

¹Alejandro Jiménez-Genchi;
Grupo de Estudio ZONIA

Zolpidem de liberación modificada para insomnio crónico

Eficacia y seguridad

¹Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría
"Ramón de la Fuente Muñiz", Secretaría de Salud,
Distrito Federal, México

Comunicación con: Alejandro Jiménez-Genchi
Tel: (55) 4160 5348
Correo electrónico: jimalex@imp.edu.mx;
alegenchi@yahoo.com.mx

Resumen

Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad del zolpidem de liberación modificada (LM) en pacientes con insomnio crónico.

Métodos: se seleccionaron 135 pacientes entre 18 y 65 años de edad, con insomnio primario. Los participantes recibieron 12.5 mg de zolpidem LM durante 12 semanas. Con la Escala de Impresión Clínica Global se evaluó la gravedad del insomnio al inicio del tratamiento y la mejoría del paciente al final del mismo; para evaluar la calidad del sueño se usó el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh. Se determinó el consumo del fármaco (conteo de tabletas) y su seguridad por medio del registro de eventos adversos.

Resultados: 115 pacientes concluyeron el estudio, de los cuales 83.7 % se consideró aliviado o muy aliviado y 66 % alcanzó un estado de normalidad o límite. Por otra parte, 20.8 % de los sujetos experimentó reacciones adversas, siendo las más frecuentes la cefalea, somnolencia excesiva, náusea y mareo.

Conclusiones: los resultados de este estudio sugieren que el zolpidem LM para el tratamiento del insomnio crónico es una estrategia terapéutica eficaz, segura y bien aceptada por los pacientes.

Palabras clave

trastornos del inicio y del mantenimiento del sueño
hipnóticos y sedantes
zolpidem

Summary

Objective: to assess the efficacy and safety of zolpidem modified release (MR) on an "as per needed basis" in patients with chronic insomnia.

Methods: one hundred and thirty five adult patients with chronic insomnia were recruited. Participants received zolpidem MR 12.5 mg during a 12 weeks period. Severity and improvement of insomnia were assessed at baseline and at the end of study using the clinical global impression scale; sleep quality was assessed by the application of the Pittsburgh Sleep Quality Index; drug consumption behavior was evaluated through tablet counting; in addition its security was assessed by the registry of the adverse effects.

Results: one hundred and fifteen patients completed the study; 83.7 % were considered improved or very improved, so that 66 % reached a normal or borderline condition. Twenty percent of subjects experienced adverse reactions; the most frequent were headache, excessive sleepiness, nausea and dizziness.

Conclusions: these data support the efficacy, safety and acceptance of zolpidem MR administered on an "as per needed" regimen for the treatment of chronic insomnia.

Key words

sleep initiation and maintenance disorders
hypnotics and sedatives
zolpidem

El insomnio es una entidad clínica multifacética que puede expresarse como una condición específica, como sucede con el insomnio primario, o estar asociado con uno o más padecimientos médicos y psiquiátricos. Los síntomas del insomnio comprenden las dificultades persistentes para comenzar a dormir o mantener el sueño, las cuales tienen impacto en la vida diurna del individuo.^{1,2} Con base en esta definición, se estima que de 9 a 15 % de la población adulta padece insom-

nio.³ En México, los estudios epidemiológicos han documentado que 35 % de los adultos sufre insomnio y aproximadamente 16 %, insomnio grave.^{4,5}

Por mucho tiempo, el manejo del insomnio estuvo basado en la prescripción de benzodiacepinas; sin embargo, en los últimos 15 años ha aumentado el uso de los hipnóticos no benzodiacepínicos, cuyo representante original es el zolpidem.

Cuadro I | Información demográfica de pacientes con insomnio que recibieron zolpidem por razón necesaria

	Mujeres (n = 75)	Hombres (n = 60)	Total (n = 135)	F (gl 1)	p
Edad en años ($\bar{x} \pm DE$)	45.5 $\pm$ 14.2	44.0 $\pm$ 13.5	44.9 $\pm$ 13.8	0.42	0.51
IMC ($\bar{x} \pm DE$)	25.6 $\pm$ 4.1	26.4 $\pm$ 2.9	26.0 $\pm$ 3.6	1.90	0.16

gl = grados de libertad, IMC = índice de masa corporal

El zolpidem es una imidazopiridina con acción agonista sobre el complejo receptor GABA_A.⁶ En su presentación de liberación inmediata, disponible en México desde el año 2000, alcanza niveles plasmáticos máximos en 0.88 horas y tiene una vida media de 2.5 horas. Con estas propiedades farmacocinéticas, el zolpidem ha mostrado ser eficaz en el tratamiento del insomnio al reducir la latencia de sueño e incrementar su tiempo total.⁶ No obstante, algunas características del insomnio crónico siguen sin ser combatidas por los fármacos disponibles; una de ellas tiene que ver con las dificultades para mantener el sueño que experimenta una proporción significativa de los sujetos con insomnio.

Por tal motivo, se realizaron modificaciones al zolpidem para contar con un fármaco que conservara las propiedades originales inductoras del sueño y que extendiera sus efectos a lo largo de la noche para mantenerlo. El resultado es una tableta de dos capas: una tiene una liberación inmediata (como el zolpidem original) y otra posee una liberación más lenta.⁷ Esta presentación de zolpidem de liberación modificada (LM) no difiere significativamente del medicamento con liberación inmediata en parámetros farmacocinéticos, como el tiempo para alcanzar niveles máximos (0.88 *adversus* 1.5 horas, respectivamente), la vida media (2.59 *adversus* 2.83 horas, respectivamente) y la biodisponibilidad (68.3 % *adversus* 65.8 %, respectivamente);^{8,9} sin embargo, posee un tiempo de residencia medio más elevado (razón de 1.18), concentraciones pico más bajas (razón de 0.82) y una mayor duración del valor medio (razón de 1.95); esto indica que las concentraciones de zolpidem LM se extienden hacia la medianoche.⁸

Varios reportes han documentado la eficacia de esta presentación en el tratamiento del insomnio.¹⁰⁻¹² En las evaluaciones objetivas con polisomnografía y en las de la percepción subjetiva, los cambios con el zolpidem LM fueron significativamente superiores a los del placebo.¹⁰⁻¹² Los sujetos que recibieron el fármaco tardaron menos tiempo en conciliar el sueño durante la noche, se despertaron menos veces, tuvieron una latencia de sueño más corta y un mayor tiempo de sueño.¹⁰ Asimismo, se ha documentado la eficacia y seguridad del zolpidem LM en el corto^{10,11} y en el mediano plazo,¹² ya sea administrado diaria o intermitentemente.¹⁰⁻¹²

Existen varias razones que justifican el estudio de la administración intermitente de hipnóticos. Para comenzar, hay

que considerar que los síntomas del insomnio frecuentemente son crónicos,^{13,14} por lo que los pacientes requerirán tratamientos por periodos prolongados. No obstante su cronicidad, los síntomas del insomnio no se manifiestan inexorablemente todas las noches sino que muestran variabilidad de noche a noche.^{15,16} De esta manera, sobre todo en el largo plazo, el uso discontinuo de un fármaco puede implicar la reducción de la exposición a este y un costo menor.

Dentro de los esquemas de administración intermitente se encuentra el uso “por razón necesaria” (PRN),¹⁷ que se acopla mejor a la naturaleza fluctuante del insomnio y alivia los síntomas sin la sensación de “encadenamiento” a la toma diaria del medicamento como prerrequisito para dormir, por lo que el temor de dependencia puede ser menor. Aunque existe información que apoya la eficacia y seguridad del zolpidem de liberación inmediata¹⁷⁻²⁰ bajo el esquema PRN, aún es incierto si ocurre lo mismo con el zolpidem LM.

Con base en estos datos, el objetivo primario de este estudio consistió en evaluar —en las condiciones de prescripción de la práctica diaria— la eficacia y seguridad del uso PRN del zolpidem LM (Stilnox® CR) en pacientes mexicanos con insomnio crónico. Como un objetivo secundario, se evaluó la satisfacción del paciente con el tratamiento.

Métodos

Se trató de un estudio clínico fase IV, nacional (México), multicéntrico, no comparativo, no aleatorizado, abierto y con duración de 12 semanas. El proyecto de investigación fue revisado y aprobado por un comité de bioética independiente.

Los pacientes se seleccionaron de 13 centros de atención médica ubicados en diferentes ciudades del país. Se incluyeron los individuos con las siguientes características:

- Edad de 18 a 65 años.
- Diagnóstico de insomnio primario (definido como dificultad para iniciar o mantener el sueño, despertar muy temprano por la mañana o tener un sueño no reparador que cause alteraciones significativas en las áreas de funcionamiento social, ocupacional u otras áreas).
- Consentimiento por escrito para participar en el estudio.

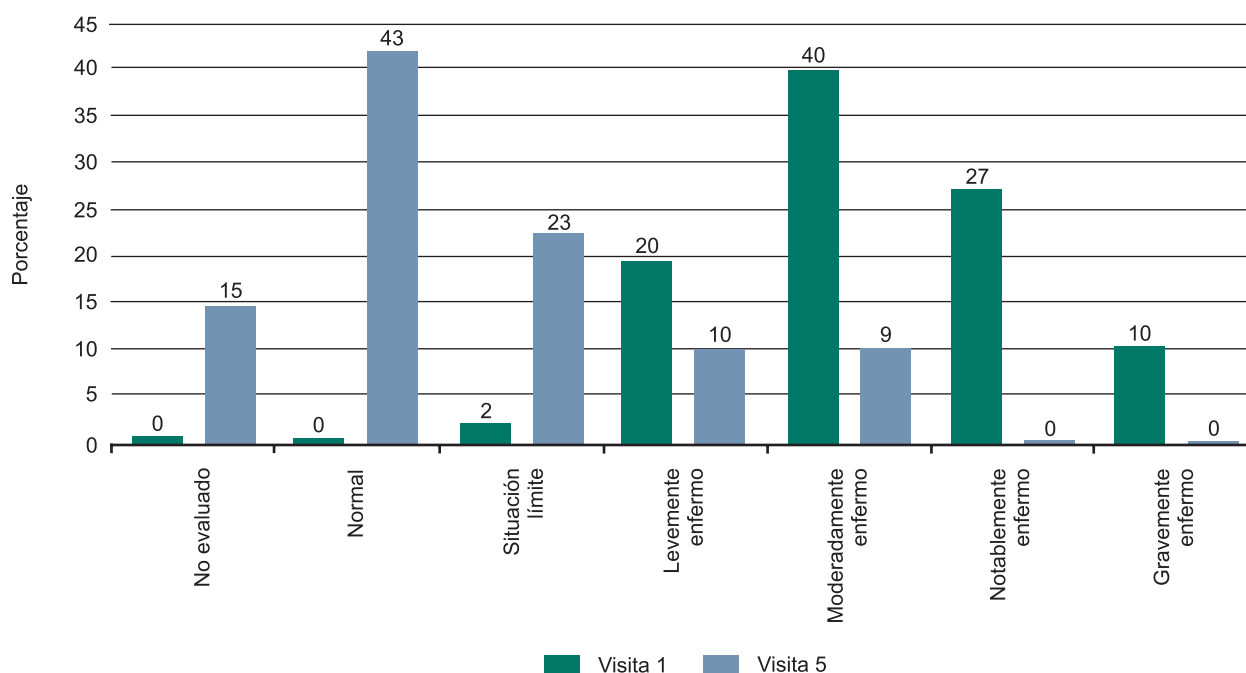


Figura 1 | Distribución de la gravedad del insomnio en la muestra antes y después del tratamiento con zolpidem LM

Se excluyó a los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o grave, insuficiencia hepática severa, hipersensibilidad al zolpidem, trastornos graves del sistema nervioso central (especialmente trastornos psicóticos), dependencia de sustancias, uso crónico de benzodiacepinas, presencia o sospecha de síndrome de apnea del sueño, trastorno por movimientos periódicos de extremidades, síndrome de piernas inquietas y ronquido patológico; mujeres en edad fértil que no desearan o no pudieran usar un método anticonceptivo, que estuvieran embarazadas o lactando; pacientes con elevada probabilidad de consumir bebidas alcohólicas, baja probabilidad de mantener el seguimiento y con trabajos que implicaran cambios de jornada laboral al turno nocturno.

Tratamiento

Una vez incluidos en el estudio, los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas con 12.5 mg de zolpidem LM, vía oral, a la hora de acostarse y bajo el régimen PRN. Debido a que este régimen es un esquema totalmente abierto, los investigadores indicaron enfáticamente a los pacientes que tomaran el medicamento en las noches que lo juzgaran necesario, sin limitar el número de noches.

El fármaco se proporcionó cada cuatro semanas en una presentación de 28 tabletas. Los pacientes llevaron un diario de tratamiento en el que marcaban las noches que habían tomado el zolpidem. Además, en cada visita, el investigador registraba las tabletas ingeridas y las sobrantes.

Como únicas medidas adicionales para el tratamiento del insomnio, los pacientes recibieron recomendaciones sobre la práctica de higiene de sueño. No se permitió el uso de otro hipnótico o benzodiacepina ni de fármacos psicotrópicos, ni la ingesta de alcohol y de bebidas con cafeína después de las 5:00 p. m. En cada visita se documentó la existencia de tratamientos concomitantes por otros padecimientos.

Evaluaciones

- **Impresión Clínica Global (ICG).**²¹ Comprende dos subescalas por medio de las cuales el clínico estima la gravedad de una enfermedad y el grado de mejoría logrado a partir de una intervención. En la subescala de gravedad (ICG-G), el investigador realiza una comparación entre los síntomas del paciente y los de otros pacientes con el mismo trastorno; de esta forma, le asigna una calificación que va de 1 (normal) a 7 (extremadamente enfermo). En la subescala de mejoría (ICG-M), el investigador compara el estado del paciente al momento de la evaluación con el estado en que se encontraba cuando fue incluido en el estudio; le asigna una calificación que va de 1 (muy mejorado) a 7 (mucho peor).
- **Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh.**²² Consiste en un cuestionario autoaplicable que proporciona una calificación global de la calidad del sueño mediante la evaluación de siete componentes hipotéticos: latencia del sueño, duración del sueño, eficiencia del sueño,

alteraciones del sueño (las dificultades para empezar a dormir, despertares, pesadillas, ronquido, alteraciones respiratorias), la calidad del sueño, la ingesta de medicamentos para dormir y la existencia de somnolencia diurna. Los siete componentes se califican con una escala de 0 a 3. La suma de los componentes da lugar a una calificación global, en la que una mayor puntuación indica una menor calidad del sueño. En el estudio original,²² el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh mostró un coeficiente de homogeneidad interna elevada (α de Cronbach = 0.83) y coeficientes de correlación de moderados a altos entre los componentes y la calificación global (r de Pearson = 0.46 a 0.85). Los autores reportaron que una puntuación > 5 distingue a los sujetos con mal dormir de aquellos que duermen bien, con una elevada sensibilidad y especificidad (89.6 y 86.5 %, respectivamente). La versión en español que se empleó posee un coeficiente de confiabilidad satisfactorio (α de Cronbach = 0.78).²³

- **Satisfacción del paciente.** Al concluir el tratamiento, se le preguntó al paciente: “¿qué tan satisfecho está con el tratamiento?”, “¿qué tan conveniente encuentra el esquema PRN?”. Las opciones de respuesta iban de “muy satisfecho” a “muy insatisfecho”, y de “muy conveniente” a “muy inconveniente”, respectivamente.
- **Seguridad.** Se evaluó mediante la exploración física al inicio y al final del tratamiento, la medición de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, así como con el registro de los eventos adversos observados o informados espontáneamente en cada visita.

Procedimiento

A lo largo de las 12 semanas, se programaron cinco visitas para cada paciente. En la visita 1 (día 0), se realizó una historia clínica completa, se determinó el cumplimiento de los criterios de selección, se obtuvo el consentimiento informado por escrito, se realizaron las evaluaciones de la ICG-G, del Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh y de

la seguridad; se inició el tratamiento. La visita 2 se llevó a cabo 14 ± 2 días después; en ella se efectuaron las evaluaciones de seguridad, ingesta del medicamento y tratamientos concomitantes. En las visitas 3 (28 ± 3 días) y 4 (56 ± 3 días), se procedió de la misma forma y se solicitó al paciente que completara el cuestionario del Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh. En la visita 5 (84 ± 3 días), se repitieron las mismas evaluaciones que en las visitas 3 y 4; además se determinó la mejoría y la satisfacción del paciente.

Análisis de eficacia y seguridad

El criterio de eficacia primaria fue la calificación que obtuvo la población con intención de tratar en la ICG-M, al finalizar el estudio. Esta población se definió como aquella que tomó por lo menos una dosis del medicamento y que tuvo la evaluación del criterio primario. Las variables de eficacia secundaria fueron:

- El cambio en la ICG-G entre la visita basal y la final.
- La satisfacción del paciente.

El análisis de la seguridad se llevó a cabo en la población que tomó al menos una dosis del medicamento y tuvo una evaluación de seguridad.

Análisis estadístico

Con base en la variable de respuesta (porcentaje de pacientes que a los 15 días de tratamiento presentan disminución de los síntomas de insomnio), un error tipo I de 5 % ($\alpha = 0.05$) y un error tipo II de 20 %, se estimó una muestra mínima de 112 pacientes válidos. Por lo tanto, se estableció reclutar a 130 pacientes, considerando una tasa de deserción de 15 %.

Las variables demográficas se compararon mediante Anova, mientras que la presión arterial y la frecuencia cardíaca mediante análisis de Friedman. El cambio en la gravedad de la enfermedad se evaluó con una prueba de comparación múltiple de proporciones. Se empleó la prueba Z para comparar el

Cuadro II | Presión arterial, frecuencia cardíaca y toma de medicamento en pacientes con insomnio que recibieron zolpidem por razón necesaria

	Visitas					Prueba	p
	1 $\bar{x} \pm DE$	2 $\bar{x} \pm DE$	3 $\bar{x} \pm DE$	4 $\bar{x} \pm DE$	5 $\bar{x} \pm DE$		
Presión arterial sistólica	122.6 $\pm$ 15.9	122.2 $\pm$ 14.1	121.4 $\pm$ 13.5	121.8 $\pm$ 12.0	120.3 $\pm$ 12.2	8.10	5.90
Presión arterial diastólica	77.7 $\pm$ 9.6	78.3 $\pm$ 9.6	77.4 $\pm$ 8.7	76.8 $\pm$ 8.6	76.7 $\pm$ 8.6	0.08	0.20
Frecuencia cardíaca	73.5 $\pm$ 8.5	74.5 $\pm$ 8.9	74.1 $\pm$ 8.5	73.7 $\pm$ 9.0	73.4 $\pm$ 9.3	1.30	0.85
Consumo de tabletas							
Por paciente	—	8.0	8.0	16.0	14.0	—	—
Por paciente/día	—	0.5	0.6	0.5	0.5	—	—

Cuadro III | Eventos adversos en pacientes con insomnio que recibieron zolpidem por razón necesaria

Evento adverso	Ocurrencias totales	Ocurrencias por zolpidem
Nerviosismo	2	1
Ansiedad	3	1
Irritabilidad	2	1
Insomnio de rebote	2	2
Dolor ocular	3	2
Rash	4	3
Náusea	4	4
Somnolencia excesiva	8	8
Mareo	4	4
Cefalea	33	27
Cansancio	2	1
Hiporexia	3	2
Confusión	1	1
Episodio vasovagal	1	1
Pérdida transitoria de memoria	1	1
Comportamiento rela. con el sueño	1	1

porcentaje de pacientes con eventos adversos a lo largo del estudio. Finalmente, se empleó Anova de medidas repetidas para estimar los cambios en las puntuaciones en el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh; ante evaluaciones faltantes, los datos de la última observación se llevaron hacia adelante.

Resultados

Características de la muestra

Se incluyeron 135 pacientes, 56 % del sexo femenino y cerca de dos tercios tenían más de 40 años (64.5 %); como se puede apreciar en el cuadro I, no se observaron diferencias significativas entre los sexos respecto a la edad y el índice de masa corporal.

Veinte pacientes no culminaron el estudio: con 17 se perdió contacto, dos presentaron eventos adversos y uno manifestó falta de eficacia del medicamento.

Respecto a la historia médica, una pequeña proporción de pacientes presentó otros padecimientos: enfermedades gastrointestinales (3.1 %), enfermedad renal (2.3 %), hipertensión arterial y diabetes (0.8 %), otras (5.4 %). El 25.9 % había recibido tratamiento para el insomnio con anterioridad: 70.8 %, benzodiacepinas; 12.5 %, sustancias naturistas; 6.3 %, fármacos antidepresivos; 8.3 %, otros tratamientos; 2.1 %, fármacos antipsicóticos. Durante el estudio, entre 6.1 y 14.1 % estaban bajo tratamientos concomitantes (fármacos antihistamínicos y antibióticos, entre otros).

Eficacia

De acuerdo con las evaluaciones con la escala ICG-M, 83.7 % de los pacientes se encontraba mejorado o muy mejorado al finalizar el estudio, 1.5 % indicó mejora mínima y ninguno expresó que no había tenido cambios o que había empeorado; 14.8 % no fue evaluado. De igual forma, la gravedad del insomnio disminuyó significativamente durante el periodo de tratamiento: al inicio del estudio, 77 % de los pacientes se consideró con insomnio de moderado a grave y al final de las 12 semanas, 66 % se encontraba en un estado de normalidad o situación límite ($\chi^2 = 182.91, p < 0.00001$) (figura 1).

Ingesta del medicamento

Para analizar el número de tabletas consumidas por visita, durante el estudio se aplicó un factor de ponderación para equilibrar las diferencias, tanto del periodo entre las visitas como del número de pacientes del estudio. Como se puede apreciar en el cuadro II, los pacientes consumieron el fármaco aproximadamente la mitad de las noches. Este patrón de consumo se mantuvo estable en las 12 semanas del tratamiento.

Seguridad

De los 131 pacientes que tomaron al menos una dosis del fármaco y contaban con una evaluación de seguridad, 40 (30.5 %) experimentaron eventos adversos a lo largo del estudio, y registraron 51 diferentes, entre los más frecuentes: cefalea, somnolencia excesiva, hipertensión arterial, rash, náusea y mareo (cuadro III). Veintisiete pacientes (20.6 %) experimentaron eventos adversos relacionados con la ingesta del fármaco; los más frecuentes fueron cefalea, somnolencia excesiva, náusea y mareo. Solamente se presentó un evento adverso serio: una fractura de la clavícula derecha, no relacionada con el fármaco. Dos pacientes abandonaron el estudio debido a los eventos adversos.

En la presión arterial y la frecuencia cardiaca no se observaron diferencias significativas en el periodo de observación (cuadro II). Asimismo, 24.4 % de los pacientes presentó eventos adversos en los primeros 14 días del tratamiento, el cual se redujo a 7 % al término del estudio ($Z = 3.93, p < 0.001$).

Satisfacción

El 94.8 % de los pacientes manifestó sentirse satisfecho o muy satisfecho con el tratamiento y 3.5 % se consideró insatisfecho. A 90.5 % le pareció conveniente o muy conveniente el esquema PRN; solo 7 % lo consideró inconveniente.

Por otra parte, las puntuaciones en el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh descendieron significativamente a lo largo del periodo de tratamiento, de 13.5 ± 2.6 en la visita 1 a 5.55 ± 3.6 en la visita 5 ($F 114.06, 3 \text{ gl}, p < 0.01$) (figura 2).

Discusión

Los resultados de este estudio sugieren que el zolpidem LM administrado PRN es eficaz, seguro y bien aceptado por los pacientes para el tratamiento del insomnio crónico.

La mejoría durante el tratamiento con zolpidem LM es consistente con los cambios favorables en el sueño que se han obtenido en estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en los que el hipnótico se administró todas las noches¹⁰ o intermitentemente a adultos con insomnio primario.¹² De hecho, la proporción de pacientes que mejoraron (84 %) es similar a la que encontraron Krystal y sus colaboradores¹² al evaluar la eficacia de un esquema discontinuo de tres a siete tabletas de zolpidem LM por semana (85 % aproximadamente). Con base en lo anterior, nuestros resultados sugieren que la eficacia del zolpidem LM parece extenderse al esquema de administración PRN.

El comportamiento de consumo del fármaco mostró que los pacientes emplearon el hipnótico aproximadamente la mitad de las noches; este hallazgo ya se había reportado con el uso PRN de zolpidem de liberación inmediata;¹⁷⁻²⁰ sin embargo, en el presente estudio, a diferencia de los anteriores, no se hicieron recomendaciones a los pacientes para que consumieran el menor número posible de tabletas¹⁹ o para que usaran determinado número de tabletas (por ejemplo, no tomar menos de tres ni más de cinco).^{18,20} Los pacientes tenían la libertad de consumirlo, incluso todas las noches si lo creían necesario, lo cual representa una aproximación más cercana al uso PRN en la vida real.

La consistencia en el patrón de consumo del zolpidem observada en los diferentes estudios, a pesar de las variaciones menores en los esquemas de administración PRN, es

relevante por varias razones: por un lado, ofrece una evidencia indirecta de la variabilidad del insomnio, medida, en este caso, mediante el comportamiento de consumo del fármaco, ya que a este subyace la evaluación global que realiza el paciente sobre sus dificultades para dormir (que lo conducen a la decisión de tomar el medicamento); por otro lado, el uso del fármaco aproximadamente la mitad de las noches coincide con algunas definiciones del insomnio, en las que se ha propuesto una frecuencia de aparición de al menos tres veces por semana.^{24,25} Finalmente, la reducción en el número de tabletas ingeridas podría implicar un costo menor del tratamiento.

Una preocupación del clínico y temor de algunos pacientes cuando se emplean hipnóticos en el tratamiento del insomnio es el desarrollo de dependencia. En este sentido, los estudios previos con zolpidem de liberación inmediata administrado bajo el esquema PRN han mostrado que el consumo se mantiene estable durante periodos de dos a ocho semanas de tratamiento.¹⁷⁻²⁰ De acuerdo con nuestros resultados, este consumo estable también se presenta con el zolpidem LM y se prolonga hasta por tres meses. El hecho de que los pacientes no incrementen la frecuencia de toma del fármaco, aun cuando tienen la libertad de hacerlo, sugiere que el riesgo de desarrollar tolerancia y dependencia al zolpidem es bajo. En contraparte, la no disminución de la frecuencia de toma podría estar relacionada, una vez más, con la variabilidad y cronicidad del insomnio. Sin embargo, los determinantes del comportamiento de su consumo representan un área que requiere mayor estudio, incluyendo algunas hipótesis como la posibilidad de que el uso PRN del fármaco proporcione una sensación de mayor control sobre el sueño, o bien, que refuerce creencias sobre la incapacidad para dormir sin medicamentos.

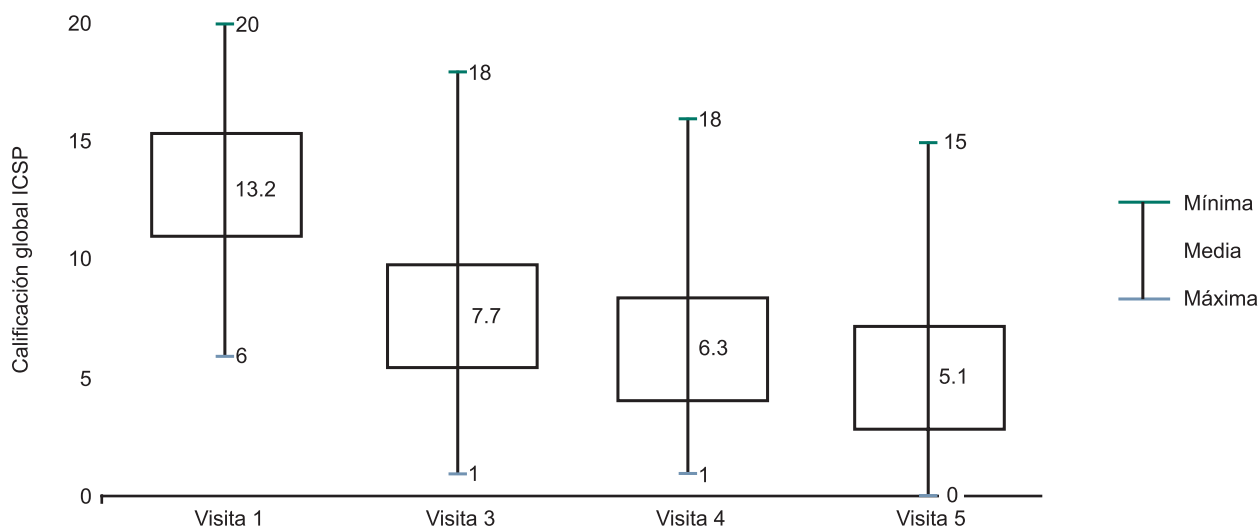


Figura 2 Cambios en la calidad del sueño (Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh) durante el tratamiento con zolpidem LM. Anova $F = 114.06$ (3 gl), $p < 0.01$

Un aspecto relevante en el tratamiento farmacológico del insomnio es su aceptación por parte de los pacientes, ya que puede existir temor a la dependencia o poca confianza en el medicamento, al creer que con el uso discontinuo se reducirá su eficacia. En este sentido, se encontró que el zolpidem usado PRN tuvo una elevada aceptación; más de 90 % de los pacientes lo encontró conveniente y se sintió satisfecho. Es posible que este grado de satisfacción esté vinculado, en parte, con la experiencia positiva de mejoría, dado que en el reporte subjetivo las calificaciones en el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh disminuyeron significativamente a lo largo del tratamiento, de tal forma que al término del estudio se registró una cifra muy cercana a la correspondiente a una buena calidad de sueño ($5.2 \text{ adversus} \leq 5$). Sin embargo, también se debe considerar que el tratamiento no tuvo costo, y que esto puede influir en la aceptación. Aunque hipotéticamente el esquema PRN ofrece la ventaja de reducir el costo del tratamiento, este aspecto tendría que analizarse con otro tipo de estudio.

Bajo el régimen PRN, el zolpidem LM mostró ser un fármaco bien tolerado. La proporción de la muestra que experimentó eventos adversos (30.4 %) es inferior a las registradas en los estudios clínicos doble ciego, o a los controlados con placebo, tanto con la administración diaria (56.5 %) como con la intermitente (63.2 %) de zolpidem LM.^{10,12} Se debe resaltar que la tasa de eventos adversos que encontramos se encuentra dentro del rango de 7 a 31.2 % que se ha registrado en los estudios sobre el uso PRN de zolpidem de liberación inmediata;^{6,17-20} estos hallazgos podrían interpretarse como una mejor tolerabilidad del esquema PRN. Los eventos adversos registrados también coinciden con los previamente descritos, los cuales son más frecuentes en asociación con el uso de zolpidem: cefalea, somnolencia, náusea y mareo.⁶ Asimismo, la ocurrencia de eventos adversos fue mayor en las primeras semanas, pero disminuyó significativamente a lo largo de las restantes. No sobra señalar la baja frecuencia del insomnio de rebote, evento adverso que puede influir en la eficacia del fármaco y en el comportamiento de consumo.

En la última década, se han publicado varios reportes anecdóticos sobre comportamiento durante el sueño relacionado con la ingesta de zolpidem, lo cual ha ocasionado preocupación por las lesiones ocurridas o el riesgo potencial de que sucedan.²⁶⁻²⁸ Asimismo, se ha señalado asociación entre la exposición a zolpidem y parasomnias.²⁹ Aun así, la información disponible sobre la frecuencia de aparición es escasa. Incluyendo el presente reporte, solamente tres estudios pos-

teriores a la comercialización del zolpidem han documentado la ocurrencia de este tipo de conductas: Ganzoni y sus colaboradores³⁰ reportaron eventos de sonambulismo en siete de 1972 pacientes (0.3 %); Sauvanet y sus colaboradores,³¹ en uno de 96 (1 %), y en este estudio ocurrió en uno de 131 (0.7 %). Creemos que estos datos, sin desestimar la ocurrencia de eventos adversos, indican que su frecuencia es muy baja. Si bien se han reportado algunas características asociadas con la presentación de comportamiento complejo durante el tratamiento (ser adulto joven, mujer, haber tomado una dosis mayor de 10 mg y no ir a la cama inmediatamente después de tomar el zolpidem), aún no existe información concluyente sobre los posibles factores de riesgo.^{28,32} No obstante, hay que estar conscientes de este riesgo al prescribir zolpidem.

Al interpretar los resultados, debe tenerse en cuenta que se trata de un estudio abierto carente de brazos de comparación y que no es posible, por un lado, descartar la contribución del efecto placebo en la mejoría de los pacientes, aunque parece poco probable que este efecto inespecífico explique la mejoría en casi 90 % de nuestros pacientes. Por otro lado, también se debe considerar que al no contar con un grupo bajo tratamiento continuo (todas las noches) no es posible conocer la equivalencia entre el uso PRN y el uso continuo de zolpidem LM. Por último, al no incluir evaluaciones con polisomnografía no se puede establecer si la mejoría obtenida está asociada con cambios objetivos en el sueño, aunque hay que recordar que, en la práctica diaria, el diagnóstico de insomnio primario y su evolución se establecen por medio de la evaluación clínica y con poca frecuencia está justificada la polisomnografía.

Integrantes del Grupo de Estudio ZONIA

Mario Alberto Aguilar-Gómez, Noé Barragán-Reynaga, Miguel Ángel Cuello-Martínez, Erick Alberto de la Garza-Velázquez, José Antonio Fernández-Vera, Guillermo Galván-Jiménez, Alejandro Jiménez-Genchi, Minerva López-Ruiz, Joaquín Martínez-Esparza, Gloria Pujol-Luna, Jesús David Salazar-González, Adolfo Gregorio Vázquez-Urbieto, Jorge Veja-García.

Reconocimientos

Este estudio recibió fondos de investigación por parte de Sanofi.

Referencias

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth edition. Washington DC: APA; 1994.

2. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. Second edition. Chicago, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
3. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. Sleep Med Rev 2002;6(2):97-111.

4. Téllez-López A, Guerrero-Sánchez ME, Gutiérrez-Torres F, Niño-Ramírez MP, Silva-Olivares MV. Hábitos y trastornos del dormir en residentes del área metropolitana de Monterrey. *Salud Mental* 1995;18(1):14-22.
5. Bouscoulet LT, Vázquez-García JC, Muiño A, Márquez M, López MV, Montes de Oca M, PLATINO Group. Prevalence of sleep related symptoms in four Latin American cities. *J Clin Sleep Med* 2008;4(6):579-585.
6. Swainston-Harrison T, Keating GM. Zolpidem: a review of its use in the management of insomnia. *CNS Drugs* 2005;19(1):65-89.
7. Moen MD, Plosker GL. Zolpidem extended-release. *CNS Drugs* 2006;20(5):419-426.
8. Weinling E, McDougall S, Andre F, Bianchetti G, Dubruc C. Pharmacokinetic profile of a new modified release formulation of zolpidem designed to improve sleep maintenance. *Fundam Clin Pharmacol* 2006;20(4):397-403.
9. Greenblatt DJ, Legangneux E, Harmatz JS, Weinling E, Freeman J, Rice K, et al. Dynamics and kinetics of a modified-release formulation of zolpidem: comparison with immediate-release standard zolpidem and placebo. *J Clin Pharmacol* 2006;46(12):1469-1480.
10. Roth T, Soubrane C, Titeux L, Walsh JK; Zoladul Study Group. Efficacy and safety of zolpidem-MR: a double-blind, placebo-controlled study in adults with primary insomnia. *Sleep Med* 2006;7(5):397-406.
11. Walsh JK, Soubrane C, Roth T. Efficacy and safety of zolpidem extended release in elderly primary insomnia patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16(1):44-57.
12. Krystal AD, Erman M, Zammit GK, Soubrane C, Roth T; SOLONG Study Group. Long term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: a 6 month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study. *Sleep* 2008;31(1):79-90. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2225552/>
13. Ancoli-Israel S, Roth T. Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey I. *Sleep* 1999;22(Suppl 2):S347-S353.
14. Janson C, Lindberg E, Gislason T, Elmasry A, Boman G. Insomnia in men: a 10-year prospective population based study. *Sleep* 2001;24(4):425-430.
15. Hohagen F, Kappler C, Schramm E, Riemann D, Weyerer S, Berger M. Sleep onset insomnia, sleep maintaining insomnia and insomnia with early morning awakening – temporal stability of subtypes in a longitudinal study on general practice attenders. *Sleep* 1994;17(6):551-554.
16. Vallieres A, Ivers H, Bastien CH, Beaulieu-Bonneau S, Morin CM. Variability and predictability in sleep patterns of chronic insomniacs. *J Sleep Res* 2005;14(4):447-453.
17. Cluydts R. Zolpidem "as needed": Methodological issues and clinical findings. *CNS Drugs* 2004;18(Suppl 1):25-33.
18. Hajak G. Zolpidem "as needed" versus continuous administration: Pan-European study results. *Sleep Med Rev* 2002;6 (Suppl 1):S21-S28.
19. Lévy P, Massuel MA, Gérard DA. "As-needed" prescription of zolpidem for insomnia in routine general practice. *Clin Drug Invest* 2004;24(11):625-632.
20. Walsh JK. Zolpidem "as needed" for the treatment of primary insomnia: A double-blind, placebo controlled study. *Sleep Med Rev* 2002;6 (Suppl 1):S7-S11.
21. Guy W, editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised. Rockville, MD, U.S.: National Institute of Mental Health; 1976. Clinical global impression (CGI).
22. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28(2):193-213.
23. Jiménez GA, Monteverde ME, Nenclares PA, Esquivel AG, de la Vega PA. Confiabilidad y análisis factorial del índice de calidad de sueño de Pittsburgh en pacientes psiquiátricos. *Gac Med Mex* 2008;144(6):491-496.
24. Lichstein KL, Durrence HH, Taylor DJ, Bush AJ, Riedel BW. Quantitative criteria for insomnia. *Behav Res Ther* 2003;41 (4):427-445.
25. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO; 1992.
26. Morgenthaler TI, Silber MH. Amnestic sleep-related eating disorder associated with zolpidem. *Sleep Med* 2002;3(4): 1075-1084.
27. Schenck C, Connoy D, Castellanos M. Zolpidem-induced sleep related eating disorder (SRED) in 19 patients. *Sleep* 2005;28(Suppl):A259.
28. Dolder CR, Nelson MH. Hypnotic-induced complex behaviours: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2008;22(12):1021-1036.
29. Ben-Hamou M, Marshall NS, Grunstein RR, Saini B, Fois RA. Spontaneous adverse event reports associated with zolpidem in Australia 2001-2008. *J Sleep Res* 2011;20(4): 559-568.
30. Ganzoni E, Santoni JP, Chevillard V, Sébille M, Mathy B. Zolpidem in insomnia: a 3-year post-marketing surveillance study in Switzerland. *J Int Med Res* 1995;23(1):61-73.
31. Sauvanet J, Maarek L, Roger M, Renaudin J, Louvel E, Orofianna B. Open long-term trials with zolpidem in insomnia. En: Sauvanet J, Langer S, Morselli P, editores. Imidazopyridines in sleep disorders. New York: Raven Press; 1988. p. 339-349.
32. Hwang TJ, Ni HC, Chen HC, Lin YT, Liao SC. Risk predictors for hypnotic-related complex behaviors: a retrospective, cross-sectional pilot study. *J Clin Psychiatry* 2010;71 (10):1331-1335.