de un insomnio crónico en tratamiento con ZPD 10 mg al acostarse y trastornos del despertar, tipo sonambulismo, de inicio en la infancia. Previo al tratamiento con ZPD tenía una frecuencia de dos episodios mensuales de estas parasomnias, que se hicieron diarios o pluricotidianos, unos tres días después del inicio de aquel. Las conductas alimenticias fueron, con mucho, las más frecuentes, aunque también ordenaba la casa, telefoneaba a amigos o al banco o manipulaba el

Tabla 3 Características clínicas del síndrome de la cena durante el sueño asociado a ZPD

| Casos | Predominan alimentos hipercalóricos | Líquidos | Tóxicos | Consume alimentos habituales de su dieta | Anorexia o distensión abdominal matutina | Ganancia de peso | Elabora comidas | Lesiones por la elaboración de comidas |
|-------|--|------------------|--------------|--|--|---------------------|--|--|
| 1 | Sí (yogur, huevos fritos) | Sí (agua) | No | Sí (fruta) | NO | 9 kg en 2 años | Sí (freír huevos) | Sí (quemaduras de aceite hirviendo) |
| 2 | Sí (pan con leche, embutidos, bocadillos) | Sí (leche, agua) | No | Sí (sandía, ensaladas) | Sí ("estómago anudado") | Cirugía bariátrica | Sí (infusión en microondas, bocadillos) | No |
| 3 | Sí (sardina con raspa, chocolate, galletas, embutidos) | No | No | No | Sí | 4 kg en año y medio | Sí (bocadillos) | No |
| 4 | Sí (frutos secos, galletas) | No | No | No | No | 4 kg en 2 años | No | No |
| 5 | Sí (yogur, palomitas, pipas, chocolate) | No | Sí (laxante) | No | Sí | 4 kg en 2 meses | Sí (calentar sopa, microondas, cortar jamón) | Sí (cortes con cuchillo) |

ordenador hasta llegar a encenderlo. En una ocasión llegó a ingerir un laxante magnésico en polvo, al confundirlo con mayonesa, acompañándolo con pan. Mientras lo ingería, pensó en lo raro de aquella mayonesa, que no se adhería al pan. Llegó a hacer palomitas en el microondas, sopas en la hornilla o cortar jamón. Esto último le motivó cortes en los dedos en más de una ocasión. No solía recordar los episodios aunque podía tener alguna "noción" de ellos si veía pistas o alguien se los recordaba. En total tomó el ZPD durante dos meses y su retirada redujo claramente las conductas anormales durante el sueño a la frecuencia previa.

Discusión

Presentamos cinco pacientes con conductas complejas amnésicas durante el sueño inducidas por el ZPD. La asociación de estas conductas con la toma del fármaco queda establecida porque su retirada las hizo desaparecer de inmediato en los cinco pacientes y porque la reexposición en uno de ellos las hizo reaparecer. La secuencia temporal entre el inicio del tratamiento y la aparición de los síntomas es consistente, si bien es difícil establecer el intervalo exacto de tiempo transcurrido entre ambos hechos por tratarse de conductas amnésicas, evidenciadas por observaciones puntuales de testigos, y recogidas de forma retrospectiva.

Todos nuestros pacientes presentaron SCDS (en inglés *sleep-related eating disorder*) que parece ser la conducta compleja más frecuentemente asociada al ZPD⁵. El SCDS consiste en episodios iniciados con un despertar parcial, acontecido generalmente en el primer tercio de la noche, y que culminan con la ingestión de alimentos, a menudo, hipercalóricos o inusuales. Los pacientes tienen una amnesia parcial o total de los episodios y presentan una inclinación "automática" por comer y una incapacidad para volver a la cama sin hacerlo¹³. Schenck et al presentaron (en forma "abstract") los casos de 19 pacientes con SCDS asociado a ZPD. De ellos el 84% eran mujeres, el 84% tenían una depresión mayor reciente o concurrente, el 89,5% tomaban antidepresivos concomitantes y todos habían recibido otros fármacos hipnótico-sedantes y psicotropos antes o después de ZPD sin desarrollar SCDS⁴. Sólo un paciente tenía sintomatología compatible con síndrome de piernas inquietas y otro antecedentes de anorexia/bulimia nerviosa. La serie concluye que las mujeres con depresión mayor tratada son las más vulnerables para desarrollar SCDS asociado a ZPD. De nuestros pacientes, cuatro fueron mujeres y todas tenían un trastorno depresivo¹² en el momento de iniciar las conductas asociadas a ZPD. Esta mayor prevalencia femenina también se ha comunicado en otras series^{9,11}.

El SCDS se ha intentado explicar por una fragmentación del sueño que podría inducir despertares parciales en las fases de sueño profundo sin movimientos oculares rápidos (NREM) y, en algunos pacientes, llevar al SCDS. Esta fragmentación se produciría por distintas causas: sonambulismo, síndrome de piernas inquietas/movimientos periódicos de las piernas, síndrome de apneas obstructivas del sueño, narcolepsia, abandono del tabaco y consumo de alcohol, opiáceos, cocaína, triazolam y midazolam¹⁴⁻¹⁷. El ZPD aumenta la proporción de las fases de sueño profundo NREM en el tiempo total de sueño¹⁸ y, con ello, la probabilidad

de inducir despertares parciales en estas fases. Las fases de sueño profundo NREM son proporcionalmente más frecuentes en la primera parte de la noche y por ello, posiblemente, cuatro de nuestros pacientes presentaron los episodios en el primer tercio de la noche. Sin embargo, el ZPD no produce fragmentación de la arquitectura del sueño¹⁹, por lo que, su asociación al SCDS no se explicaría por este efecto. De hecho, un 42,1% (8/19) de los pacientes de la serie de SCDS relacionado con ZPD de Schenck (síndrome de apneas obstructivas del sueño, n=3; narcolepsia, n=2; síndrome de piernas inquietas, trastorno de conducta durante el sueño REM, sonambulismo, n=1) y uno de nuestra serie (sonambulismo, n=1) asociaban otro trastorno que pudiera fragmentar el sueño⁴.

Otros factores que podrían contribuir a la génesis del SCDS son la inducción de respuestas hiperfágicas y la amnesia anterógrada transitoria. Se conoce que la mayoría de las BZD inducen respuestas hiperfágicas en mamíferos. Sin embargo, el ZPD siempre se ha considerado neutro con respecto a la regulación del apetito^{20,21}. La combinación de causas que contribuyeran a una fragmentación del sueño con la inducción de respuestas hiperfágicas sería una hipótesis plausible para explicar este trastorno. Sin embargo, se ignora por qué el ZPD, como agonista no BZD del receptor de BZD, genera este tipo de trastornos de conducta durante el sueño con mayor frecuencia que las BZD propiamente. La amnesia transitoria es otro efecto adverso conocido de ZPD, aunque poco prevalente (1%)²², que posiblemente se deba a una inhibición de la consolidación de la memoria de corto a largo plazo²³⁻²⁶. Hay autores que han considerado las conductas asociadas a ZPD como sonambulismo y otros como actividades compulsivas con amnesia anterógrada distintas del sonambulismo⁹. La presencia de un habla fluida y la realización de acciones relativamente normales, aunque repetitivas y a horarios inadecuados, distinguirían estas actividades del sonambulismo. La amnesia posterior podría ser total o parcial y vendría justificada por ser un efecto adverso conocido de ZPD⁹.

Finalmente, se ha especulado que un trastorno de la alimentación, con un pobre control de los impulsos, pudiera hacerse amnésico con ZPD y, con ello, explicar el SCDS. Hay que mencionar la transformación de un síndrome del comer nocturno en amnésico con el uso de ZPD¹¹ y la potenciación de los episodios de sonambulismo o atracones de comida amnésicos durante el sueño^{27,28} que podrían afectar hasta a un tercio de los pacientes con bulimia nerviosa²⁹. El síndrome del comer nocturno (del inglés *nocturnal eating syndrome*) se caracteriza por atracones rápidos de comida antes del inicio del sueño o inmediatamente tras despertar pero, a diferencia del SCDS, con una conciencia plena de los episodios¹². Se cree que se trata de un trastorno de la alimentación al igual que la anorexia/bulimia nerviosa³⁰. En nuestra serie ningún paciente tenía antecedentes de síndrome del comer nocturno y una paciente había presentado conductas bulímicas coincidentes en el tiempo con el SCDS relacionado con el ZPD. En la serie de Schenck, uno de los 19 pacientes presentaba un síndrome del comer nocturno y otro tenía antecedentes de anorexia/bulimia nerviosa⁴.

Es importante considerar las graves consecuencias que puede llegar a tener este trastorno. En nuestra serie todos los pacientes habían tenido dificultades para controlar su peso hasta el punto de que una de las pacientes se había

sometido a una cirugía bariátrica. Lo más sorprendente de esta paciente es que llevaba años consumiendo ZPD y años también a dieta y sin creer que su ingesta de alimentos justificase su obesidad. Esto nos lleva a plantearnos si el ZPD no influyó decisivamente en su obesidad mórbida. La manipulación e ingesta de productos tóxicos es otro de los riesgos potenciales en estos pacientes. En nuestra serie un paciente había ingerido un laxante al confundirlo con mayonesa. También han de mencionarse aquellas actividades que hagan peligrar la integridad física. En la serie de Schenck cuatro pacientes con SCDS cocinaban, dos de ellos incluso llegaron a encender pequeños fuegos, y dos salieron a comprar comida y regresaron a casa⁴. En nuestra serie, dos de los pacientes sufrieron lesiones, una por quemaduras de aceite hirviendo y otro por cortes con un cuchillo, como consecuencia de la elaboración de platos. La primera de estos dos pacientes también se quemó en una ocasión al depilarse con cera hirviendo. Por último, son interesantes otras consecuencias indirectas derivadas de conductas como las llamadas telefónicas o el uso del ordenador⁶. Uno de nuestros pacientes llegó a telefonear al banco para dar instrucciones.

La relación entre conductas complejas durante el sueño y ZPD es verosímil y biológicamente plausible. Por ello, ante la presentación de las primeras, que como se demuestra pueden poner en riesgo la salud o la integridad física del individuo, es importante descartar que el paciente esté siendo tratado con dicho fármaco.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sauvanet JP. Imidazopyridines in sleep disorders. En: Sauvanet JP, Lager SZ, Morselli PL, editors. Imidazopyridines in sleep disorders: a novel experimental and therapeutic approach. New York: Raven Pr; 1988. p. 219–30.
2. Ganzoni E, Santoni JP, Chevillard V, Sebillé M, Mathy B. Zolpidem in insomnia: a 3-year post-marketing surveillance study in Switzerland. *JIMR*. 1995;23:61–73.
3. Dolder CR, Nelson MH. Hypnotic-induced complex behaviours: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs*. 2008;22:1021–36.
4. Schenck CH, Connoy DA, Castellanos M, Johnson B, Werner R, Wills L, et al. Zolpidem-induced Amnesic Sleep-Related Eating Disorder (SRED) In 19 Patients [abstract]. *Sleep*. 2005;28:259A.
5. Iranzo A, Santamaría J, Sureda B, Carrasco E, de Pablo J. Nocturnal eating syndrome. *Neurología*. 2000;15:226–30.
6. Siddiqui F, Osuna E, Chokroverty S. Writing emails as part of sleepwalking after increase in Zolpidem. *Sleep Med*. 2009;10:262–4.
7. Pérez-Pérez H, Pérez-Lorensu PJ. Cocinando en sueños: un curioso efecto secundario de zolpidem [carta]. *Rev Neurol*. 2009;49:111.
8. Hoque R, Chesson Jr AL. Case report: 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. Tsai MJ, Tsai YH, Huang YB. Compulsive activity and anterograde amnesia after zolpidem use. *Clin Toxicol.* 2007;45:179–81.
10. Doane JA, Dalpiaz AS. Zolpidem-induced sleep-driving [carta]. *Am J Med.* 2008;121:e5.
11. Morgenthaler TI, Silber MH. Amnestic sleep-related eating disorder associated with zolpidem. *Sleep Med.* 2002;3:323–7.
12. American Psychiatric Association Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM-IV TR. Barcelona: Masson; 2001.
13. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
14. Schenck CH, Hurwitz TD, Bundlie SR, Mahowald MW. Sleep-related eating disorders. *Sleep.* 1991;14:419–31.
15. Winkelman JW. Clinical and polysomnographic features of sleep-related eating disorder. *J Clin Psychiatry.* 1998;59:14–9.
16. Vetrugno R, Manconi M, Ferini-Strambi L, Provini F, Plazzi G, Montagna P. Nocturnal eating: sleep-related eating disorder or night eating syndrome: a video polysomnographic study. *Sleep.* 2006;29:949–54.
17. Mahowald MW, Schenck CH. NREM sleep parasomnias. *Neurol Clin.* 1996;14:675–96.
18. Nicholson AN, Pascoe PA. Hypnotic activity of zolpidem: night time and daytime studies in young and middle-aged adults. En: Sauvanet JP, Langer SZ, Morselli PL, editors. *Imidazopyridines in sleep disorders*. New York: Raven Press; 1988. p. 231–40.
19. Feinberg I, Maloney T, Campbell IG. Effects of hypnotics on the sleep EEG of healthy young adults: new data and psychopharmacologic implications. *J Psychiatr Res.* 2000;34:423–38.
20. Filizola M, Harris DL, Loew GH. Benzodiazepin-induced hyperphagia: development and assessment of a 3D pharmacophore by computational methods. *J Biomol Struct Dyn.* 2000;17:769–78.
21. Cooper SJ. Benzodiazepine receptor-mediated enhancement and inhibition of taste reactivity, food choice, and intake [Review]. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;575:321–36.
22. Clinical pharmacology [database online]. Tampa, FL: Gold Standard, Inc.; 2006. [acceso febrero de 2006]. Disponible en: <http://www.clinicalpharmacology-ip.com/>.
23. Canaday BR. Amnesia possibly associated with zolpidem administration. *Pharmacotherapy.* 1996;34:318.
24. Ganzoni E, Santoni JP, Chevillard V, Sebillé M, Mathy B. Zolpidem in insomnia: a 3-year post-marketing surveillance study in Switzerland. *J Int Med Res.* 1995;23:61–73.
25. Salva P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet.* 1995;29:142–53.
26. van Puijenbroek EP, Egberts AC, Krom HJ. Visual hallucinations and amnesia associated with the use of zolpidem [Letter]. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996;34:318.
27. Benca RM, Schenck CH. Sleep and Eating Disorders. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1337–44.
28. Winkelman JW, Herzog DB, Fava M. The prevalence of sleep-related eating disorder in psychiatric and non-psychiatric populations. *Psychol Med.* 1999;29:1461–6.
29. Gupta MA. Sleep-related eating in bulimia nervosa—an underreported parasomnia disorder. *Sleep Res.* 1991;20:182.
30. Rand CS, Macgregor AM, Stunkard AJ. The night eating syndrome in the general population and among postoperative obesity surgery patients. *Int J Eat Disord.* 1997;22:65–9.