

SINDROME DE INGESTA NOCTURNA COMO EFECTO COLATERAL DEL ZOLPIDEM

STELLA MARIS VALIENSI¹, EDGARDO CRISTIANO¹, OSCAR A. MARTINEZ²,
RICARDO C. REISIN², FLORENCIA ALVAREZ²

¹Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires, ²Servicio de Neurología y Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires

Resumen El zolpidem es una droga hipnótica utilizada para el tratamiento del insomnio. Disminuye la latencia del sueño, el número total de despertares y aumenta el tiempo total del sueño respetando en general su arquitectura. Se cree que aumenta la fase 3 del sueño lento profundo. Nuestro objetivo es comunicar 8 casos de síndrome de ingesta nocturna relacionado al sueño y conductas automáticas complejas asociadas a sonambulismo como efecto colateral del zolpidem. Se analizaron las historias clínicas de 8 pacientes tratados con zolpidem que referían ingesta nocturna de alimentos con amnesia total o parcial del episodio. Se presentaron 6 mujeres y 2 hombres, entre 32 y 72 años (media: 58 años), 7 tratados con zolpidem 10 mg/noche y 1 con zolpidem 12.5 mg/noche de liberación prolongada. El tiempo de exposición previo al desarrollo de eventos fue de 1 a 180 días (media de 39.8). El número de episodios relatados era de 1 a 8/noche (media 2.5) asociado con amnesia. Los episodios desaparecieron por completo en el 100% de los casos al suspender la medicación. El síndrome de ingesta nocturna relacionado al sueño es una parasomnia de sueño lento profundo que consiste en episodios de ingesta de alimento o bebida durante la noche, con amnesia parcial o completa del episodio. El zolpidem podría inducir el síndrome de ingesta nocturna relacionado al sueño en aproximadamente el 1% de pacientes, aunque creemos que es un efecto adverso que está subdiagnosticado. Se resuelve simplemente suspendiendo la medicación.

Palabras clave: zolpidem, sonambulismo, amnesia, trastorno de alimentación

Abstract *Sleep related eating disorders as a side effect of zolpidem.* Zolpidem is a hypnotic drug used in sleep disorders. It binds selectively to alpha 1 subunit of the GABA A benzodiazepine receptor. Zolpidem reduces sleep latency, number of arousals and increases the total time of sleep. However, it is considered that it may increase phase 3 of non rapid eye movement sleep, where somnambulism can take place. Our aim is to report 8 cases of sleep related eating disorders associated with the use of this drug. We have evaluated the medical history of 8 patients who had received zolpidem for sleeping disorders and who have presented sleep related eating disorders. Eight patients (6 women, 2 men) aged between 32 to 72 years old, which received 10 mg of zolpidem/night except 1 that received 12.5 mg, were presented. They have referred strange eating behavior compatible to sleep related eating disorder. Symptoms appeared at a mean of 39.8 days after starting the medication. The numbers of nocturnal episodes recorded by the family or by the patient were 1 to 8 episodes of nocturnal eating per night. The morning after, patients found leftovers from the night before which they did not recall to have eaten. The remission was complete after discontinuing zolpidem. Zolpidem may induce sleep related eating disorder in about 1% of patients, although we consider there may be a subdiagnosis of this phenomenon. It will be important to bear in mind and look for this side effect because all the episodes could easily be controlled by withdrawing the drug.

Key words: zolpidem, somnambulism, amnesia, eating disorder

El zolpidem es una droga hipnótica (no benzodiazepínica) utilizada para el tratamiento del trastorno de sueño (DSM IV) a corto plazo. Pertenece al grupo de las imidazopiridinas. Se une selectivamente a la subunidad alfa 1 del complejo receptor GABA A de benzodiazepinas.

Posee baja afinidad por los otros tipos de receptores benzodiazepínicos. Esto hace que tenga propiedades hipnóticas específicas, con ausencia relativa de efecto ansiolítico, miorelajante y anticonvulsivante y, en consecuencia, menores efectos secundarios^{1,2}. Presenta una rápida absorción desde el tracto gastrointestinal que se entelece con los alimentos. Induce el sueño entre los 7 a los 30 minutos posteriores a la administración, y se prolonga durante 6 a 8 horas. El T máximo (tiempo transcurrido desde la administración hasta que el fármaco alcanza la concentración plasmática máxima) es de 2 a 3

Recibido: 4-IX-2009

Aceptado: 29-I-2010

Dirección postal: Dra. Florencia Alvarez, Hospital Británico de Buenos Aires.

Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina

Fax: (54-11) 4309-6999

e-mail: floralvarez76@gmail.com

horas. Se metaboliza en el hígado a través de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 a metabolitos inactivos que se eliminan principalmente por vía renal. El tiempo de vida media (semivida de eliminación) es de 1,5 a 3 horas^{3, 4}. El zolpidem puede presentar algunos efectos adversos, que ocurren principalmente al inicio del tratamiento y normalmente desaparecen tras la administración continuada. Entre los efectos adversos más frecuentes se describen somnolencia, dolor de cabeza, mareo, disminución del estado de alerta, confusión, alucinaciones, delirios, visión doble, debilidad muscular, fatiga, náuseas, vómitos y diarrea⁵⁻⁹. El sonambulismo es un trastorno del sueño clasificado como parasomnia. La persona afectada puede desarrollar actividades motoras automáticas que pueden ser sencillas o complejas. Un individuo sonámbulo puede salir de la cama, caminar, orinar o incluso salir de su casa, mientras permanece inconsciente y sin probabilidad de comunicación. El sonambulismo se produce durante la fase 3 del sueño lento profundo.

El zolpidem disminuye la latencia del sueño, el número total de despertares y aumenta el tiempo total del sueño respetando en general su arquitectura. Sin embargo, se cree que aumenta la fase 3¹⁰⁻¹². Desde el año 2002, comenzaron a notificarse algunos casos de ingesta de alimentos durante la noche con amnesia posterior al evento asociado al uso de zolpidem¹³⁻¹⁶. No existen casos comunicados en la literatura argentina al respecto. Nuestro objetivo es informar 8 casos de síndrome de ingesta nocturna relacionado al sueño y conductas automáticas complejas asociadas a sonambulismo como efecto colateral del zolpidem.

Materiales y métodos

Se analizaron las historias clínicas de 8 pacientes que habían sido tratados con zolpidem por insomnio, y que referían ingesta nocturna de alimentos con amnesia total o parcial del episodio.

Resultados

Se presentan 8 casos (6 mujeres y 2 hombres), de entre 32 y 72 años (media: 58 años), 5 de ascendencia española, 1 italiana, 1 armenia y 1 alemana. De ellos, 3 con antecedentes de trastorno psiquiátrico (depresión, trastorno de ansiedad), uno con antecedentes de traumatismo encéfalo craneano (TEC) grave y uno con deterioro cognitivo. En la evaluación inicial todos presentaban examen neurológico normal, estudios de laboratorio normales e imágenes cerebrales (TAC o RMN) normales, excepto el paciente con deterioro cognitivo leve subcortical que mostraba secuelas isquémicas lacunares periventriculares. Los pacientes habían recibido tratamiento por insomnio de conciliación con zolpidem 10 mg/noche, excepto uno que había recibido zolpidem 12.5 mg de libe-

ración prolongada. No referían historia previa de sonambulismo ni desórdenes alimentarios. Los pacientes presentaron un promedio de 2.5 episodios de ingesta nocturna de alimentos por noche (rango 1-8). Siete pacientes presentaban amnesia total de lo ocurrido, mientras que el restante, en dos de ocho ocasiones recordaba lo sucedido. La consulta realizada por los pacientes era hecha por hallar restos de alimentos al despertar que no recordaban haber comido, o por familiares que observaban estas extrañas conductas nocturnas. El tiempo de exposición al zolpidem previo a la aparición de este trastorno alimentario asociado al sueño fue de 39.8 días (rango de 1 a 180 días). Como tratamiento, inicialmente se suspendió la medicación en todos los casos. En el seguimiento, ningún paciente repitió nuevos episodios al suspender la droga. Dos de ellos, al exponerse a la droga nuevamente, repitieron eventos similares (Tabla 1).

Discusión

El síndrome de ingesta nocturna relacionada al sueño es una parasomnia de sueño lento profundo que consiste en episodios de ingesta de alimento o bebida durante la noche con amnesia parcial o completa del episodio. El paciente suele levantarse durante la fase 3 del sueño lento, normalmente a las dos o tres horas de haberse dormido, para ir a la cocina e ingerir alimentos de manera compulsiva y desordenada. Los alimentos elegidos suelen ser hipercalóricos, en ocasiones preparados o cocinados, aunque algunas veces se observan extrañas combinaciones de ingesta de alimentos e incluso sustancias no comestibles. Si el paciente es interrumpido, reacciona de modo agitado o agresivo. Al día siguiente no suele recordar, o sólo de modo muy fragmentado, el episodio, y se da cuenta de lo sucedido por los restos en la cocina y la sensación de distensión abdominal matutina. Este cuadro debe diferenciarse del síndrome de la cena durante el sueño, mucho más frecuente y más prevalente en la población obesa, que se caracteriza por episodios de despertares nocturnos recurrentes seguidos de la necesidad de comer sin tener hambre, con gran dificultad para volver a conciliar el sueño si no lo consigue. Así, el paciente realiza una ingesta compulsiva y voluntaria de alimentos, estando en alerta durante el episodio y recordándolo al día siguiente. Este síndrome se asocia a trastornos endocrinos y psicológicos¹⁷. El zolpidem es una droga que ha comenzado a ser muy utilizada en los últimos años para el tratamiento del insomnio por su mayor selectividad sobre el receptor GABA, rápida acción, corta vida media, y menor cantidad de efectos adversos. Desde marzo de 2007, la FDA (*Food and Drug Administration*) obliga a los laboratorios a informar en el prospecto este efecto colateral, como por ejemplo: preparar comida y comer, realizar llamadas telefónicas,

TABLA 1.– Informe de 8 casos de síndrome de ingesta nocturna como efecto colateral del zolpidem

Clínica	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8
Sexo y edad (años)	Mujer 32	Hombre 41	Mujer 52	Mujer 54	Mujer 67	Hombre 70	Mujer 74	Mujer 74
Ascendencia	Española	Española	Española	Española	Española	Italiana	Armenia	Alemana
Antecedentes	TR, crisis de ansiedad	AA, coma ARM	Ninguno	Síndrome de piernas inquietas	Ninguno	Deterioro cognitivo leve tipo subcortical	Depresión Tratad con IRSS	Depresión Tratada con IRSS, HTA e ITU frecuente
Medicación actual	Sertralina Inmunosupresores	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Donepecilo 5 mg	Ninguna	Enalapril Arándano Calcio base
Indicación del uso de Zolpidem	Insomnio de conciliación	Insomnio de conciliación	Insomnio de conciliación	Insomnio de conciliación	Insomnio de conciliación	Insomnio de conciliación	Insomnio de conciliación	Insomnio de conciliación
Dosis de Zolpidem	10 mg	12.5 mg liberación prolongada	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Aparición de episodios luego del inicio de Zolpidem	7 días	1 día	30 días	2 días	14 días	40 días	45 días	180 días
Nº de episodios por noche	1	8	1	1	2	3	1	3
Descripción de episodios nocturnos	Hallazgo de envoltura de bombones en su cama	Hallazgo de envases de yogures vacíos en la mesa de la cocina	Hallazgo de chorizo cortado en fetas sobre un libro abierto	Testigo relata ingesta compulsiva de alimentos de la heladera	Hallazgo de restos de fideos con hongos y omelet	Testigo relata ingesta compulsiva de alimentos de la heladera	Hallazgo de plato de aceitunas cortadsa en rodajas con fiambre	Hallazgo de pan untado con queso crema
Amnesia de los episodios	Total	Parcial	Total	Total	Total	total	Total	Total
Tratamiento	Suspensión de zolpidem	Suspensión de zolpidem	Suspensión de zolpidem	Suspensión de zolpidem	Suspensión de zolpidem	Suspensión de zolpidem	Suspensión de zolpidem	Suspensión de zolpidem
Seguimiento	No repitió episodios	No repitió episodios	No repitió episodios	No repitió episodios	No repitió episodios	No repitió episodios	No repitió episodios	No repitió episodios

TR: transplantada renal; AA: accidente automovilístico; IRSS: Inhibidores de la recaptación de serotonina; HTA: hipertensa; ITU: infección urinaria

tener relaciones sexuales y otras conductas extrañas con amnesia posterior de estos episodios¹⁸. Sin embargo, no todos los laboratorios que fabrican esta droga lo informan claramente como para que el paciente lo tenga en cuenta. Aproximadamente el 1% de los pacientes que reciben zolpidem presentan síndrome de ingesta nocturna relacionada al sueño. Se postula que la droga produciría un estado fisiológico semejante a los estadios profundos del sueño (fase 3) donde se produce el sonambulismo con amnesia posterior al evento. Se cree que existirían factores genéticos que podrían incrementar la posibilidad de presentar este efecto adverso, así como también mayor susceptibilidad en pacientes con antecedentes de sonambulismo en la infancia, trastornos alimen-

tarios, abuso de drogas, trastornos psiquiátricos y TEC. No se asocia a una etnia determinada, a pesar que inicialmente se creyó que los orientales podrían tener una respuesta idiosincrática debido a una variante vinculada al citocromo P450^{7, 10}. La literatura internacional presenta escasos informes de este trastorno de la conducta alimentaria asociada al sueño y a la ingesta de zolpidem. Morgenthaler et al. publicaron un trabajo sobre 5 pacientes con episodios alimentarios nocturnos con amnesia del episodio¹³. A fines del año 2007, M. Najjar realizó una revisión de la literatura encontrando 6 casos previos y comunicó uno¹⁶. Tsai et al. publicaron 3 casos semejantes¹⁰. En el año 2008, A. Chiang informó dos casos más²¹. Nuestros pacientes se asemejan a los casos descriptos

por estos autores, excepto que ninguno presenta antecedentes de sonambulismo ni trastorno alimentario previo. Recientemente fue publicado un caso de sonambulismo y cocción de alimentos¹⁹. Dos de los 8 pacientes descritos en este trabajo también realizaron actividades muy complejas como encender hornallas, cortar alimentos y cocinar antes de comer. Nuestro objetivo es comunicar 8 casos de síndrome de ingesta nocturna relacionada al sueño como efecto colateral del zolpidem. Según nuestro análisis bibliográfico, éste sería el informe con mayor número de casos descritos hasta el momento en Latinoamérica. Si bien es considerado un efecto adverso infrecuente es muy probable que exista un motivo de consulta, ya que el paciente no lo considera un motivo de consulta o la consulta va dirigida a psiquiatría. Se sugiere pesquisar este efecto colateral del zolpidem a través de un interrogatorio dirigido completo para evitar errores diagnósticos. Este trastorno se resuelve simplemente suspendiendo la medicación. Futuras investigaciones deben ser realizadas para determinar si es posible predecir características farmacológicas o genéticas que incrementen los riesgos de síndrome de ingesta nocturna relacionada al sueño en un determinado subgrupo de pacientes.

Conflicto de intereses: todos los autores niegan conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Sanger DJ, Depoortere H. The pharmacology and mechanism of action of zolpidem. *CNS Drug Rev* 1998; 4: 323-40.
2. Barnard EA, Skolnick P, Olsen RW, et al. International Union of Pharmacology XV. Subtypes of γ -aminobutyric acid A receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 291-313.
3. Swainston Harrison T, Keating G. Zolpidem. *CNS Drugs* 2005; 19: 65-89.
4. Salva P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem: Therapeutic implication. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 142-53.
5. Morselli PL. Zolpidem side-effects. *Lancet* 1993; 342: 868-9.
6. Tsai MJ, Huang YB, Wu PC. A novel clinical pattern of visual hallucination after zolpidem use. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41: 869-72.
7. Canaday BR. Amnesia possibly associated with zolpidem administration. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 687-9.
8. Salva P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implication. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 142-53.
9. Brodeur MR, Stirling AL. Delirium associated with zolpidem. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1562-4.
10. Tsai MJ, Tsai YH, Huang YB. Compulsive activity and anterograde amnesia after zolpidem use. *Clin Toxicol* 2007; 45: 179-81.
11. Arazin J, Berigan TR. Zolpidem tartrate and somnambulism. *Mil Med* 1999; 164: 669-701.
12. Mendelson WB. Sleepwalking associated with zolpidem (letter). *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 150.
13. Morgenthaler TI, Silber MH. Amnestic sleep-related eating disorder associated with zolpidem. *Sleep Med* 2002; 3: 323-7.
14. Sansone RA, Sansone LA. Zolpidem, somnambulism and nocturnal eating. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 90-1.
15. Yang W, Dollear M, Muthukrishnan SR. One rare side effect of zolpidem and sleepwalking: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 1265-6.
16. Najjar M. Zolpidem and amnestic sleep related eating disorder. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 637-8.
17. Galdon-Castillo A et al completar los autores, hasta seis se escriben todos, si son más de seis, se escriben los tres primeros, et al. Alteraciones del sistema digestivo durante el sueño. *Rev Neurol* 2004; 38:757-65.
18. FDA requests label change for all sleep disorder drug products. *FDA News*, March 14, 2007, p 7-45.
19. Pérez-Pérez H, Pérez-Lorensu PJ. Cocinando en sueños: un curioso efecto secundario del zolpidem. *Rev Neurol* 2009; 49: 111.
20. Yang W, Dollear M, Muthukrishnan SR. One rare side effect of zolpidem sleepwalking: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 1265-6.
21. Chiang A, Krystal A. Report of two cases where sleep related eating behaviour occurred with the extended-release formulation but not the immediate release formulation of a sedative- hypnotic agent. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2008; 4: 155-6.

[...] *Hombre pobre que siembras, da tu amor al olivo,
con fe de padre críalo en el rincón nativo,
que si en crecer es tardío, de rey es su largueza,
y un día ha de canjearte penas por regocijos:
su aceite será el oro caudal de tu pobreza,
y por él han de honrarte los hijos de tus hijos*

Luis Franco (1898-1988)

Los trabajos y los días (1928). En: 25 Poetas argentinos 1920-1945. Presentación y selección de Julio Caillet-Bois e Iride Rossi de Fiori. Buenos Aires: Eudeba, 1964, p 19-20.