

Nuevas alternativas terapéuticas para el insomnio

■ El insomnio es un importante problema de salud que, se calcula, está presente en alrededor del 10% de la población adulta. Entre las distintas formas del insomnio se considera que las dificultades para mantener la continuidad del sueño y la presencia de despertares frecuentes son problemas más comunes que la dificultad para empezar a dormir. Si bien en un principio las personas con insomnio buscan opciones no farmacológicas para resolverlo, finalmente acuden a la prescripción de medicamentos. Las opciones actuales para el tratamiento del insomnio incluyen a las benzodiacepinas y a los agonistas del receptor de la melatonina. A las benzodiacepinas se les asocia con somnolencia diurna y con la generación de tolerancia, dependencia y con fenómenos de abstinencia. Debido a estas limitaciones en la actualidad se encuentran en desarrollo nuevos compuestos con efecto hipnótico. Su objetivo es buscar medicamentos más eficaces, con mayor seguridad de uso y con menos efectos secundarios.

Al sistema de las orexinas se le ha relacionado con la regulación de diversas funciones corporales tales como la conducta de búsqueda de recompensa, la alimentaria, la locomoción y actividad física y la fase del despertar del ciclo sueño-vigilia. Las orexinas A y B (también denominadas hipocretina 1 y 2) son neuropéptidos que se unen a sus receptores específicos los cuales están acoplados a la proteína G. Varios estudios, tanto en humanos como en roedores, han demostrado que los niveles de orexina en el líquido cefalorraquídeo muestran variaciones relacionadas con el ciclo circadiano. Los niveles alcanzan su pico máximo al final del periodo de vigilia mientras que los mínimos se alcanzan al final del periodo de sueño. Se considera que la deficiencia de orexinas está involucrada en ciertos síntomas de la narcolepsia como los ataques súbitos de sueño y la cataplexia. Por otra parte, algunos experimentos en roedores muestran que los antagonistas del receptor de orexinas producen inducción de somnolencia. Uno de estos antagonistas (almorexant) se ha probado en voluntarios humanos; los estudios de fase 1 de este compuesto identifican que una dosis única administrada durante el día genera reducción del estado de vigilia y de alerta y modificaciones de la coordinación motora. En este mismo estudio los perfiles electroencefalográficos mostraron que el almorexant reduce la actividad alfa e incrementa la beta, la delta y la theta. El aumento de la potencia de delta y de theta indican un aumento de la fase de ondas lentas del sueño. Por con-

siguiente, la inhibición del sistema de las orexinas podría representar una opción para el tratamiento del insomnio. Este compuesto es un ejemplo del desarrollo de una nueva molécula con este fin.

Recientemente fueron publicados los resultados de un estudio clínico que evaluó el efecto del almorexant sobre diversos parámetros del sueño en pacientes con el diagnóstico de insomnio primario. El objetivo principal fue determinar la dosis mínima efectiva que pudiese generar un efecto significativo sobre la eficiencia del sueño. El estudio se dividió en dos partes: en la primera se administró una dosis fija de 400 mg del compuesto para evaluar su eficacia; en una segunda parte se administró en un rango diverso de dosis con el fin de identificar cuál correspondía a la dosis mínima suficiente. Así también, por medio de variables de sueño objetivas y subjetivas, se valoraron la seguridad y la tolerancia del compuesto.

En el estudio participaron 161 sujetos con el diagnóstico mencionado. A todos se les determinaron los parámetros habituales de sueño por medio de un estudio polisomnográfico basal. La edad promedio de los sujetos fue de 45 años y se incluyeron tanto a hombres como a mujeres. Se utilizó al placebo como maniobra comparativa y se reportaron los datos encontrados con las siguientes dosis: 400, 200, 100 y 50 mg. La eficiencia del sueño mejoró de manera significativa en comparación con el placebo después de una dosis única de 400 mg. La dosis efectiva más baja fue la de 100 mg mientras que con 50 mg no hubo diferencias con el placebo. La latencia al sueño persistente disminuyó claramente con la dosis de 400 mg, así como la cantidad de despertares posteriores al inicio del sueño. Estos parámetros presentaron una mejoría progresiva dependiendo de la dosis administrada. El porcentaje de sueño total se incrementó también en forma dependiente de la dosis y asimismo la medicación redujo, en forma dosis dependiente, el periodo de latencia al primer episodio de movimientos oculares rápidos. Con respecto a las valoraciones subjetivas, los pacientes que recibieron almorexant mostraron diversos niveles de mejoría que dependieron de las dosis administradas, en parámetros de calidad y suficiencia del sueño nocturno. No se reportaron efectos negativos residuales al día siguiente de su administración. En cuanto a los efectos secundarios, una gran proporción de pacientes presentó al menos un efecto adverso. Los más comunes fueron mareo, náusea, fatiga, cefalea y sequedad oral. Entre los sujetos que recibieron la dosis de 400 mg el 40% manifestó más de un efecto secundario; estos efectos mostraron reducción a medida que se realizó la disminución de la dosis. No se presentó ningún efecto adverso grave con la excepción de un síncope vaso-vagal con

la administración de placebo. No se presentaron eventos de narcolepsia ni de cataplexia.

Los datos encontrados llevan a los autores a concluir que su estudio de una dosis única de un antagonista del receptor de orexina favoreció el inicio y el mantenimiento del sueño de los pacientes con insomnio primario. El fármaco mostró un efecto asociado con la cantidad de dosis administrada y comprobó que el sistema endógeno de las orexinas juega un papel importante en la regulación del ciclo sueño-vigilia. Se observaron mejorías consistentes en el tiempo total, en la reducción del inicio y en el mantenimiento del sueño. No se presentaron efectos secundarios notorios. Estos

resultados llevan a considerar que este compuesto ofrece potencialmente una nueva alternativa para el tratamiento de los problemas relacionados al insomnio primario. Se deberán esperar los resultados de estudios farmacológicos en fases más avanzadas y, sobre todo, en estudios comparativos con hipnóticos de uso habitual, para poder determinar si estas características del medicamento se corroboran.

Bibliografía:

HOEVER P, DORFFNER G, BENES H y cols.: Orexin receptor antagonism, a new sleep-enabling paradigm: a proof-of-concept clinical trial. *Clin Pharmacol Therapeutics*, 91:975-985, 2012.