

## «Z-DRUGS»: ALTERNATIVA A LAS BENZODIACEPINAS



Los humanos dormimos durante aproximadamente la tercera parte de nuestra vida.

El [insomnio](#) afecta aproximadamente al 35% de la población de los países desarrollados. No es una enfermedad en sí misma a excepción de casos idiopáticos (disomnias y parasomnias).

El tratamiento del insomnio esporádico no se debe prolongar durante más de unos días, semanas a lo sumo; no así el asociado al deterioro neurológico, sobre todo en ancianos, que pueden requerir un tratamiento crónico.

La actividad eléctrica del ciclo sueño vigilia se ha estudiado mediante la polisomnografía. Sin embargo, se ignora cuál es la función del sueño, a pesar de que se ha teorizado abundantemente al respecto.

Desde la síntesis de las primeras benzodiazepinas por [Leo Henry Sternbach](#) a mediados de la década de 1950, estas moléculas han sido el tratamiento electivo del insomnio y la ansiedad. [Sus indicaciones incluyen también la relajación muscular y, en algunos casos, el tratamiento de crisis convulsivas (Diacepam en formulación rectal se usa, verbigracia, para el control del *status epilepticus*). Antes del surgimiento de las benzodiazepinas, diversas moléculas

se usaron como hipnótico-sedantes, desde el [hidrato de cloral](#) y los [barbitúricos](#) al otrora mítico medicamento [Meprobamato](#).

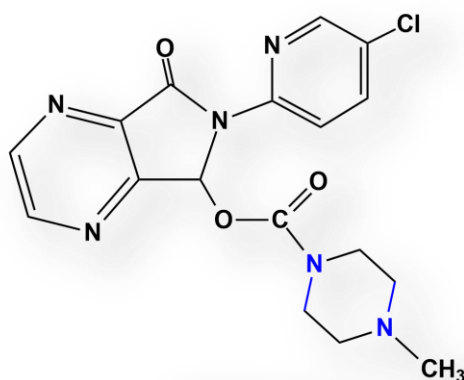
Las benzodiazepinas actúan como agonistas de los receptores  $\omega_1$  y  $\omega_2$ , ambos integrados en el [complejo receptor GABA<sub>A</sub>](#). Mientras el receptor  $\omega_1$  se relaciona con la *acción sedante*, el  $\omega_2$  se vincula con *efectos sobre la memoria y la función cognoscitiva*. [En algunas publicaciones todavía se referencia el receptor como «BZ» o, alternativamente, «BZ (w)»].

Las benzodiazepinas se suelen clasificar en función de su Vida Plasmática Media ( $T_{1/2}$ ) en tres grupos: (a)  $T_{1/2}$  corta (<3 horas);  $T_{1/2}$  intermedia (rango: 8-24 horas); y  $T_{1/2}$  prolongada (>24 horas).

Una alternativa a las benzodiazepinas son los denominados en inglés «Z-Drugs»: [Zopiclona](#), [Zolpidem](#) y [Zaleplon](#). Estos fármacos se sintetizaron a partir de los primeros años de la década de 1980. Su efecto hipnótico-sedante es similar al de las benzodiazepinas, pero carecen de efectos secundarios discernibles (a dosis terapéuticas) sobre la conciencia, la memoria y el aprendizaje. Los tres son agonistas preferentes del receptor  $\omega_1$ ; y comparten una  $T_{1/2}$  breve.

La interacción con los receptores benzodiazepínicos se evidencia porque la administración previa de [Flumazenilo](#) (antagonista puro del receptor benzodiazepínico) bloquea la acción de estos fármacos.

ZOPICLONA.-



ZOPICLONA  
6-(5-Cloropiridin-2-il)-7-oxo-6,7-dihidro-5-H-pirrol[3,4-b]piracin-5-il-4-metilpiperacin-1-caboxilato

Zopiclona tiene estructura ciclopirrolona. La selectividad por el receptor  $\omega 1$  se halla a medio camino entre las benzodiazepinas (afinidad similar por los receptores  $\omega 1$  y  $\omega 2$ ), y el Zaleplón (prácticamente agonista *específico* del receptor  $\omega 1$ ).

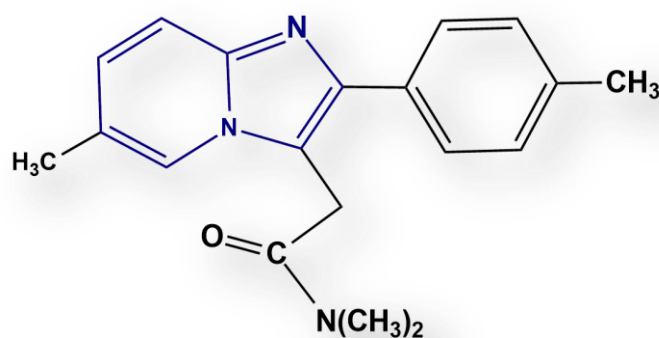
A semejanza de los demás «Z-Drugs», la Zopiclona tiene las siguientes acciones: sedante, hipnótica, relajante muscular y anticonvulsiva. No obstante, la única indicación autorizada es el *tratamiento del insomnio*.

Su biodisponibilidad es elevada (~80%). Uno de sus metabolitos (Zopiclona N→óxido) tiene una actividad farmacológica residual. Alrededor del 50% de la Zopiclona se descarboxila y el metabolito formado se elimina a través de los pulmones.

La posología recomendada es de 7,5mg (adultos); y 3,75mg (personas de  $\geq 65$  años), así como pacientes con insuficiencia respiratoria, renal o hepática.

El efecto adverso descrito con más frecuencia es sabor amargo. En extensos estudios prospectivos y retrospectivos, algunos participantes han descrito, además de disgeusia, sequedad de boca (xerostomía), dificultad de regresar al estado de vigilia, somnolencia diurna y cefalea

#### ZOLPIDEM.-



ZOLPIDEM

N,N-dimetil-2-(6-metil-2-(p-tolil)imidazol[1,2-a]piridin-3-il)acetamida

El programa de investigación que condujo a la síntesis de Zolpidem y otros derivados con estructura imidazopiridina se describe en la siguiente referencia bibliográfica: George P., *et al.* Zolpidem and related compounds: Synthesis, physical properties, and structure-activity relationships. In: Imidazopyridines in

sleep disorders: A novel experimental and therapeutic approach. New York: Raven Press. 1988: 11-23.

El objetivo inicial del programa era sintetizar una molécula con estructura química *no-benzodiazepina*, que se engarzase a los receptores benzodiazepínicos.

Zolpidem mostró las propiedades farmacológicas derivadas de la interacción agonista con el receptor, pero pronto se evidenció que su farmacología difería significativamente de las benzodiazepinas.

De todas las imidazopiridinas estudiadas, Zolpidem fue la más potente a la hora de desplazar al Diacepam *marcado radiactivamente* de las preparaciones de membrana de cerebro de rata. Ello se lograba a distintas concentraciones en función de la región cerebral estudiada: a concentraciones de 27nM en el cerebelo; y 109 nM en el hipocampo. [nM =  $10^{-9}$  Molar].

En la siguiente fase se estudió el efecto del Zolpidem sobre el electroencefalograma de ratas y gatos. Estos estudios experimentales en animales de laboratorio mostraron una acción hipnótica de inicio rápido y adecuada duración de acción. Zolpidem daba lugar a un patrón de sueño caracterizado por *ondas lentas* (sueño no-REM). En este aspecto se diferenciaba de las benzodiazepinas, que modifican la arquitectura del sueño con aumento del número de fases REM. A diferencia de las benzodiazepinas, Zolpidem da lugar a un sueño más estable y, a la postre, más profundo y reparador.

Cuando se estudiaron las acciones conductuales y neurológicas del Zolpidem los resultados distaron de lo esperado. En primer lugar la acción sedante del Zolpidem predomina sobre la ansiolítica, seguida de la relajación muscular, y la ataxia (solo a dosis elevadas). Las diferencias observadas en relación a las benzodiazepinas se relacionan con la discriminación [del Zolpidem] por los receptores en diversas regiones cerebrales.

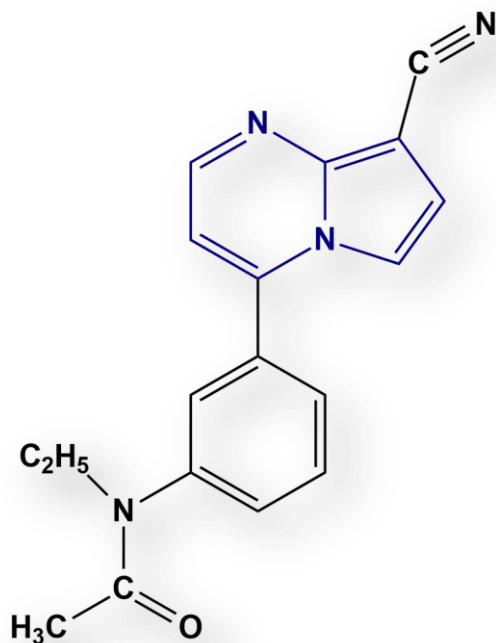
Las benzodiazepinas dan lugar a tolerancia (menor efecto tras dosis repetidas) y dependencia (insomnio «de rebote» tras interrumpir bruscamente un tratamiento crónico). Por el contrario, Zolpidem, cuando se administra a dosis bajas (5 o 10mg) no da lugar a tolerancia o dependencia.

Zolpidem se introdujo en terapéutica en distintos países a partir de 1988, con la indicación de *tratamiento a corto plazo del insomnio*. En Estados Unidos se comercializó a partir de 1993.

Todos los estudios clínicos han mostrado que Zolpidem reduce el tiempo de latencia para conciliar el sueño, aumenta su duración y, según describen los pacientes, es *más reparador*. Estas observaciones son esperables dado que no altera (o lo hace mínimamente) el patrón de sueño, favoreciendo el sueño profundo (no-REM) en relación con las fases de sueño de ondas rápidas (durante las que suelen producirse los despertares nocturnos). Además no se observan alteraciones cognoscitivas o psicomotoras durante la mañana siguiente a la toma del fármaco. Las dosis recomendadas son de 5mg o 10mg (adultos); y de 5mg en personas de  $\geq 65$  años.

Además de su uso clínico, Zolpidem es una herramienta muy útil para estudios de farmacología neurológica tendentes al estudio de la compleja heterogeneidad del receptor GABA<sub>A</sub>.

ZALEPLÓN.-



ZALEPLÓN

N-(3-(8-cianopirrol[1,2-a]pirimidin-4-il)fenil)-N-etilacetamida

Cuando se redacta este texto (17 de agosto de 2020), Zaleplón no se comercializa en España.

Zaleplón es muy selectivo para el receptor  $\omega 1$  (ver tabla). Tiene las siguientes acciones: sedante, hipnótica, relajante muscular y anticonvulsiva. No desarrolla tolerancia ni muestra efectos residuales (amnesia y alteración psicomotora al día siguiente de la toma del fármaco).

La baja biodisponibilidad (~30%) se explica por el «efecto de primer paso hepático». De los tres «Z-Drugs» es el que tiene la *Vida Plasmática Media* más baja (1 hora aproximadamente).

La dosis recomendada es de 10mg (adultos) y 5mg (personas de  $\geq 65$  años).

Durante los estudios con Zaleplón, los mínimos efectos adversos sobre las funciones cognitivas y psicomotoras solo se han observado con dosis  $> 20$ mg (experimentos en animales).

No se han descrito efectos adversos objetivos en la población general. No obstante, en una exigua proporción de pacientes se han notificado: somnolencia (al día siguiente de la toma del medicamento), incoordinación, vértigo, alucinaciones y ataxia. Otros, todavía más infrecuentes, incluyen: náusea, dolor inespecífico, rinitis, faringitis, astenia y alteraciones del sentido del gusto.

#### VALORACIÓN DE LOS «Z-DRUGS».-

Características de los «Z-Drugs»	Zopiclona	Zolpidem	Zaleplón
Estructura química	Ciclopirrolona	Imidazopiridina	Pirazolpirimidina
$T_{1/2}$ (horas)	4-5	1,5-2,4	1,1,5
Metabolismo	Hepático (metabolitos muy poco activos)	Hepático (metabolitos inactivos)	Hepático (metabolitos inactivos)
Selectividad receptor	$\omega 1 > \omega 2$	$\omega 1 \gg \omega 2$	$\omega 1 \gg \gg \omega 2$

El medicamento hipnótico-sedante óptimo debería ejercer su efecto en un tiempo breve, manteniéndolo a lo largo de la noche (o el período de descanso) logrando un patrón de sueño lo más fisiológico posible, no dar lugar a efectos adversos significativos, y no causar efectos sedantes residuales tras el período de sueño (8 o 9 horas tras la toma del fármaco).

En este sentido, los «Z-Drugs» cumplen con las exigencias del párrafo previo. Se consideran, pues, una alternativa adecuada a las benzodiazepinas cuando se busca de preferencia una acción hipnótica.

Estos medicamentos Interaccionan de preferencia con los receptores  $\omega_1$  (responsable de los efectos sedantes e hipnóticos), a diferencia de las benzodiazepinas que no discriminan entre los receptores  $\omega_1$  (acción sedante-hipnótica) y  $\omega_2$  (responsable de efectos cognoscitivos y psicomotores). De este modo, los «Z-Drugs» preservan la función psicomotora, la memoria y la capacidad de aprendizaje, aspectos que han de tenerse en cuenta cuando se prescribe un fármaco hipnótico-sedante.

Otra ventaja adicional en relación a las benzodiazepinas es la ausencia de insomnio «de rebote» tras ciclos de tratamiento continuado de hasta 2 semanas de duración. Así mismo, no dan lugar a tolerancia ni dependencia.

El principal efecto adverso de los tres «Z-Drugs» (Zopiclona, Zolpidem y Zaleplón) es la cefalea. Además, Zopiclona se ha asociado con sabor amargo. Zaleplón es, debido a su  $T_{1/2}$  extremadamente breve (~1 hora) el mejor tolerado. Sin embargo, esta supuesta ventaja limita su aplicación terapéutica porque el efecto hipnótico no se mantiene durante toda la noche. Por lo tanto, Zaleplón es muy adecuado como *inductor del sueño*, pero no para mantener un sueño sin despertares nocturnos. En este sentido, Zopiclona y Zolpidem (con  $T_{1/2}$  más prolongadas -ver tabla-) son mejores opciones, para lograr un sueño estable, prolongado y reparador, con mínimos o inexistentes efectos residuales. Por otra parte, el efecto sobre la eficiencia y el número total de horas de sueño, persiste incluso después de interrumpir los tratamientos. De algún modo, ayudan a regularizar el ciclo sueño-vigilia.

La acción hipnótica de los «Z-Drugs» (también de las benzodiazepinas) es independiente de la causa del insomnio, ya sea dolor, condiciones ambientales desfavorables (luz, ruido), ansiedad o depresión.

Con independencia de lo escrito antes, los fabricantes recomiendan en sus fichas técnicas (prospectos) no usar estos medicamentos durante más de 4 semanas consecutivas. Una alternativa de creciente aceptación es la administración de estos hipnótico-sedantes *según necesidad* o *prn* en la jerga farmacéutica. [*prn* es el acrónimo en latín de *pro re nata*].

En cuanto a la literatura, Zaleplón es el que tiene menos publicaciones científicas, mientras Zolpidem es el más estudiado, experimentado y prescrito.

Zaragoza, a 17 de agosto de 2020

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Farmacia Las Fuentes  
Florentino Ballesteros, 11-13  
50002 Zaragoza