**ZOLPIDEM: NUEVAS ADVERTENCIAS SOBRE CONDUCTAS PELIGROSAS**

*(Noviembre de 2007)*

Caffaratti, M.; Briñón, M. C.

**Introducción**

El zolpidem es un medicamento hipnótico y sedante utilizado para tratar el insomnio transitorio y a corto plazo. 1,2

El insomnio es la incapacidad de conseguir o mantener el sueño y constituye la alteración del sueño más frecuente.

    El insomnio transitorio puede producirse en personas que normalmente duermen bien y puede deberse a una alteración de las condiciones del entorno, por ejemplo ruido, o bien a un ritmo de descanso inusual.

    El insomnio de corta duración puede ser recurrente y se describe a menudo como consecuencia de un problema emocional o un síntoma más importante como el dolor agudo.

    El insomnio crónico puede atribuirse a un  trastorno psiquiátrico subyacente, especialmente la depresión, así como el abuso de alcohol o drogas, a un consumo excesivo de cafeína, a siestas repetidas a lo largo del día o a causas físicas, como el dolor, el prurito o la disnea.

El tratamiento del insomnio requiere la eliminación de cualquier factor estresante o la identificación y tratamiento de las causas subyacentes. Los fármacos hipnóticos deben reservarse para el tratamiento de corta duración en pacientes con afectación aguda, deben evitarse en personas de edad avanzada y su empleo rara vez está justificado en niños. Generalmente los hipnóticos deben administrarse a la dosis mínima eficaz durante el período de tiempo más corto posible. 2

**Acción farmacológica**1,2

El zolpidem es un hipnótico y sedante, del grupo de las imidazopiridinas. Presenta una intensa acción sedante, aunque con mínimas propiedades ansiolíticas, relajantes musculares, o anticonvulsivas.

Actúa como agonista de los receptores benzodiazepínicos de tipo BZ1 u omega-1, que forman parte del complejo supramolecular ionóforo de cloruros, integrado con el receptor del GABA.

El zolpidem tiene un rápido inicio y una corta duración de acción hipnótica. A la dosis habitual disminuye el tiempo necesario para conciliar el sueño e incrementa la duración del mismo, con efectos aparentes menores sobre las fases del sueño.

**Eficacia**2

Los estudios clínicos han demostrado que el zolpidem tiene una actividad hipnótica superior al placebo y generalmente similar a las benzodiazepinas con las que se ha comparado. Aunque no parece producir insomnio de rebote en gran medida, parece que existen ligeros indicios de que el zolpidem no ofrece ninguna ventaja sobre las benzodiazepinas en términos de efectos residuales al día siguiente o potencial para inducir tolerancia o síntomas de abstinencia o dependencia.

**Farmacovigilancia**

En el año 2002, el ADRAC (Adverse Drug Reactions Advisory Committee) realizó una revisión de las notificaciones de reacciones adversas de zolpidem, durante el primer año de comercialización en Australia. Entre los resultados se observó que el 75% de los informes describían una o más reacciones neurológicas o psiquiátricas, especialmente alucinaciones visuales, confusión, depresión y amnesia. Especial interés tuvieron 16 informes de sonambulismo que se acompañaban de comportamientos extraños. Se describen conductas automáticas mientras dormían tales como: a) comer abundantemente b) una paciente que se despertó con una brocha en la mano después de haber pintado la puerta delantera de la casa c) otro paciente que se paseó por fuera de la casa como si hubiera enloquecido d) otros dos informes sugieren la posibilidad de que hubieran manejado vehículos.3

Hasta mayo de 2007 el  ADRAC recibió 727 informes asociados al uso de zolpidem, de los cuales 208 describen eventos anormales relacionados con el sueño, caminar y/o hablar dormido. Se informaron 9 casos fatales, principalmente debidos a suicidios, 2 accidentes y un caso de fallo hepático.

La mayoría de los informes de lesiones relacionadas con el uso de zolpidem, indican la administración concomitantemente con alcohol. Por tales motivos el ADRAC recomendó incluir la siguiente advertencia de “caja negra” en los prospectos:4

|  |
| --- |
| Zolpidem puede inducir sonambulismo (caminar dormido) lo que puede estar asociado a conductas peligrosas. Zolpiden no debe ser tomado con alcohol. |

En marzo de 2007, la FDA (U.S. Food and Drug Administration) solicitó que los fármacos empleados en el tratamiento de los trastornos del sueño, lleven en sus prospectos advertencias especiales sobre ciertos riesgos potenciales como es el sonambulismo, que puede resultar peligroso en caso, por ejemplo, de conducir un automóvil.

Las conductas anormales relacionadas con el sueño, pueden incluir conducir dormido, hacer llamadas telefónicas, preparar comidas y comerlas.

La advertencia, se refiere a medicamentos sedativos e hipnóticos entre ellos zolpidem,zaleplon, eszopiclone, flurazepam y pentobarbital.5

**Efectos sobre la conducción de vehículos**

Según un artículo publicado por el New York Times, en algunos estados de EEUU el zolpidemfigura entre los 10 primeros lugares, de drogas detectadas en los conductores de automóviles.

En Wisconsin, el WSLH (Toxicology Section at the Wisconsin State Laboratory of Hygiene) informó sobre el aumento en el número de conductores lesionados asociados con el uso de zolpidem en los últimos años (Año 2003: 46 casos; año 2004: 46 casos y año 2005: 53 casos).

Las conductas anormales informadas luego de tomar zolpidem no se limitan a accidentes de tránsito, también incluyen otras como caminar dormido, comer, tomar alcohol, orinar en sitios inapropiados, etc. A menudo los individuos no recuerdan el accidente.6

A pesar de que conductas tales como conducir dormido pueden tener lugar con zolpidemsolo a dosis terapéuticas, el uso concomitante de zolpidem con alcohol y otros depresores del CNS (Sistema Nervioso Central) o el uso de zolpidem en dosis que exceden las máximas recomendadas, parecen incrementar el riesgo de presentar dichas conductas. Debido al riesgo que representa en el paciente y en la comunidad, se debe discontinuar el uso de zolpidem en pacientes que hayan conducido dormidos.7

Los pacientes deben ser instruidos en cuanto a evitar conducir o manejar maquinarias luego de tomar su dosis del medicamento.8

**Dosis** 2,9

La dosis habitual por vía oral es de 10 mg administrados inmediatamente antes de acostarse. En ancianos, pacientes debilitados o con alteraciones hepáticas, el tratamiento debe iniciarse a una dosis de 5 mg por la noche.

La terapia no debe exceder los 7-10 días.

      En adultos:

Comprimidos de liberación inmediata: 10 mg vía oral antes de acostarse.

Comprimidos de liberación prolongada: 12,5 mg vía oral antes de acostarse.

      En niños:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 18 años.

**Farmacocinética**1

Vía oral:

- Absorción: El zolpidem presenta una biodisponibilidad oral del 68%, alcanzándose la concentración plasmática máxima entre 0.5 y 3 horas. Es ampliamente distribuido por los tejidos del organismo, especialmente en el sistema nervioso central. Difunde moderadamente a través de las barreras placentaria y mamaria. La acción hipnótica comienza a manifestarse entre 15 y 30 minutos tras la administración oral.

- Distribución: A dosis terapéuticas la farmacocinética es lineal. Se une en un 92% a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución en adultos es de 0.54±0.02 l/kg.

- Eliminación: Es intensamente metabolizado en el hígado, dando lugar a metabolitos sin actividad farmacológica, que son eliminados con la orina y heces. Su semivida de eliminación es de 2.4 horas (en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal, este valor puede alcanzar las 10 horas). Elzolpidem no es susceptible de ser eliminado mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

**Contraindicaciones 1, 8, 9**

- Hipersensibilidad al zolpidem

**Precauciones y advertencias**

Ver Anexo 1

**Reacciones adversas**1, 8, 9

Entre un 15% y un 20% de los pacientes experimentan efectos secundarios, siendo los más frecuentes somnolencia residual, mareos, náuseas, vómitos y cefaleas, aunque también se observan astenia, amnesia anterógrada, depresión, ansiedad y pesadillas.

El tratamiento debe suspenderse en caso de que se produzcan somnolencia, vómitos o cefaleas  intensas, así como estados de confusión y mareos con caídas.

También son considerados como motivos de suspensión experimentar alucinaciones o pesadillas repetidas. Entre el 2% y el 6% de los pacientes deben suspender el tratamiento por este motivo.

A continuación se mencionan por orden alfabético los efectos adversos de zolpidem:

• agitación

• alucinaciones

• amnesia

• confusión

• depresión

• diarrea

• delirio

• desórdenes alimentarios nocturnos relacionados con el sueño

• deterioro de la memoria

• diplopía

• disturbios visuales

• dolor de cabeza

• dolor en el pecho (inespecífico)

• euforia

• faringitis

• hepatotoxicidad

• letargo

• malestar

• mareos

• mialgia

• nauseas

• palpitaciones

• pensamientos suicidas

• pesadillas

• rash (inespecífico)

• reacciones psicóticas

• sinusitis

• síntomas de abstinencia

• somnolencia

• xerostomia

**Interacciones 8,9**

El zolpidem presenta interacciones con los siguientes principios activos:

 -Agonistas opiácios

-Anestésicos generales

-Antidepresivos tricíclicos

-Antipsicóticos

-Ansiolíticos, Sedantes e Hipnóticos

-Barbitúricos

-Bupropion

-Cafeína

-Delavirdina

-Desipramina

-Droperidol

-Entacapone

-Etanol

-Fluconazol

-Flumazenilo

-Fluoxetina

-Hierba de San Juan, Hypericum perforatum

-Imatinib, STI-571

-Itraconazol

-Kava-Kava, Piper methysticum

-Ketoconazol

-Melatonina

-Nalbufina

-Nevirapina

-Paroxetina

-Pentazocina

-Pramipexol

-Rifabutina

-Rifampicina

-Ritonavir

-Ropinirol

-Sertralina

-Tolcapone

-Tramadol

-Trazodona

-Valeriana, Valeriana officinalis

-Venlafaxina

**Sobredosis**1

- Síntomas: Al igual que ocurre con otras benzodiazepinas, la sobredosis no representa una amenaza vital a no ser que su administración se combine con otros depresores centrales (incluyendo alcohol). La sobredosificación con benzodiazepinas se manifiesta generalmente por distintos grados de depresión del sistema nervioso central, que pueden ir desde somnolencia hasta coma. En casos moderados, los síntomas incluyen somnolencia, confusión y letargia. En casos más serios, pueden aparecer ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente muerte.

- Tratamiento: Tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos. Debe inducirse el vómito (antes de una hora) si el paciente conserva la conciencia o realizarse un lavado gástrico con conservación de la vía aérea si está inconsciente. Si el vaciado gástrico no aporta ninguna ventaja, deberá administrarse carbón activado para reducir la absorción. Deberá prestarse especial atención a las funciones respiratoria y cardiovascular si el paciente requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

- Antídoto: Puede usarse el flumazenilo.

**Listado de especialidades medicinales que contienen zolpidem como principio activo**10

|  |  |
| --- | --- |
| **Nombre comercial** | **Laboratorio** |
| Dormilan | Baliarda |
| Durnit | Sanofi-Aventis |
| Nocte | Bago |
| Somit | Gador |
| Somnipax | Ivax Argentina |
| Sumenan | Spedrog Caillon |
| Zolodorm | Richmond |

**Bibliografía**

1.      Base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España<http://www.cof.es/bot/>  Búsqueda realizada el: 09/04/01

2.      Kathleen Parfitt, editor. The Complete Drug Reference. Martindale. 1º Edición española. Barcelona. España. 2003

3.      ADRAC. Zolpidem and bizarre sleep related effects. Aust Adv Drug React Bull 2007; 26:1

4.      ADRAC .Report of TGA regulatory actions related to zolpidem (on-line) Australia.Acceso: 19/11/07. Disponible en:  <http://www.tga.gov.au/alerts/stilnox.htm>

5.      U.S. Food and Drug Administration (on line). EEUU. Acceso: 19/11/07 Disponible en:<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01587.html>

6.      Medscape DrugInfo (on-line) New York Acceso: 19/11/07 Disponible en:<http://www.medscape.com/viewarticle/528415>

7.      First DataBank, the American Society of Health-System Pharmacists and Medscape.Medscape DrugInfo [en línea] New York Acceso: 18/11/07Disponible en:[http://www.medscape.com](http://www.medscape.com/)

8.      Clinical Pharmacology 2000. [en línea] Gold Standard Multimedia. (Acceso restringido). Acceso: 27/09/02.Disponible en [http://www.cp.gsm.com](http://www.cp.gsm.com/)

9.      DRUGDEX® System. Thomson Micromedex. [http://www.thomsonhc.com](http://www.thomsonhc.com/) (acceso: 16/10/2007)

10.  Alfabeta SACIFyS. AlfaBETA.net Manual Farmacéutico On Line. [en línea]. Bs. As. Argentina. Alfa-Beta Ediciones. Última Actualización: Acceso: 19/11/07 Disponible en:[http://www.alfabeta.net](http://www.alfabeta.net/)

**Anexo 1: Precauciones y advertencias 1, 7, 8**

         uso concomitante con alcohol o depresores del SNC

         pacientes con *miastenia* *gravis*

         pacientes con asma u otros procesos que cursen con insuficiencia respiratoria

         pacientes con depresión o ideas suicidas

         pacientes ancianos, niños, embarazadas y madres en período de lactancia

Se recomienda no exceder la dosis recomendada, debido al aumento del riesgo de presentar comportamientos complejos relacionados con el sueño y otras reacciones adversas. Los comportamientos complejos relacionados con el sueño, con pérdida de memoria incluyen entre otros: conducir, hacer llamadas telefónicas, cocinar y comer mientras el paciente está dormido.

Pueden tener lugar reacciones de anafilaxia con la primera dosis. Se han informado casos de angioedema.

En aquellos pacientes con insuficiencia hepática y/o renal, deberá reducirse la dosis a la mitad.

No se recomienda la suspensión brusca del tratamiento.