Abuso, tolerancia y dependencia de zolpidem: a propósito de tres casos

J. Correas Lauffer^a, D. Braquehais Conesa^a, E. Barbudo del Cura^a y E. Ochoa Mangada^b.

^aMIR de Psiquiatría. ^bServicio de Psiquiatría. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid.

Abuse, tolerance and dependence of zolpidem: three case reports

Resumen

Zolpidem es una imidazopiridina que actúa a través del subtipo $\omega 1$ del receptor de benzodiazepinas. Zolpidem fue comercializado como un hipnótico de acción corta y se asumía que tenía menor potencial de abuso que las benzodiazepinas. Desde 1993 se han publicado varios casos de dependencia de zolpidem. Nosotros hemos visto tres pacientes con abuso, dependencia y síndrome de retirada de zolpidem. Dos de ellos tenían historia de abuso de otras sustancias y todos ellos experimentaron síntomas de abstinencia cuando suspendieron la administración. En España, zolpidem puede adquirirse sin prescripción médica como otros hipnóticos no benzodiazepínicos, lo cual puede desempeñar un papel muy importante en el incremento de los casos de abuso. Creemos que zolpidem debe ser considerado como una benzodiazepina con el mismo control y regulación.

Palabras clave: zolpidem, abuso, dependencia.

Summary

Zolpidem is an imidazopyridine, which acts at the benzodiazepine $\omega 1$ receptor subtype. Zolpidem was marketed as a short-acting hypnotic and it was assumed that had a lower potential for abuse than benzodiazepines. Since 1993, several cases of zolpidem dependence have been reported. We have observed three patients with abuse, dependence and withdrawal syndrome to zolpidem. Two of them had history of drugs abuse and all of them developed withdrawal symptoms when discontinuing it. In Spain, zolpidem may be sold without medical prescription like other non benzodiazepines hypnotics and it may be playing an important role in the increase of abuse cases. We think zolpidem should be considered as a benzodiazepine with the same control and regulation.

Key words: zolpidem, abuse, dependence.

Desde que a mediados de los ochenta hizo su aparición, el zolpidem ha sido un fármaco ampliamente utilizado tanto por psiquiatras como por médicos de Atención Primaria como alternativa a los hipnóticos habituales. Sus posibles ventajas frente a las conocidas benzodiazepinas (BZD) era un mantenimiento o incluso una mejora en la arquitectura del sueño¹, un perfil hipnótico más específico con escaso efecto ansiolítico, anticonvulsivante y mio-relajante a las dosis habituales^{2,3}, menor riesgo de provocar amnesia retrógrada, menor interacción con alcohol, y, en principio, un probable menor potencial de abuso, dependencia y tolerancia. La práctica clínica no apoya este hipotético perfil, y por ello presentamos tres casos en los que se produjo un rápido aumento de la dosis prescrita con tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia importante al retirar el fármaco.

CORRESPONDENCIA:

J. Correas Lauffer.
P.º de la Castellana 144.
28046 Madrid.
Correo electrónico: lauffer@teleline.es

CASO 1

Se trata de un varón de 51 años que debido a un trastorno adaptativo hace seis años inicia tratamiento con flunitrazepam a dosis bajas que posteriormente fue aumentando hasta dosis supraterapéuticas y cierto grado de dependencia. Dada esta situación de abuso su psiquiatra lo sustituye por zolpidem como hipnótico para ser utilizado de forma ocasional. Rápidamente se produce una escalada de dosis que llega a ser en el momento máximo de unos 120 comprimidos al día de Cedrol[®] (1.200 mg/día de zolpidem). El paciente lo utiliza desde primeras horas de la mañana, generalmente de cuatro en cuatro comprimidos repitiendo la pauta cada pocas horas. No refiere sedación diurna, lo utiliza para poder «funcionar» experimentando un efecto activador en lugar de sedante. Durante varios años el paciente continúa abusando del fármaco y en los últimos años conocedor de su dependencia reduce progresivamente la dosis hasta unos 30 comprimidos (300 mg). Habitualmente compra en diferentes farmacias la medicación sin necesitar receta para ello, y oculta su dependencia a su psiquiatra. Ingresó en el Servicio de Cirugía General de nuestro hos-

pital por una apendicitis perforada. Al aparecer un intenso síndrome de abstinencia (ansiedad, hiperventilación, sudación, taquicardia, etc.) se solicita la participación de la Sección de Psiquiatría de Enlace y se pautan entre 8 y 10 mg de clonacepam al día, con lo que se controla parcialmente la ansiedad pero no el insomnio que persiste a pesar de la medicación. A los cinco días el paciente se traslada a otro centro con 8 mg/día de clonacepam y con un control parcial del cuadro.

CASO 2

Mujer de 46 años que ingresa por sufrir un cuadro confusional y crisis tónico-clónica. Entre los antecedentes destacamos que fue consumidora de múltiples tóxicos (cánnabis, anfetaminas, alcohol, heroína, cocaína y benzodicepinas) desde los 16 hasta los 38 años en que realiza una deshabitación en una comunidad terapéutica. Desde entonces está bien adaptada socialmente. Está infectada por virus de la inmunodeficiencia humana en seguimiento por el Servicio de Infecciosas de nuestro Hospital (última carga vírica de 4,4 log y CD4 totales de 289) y sin tratamiento antirretrovírico desde un año y medio antes por toxicidad mitocondrial. En los últimos meses la paciente presenta dificultades para conciliar el sueño por lo que por propia iniciativa inicia tratamiento con 2 comprimidos de Stilnox® (20 mg de zolpidem) y 3-4 mg de lorazepam obteniéndolos a través de su pareja que se encuentra en tratamiento psiquiátrico. Posteriormente se lo prescribe su médico de Atención Primaria. En los últimos dos meses la paciente ingresa en dos ocasiones en el hospital por complicaciones de su enfermedad infecciosa y solicita el alta voluntaria en ambas ocasiones. Desde entonces la familia refiere que la encuentran más irritable y su pareja informa que desde hace dos meses ha aumentado la dosis de zolpidem hasta unos 10 comprimidos (100 mg/día) y la de lorazepam hasta 6-7 mg. Diez días antes del ingreso la paciente presenta alteración del nivel de conciencia, muestra alteraciones francas del comportamiento (llega a conducir con el pijama puesto) y su irritabilidad es mayor. Progresivamente se muestra más confusa y expresa con elevado nivel de angustia que ha visto a su hija en televisión y que tenía unas manchas que le decían que iba a morir. Su pareja informa que había aumentado hasta 15 ó 16 comprimidos de zolpidem y se mantenía en 6 comprimidos de lorazepam, y que suspendió el medicamento al negarse su médico a seguir recetándoselos. Veinticuatro horas después del último consumo se encuentra más inquieta y confusa y es trasladada a urgencias donde sufre una crisis tónico-clónica. En los días siguientes, persiste la sintomatología confusional con alteración del nivel de conciencia, mirada perpleja, falsos reconocimientos e inquietud psicomotriz. Se instaura tratamiento por parte de la Sección de Psiquiatría de Enlace con 20 mg de diazepam y 3 mg de haloperidol, y a los tres días se encuentra consciente, atenta y colaboradora, y con un discurso coherente en el que expresa

que había aumentado el zolpidem hasta unos 200 mg (20 comp) debido a que se encontraba nerviosa y necesitaba algo que la tranquilizara, suspendiéndolo un día antes del ingreso. Al alta persiste un leve deterioro de la memoria a corto plazo, en la capacidad de cálculo y de abstracción.

CASO 3

Mujer de 40 años, viuda desde hace siete y que trabajaba como encargada de ventas de una empresa de automoción. Hace dos años sufre una caída casual que le provoca una fractura de la que ha tenido que ser operada en cuatro ocasiones, la última hace nueve meses. Desde el accidente no trabaja, y está actualmente en situación de incapacidad laboral absoluta. Sin antecedentes psiquiátricos ni tóxicos salvo el consumo de 30 cigarrillos al día. A raíz de la baja laboral refiere que empezó a sentir ansiedad y a encontrarse baja de ánimo. Debido a esta situación se le pautó tratamiento con lorazepam, lormetazepam a dosis bajas en diferentes momentos evolutivos y siempre por su médico de cabecera. Hace unos nueve meses se añadieron hasta 40 mg de paroxetina al tratamiento por persistencia de sintomatología depresiva. Hace un año la paciente contacta con el zolpidem, recomendada por su farmacéutico para controlar el insomnio persistente que padecía, como una medicación «suave». En unas semanas, y por su cuenta, aumenta el consumo de zolpidem hasta llegar a unos 20 comprimidos de Dalparam® repartidos durante todo el día. Refiere que nada más despertarse toma cuatro comprimidos por «nerviosismo en el estómago». En el último año nunca se ha quedado sin él, lo compra en distintas farmacias sin que se requiera receta para ello. Es consciente de la dependencia que padece y, en varias ocasiones, ha intentado suspenderlo pero la ansiedad y la sintomatología vegetativa (sudación, palpitaciones, temblor, etc.) se lo han impedido. No ha aumentado el consumo de los otros fármacos que toma (lorazepam, lormetazepam) ya que no los necesita y además precisan receta médica para su adquisición. Se encuentra progresivamente más apática, con anhedonia y tendencia al aislamiento. Por ello y por los sentimientos de culpa que produce su consumo de zolpidem, solicita consulta psiquiátrica. Se indica la suspensión del zolpidem y se pauta para la desintoxicación 14 mg de clonacepam en reducción progresiva.

DISCUSIÓN

El zolpidem es una imidazopiridina, que muestra alta afinidad por el receptor $\omega 1$ del complejo receptor GABA_A. Estructuralmente no se trata de una BZD pero su mecanismo de acción es a través del mismo complejo receptorial. Dada su especificidad por el receptor $\omega 1$ los efectos hipnóticos ocurren con dosis 10 y 20 veces inferiores a los efectos anticonvulsivos y miorrelajantes respectivamente⁴. Es de acción rápida con una vida me-

dia corta, ausencia de metabolitos activos, no se acumula en repetidas administraciones y tiene una rápida eliminación². Desde el comienzo de su comercialización destacó su escaso potencial de abuso, tolerancia y dependencia⁵⁻⁸. Sin embargo, en los últimos años han aparecido algunos casos en la literatura en los que se describe abuso de la sustancia, patrones de dependencia y sintomatología abstinencial importante, de similares características a las aparecidas con las BZD⁹⁻²⁴. Otros efectos adversos encontrados con la utilización de zolpidem son la aparición de síntomas psicóticos, que consisten básicamente en fenómenos alucinatorios y otras experiencias sensoriales que podríamos encuadrar dentro de las alucinosis orgánicas²⁵⁻²⁸.

Los tres casos mostrados cumplen criterios de dependencia de una sustancia, los tres presentan una importante dependencia física con síntomas de abstinencia, el fármaco es consumido varias veces al día, la búsqueda del fármaco ocupa gran parte del tiempo, y sobre todo es una preocupación constante el poder quedarse sin él. Al menos en dos de ellos hay numerosos intentos de suspender o al menos de reducir el consumo.

El primero de los casos presentados se trata posiblemente del abuso de mayor cantidad de zolpidem descrito hasta la actualidad. En las épocas de mayor consumo llega a tomar una dosis entre 60 y 120 veces mayor de la habitual. Es de destacar que el paciente necesita su dosis para «poder funcionar», con un efecto estimulante e incluso euforizante. Este paciente vemos que se trata, al igual que el segundo caso, de un individuo con elevado riesgo adictivo, y ya en un anterior tratamiento presentó cierto abuso de flunitrazepam. Precisamente por este motivo es por el que su médico decidió recetarle un fármaco con supuestamente menor riesgo de generar adicción.

El segundo caso presenta un síndrome de abstinencia con *delirium* y convulsiones tras un uso prolongado y una brusca suspensión de una dosis de al menos 10 a 20 veces superior a la terapéutica. Los últimos días antes de suspender el fármaco presentó fenómenos alucinatorios en el contexto de un síndrome confusional probablemente relacionados con efectos de la sustancia.

En el tercer caso destaca el abuso selectivo de un fármaco con supuesto bajo poder adictivo, cuando se da la circunstancia de que se encuentra en tratamiento con lorazepam y lormetazepam, y llega a expresar que éstos no son tan necesarios para ella, si bien es cierto que estos últimos no se pueden obtener sin receta y el abuso hubiera levantado las sospechas del médico prescriptor.

Frecuentemente, el abuso de zolpidem aparece en pacientes con un trastorno afectivo e incluso en algún caso se ha visto como al intentar bajar la dosis reaparecían los síntomas depresivos¹⁰. Varios de los casos publicados hasta la fecha se caracterizan, al igual que nuestro primer paciente, por experimentar un efecto estimulante e incluso euforizante, los pacientes necesitan ingerir varios comprimidos para realizar sus actividades habituales con normalidad^{11,18,20}. Parece como si a partir de una deter-

minada dosis o de un tiempo de tratamiento apareciera un efecto paradójico continuo de la sustancia.

Estudios realizados en animales sugieren que zolpidem puede tener incluso más efecto de refuerzo que las BZD de vida media larga, y similar a las de vida media corta o los barbitúricos. Precisamente este perfil farmacocinético, su vida media corta, puede ser un factor clave para explicar su capacidad adictiva^{29,30}. En humanos la mayor parte de los datos acerca del supuesto bajo potencial adictivo del zolpidem provienen de ensayos clínicos, Evans et al³¹ realizaron un estudio en individuos sanos con antecedentes de abuso de tóxicos, comparando el efecto de refuerzo de zolpidem y triazolam sin encontrar diferencias claras entre uno y otro, aunque, en algunas de las escalas relacionadas con mayor riesgo de desarrollar adicción como «mayor bienestar» o «mayor rapidez de acción», zolpidem superó a triazolam.

CONCLUSIONES

Según los datos aportados por la bibliografía y por nuestra experiencia clínica no parece que el zolpidem sea un fármaco tan inocuo, desde el punto de vista de riesgo de generar dependencia, como se creyó en un principio. A pesar de que estructuralmente no sea una BZD, su mecanismo de acción es el mismo, y por tanto parece tener prácticamente los mismos riesgos que éstas. Su vida media corta puede desempeñar un papel importante en su capacidad de generar tolerancia y dependencia. Su escaso, pero existente poder ansiolítico hace que el paciente realice una escalada de dosis mayor que con «otras» BZD. Debido a la no necesidad de receta, en las farmacias se considera al zolpidem un fármaco «suave» que «ayuda a dormir» y se receta habitualmente sin prescripción médica. Teniendo esto en cuenta, no podemos saber cuál sería su incidencia de abuso si se exigiera el mismo control que con las BZD. Este aspecto hace que se trate de un fármaco de no elección en casos de antecedentes de abuso de BZD o de otros tóxicos, y en caso de patología afectiva asociada, ya que en éstos el médico prescriptor pierde el control sobre la receta y desconoce el consumo que está haciendo el paciente del fármaco. Su utilización debe indicarse por un corto periodo de tiempo, en insomnio ocasional y previniendo el riesgo de abuso.

Por todo ello, parece necesario el control médico de la prescripción de zolpidem, fármaco muy útil como hipnótico, pero que genera parecidos riesgos de abuso y dependencia que las BZD. Por tanto, precisaría el mismo control de prescripción con receta que requieren las BZD.

BIBLIOGRAFÍA

1. Uden M. Zolpidem: clinical experience in psychiatric settings. *Pol-JPharmacol* 1994;46(5):483-5.

2. Darcourt G, Pringuey D, Salliere D, Lavoisy J. The safety and tolerability of zolpidem—an update. *J Psychopharmacol* 1999;13(1):81-93.
3. Langtry HD, Benfield, P. Zolpidem a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1990;40(2):291-313.
4. Depoortere H, Zivkovic B, Lloyd KG, Sanger DJ, Perrault G, Langer SZ, Bartholini G. Zolpidem, a novel nonbenzodiazepine hypnotic. I. Neuropharmacological and behavioral effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;237(2):649-58.
5. Perrault G, Morel E, Sanger DJ, Zivkovic B. Lack of tolerance and physical dependence upon repeated treatment with the novel hypnotic zolpidem. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263(1):298-303.
6. Wheatley D. New hypnotic agents: clinical studies in general practice. *Pharmacol-Biochem-Behav* 1988;29(4):811-3.
7. Wheatley D. Use of anti-anxiety drugs in the medically ill. *Psychother Psychosom* 1988;49(2):63-80.
8. Sanger DJ, Perrault G, Morel E, Joly D, Zivkovic B. The behavioral profile of zolpidem, a novel hypnotic drug of imidazopiridine structure. *Physiol Behav* 1987;41(3):235-40.
9. Bruun TG. Abuse potential during use and withdrawal psychosis after treatment with the hypnotic zolpidem. *Ugeskr-Laeger* 1993;155(35):2711-3.
10. Cavallaro R, Regazzetti GM, Covelli G. Tolerance and withdrawal with zolpidem. *Lancet* 1993;342:374-5.
11. Gericke C, Ludolph A. Chronic abuse of zolpidem. *JAMA* 1994;272(22):1721-2.
12. Thome J, Ruchow M, Rosler M, Becker T. Zolpidem dependence and depression in the elderly. *Psychiatr Prax* 1995;22(4):165-6.
13. Chamorro L, Martín M, de-Dios-Molina J. Dependencia de zolpidem. *Med-Clin-Barc* 1996;106(12):478-9.
14. Sánchez LG, Sánchez JM, López-Moreno J. Dependence and tolerance with zolpidem. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53(21):2638.
15. Bottlender R, Schutz C, Moller HJ, Soyka M. Zolpidem dependence in a patient with former polysubstance abuse. *Pharmacopsychiatry* 1997;30(3):108.
16. Hofmann M, Eichhorn M. Unsatisfied craving: zolpidem (Stilnox) dependence syndrome. *Psychiatr-Prax* 1998;25(6):313.
17. Strohle A, Antonijevic IA, Steiger A, Sonntag A. Dependency of non-benzodiazepine hypnotics. Two case reports. *Nervenarzt* 1999;70(1):72-5.
18. Courtet P, Pignay V, Castelnaud D, Boulenger JP. Abuse of and dependence on zolpidem: a report of seven cases. *Encephale* 1999;25(6):652-7.
19. Harter C, Piffli-Boniolo E, Rave-Schwank M. Development of drug withdrawal delirium after dependence on zolpidem and zopiclone. *Psychiatr Prax* 1999;26(6):309.
20. Sakkas P, Psarros C, Masdrakis V, Liappas J, Christodoulou GN. Dependence on zolpidem: a case report. *Eur Psychiatry* 1999;14(6):358-9.
21. Gilbert DL, Staats PS. Seizure after withdrawal from supratherapeutic doses of zolpidem tartrate, a selective omega benzodiazepine receptor agonist. *Journal Pain and Symptom Management* 1997;14(2):459.
22. Bottlender R, Schutz C, Moller HJ, Soyka M. Zolpidem dependence in a patient with former polysubstance abuse. *Pharmacopsychiatry* 1997;30(3):108.
23. Vartzopoulos D, Bozikas V, Phocas C, Karavatos A, Kaprinis G. Dependence of zolpidem in high dose. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:181-2.
24. Elvira L, Carmona A, Gutiérrez-Casares JR. Abuso y dependencia de zopiclona y zolpidem: presentación de tres casos. *Psiquiatría Biológica* 2001;8(1):78-83.
25. Ansseau M, Pitchot W, Hansene M, González Moreno A. Psychotic reactions to zolpidem. *Lancet* 1992;339:809.
26. Iruela L, Ibáñez-Rojo, Baca E. Zolpidem induced macrophagia in anorexic woman (letter). *Lancet* 1993;342:443-4.
27. Iruela L, Ibáñez-Rojo, Baca E. More on zolpidem side-effects. *Lancet* 1993;342:1495-6.
28. Pies RW. Dose-related sensory distortions with zolpidem. *J Clin Psychiatric* 1995;56(1):35-6.
29. Griffiths RR, Sannerud CA, Ator AA, Brady JV. Zolpidem behavioral pharmacology in baboons: self-injection, discrimination, tolerance and withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;260(3):1199-208.
30. Weerts EM, Griffiths RR. Zolpidem self-injection with concurrent physical dependence under conditions of long-term continuous availability in baboons. *Behav Pharmacol* 1998;9(3):285-97.
31. Evans SM, Funderburk FR, Griffiths RR. Zolpidem and triazolam in humans: behavioral and subjective effects and abuse liability. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;255(3):1246-55.