

CASO CLÍNICO

Síndrome de abstinencia con *delirium* y convulsiones en dependencia de Zolpidem

Withdrawal syndrome with delirium and grand mal seizures in zolpidem abuse

AGUDELO GARCÍA, A.*; ASCENSIÓN GODOY, C.** y OCHOA MANGADO, E.***

*Médico Residente 4º año de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Colombia. **Médico Residente 4º año de Psiquiatría. IPSSM José Germain. Leganés. Madrid. ***Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid.

RESUMEN: La imidazopiridina Zolpidem es un hipnótico que actúa sobre los receptores «Omega 1» de las benzodiazepinas a nivel cerebral, con mínima actividad ansiolítica, sin actividad mio-relajante ni anticonvulsivante. Los primeros estudios consideraron que su capacidad de producir dependencia era mínima, pero posteriormente esto se ha discutido, considerándose actualmente que los efectos subjetivos del Zolpidem son comparables a los de otras benzodiazepinas y que el riesgo de abuso, dependencia y abstinencia también son importantes. El caso clínico presentado ilustra estos hechos.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de abstinencia. *Delirium*. Zolpidem.

ABSTRACT: The imidazopyridine Zolpidem is an hypnotic agent which acts through binding selectively to the benzodiazepine «Omega 1» receptor sites in brain, showing minor effects on anxiety than benzodiazepines and no myorelaxant or anti-convulsant effects. The first reports suggested that Zolpidem had a lower potential for dependence than benzodiazepines. However, it has been recently discussed and nowadays it is considered that the subjective effects of Zolpidem are comparable to those of other benzodiazepines and that abuse, dependence and withdrawal are also im-

portant. The clinical report presented illustrates this findings.

KEY WORDS: Withdrawal syndrome. *Delirium*. Zolpidem.

Caso clínico

Mujer de 46 años de edad que ingresa en junio del 2001 en el Servicio de Enfermedades Infecciosas desde urgencias por presentar una crisis comicial.

Motivo Consulta: Se solicita interconsulta al servicio de Psiquiatría para filiación de crisis convulsiva y por estado de inquietud psicomotriz a las 24 horas del ingreso.

Enfermedad Actual: Consumidora de tóxicos (hachís, anfetaminas, drogas de síntesis, alcohol, LSD, heroína, cocaína y benzodiazepinas), desde los 16 hasta los 38 años, cuando realiza tratamiento de deshabituación en una comunidad terapéutica durante un año y medio. Desde entonces ha estado bien adaptada socialmente, manteniéndose abstinentes de sustancias ilegales y realizando actividades de estudio y de voluntariado en una asociación de ex toxicómanos.

En los últimos meses la paciente presenta dificultades para conciliar el sueño, por lo que consume de forma habitual y por propia iniciativa, Zolpidem (aproximadamente 20 mg/día) y Lorazepam (aprox. 3-4 mg/día), obteniéndolos a través de su pareja, quien se halla en tratamiento psiquiátrico; más tarde, comienza a ser suministrado por su médico de Atención Primaria.

En este tiempo, la familia señala la coincidencia temporal entre el abandono de las tareas habituales por parte de la paciente y la existencia de diversas complicaciones en su estado físico (colecistitis alitiásica, pancreatitis y hepatotoxicidad secundaria al tra-

Correspondencia:

ENRIQUETA OCHOA.
Servicio de Psiquiatría. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar Km 9,100.
28034 Madrid.
e-mail: eochoa@hrc.insalud.es

tamiento antirretroviral), por las que ha precisado dos ingresos hospitalarios consecutivos, así como la suspensión del tratamiento antirretroviral. En el último de estos ingresos (mayo del 2001), la paciente había solicitado el alta voluntaria sin especificar el motivo. Desde entonces, su hermana refiere que comienza a presentar comportamientos poco habituales, fundamentalmente en forma de episodios de extremada irritabilidad que ellos atribuían al deseo de reclamar atención familiar. Su pareja informa que desde el alta hospitalaria la paciente había aumentado el consumo de Lorazepam (hasta 6-7 mg/día) y de Zolpidem (hasta 80-100 mg/día).

Sus familiares coinciden en que desde unos diez días antes del ingreso, los trastornos conductuales se habían hecho preocupantes (en una ocasión condujo con el pijama puesto, a veces sus reacciones rozaban la heteroagresividad física...) y se acompañaban de una importante alteración del nivel de conciencia. Este empeoramiento coincidía temporalmente con la ausencia de la pareja del domicilio. Por este motivo y dado el estado confusional de la paciente al ser valorada, no fue posible precisar inicialmente qué tipo de sustancias pudo haber estado consumiendo en dicho intervalo. Dos días antes del ingreso, al volver su pareja, la encuentra muy angustiada, diciendo que «había visto a su hija en la TV y que tenía unas manchas que indicaban que iba a morir» «pensaba que todo era un concurso de televisión» «veía a los médicos en la tele». Observa que la paciente ha aumentado el consumo de Zolpidem hasta unos 150-160 mg/día (manteniendo el de Lorazepam en unos 6 mg/día), debiendo suspender el consumo de Zolpidem al día siguiente de forma brusca al negarse su médico de Atención Primaria a continuar recetándoselo. Tras 24 horas en las que se muestra muy inquieta y confusa, su pareja decide trasladarla a urgencias, servicio en el que presenta una crisis tónico clónica.

Antecedentes Personales

Psiquiátricos: Hace cinco años presentó cuadro depresivo precipitado por la muerte de su compañero. Acudió al psiquiatra pero no siguió el tratamiento farmacológico pautado. En ese contexto hizo un gesto suicida por autointoxicación medicamentosa.

Tóxicos: Con 16 años inicia el consumo de hachís y anfetaminas, aumentando estas últimas hasta 20 al día durante tres años y reiniciando su consumo a los 26. A los 29 años inicia el consumo de heroína y cocaína esnifadas, alcohol, LSD, drogas de síntesis y flunitrazepam. Comienza entonces a consumir heroína por vía

intravenosa compartiendo y reutilizando las jeringuillas, hasta 1993, año en el que ingresa en una comunidad terapéutica manteniéndose abstinentes desde entonces. Previamente había realizado múltiples intentos de desintoxicación tanto hospitalaria como ambulatoria tras los cuales había recaído.

Somáticos: Infección por VIH en estadio B3, diagnosticado en 1991, seguimiento regular en la consulta de Enfermedades Infecciosas. Sin tratamiento antirretroviral desde noviembre de 2000 por toxicidad mitocondrial (hepatitis-pancreatitis). Última carga viral de VIH de 4,4 log y CD4 de 289 totales. Hepatopatía crónica VHC. Datos ecográficos de hipertensión portal. Biopsia hepática en enero de 2001 con fibrosis II/IV (cirrosis temprana). Gastritis crónica. Colecistitis alitiásica y hepatotoxicidad por antirretrovirales. Neumonía por *Pneumocystis Carinii*. Intervenida de apendicectomía, colecistectomía, anexectomía, salpinguectomía y conización en agosto de 1994 por carcinoma de cérvix CIN III.

Antecedentes familiares: Padre falleció a los 46 años por cirrosis secundaria a etilismo crónico. Hermana de 54 años con Esquizofrenia. Hermano de 50 años con etilismo crónico. Tío materno con enfermedad mental no especificada

Biografía: Natural de Madrid. Es la menor de 10 hermanos. Padre fallecido con 46 años. Estuvo casada durante cinco años, separándose a los 26 años, de esta unión tuvo tres hijos, el menor de los cuales falleció a los tres meses por enfermedad pulmonar. Su segunda pareja, politoxicómano y VIH + falleció hace cinco años en el contexto de una sobredosis. Desde hace un año y medio mantiene una relación de pareja estable con un consumidor activo de heroína.

Exploración en urgencias: A su llegada a la urgencia se encuentra confusa y se objetiva la existencia de una T = 38 °C, sin datos de focalidad neurológica a la exploración inicial. Se realiza hemograma y pruebas de coagulación, que son normales. En la Bioquímica destacan: BT 2,6, GOT 51 U/L, GPT 31 U/L, GGT 55 U/L, glicemia 80 mg/dl, Na 143 mmol/l, K 3,2 mmol/l. Citoquímico de orina normal. Urocultivo negativo. Hemocultivos negativos. Punción lumbar, con LCR claro y transparente de presión normal, leucocitos = 1, proteínas = 0,3 g/dl, glucosa = 48 mg/dl y cultivo negativo. Rx Tórax normal. TAC craneal en la que se observan signos de atrofia córtico-subcortical y sin otros hallazgos de interés. RNM (25/05/01): engrosamiento mucoso del seno esfenoidal y ocupación parcial de mastoides derecha.

Tóxicos en orina: Negativo para opiáceos, cocaína y benzodiacepinas. Alcoholemia = 4 mg/dl.

Unas horas más tarde presenta la crisis convulsiva ya mencionada. Se inicia tratamiento con Fenitoína, ingresando a cargo del servicio de Enfermedades Infecciosas para continuar estudio.

Exploración a la mañana siguiente: Desde el servicio de Infecciosas se solicita valoración psiquiátrica. La paciente está encamada, con incapacidad para la marcha. Se encuentra confusa, con mirada perpleja, desorientada en las tres esferas, con falsos reconocimientos e inquietud psicomotriz. Es capaz de entender órdenes sencillas, pero presenta dificultades para ejecutarlas, lo que limita la exploración neurológica, aunque no parecen existir datos de focalidad. Presenta marcada labilidad emocional, pasando continuamente de la risa al llanto. Amnesia global. Hipoprosexia. Discurso incoherente, con pararrspuestas e ideación autorreferencial y de perjuicio de tinte delirante «*he visto a mi hija en la TV y yo también he salido, tenía manchas y yo tengo granos*» «*alguien ha tenido que hacerlo*»... No parecen existir alteraciones sensorio-perceptivas en el momento de la exploración.

Apatía y abandono del autocuidado de un mes de evolución. Hiporexia de varios meses de evolución, con probable pérdida de peso. Insomnio global de varios meses de evolución.

Se instauro tratamiento psicofarmacológico con Haloperidol gotas (10-10-10) y Valium 10 mg (1-0-1).

Entrevista a los dos días: La paciente se encuentra consciente y orientada, con ligero enlentecimiento psicomotor. Menor labilidad emocional, tranquila, hace crítica de los falsos reconocimientos y de la sintomatología delirante. Recuerda lo ocurrido a lo largo del fin de semana, aunque persiste la amnesia anterógrada y retrógrada en relación con el episodio comicial.

Se halla atenta y colaboradora, con discurso coherente en el que refiere que tras su último alta hospitalaria se sentía muy nerviosa todo el día y era incapaz de dormir por lo que había estado consumiendo Zolpidem a dosis crecientes (posiblemente hasta más de 200 mg/día) y justifica este consumo por la necesidad de encontrar «algo que la tranquilizara» lo que ocurría con la medicación. Además mantenía el consumo de 6-7 mg/día de Lorazepam, y negaba el consumo de otros tóxicos. Recuerda asimismo los trastornos conductuales a los que se había referido su familia y los pone en relación con el consumo masivo de hipnóticos.

Con el paso de los días mejora progresivamente su estado físico, comienza a deambular normalmente y su estado de ánimo se estabiliza. Se va reduciendo progresivamente la medicación pautada hasta quedar con 5 mg de Diazepam/día. Al alta, sin embargo, per-

siste un ligero déficit en la memoria a corto plazo, en el cálculo y la capacidad de abstracción.

Seguimiento

Se realizaron *pruebas neuropsicológicas*: Test gúestáltico-visomotor de Bender, prueba del reloj, figura compleja de Rey (copia y recuerdo), curva de memoria y aprendizaje de Luria, pruebas de fluidez verbal fonética y semántica (FAS y animales), prueba de trazado alternante de figuras, *trail making* (partes A y B), pruebas motoras de Luria y subtest de Wais III (índice de memoria de trabajo, figuras incompletas, vocabulario y semejanzas). Los resultados de las pruebas neuropsicológicas señalan que el rendimiento en el momento de la evaluación presenta un perfil irregular ya que ejecuta bien algunas pruebas neuropsicológicas pero falla en otras. Los problemas más destacados aparecen en el área visoespacial y en segundo lugar en las tareas frontales; también se observan indicios de una velocidad de procesamiento más lenta. Por otra parte, se considera que algunas de estas dificultades pueden atribuirse a sus propias expectativas de fracaso; además la paciente refiere una recuperación notable de la memoria tras su último ingreso. Por todo ello, se considera necesario realizar un seguimiento a fin de valorar el curso de la sintomatología cognitiva deficitaria que se ha objetivado durante esta evaluación.

Seguimiento hospitalario

Se continuó la disminución gradual del diazepam hasta suspender totalmente y se recomendó continuar en tratamiento de deshabitación en el CAD de zona.

Juicio Diagnóstico: Delirium sin especificación (F05.9)

Inicialmente consideramos como hipótesis principales que se tratara de un *estado confusional superpuesto a una demencia* (F05.1), posiblemente por VIH o bien que se debiera a otras etiologías relacionadas con la infección por VIH (meningoencefalitis, LMP...), es decir, *delirium no inducido por alcohol u otras sustancias psicotropas* (F05). La otra hipótesis que nos parecía probable era la posible relación del episodio convulsivo con el consumo de sustancias, bien con una posible *intoxicación aguda con convulsiones* (F1x.06) o bien por un *síndrome de abstinencia con delirium y convulsiones* (F1x.41).

Dada la evolución del cuadro, la ausencia de hallazgos en la Punción Lumbar y la reconstrucción y confirmación de la historia previa junto con la pa-

ciente, nos inclinamos finalmente por el diagnóstico de «*Síndrome de abstinencia con delirium y convulsiones*» en probable relación con el abuso y la supresión brusca de Zolpidem.

No es posible descartar que la existencia de trastornos subyacentes del comportamiento pueda hallarse en relación con la infección por VIH y corresponder posiblemente a las manifestaciones iniciales un deterioro cognitivo asociado al VIH.

Consideraciones

La imidazopiridina Zolpidem es un hipnótico que actúa sobre los receptores «Omega 1» de las benzodiazepinas a nivel cerebral. Con un rápido comienzo de acción y una vida media corta, disminuye la latencia de inicio del sueño y prolonga su duración cuando se administra a dosis entre 5 y 20 mg, sin afectar significativamente las fases del sueño¹. Teniendo en cuenta su estructura molecular y su peculiar actividad neurofarmacológica, es de esperar que actúe principalmente como un hipnótico puro, con sólo una mínima actividad ansiolítica, sin actividad miorrelajante ni anticonvulsivante.

Desde el principio de su comercialización, se hizo hincapié en que es un medicamento bien tolerado en adultos y ancianos y en que la probabilidad de que pudiera producir dependencia, a la luz de los estudios iniciales, era mínima, no habiéndose observado insomnio de rebote tras su retirada durante los primeros tiempos desde su introducción clínica¹, lo cual venía apoyado por los datos obtenidos de los ensayos clínicos y los efectos farmacológicos observados en ratones². Sin embargo, a pesar de que esto se asumió como cierto inicialmente, a lo largo de los últimos años se ha revisado y discutido. Tanto en los estudios con chimpancés^{3,4} como a nivel clínico en humanos, hay que destacar que se ha objetivado que los efectos subjetivos del Zolpidem son comparables a los de otras BZD y que el riesgo de abuso, dependencia y abstinencia también son importantes³⁻¹⁰.

Los casos registrados, como el que presentamos, confirman el potencial de abuso y dependencia de este fármaco y que, durante la abstinencia, se pueden producir crisis convulsivas^{3,5-8}.

Entre los efectos secundarios más comunes se encuentran los gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea, pero también puede producir complicaciones graves que mimetizan una sobredosis de narcóticos (miosis, coma, fallo respiratorio) si se toma una sobredosis^{5,11}.

Asimismo, se han descrito otros efectos secundarios, entre los que se cuentan la aparición de síntomas psicóticos¹²⁻¹⁴, probablemente dosis-dependientes, ya que la gravedad de los casos descritos es proporcional a la dosis administrada, aunque algunos han aparecido a una dosis terapéutica¹² y más probables en mujeres¹²⁻¹⁴. También se han descrito trastornos del sueño (alucinaciones hipnagógicas y sonambulismo^{15,16} y distorsiones sensoriales¹⁷).

Se ha demostrado también que el manejo de los síntomas de abstinencia a Zolpidem puede realizarse a través de la administración de una benzodiazepina de vida media larga como el diazepam⁴ o el cloracepato⁶ o bien de una pauta descendente de Zolpidem³.

En el ámbito farmacológico, cada vez se tiende a defender con mayor convicción que los efectos clínicos del Zolpidem no pueden explicarse basándonos en la distinción entre receptores benzodiazepínicos omega 1 y omega 2, puesto que no resulta válida. Su actividad farmacológica queda aún por dilucidar y se está tratando de explicar a la luz de las nuevas clasificaciones de los subtipos de receptores GABA A. Se sabe que éste es un receptor constituido por 17 subunidades y que el Zolpidem presenta una alta afinidad sólo para algunos subtipos del receptor GABA A, mientras que otros subtipos con una alta afinidad para las benzodiazepinas clásicas no muestran afinidad hacia él. Los estudios en animales demuestran que el Zolpidem es un ligando que presenta una alta afinidad para los receptores GABA A alfa 1, subunidad relacionada con los efectos de sedación, amnesia y la actividad anticonvulsiva, mientras que las actividades miorrelajante, ansiolítica, potenciadora de los efectos del alcohol y los efectos secundarios a nivel motor se relacionan con otras subunidades del receptor GABA A alfa. A pesar de que algunos autores han correlacionado los datos de experimentación animal con lo que ocurre a nivel clínico en humanos, en este ámbito se ha constatado la existencia de un efecto ansiolítico que predispone con frecuencia a la dependencia física⁸.

Conclusiones

El Zolpidem, al igual que las benzodiazepinas, debe usarse con la dosis efectiva mínima durante un período de tiempo corto. Probablemente las mujeres requieran dosis menores.

No debe considerarse libre de riesgos aunque sea a dosis terapéuticas, ya que tiene un nivel más alto de potencial de abuso que el que se pensó inicialmente y su uso crónico a altas dosis y su abstinencia posterior pueden ser el origen de una crisis convulsiva.

Bibliografía

1. Langtry HD, Benfield P. Zolpidem, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1990; 40:290-313.
2. Perrault G, Morel E, Sanger D, Zivkovic B. Lack of tolerance and physical dependence upon repeated treatment with the novel hypnotic Zolpidem. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:298-303.
3. Cavallaro R, Regazzetti GM, Covelli G. Tolerance and withdrawal with Zolpidem. *Lancet* 1993;342:374-35.
4. Watsky E. Management of Zolpidem withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:459.
5. Gericke C, Ludolph A. Chronic abuse of Zolpidem. *JAMA* 1994;272:1721-2.
6. Chamorro García L, Martín M, Molina J. Dependencia de Zolpidem. *Med Clín* 1996;106:478-9.
7. Gilbert DL, Staats PS. Seizure after withdrawal from supratherapeutic doses of zolpidem tartrate, a selective omega benzodiazepine receptor agonist. *J Pain Symptom Manag* 1997;14:459.
8. Aragona M. Abuse, dependence and epileptic seizures after Zolpidem withdrawal. Review and case report. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:281-3.
9. Sakkas P, Psarros C, Masdrakis V, Liappas J, Christodoulou GN. Dependence on Zolpidem: a case report. *Eur Psychiatry* 1999;14:358-9.
10. Bottlender R, Schutz C, Moller HJ, Soyka M. Zolpidem dependence in a patient with former polysubstance abuse. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:108.
11. Aparna RC, Chittivelu S, Mutali D. Clinical manifestations and complications of Zolpidem (Ambien) toxicity. (Case reports and literature review.) *Chest* 1998. p. 332S.
12. Ansseau M, Pitchot W, Hansene M, González Moreno A. Psychotic reactions to Zolpidem. *Lancet* 1992;339:809.
13. Pitner JK, Gardner M, Neville M, Mintzer J. Zolpidem induced psychosis in an older woman. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:533-4.
14. Markowitz JS, Brewerton TD. Zolpidem induced psychosis. *Ann Clin Psychiatry* 1996;8:89-91.
15. Iruela L, Ibáñez, Rojo V, Baca E. More on Zolpidem side effects. *Lancet* 1993;342:1495-6.
16. Mendelson WB. Sleepwalking associated with Zolpidem. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:150.
17. Pies RW. Dose-related sensory distortions with Zolpidem. *J Clin Psychiatry* 1995;56:35-6.