

RECIBIDO:
12 julio 2024
APROBADO:
18 octubre 2024

Eszopiclona y apnea del sueño: Umbrella Review

Eszopiclone and Sleep Apnea: Umbrella Review

Pablo Andrés Miranda Machado 

Pablo Miranda.
<https://orcid.org/0000-0002-6790-7112>

Universidad Nacional de Colombia, Epidemiología Clínica, Cartagena, Colombia

AUTOR CORRESPONSAL:

Pablo Miranda, mmpa9@hotmail.com

Resumen

Introducción: La eszopiclona es un hipnótico sedante no benzodiazepínico (NBSH). Se realizó una revisión paraguas sobre el efecto de la eszopiclona en el índice de apnea-hipopnea (AHI) y en la adherencia a la presión positiva continua (CPAP) en apnea obstructiva del sueño (OSA).

Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, EMBASE y Cochrane hasta el 28 de marzo de 2023, utilizando los términos de búsqueda “eszopiclone AND Obstructive Sleep Apnea”, sin limitaciones predeterminadas por fechas, tipo de diseño de investigación o idiomas.

Resultados: Seis estudios (1.341 pacientes) compararon eszopiclona y placebo/otro NBSH, estimando una diferencia de medias (DM) del IAH de -4,01 eventos/h (95% IC -6,69-1,32) y una diferencia estandarizada de medias (DSM) del IAH de -0,35 (95% -0,62- -0,09). Cinco estudios (328 pacientes) compararon eszopiclona y placebo/otro NBSH estimando una DM de CPAP por noche, una DM de porcentaje de noches de uso de CPAP y un OR de buena adherencia (uso de CPAP > 4h/ noche en > 70% de las noches) de 0,83 h (95% IC 0,70-0,96), 16,19% (95% IC 14,66-17,72) y 2,63 (95% IC 1,82-3,81), respectivamente. La heterogeneidad y la consistencia fue aceptable en la mayoría de las estimaciones.

Conclusiones: La eszopiclona no parece empeorar el IAH y podría mejorar la adherencia al uso de CPAP en pacientes con AOS.

Palabras clave: eszopiclona, apnea obstructiva del sueño, presión positiva continua de la vía aérea.

Abstract

Introduction: Eszopiclone is a non-benzodiazepine sedative-hypnotic (NBSH). An umbrella review was conducted on the effect of eszopiclone on Apnea-Hypopnea Index (AHI) and adherence to Continuous Positive Pressure (CPAP) in Obstructive Sleep Apnea (OSA).

Methods: A systematic search was conducted in PubMed, EMBASE, and Cochrane through March 28, 2023, using the search terms “eszopiclone AND Obstructive Sleep Apnea,” with no predetermined limitations for dates, type of research design or languages.

Results: Six studies (1341 patients) compared eszopiclone and placebo/other NBSH, estimating a mean difference (MD) of the Apnea-Hypopnea Index (AHI) of -4.01 events/h (95% CI -6.69-1.32) and a standardized difference of means (DSM) of the AHI of -0.35 (95% -0.62- -0.09). Five studies (328 patients) compared eszopiclone and placebo/other NBSH estimating an MD of CPAP per night, an MD of percentage of nights of CPAP

use and an OR of good adherence (CPAP use > 4h/night in > 70% of nights) of 0.83 h (95% CI 0.70-0.96), 16.19% (95% CI 14.66-17.72) and 2.63 (95% CI 1.82-3.81), respectively. Heterogeneity and consistency were acceptable in most estimates.

Conclusions: Eszopiclone does not appear to worsen AHI and may improve adherence to CPAP use in patients with OSA.

Keywords: eszopiclone, obstructive sleep apnea, continuous positive airway pressure.

Introducción

Según la Asociación Colombiana de Medicina del Sueño (ACMES), 6 de cada 10 colombianos reportan problemas de sueño, 4 de cada 10 tienen insomnio, 5 de cada 10 roncan, 9 de cada 10 presentan pausas inspiratorias, en promedio duermen 8 horas cada noche y 15 de cada 100 toman medicamentos para dormir.¹ El síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (AOS) es una patología asociada a trastornos cardiocerebrovasculares, endocrinos y de salud mental, con afectación en la calidad de vida, rendimiento académico o laboral, seguridad ocupacional y riesgo de accidentes automovilísticos.²

La prevalencia estimada global de AOS leve en adultos en edad media es del 20% y se estima un subdiagnóstico del 80%. Según estimaciones a partir de los registros del Sistema de Información de Protección Social (SISPRO), la apnea del sueño en Colombia se ha incrementado. Entre 2010 y 2015, la prevalencia, incidencia y mortalidad anuales por apnea central (ACS) y AOS fue de 77 por 100 mil (rango 30,3-93,1), 19,3 por 100 mil (rango 5,8-18,2) y 0,07 por millón (rango 0,02-0,14), respectivamente. Durante ese periodo, la prevalencia acumulada de apnea del sueño estimada en mayores de 18 años fue de 0,52%; ajustada por subregistro y subdiagnóstico fue de 2,6%. La mayoría de los casos pertenecían al grupo de edad entre los 50 y 69 años.³ Entre 2017 y 2021, la prevalencia estimada de ACS y AOS en menores de 18 años fue de 21 casos por 100 mil (rango 8,8-21,1) y la mayoría pertenecían al grupo de edad entre los 6 y 11 años. Durante ese mismo periodo, la prevalencia de apnea del sueño fue de 7,21 por 1.000 y en mayores de 50 años fue de 21,67 por 1.000. Este incremento en la prevalencia probablemente es atribuido a un incremento en el tamizaje de confirmación diagnóstica y de una mejoría de los registros individuales de prestación de servicios de salud (RIPS). Entre 2020 y 2021, se identificó una disminución de la prevalencia atribuida al impacto de la pandemia por COVID-19 en los servicios de medicina del sueño.^{4,5}

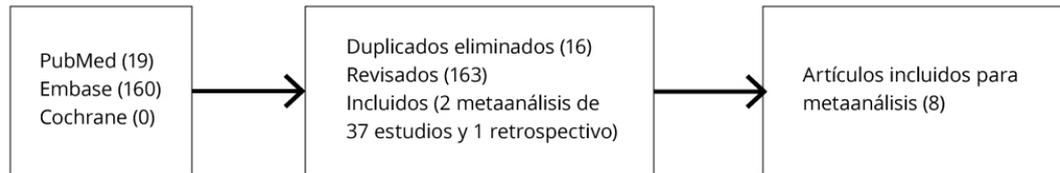
Sin embargo, los estudios poblacionales sugieren que continúa existiendo un importante subdiagnóstico y subregistro. La prevalencia global de alto riesgo de apnea del sueño en tres ciudades principales colombianas (Bogotá, Bucaramanga y Santa Marta) fue del 19% (cuestionario de Berlín) en comparación con el 26,9% (STOP-Bang).⁶ Con respecto al tratamiento del AOS, el de mayor elección es la presión positiva de la vía aérea (PAP) en pacientes sin anomalías anatómicas con índice de apnea-hipopnea (IAH) ≥ 15 eventos/hora o ≥ 5 y ≤ 14 eventos/hora y quejas de somnolencia diurna excesiva, deterioro cognitivo, trastorno del afecto o insomnio, hipertensión arterial documentada, enfermedad arterial coronaria o historia de evento cerebrovascular.⁷ Una de sus principales limitaciones es la adherencia al uso de la presión positiva continua (CPAP) y una de las estrategias para mejorarla, además de las intervenciones para optimizar el uso de la máquina en los pacientes identificados con alto riesgo de fracaso del tratamiento con CPAP, es el uso de hipnóticos sedantes. A diferencia de las benzodiazepinas, los hipnóticos sedantes no benzodiazepínicos (NBSH) pueden mejorar la calidad del sueño sin riesgo de depresión respiratoria. La eszopiclona es un hipnótico sedante no benzodiazepínico (NBSH).^{8,9} El objetivo de este estudio fue realizar una revisión paraguas sobre el efecto de la eszopiclona en el IAH y en la adherencia a la CPAP en AOS.

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, EMBASE y Cochrane hasta el 28 de marzo de 2023, utilizando los términos de búsqueda “eszopiclone AND Obstructive Sleep Apnea”, sin limitaciones predeterminadas por fechas, tipo de diseño de investigación o idiomas (Figura 1).

Figura 1.

Búsqueda sistemática



Se estimaron las diferencias de medias del IAH, número de horas de uso de CPAP por noche, porcentaje de noches de uso de CPAP y probabilidad de buena adherencia al CPAP, utilizando un modelo de efectos aleatorios. Los datos se ingresaron en el programa RevMan 5.3 para dibujar diagramas de bosque. La heterogeneidad se evaluó con las pruebas estadísticas de χ^2 e I². Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

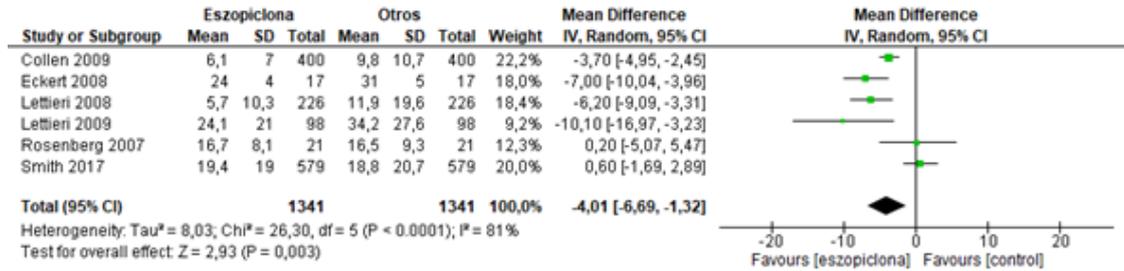
Del total de estudios revisados en esta metarevisión (Tabla 1), se incluyeron dos metaanálisis que estimaron el efecto de varios NBSH en diferentes parámetros respiratorios durante el sueño^{10,11} y un estudio retrospectivo comparativo entre eszopiclona y zolpidem.¹² Se realizó la extracción de los datos de los estudios realizados con eszopiclona para estimación agregativa. Seis estudios (1.341 pacientes) compararon eszopiclona y placebo/otro NBSH,^{12,17} estimando una diferencia de medias (DM) del IAH de -4,01 eventos/h (95% IC -6,69-1,32) y una diferencia estandarizada de medias (DSM) del IAH de -0,35 (95% -0,62- -0,09). Cinco estudios (328 pacientes) compararon eszopiclona y placebo/otro NBSH^{13,15,16,18,19} estimando una DM de CPAP por noche, una DM de porcentaje de noches de uso de CPAP y un OR de buena adherencia (uso de CPAP > 4 h/ noche en > 70% de las noches) de 0,83 h (95% IC 0,70-0,96), 16,19% (95% IC 14,66-17,72) y 2,63 (95% IC 1,82-3,81), respectivamente. La heterogeneidad y la consistencia fue aceptable en la mayoría de las estimaciones (Figura 2-6).

Tabla 1.

Estudios incluidos para metaanálisis

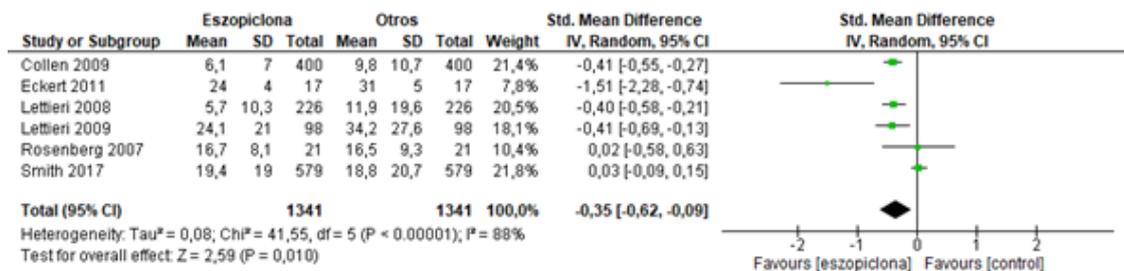
| Año | Estudio | Autor | Comparación | Total de pacientes |
|------|-----------------------------|-------------------------|----------------------------------|--------------------|
| 2007 | Ensayo clínico aleatorizado | Rosenberg ¹⁷ | Eszopiclona vs. placebo | 21 |
| 2009 | Retrospectivo | Collen ¹³ | Eszopiclona vs. No premedicación | 400 |
| 2009 | Ensayo clínico aleatorizado | Lettieri ¹¹⁵ | Eszopiclona vs. placebo | 226 |
| 2009 | Ensayo clínico aleatorizado | Lettieri ²¹⁶ | Eszopiclona vs. placebo | 98 |
| 2009 | Resumen | Shah ¹⁹ | Eszopiclona vs. placebo | 66 |
| 2011 | Ensayo clínico aleatorizado | Eckert ¹⁴ | Eszopiclona vs. placebo | 17 |
| 2017 | Retrospectivo | Smith ¹² | Eszopiclona vs. zolpidem | 579 |
| 2020 | Ensayo clínico aleatorizado | Schmickl ¹⁸ | Eszopiclona vs. placebo | 20 |

Figura 2.
 Estimación de la diferencia de medias del IAH



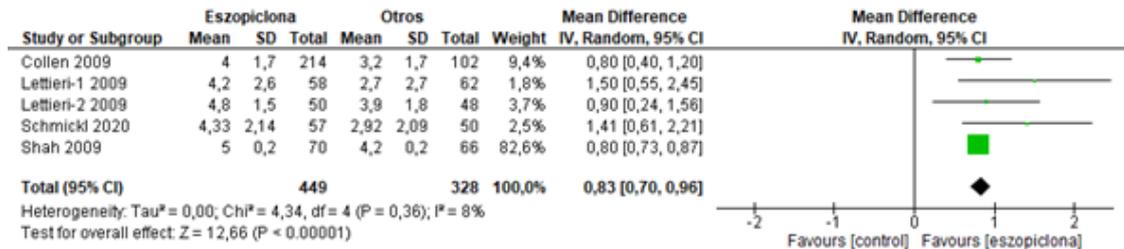
El texto de las figuras no fue traducido al español por limitaciones del programa RevMan 5.4.1 (Study or Subgroup: Estudios; Mean: Media, SD: desviación estándar; Mean Difference: diferencia de medias; Random: aleatorio; CI: intervalo de confianza; Heterogeneity: Prueba de Heterogeneidad; Test for overall effect: prueba de efecto global; Favours: favorece)

Figura 3.
 Estimación de la diferencia estandarizada de medias del IAH



El texto de las figuras no fue traducido al español por limitaciones del programa RevMan 5.4.1 (Study or Subgroup: Estudios; Mean: Media, SD: desviación estándar; Mean Difference: diferencia de medias; Random: aleatorio; CI: intervalo de confianza; Heterogeneity: Prueba de Heterogeneidad; Test for overall effect: prueba de efecto global; Favours: favorece)

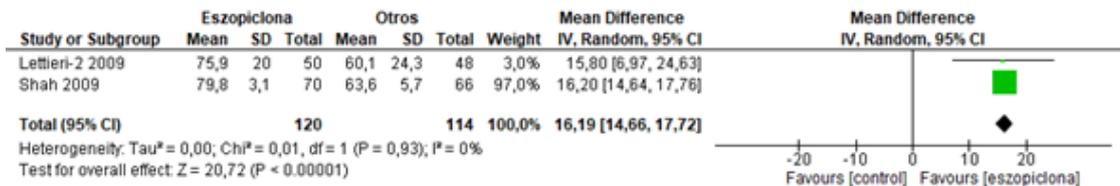
Figura 4.
 Estimación de la diferencia de medias del número de horas de uso de CPAP por noche



El texto de las figuras no fue traducido al español por limitaciones del programa RevMan 5.4.1 (Study or Subgroup: Estudios; Mean: Media, SD: desviación estándar; Mean Difference: diferencia de medias; Random: aleatorio; CI: intervalo de confianza; Heterogeneity: Prueba de Heterogeneidad; Test for overall effect: prueba de efecto global; Favours: favorece)

Figura 5.

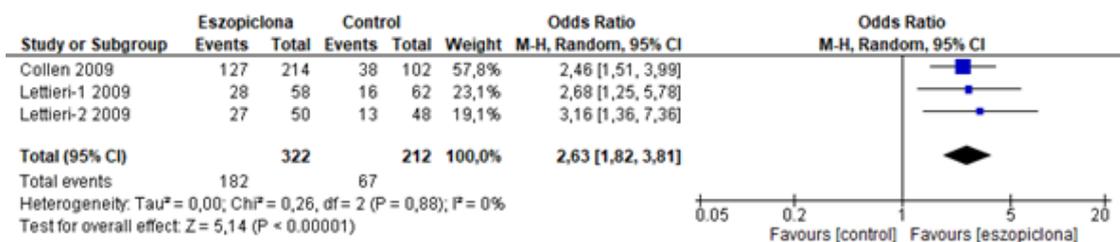
Estimación de la diferencia de medias del porcentaje de noches de uso de CPAP



El texto de las figuras no fue traducido al español por limitaciones del programa RevMan 5.4.1 (Study or Subgroup: Estudios; Mean: Media, SD: desviación estándar; Mean Difference: diferencia de medias; Random: aleatorio; CI: intervalo de confianza; Heterogeneity: Prueba de Heterogeneidad; Test for overall effect: prueba de efecto global; Favours: favorece)

Figura 6.

Estimación de la probabilidad de buena adherencia al CPAP



El texto de las figuras no fue traducido al español por limitaciones del programa RevMan 5.4.1 (Study or Subgroup: Estudios; Mean: Media, SD: desviación estándar; Mean Difference: diferencia de medias; Random: aleatorio; CI: intervalo de confianza; Heterogeneity: Prueba de Heterogeneidad; Test for overall effect: prueba de efecto global; Favours: favorece)

Discusión

En la literatura mundial, se ha evidenciado que más de un tercio de los pacientes no tienen adherencia al uso del CPAP (>4 horas de uso nocturno), con reportes que varían entre un 30% y un 83%.^{20,21} Actualmente, están disponibles diversas tecnologías que permiten monitorear los patrones de adherencia de los usuarios de CPAP y las diferencias entre la adherencia objetiva y subjetiva. Se han descrito algunos factores predictores de adherencia al uso de CPAP (presencia de hipertensión al inicio, mayor gravedad de la apnea del sueño, mejor calidad de sueño en la noche de la polisomnografía de titulación, mejoría de la somnolencia diurna y en el sueño satisfactorio, pacientes más jóvenes, incorporación del paciente en programas educativos, tabaquismo, entre otros), pero no se ha identificado ninguno de manera consistente en los estudios publicados. La percepción subjetiva de mejoría del paciente puede ser más importante para determinar la adherencia al uso de CPAP que la gravedad de la AOS. Algunos estudios sugieren que las intervenciones para mejorar el sueño antes y durante en el estudio de titulación de la CPAP podrían utilizarse como una intervención terapéutica para mejorar la adherencia.^{20,21,28}

De acuerdo con las guías de manejo locales e internacionales, no existe evidencia científica suficiente para recomendar el tratamiento farmacológico en la apnea del sueño en reemplazo del uso de la CPAP acompañada de una atención cuidadosa para mejorar su eficacia y comodidad de uso.^{7,27,28} Además de las intervenciones para optimizar el uso de la máquina en los pacientes identificados con alto riesgo de fracaso del tratamiento con CPAP, el uso de hipnóticos sedantes podría considerarse una alternativa. A diferencia de las benzodiazepinas, los NBSH pueden mejorar la calidad del sueño sin riesgo de depresión respiratoria. La eszopiclona es un NBSH.^{8,9}

El análisis y la estimación agregativa realizados en este estudio sugieren la utilidad de la eszopiclona como NBSH en el paciente con AOS y podrían mejorar la eficacia y comodidad del uso

de la CPAP. No se evidenció empeoramiento del IAH y se observó un incremento del tiempo de uso del CPAP por noche, en el porcentaje de noches de uso del CPAP y un porcentaje de mayor adherencia al CPAP tanto en estudios observacionales como en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo o zolpidem.¹⁰⁻¹²

Conclusiones

La eszopiclona no parece empeorar el IAH y, como intervención para mejorar el sueño, podría mejorar la adherencia al uso de CPAP en pacientes con AOS.

Financiación: el autor declara que el trabajo no tuvo financiamiento

Conflicto de intereses: el autor declara que no tiene conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribuciones del autor: PAMM: administración del proyecto; adquisición de fondos; análisis formal; conceptualización; curaduría de datos; escritura, revisión y edición; investigación; metodología; recursos; redacción, borrador original; software; supervisión; validación; visualización.

El Editor en Jefe, Dr. Carlos Luna, realizó el seguimiento del proceso de revisión y aprobó este artículo.

Referencias

1. Asociación Colombiana de Medicina del Sueño (ACMES). Manual del sueño. 2017 [Internet]. [Consultado 1 jul 2024]. Disponible en: <https://www.acmes.com.co/wp-content/uploads/2017/07/Manual-de-Sue%C3%B1o.pdf>
2. Hidalgo-Martínez P, Lobelo R. Epidemiología mundial, latinoamericana y colombiana y mortalidad del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS). *Rev Fac Med* 2017;65:17–20. Doi: 10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59565.
3. Miranda P, Baños I. Epidemiología del síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño en Colombia. Libro de resúmenes 12º Congreso Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). [consultado 1 jul 2024]. Disponible en: file:///C:/Users/mmpa9/Downloads/24_file_es_tqJ0Uj_respirar-congreso2019.pdf
4. Bottia-Córdoba S, Barrios-Bermúdez HP, Rosselli D. Prevalencia de apnea de sueño en Colombia: un análisis de las bases de datos del Ministerio de Salud. *Iatreia* 2023;37(1):26–34. Doi: 10.17533/udea.iatreia.222.
5. Waich A, Severiche JR, Andrade MM et al. Prevalence of sleep apnea in children and adolescents in Colombia according to the national health registry 2017–2021. *PLoS One* 2022;17(8):e0273324. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273324>.
6. Ruiz A, Sepúlveda MAR, Martínez PH et al. Prevalence of sleep complaints in Colombia at different altitudes. *Sleep Science* 2016;9(2):100–5.
7. Primer consenso colombiano del síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) | ACMES [Internet]. [Consultado 3 jul 2024]. Disponible en: <https://www.acmes.com.co/primer-consenso-colombiano-del-sindrome-de-apnea-hipopnea-obstruc-tiva-del-sueno-sahos/>
8. Lewis KE, Seale L, Bartle IE, Watkins AJ, Ebdon P. Early Predictors of CPAP Use for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Sleep* 2004;27(1):134–8. Doi: 10.1093/sleep/27.1.134.
9. Sloan EP, Shapiro CM. Hypnotics should never be used in patients with sleep apnea. *J Psychosom Res* 1993;37(1):59–65.
10. Wang D, Tang Y, Chen Y et al. The effect of non-benzodiazepine sedative hypnotics on CPAP adherence in patients with OSA: a systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2021;44(8):zsab077. Doi: 10.1093/sleep/zsab077.
11. Nobre ML, Sarmento ACA, de Oliveira PF, Wanderley FF, Diniz Júnior J, Gonçalves AK. Pharmacological treatment for obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Clinics* 2024;79. Doi: 10.1016/j.clinsp.2024.100330.
12. Smith PR, Sheikh KL, Costan-Toth C et al. Eszopiclone and Zolpidem Do Not Affect the Prevalence of the Low Arousal Threshold Phenotype. *J Clin Sleep Med* 2017;13(1):115–9. Doi: 10.5664/jcsm.6402.
13. Gollen J, Lettieri C, Kelly W, Roop S. Clinical and polysomnographic predictors of short-term continuous positive airway pressure compliance. *Chest* 2009;135(3):704–9. Doi: 10.1378/chest.08-2182
14. Eckert DJ, Owens RL, Kehlmann GB et al. Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci (Lond)* 2011;120(12):505–14. Doi: 10.1042/CS20100588.
15. Lettieri CJ, Collen JF, Eliasson AH, Quast TM. Sedative Use During Continuous Positive Airway Pressure Titration Improves Subsequent Compliance: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Chest*. 2009 Nov 1;136(5):1263–8. Doi: 10.1378/chest.09-0811
16. Lettieri CJ. Effects of a Short Course of Eszopiclone on Continuous Positive Airway Pressure Adherence. *Ann Intern Med*. 2009 Nov 17;151(10):696. Doi: 10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00006.
17. Rosenberg R, Roach JM, Scharf M, Amato DA. A pilot study evaluating acute use of eszopiclone in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2007;8(5):464–70. Doi: 10.1016/j.sleep.2006.10.007.
18. Schmickl CN, Lettieri CJ, Orr JE et al. The arousal threshold as a drug target to improve continuous positive airway pressure adherence: Secondary analysis of a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202(11):1592–5. Doi: 10.1164/rccm.202003-0502LE.
19. Shah A, Lettieri C, Holley A, Kelly W, Roop S. Eszopiclone improves short and intermediate term continuous positive airway pressure compliance. *Sleep*. OXFORD UNIV PRESS INC JOURNALS DEPT, NC, USA, 2009; pp. A184–5.
20. Martínez Deltoro A, Gamboa Martínez J, Soler-Cataluña JJ. Calidad de vida relacionada con la salud y adhesión terapéutica a la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS). *ORA* 2023;5(1). Doi: 10.1016/j.opresp.2022.100214.
21. Campos-Rodríguez F, Martínez-Alonso M, Sanchez-de-la-Torre M et al. Long-term adherence to continuous positive airway pressure therapy in non-sleepy sleep apnea patients. *Sleep Med* 2016;17:1–6. Doi: 10.1016/j.sleep.2015.07.038.

23. Somiah M, Taxin Z, Keating J et al. Sleep Quality, Short-Term and Long-Term CPAP Adherence. *J Clin Sleep Med* 2012;8(5):489-500. Doi: 10.5664/jcsm.2138.
24. Salepci B, Caglayan B, Kiral N et al. CPAP adherence of patients with obstructive sleep apnea. *Respir Care* 2013;58(9):1467–73. Doi: 10.4187/respcare.02139.
25. Décima T, Maldonado L, Bosio M et al. Cumplimiento y abandono de la CPAP en pacientes con síndrome de apneas del sueño: Encuesta luego de un programa de reuniones grupales. *Rev Am Med Respir* 2013;4:197–206.
26. Jacobsen AR, Eriksen F, Hansen RW et al. Determinants for adherence to continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. *PLoS One* 2017;12(12):e0189614. Doi: 10.1371/journal.pone.0189614.
27. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to Continuous Positive Airway Pressure Therapy: The Challenge to Effective Treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):173-8. Doi: 10.1513/pats.200708-119MG.
28. Hernández Marín LA, Herrera JL. Vista de Protocolo para el síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño en adultos. Recomendaciones actuales. *Repert Med Cir* 2017;26(1):9–16
29. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ et al. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5(3):263–76.