



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2021
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Amnesia Global Transitoria en pacientes
adultos y ancianos consumidores de drogas
Z: una revisión sistemática.**

Alumno:

Laíse Rohde Sorato

Laise.RodheSorato@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Marcelo Adrián Estrin

marceloestrin@yahoo.com.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Amnesia Global Transitoria en pacientes adultos y ancianos consumidores de drogas Z: una revisión sistemática.

Transitory Global Amnesia in adult and elderly patients consuming Z drugs: a systematic review.

Autores: Rohde Sorato L, Estrin M.

Resumen

Introducción: El sueño es crucial para el bienestar físico y mental del individuo y los problemas relacionados con los trastornos del sueño se relacionan con una notable morbilidad y mortalidad. Los medicamentos Z se desarrollaron con una farmacocinética superior a las benzodiazepinas y hoy son reconocidos y autorizados para tratar el insomnio. A pesar de su farmacocinética superior, los fármacos Z se relacionan con un efecto adverso preocupante: la amnesia global transitoria. **Material y métodos:** Se realizó esta revisión sistemática con artículos publicados entre 2006 y 2021. Además, se investigó cuáles son los factores de riesgo que se relacionan con su aparición. **Resultados:** El total de pacientes tenidos en cuenta fue de 783. El estudio con más pacientes tuvo 516 y el de menos 1, con una media de 78,3. Del total de pacientes, 104 (13,28%) presentaron amnesia global transitoria. El estudio que más pacientes reportó fue por 79 y el de menos 1, con una media de 10,4. **Conclusión:** Antes de recetar un hipnótico Z, el médico debe tener en cuenta si el paciente vive solo, si consume otro psicofármaco, si toma muchas medicaciones concomitantemente, o si tiene desnutrición, porque como conclusión de esta revisión, todos estos son factores de riesgo para que se produzca la amnesia global transitoria.

Palabras Clave: "Zolpidem" ; "Amnesia, Transient Global" ; "Amnesia, Transient Global/epidemiology" ; "zaleplon [Supplementary Concept]" ; "zopiclone [Supplementary Concept]"

Abstract

Background: Sleep is crucial for the physical and mental well-being of the individual and problems related to sleep disorders are related to significant morbidity and mortality. Z-drugs were developed with superior pharmacokinetics to benzodiazepines and are now recognized and licensed to treat insomnia. Despite their superior pharmacokinetics, Z-drugs are associated with a worrisome side effect: transient global amnesia. **Material and methods:** This systematic review was carried out with articles published between 2006 and 2021. In addition, the risk factors that are related to its appearance were investigated. **Results:** The total number of patients taken into account was 783. The study with the most patients had 516 and the one with the least 1, with a mean of 78.3. Of the total number of patients, 104 (13.28%) presented transient global amnesia. The study that reported the most patients was 79 and the one with the least 1, with a mean of 10.4. **Conclusion:** Before prescribing a hypnotic Z, the doctor must take into account if the patient lives alone, if he consumes another psychotropic drug, if he takes many medications concomitantly, or if he has malnutrition, because as the conclusion of this review, all these are risk factors for transient global amnesia to occur.

Keywords: "Zolpidem" ; "Amnesia, Transient Global" ; "Amnesia, Transient Global/epidemiology" ; "zaleplon [Supplementary Concept]" ; "zopiclone [Supplementary Concept]"

INTRODUCCIÓN

El sueño es crucial para el bienestar físico y mental del individuo y los problemas relacionados con los trastornos del sueño se relacionan con una notable morbilidad.

(1) El trastorno vinculado al sueño más prevalente es el insomnio, que afecta principalmente a la población adulta y anciana, resultando que aproximadamente ¼ de los estadounidenses utiliza terapia medicamentosa como ayuda para conciliar el sueño, una vez que el insomnio no tratado disminuye la calidad de vida de quien lo padece, puede provocar la aparición de trastornos psiquiátricos, accidentes y descenso del rendimiento laboral.(2)

Durante muchos años las benzodiacepinas fueron consideradas el pilar farmacoterápico para el insomnio. No obstante, los medicamentos Z (Zaleplon, Zopiclona y Zolpidem) se desarrollaron con una farmacocinética superior y hoy son reconocidos y autorizados para tratar el desorden mencionado por la FDA (administración de drogas y alimentos de los Estados Unidos).(3) Puesto que atenúan la latencia, intensifican la calidad del sueño y comienzan a actuar dentro de 30 minutos, los mencionados fármacos Z se acercan al hipnótico perfecto.(4)

Al tiempo que los medicamentos Z, como el Zolpidem, incrementa su consumo en la población, se dispone progresivamente de notificaciones con respecto a sus efectos adversos, especialmente la amnesia global transitoria (AGT).(5) Inclusive este efecto adverso es una de las molestias más importantes relacionadas al consumo de fármacos Z según un estudio publicado en 2019 que evaluó la frecuencia de efectos adversos de hipnóticos a partir de informaciones proporcionadas por pacientes en una página de internet.(6)

Según el autor Berkowitz: "La amnesia global transitoria es un episodio aislado (por lo general dura 12 horas o menos) durante el cual se pierde la capacidad para formar recuerdos nuevos (amnesia anterógrada). Esta incapacidad lleva a cuestionamientos repetitivos ("¿Dónde estoy?, ¿Cómo llegué aquí?") porque el reservorio de la memoria a corto plazo se borra cada pocos minutos".(7) Existen criterios que ayudan a reconocer un episodio de AGT, son ellos: ausencia de crisis epiléptica, ausencia de síntomas neurológicos focales durante y después del episodio, preguntas repetidas sobre la condición actual, no ocurre pérdida de la propia identidad, el ataque es transitorio y se soluciona en 24 horas.(8)

Conocer la incidencia y los factores de riesgo para la ocurrencia de amnesia global transitoria en consumidores de fármacos Z, posibilita planificar estrategias con la finalidad de evitar que esos consumidores sufran amnesia y las consecuencias que este efecto adverso puede ocasionar.

Se observó que consumir algún compuesto Z en un horario distinto al de acostarse o tomarlo y no acostarse inmediatamente son factores de riesgo para provocar la amnesia y como consecuencia autointoxicación por el fármaco, dado que el usuario sigue consumiéndolo sin darse cuenta. Los desenlaces de la intoxicación pueden

variar desde producir cambios de humor, enlentecimiento cognitivo, no responder normalmente a estímulos, ataxia, disartria o conducir un vehículo. (9)(10)

Además, se ha notado que la aparición de AGT puede darse al consumir dosis mayores a 10mg del hipnótico Zolpidem junto a la ingesta simultánea de antidepresivos inhibidores selectivos de la receptación de serotonina, como la Paroxetina.(11) El sexo femenino parece ser naturalmente un factor de riesgo para experimentar AGT, una vez que la concentración plasmática del fármaco Z es mayor en comparación con los hombres. Pacientes desnutridos también parecen ser susceptibles a padecer dicho efecto ya que la falta de proteínas como la albumina produce como consecuencia aumento de los niveles plasmáticos del fármaco. (12)

La farmacovigilancia depende, en cierta medida, de los informes voluntarios de médicos y consumidores de los fármacos, lo que resulta difícil tener un conocimiento cabal sobre la incidencia de AGT como efecto adverso entre los consumidores de las drogas Z. (6) Por otro lado, existen algunos estudios retrospectivos que aportan datos relevantes para esta revisión. Entre 1132 consumidores taiwaneses de Zolpidem y 88 consumidores de Zopiclona, 1,64% experimentaron amnesia global transitoria.(13) La amnesia se presentó en 13 de 255 consumidores del hipnótico Zolpidem conforme un formulario realizado para pacientes que consultaban en el Hospital Universitario de la ciudad Kaohsiung.(14)

Es importante conocer la incidencia de amnesia global transitoria en pacientes adultos y ancianos con insomnio que consumen compuestos Z en comparación a los usuarios que consumen benzodiacepinas como hipnótico. Este será el objetivo del presente estudio.

A pesar de su farmacocinética superior en relación a las benzodiacepinas, los fármacos Z se relacionan con un efecto adverso preocupante: la amnesia global transitoria.

El desarrollo de esta investigación se justifica porque al día de la fecha falta, a pesar del alto nivel de consumo de estos compuestos Z en la población, dado que el insomnio de conciliación es una entidad cada vez más frecuente, un conocimiento amplio dentro de la comunidad médica del riesgo potencial de estos compuestos de ocasionar amnesia global transitoria, y también de los factores de riesgo asociados a su aparición.

Además, a pesar de que las publicaciones relacionadas con los episodios de amnesia global transitoria por Zolpidem y compuestos relacionados se han incrementado en los últimos años, aún falta esclarecer la prevalencia e incidencia con relación al consumo de zolpidem y compuestos z, así como las consecuencias y factores de riesgo asociados para este trastorno. Finalmente este estudio podría ampliar el conocimiento sobre el tema a la comunidad médica en su conjunto y a la literatura ya existente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó esta revisión sistemática de acuerdo a la guía actualizada PRISMA 2020. La investigación fué dividida en fases: comenzando por analizar la lectura de los títulos y resúmenes de los artículos encontrados en PubMed con las palabras clave (Zolpidem; Zopiclona; Zaleplon; transient global amnesia; epidemiology) y los filtros anteriormente mencionados. Luego, los artículos que cumplen con los criterios de inclusión fueron seleccionados para su posterior lectura completa.

La población de estudio corresponde a los artículos en la base de datos PubMed que cumplen con los criterios de inclusión y relacionan los pacientes adultos y ancianos consumidores de drogas Z que presentaron amnesia global transitoria.

El ámbito del estudio es el ámbito universitario.

Para la confección del marco teórico de la investigación se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos de PubMed, se emplearon palabras claves como "Zolpidem", "Zaleplon" y "Zopiclona" con operador booleano "OR" y unida con "Global Amnesia" con operador booleano "AND". Se encontraron 57 resultados sin utilización de filtros. Luego de la aplicación de los filtros: artículos en inglés y español, publicados en los últimos 15 años (2006-2021) lográndose como resultado 33 artículos. Luego, fueron seleccionados 13 artículos que cumplen con los siguientes criterios de inclusión: artículos que efectúan análisis de incidencia, características y desenlace de la amnesia global transitoria relacionada al consumo de los fármacos Z en pacientes adultos y ancianos a través del título o resumen para posteriormente acceder a los textos completos. Para descargar estos artículos se utilizó la página gratuita SCI-HUB y para traducirlos se hizo uso del sitio onlinedoctraslator. A continuación, se hizo uso de la aplicación ZOTERO para guardarlos y utilizarlos en las citaciones de esta revisión sistemática en el programa Microsoft Word.

Luego para la revisión sistemática se incluyó también terminología MeSH. Tras la búsqueda: (amnesia[MeSH Terms]) AND (zolpidem[MeSH Terms]) con filtros: Full text, Humans, de los últimos 15 años, se encontraron 10 resultados que cumplen los criterios para ser analizados en esta revisión.

Criterios de inclusión:

- Artículos en inglés y español;
- Publicados en los últimos 15 años;
- Que analicen incidencia, características y desenlace de la amnesia global transitoria;
- Que incluyen pacientes adultos y ancianos;
- Artículos de revisión, reporte de casos, ensayos clínicos.

Criterios de exclusión:

- Artículos de opinión;
- Artículos que no analicen los puntos finales del presente estudio;
- Artículos que no se refieren a los compuestos Z;
- Artículos que se refieren a pacientes pediátricos;
- Artículos que incluyen estudios en animales

Se investigó la incidencia de amnesia relacionada a la administración de los hipnóticos Z en pacientes adultos y ancianos con edad entre 19 y 85 años, en artículos publicados entre 2006 y 2021. Además, se investigó cuáles son los factores de riesgo que se relacionan con su aparición. Para ello las variables fueron las siguientes: edad; sexo; comorbilidad; año de publicación del artículo; presencia de insomnio.

La edad como Variable cuantitativa discreta

El sexo como variable cualitativa dicotómica

La comorbilidad como variable cualitativa polinómica

El año de publicación del artículo como variable cuantitativa discreta

La presencia de amnesia global transitoria como variable cualitativa dicotómica

RESULTADOS

Para facilitar la comprensión y la disposición de los resultados, fue confeccionada la [Tabla 1], con las variables extraídas de cada artículo analizado en el presente estudio.

El total de artículos incluidos en la revisión fue de 10. Del total, 8 fueron reportes de casos y 2 encuestas retrospectivas.

El total de pacientes tenidos en cuenta fue de 783. El estudio con más pacientes tuvo 516 y el de menos 1, con una media de 78,3.

Incidencia de Amnesia Global Transitoria (AGT)

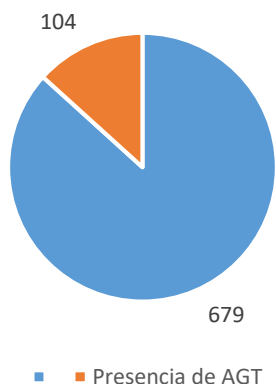


Gráfico 1. Fuente: autor 2022. Del total de pacientes, 104 (13,28%) presentaron amnesia global transitoria. El estudio que más pacientes reportó fue por 79 y el de menos 1, con una media de 10,4.

La relación entre hombres y mujeres fue de 8:17. Solo pudo comprobarse el sexo en 25 pacientes del total de afectados por AGT.

Las dosis de Zolpidem utilizadas fueron todas igual o mayores a 10mg a excepción de un caso (18).

DISCUSIÓN

Investigar la incidencia de amnesia global transitoria no fue fácil, pues es limitada la cantidad de reportes de casos disponibles y las encuestas no son tan fiables.

La mayoría de los trabajos se refieren a Zolpidem. Faltan trabajos e investigaciones que se refieran exclusivamente a Zopiclona y Zaleplon con relación a la amnesia.

Este trabajo de investigación fue útil para conocer factores de riesgo para la aparición de la amnesia global transitoria relacionada al consumo de las drogas Z, así como sus desenlaces como la autointoxicación. Pero no fue muy útil para saber con certeza su incidencia.

La mayoría de los trabajos utilizados para esta revisión fueron reporte de casos. La cantidad de reportes de casos relacionado a amnesia por fármacos Z es poca ya que los reportes dependen del paciente que muchas veces no se da cuenta por la amnesia que no le permite notificar. Esto obstaculiza conocer la incidencia real de ese efecto adverso causado por el consumo de los medicamentos Z. Pero fue posible conocer sus factores de riesgo a partir de los casos que tenemos acceso y de las encuestas disponibles.

Es importante que, en el futuro, más revisiones sistemáticas sean llevadas a cabo, con el fin de buscar más informaciones en reportes de casos, encuestas y otros tipos de diseño y con el propósito de investigar la incidencia de amnesia en los consumidores de zolpidem, zaleplon y zopiclona. Para eso, es necesario que existan más divulgaciones para la población en general sobre la amnesia global transitoria y como detectarla en consumidores de drogas Z. Para que estén atentas y pueda informarse tempranamente sobre la existencia de esta. Los médicos deben saber a qué pacientes indicar y a quiénes no los fármacos Z. Además, deberían explicar al paciente y al familiar que convive un posible efecto adverso que hay que estar atento: la amnesia global transitoria. De esta manera, podrá ser reconocido tempranamente el efecto y de la misma manera se podrá notificarlo.

Antes de recetar un hipnótico Z, el medico debe tener en cuenta si el paciente vive solo, si consume otro psicofármaco, si toma muchas medicaciones concomitantemente, o si tiene desnutrición, porque como conclusión de esta revisión, todos estos son factores de riesgo para que se produzca la amnesia global transitoria. La amnesia global transitoria no está relacionada al tiempo de consumo de una droga Z. La AGT puede aparecer en el primer día de uso, o después de años de uso, principalmente con cambio de dosis.

A la fecha, se desconoce el mecanismo por el cual se produce la aparición de este efecto adverso, pero sí se sabe cuáles son los factores que favorecen su aparición: edad avanzada, sexo femenino, consumo de otros psicofármacos, dosis mayores a 10mg de Zolpidem, vivir solo y el consumo de más de 2 medicaciones al mismo tiempo.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moniri NH. Reintroduction of quazepam: an update on comparative hypnotic and adverse effects. *Int Clin Psychopharmacol.* novembro de 2019;34(6):275–85.
2. Bain KT. Management of chronic insomnia in elderly persons. *Am J Geriatr Pharmacother.* junho de 2006;4(2):168–92.
3. Gunja N. In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving. *J Med Toxicol.* junho de 2013;9(2):163–71.
4. Gunja N. The Clinical and Forensic Toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol.* junho de 2013;9(2):155–62.
5. McBeth BD, McNamara RM, Ankel FK, Mason EJ, Ling LJ, Flottemesch TJ, et al. Modafinil and zolpidem use by emergency medicine residents. *Acad Emerg Med.* dezembro de 2009;16(12):1311–7.
6. Borchert JS, Wang B, Ramzanali M, Stein AB, Malaiyandi LM, Dineley KE. Adverse Events Due to

Insomnia Drugs Reported in a Regulatory Database and Online Patient Reviews: Comparative Study. J Med Internet Res. 8 de novembro de 2019;21(11):e13371.

7. Berkowitz AL. Delirio, demencia y demencia rápidamente progresiva. In: *Neurología clínica y neuroanatomía Un enfoque basado en la localización* [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020 [citado 6 de outubro de 2021]. Disponível em: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1175410326

8. Arena JE, Rabinstein AA. Transient global amnesia. *Mayo Clin Proc.* fevereiro de 2015;90(2):264–72.

9. Poceta JS. Zolpidem ingestion, automatisms, and sleep driving: a clinical and legal case series. *J Clin Sleep Med.* 15 de dezembro de 2011;7(6):632–8.

10. Paulke A, Wunder C, Toennes SW. Sleep self-intoxication and sleep driving as rare zolpidem-induced complex behaviour. *Int J Legal Med.* janeiro de 2015;129(1):85–8.

11. Paradis CM, Siegel LA, Kleinman SB. Two Cases of Zolpidem-Associated Homicide. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2012;14(4):PCC.12br01363.

12. Inagaki T, Miyaoka T, Tsuji S, Inami Y, Nishida A, Horiguchi J. Adverse reactions to zolpidem: case reports and a review of the literature. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2010;12(6):PCC.09r00849.

13. Chen L-F, Lin C-E, Chou Y-C, Mao W-C, Chen Y-C, Tzeng N-S. A comparison of complex sleep behaviors with two short-acting Z-hypnotic drugs in nonpsychotic patients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:1159–62.

14. Tsai J-H, Yang P, Chen C-C, Chung W, Tang T-C, Wang S-Y, et al. Zolpidem-induced amnesia and somnambulism: rare occurrences? *Eur Neuropsychopharmacol.* janeiro de 2009;19(1):74–6.

15. Tsai MJ, Tsai YH, Huang YB. Compulsive activity and anterograde amnesia after zolpidem use. *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45(2):179–81. doi: 10.1080/15563650600956741. PMID: 17364638.

16. Paulke A, Wunder C, Toennes SW. Sleep self-intoxication and sleep driving as rare zolpidem-induced complex behaviour. *Int J Legal Med.* 2015 Jan;129(1):85–8. doi: 10.1007/s00414-014-0997-x. Epub 2014 Apr 27. PMID: 24770472.

17. Kito S, Koga Y. Visual hallucinations and amnesia associated with zolpidem triggered by fluvoxamine: a possible interaction. *Int Psychogeriatr.* 2006 Dec;18(4):749–51. doi: 10.1017/S1041610206214418. PMID: 17026779.

18. Najjar M. Zolpidem and amnestic sleep related eating disorder. *J Clin Sleep Med.* 2007 Oct 15;3(6):637–8. PMID: 17993047; PMCID: PMC2045714.

19. Chopra A, Selim B, Silber MH, Krahn L. Para-suicidal amnestic behavior associated with chronic zolpidem use: implications for patient safety. *Psychosomatics.* 2013 Sep-Oct;54(5):498–501. doi: 10.1016/j.psym.2012.10.012. Epub 2013 Jan 22. PMID: 23352047.

20. Chiang A, Krystal A. Report of two cases where sleep related eating behavior occurred with the extended-

release formulation but not the immediate-release formulation of a sedative-hypnotic agent. *J Clin Sleep Med.* 2008 Apr 15;4(2):155–6. PMID: 18468314; PMCID: PMC2335395.

21. Tsai JH, Yang P, Chen CC, Chung W, Tang TC, Wang SY, Liu JK. Zolpidem-induced amnesia and somnambulism: rare occurrences? *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009 Jan;19(1):74–6. doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.08.007. Epub 2008 Sep 25. PMID: 18819779.

22. Tsai MY, Tsai MH, Yang SC, Tseng YL, Chuang YC. Transient global amnesia-like episode due to mistaken intake of zolpidem: drug safety concern in the elderly. *J Patient Saf.* 2009 Mar;5(1):32–4. doi: 10.1097/PTS.0b013e3181990d62. PMID: 19920437.

23. Maravelias C, Stefanidou M, Dona A, Athanaselis S, Spiliopoulou C. Drug-facilitated sexual assault provoked by the victim's religious beliefs: a case report. *Am J Forensic Med Pathol.* 2009 Dec;30(4):384–5. doi: 10.1097/PAF.0b013e3181c03e2e. PMID: 19901811.

24. McBeth BD, McNamara RM, Ankel FK, Mason EJ, Ling LJ, Flottemesch TJ, Asplin BR. Modafinil and zolpidem use by emergency medicine residents. *Acad Emerg Med.* 2009 Dec;16(12):1311–1317. doi: 10.1111/j.1553-2712.2009.00586.x. PMID: 20053252.

ANEXO

Tabla 1. Con las variables tenidas en cuenta para el análisis de los datos extraídos

Referencia	Artículo (PMID)	Año de publicación	Tipo de diseño de estudio	Nro de pacientes	Presencia de AGT	Dosis de Zolpidem	Sexo	Medicaciones por comorbilidades
15	17364638	2007	Reporte de casos	3	SI (3/3)	10mg (2/3). 15mg(1/3)	F (3/3)	Trazodona (1/3). Ninguna (2/3).
16	24770472	2014	Reporte de casos	2	SI (2/2)	10mg (2/2)	F(1/2) M(1/2)	Doxepina (1/2)
17	17026779	2006	Reporte de caso	1	SI (1/1)	10mg	F (1/1)	Fluvoxamina 150mg
18	17993047	2007	Reporte de caso	1	SI (1/1)	6,25 mg	F (1/1)	trazodona paroxetina lamotrigina levotiroxina nadolol aspirina
19	23352047	2013	Reporte de caso	1	SI (1/1)	10mg	M (1/1)	Bupropion
20	18468314	2008	Reporte de casos	2	SI (2/2)	12,5mg (2/2)	F (2/2)	Gabapentina (2/2) Pramipexol (1/2)
21	18819779	2009	Encuesta retrospectiva	255	SI (13/255)	10mg (dosis media)	F (7/13) M(6/13)	...
22	19920437	2009	Reporte de caso	1	SI (1/1)	>10mg	F (1/1)	bisoprolol nateglinida ezetimiba candesartan
23	19901811	2009	Reporte de caso	1	SI (1/1)	>10mg	F(1/1)	omeprazol
24	20053252	2009	Encuesta retrospectiva	516	SI (79/350)	-	-	-