

El dimdazenilo, aprobado en China para el tratamiento a corto plazo del insomnio

Estela Tébar Garcerán.

Fundación Teófilo Hernando.

Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía. Universidad de Alicante.

El insomnio es un factor de riesgo de múltiples trastornos físicos y mentales. Actualmente, los agentes hipnóticos se encuentran entre los medicamentos prescritos con más frecuencia para el insomnio crónico. El dimdazenilo, un nuevo modulador alostérico positivo parcial del receptor de GABA_A, se ha aprobado en China para el tratamiento a corto plazo del insomnio.

El insomnio es uno de los trastornos del sueño más comunes en la población. Aproximadamente un 30% de la población en todo el mundo ha experimentado algunos de los síntomas del insomnio, entre los que se encuentran dificultades para iniciar o mantener el sueño, sueño de corta duración y, en algunos casos, sueño no reparador o de mala calidad ⁽¹⁾. Para hacer un diagnóstico de insomnio crónico los síntomas deben repetirse un mínimo de 3 veces por semana durante al menos 3 meses. La disminución de la duración del sueño en asociación con el trastorno de insomnio crónico está relacionada con un mayor riesgo de enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, obesidad y diabetes mellitus tipo 2 entre otras. También se asocia con un mayor riesgo de incidentes de trastornos psiquiátricos como ansiedad y depresión ⁽²⁾.

Actualmente, los fármacos para el tratamiento clínico del insomnio incluyen principalmente benzodiazepinas (BZD), agonistas de los receptores de melatonina, antagonistas de los receptores de orexin y antidepresivos con efectos hipnóticos ⁽³⁾. Las BZD potencian el efecto del ácido gamma-aminobutírico (GABA_A) en el cerebro, provocando relajación y sedación. Sin embargo, los agonistas completos de los receptores de GABA_A pueden inducir desensibilización de los receptores diana. Las BZD generalmente presentan efectos secundarios al día siguiente, problemas de tolerancia y pueden desencadenar signos de abstinencia ⁽⁴⁾.

El dimdazenilo (Junoenil®) es un nuevo modulador alostérico positivo parcial del receptor de GABA_A. Esta pequeña molécula de administración oral, desarrollada por Zhejiang Jingxin Pharmaceutical en colaboración con Evotec, fue aprobada en noviembre de 2023 en China para el tratamiento a corto plazo del insomnio. A diferencia de los agonistas completos de los receptores de GABA_A, el dimdazenilo presenta una menor actividad intrínseca. Actúa selectivamente sobre los receptores GABA_A $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ con alta afinidad, ejerciendo efectos inhibitorios rápidos en el sistema nervioso y minimizando así el potencial de activación excesivo de los receptores ⁽⁵⁾.

El dimdazenilo fue eficaz en tratamiento a corto plazo del insomnio en un ensayo aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo de fase III (CTR20201068). Un total de 546 participantes con insomnio (edad ≥ 18 años), recibieron dimdazenilo (2,5 mg) o placebo 15-30 minutos antes de acostarse durante 14 días. El criterio principal de valoración fue el tiempo total medio de sueño (TST) medido mediante polisomnografía en los días 13-14 de tratamiento. Los participantes tratados con dimdazenilo mostraron una mejoría significativa en el TST, la eficiencia del sueño y el despertar después del inicio del sueño en comparación con los tratados con placebo. Se observó una incidencia similar de reacciones adversas (RA) en ambos grupos, siendo la mayoría de ellos de gravedad leve o moderada.

La RA notificada con mayor frecuencia fue el mareo, con una incidencia del 12,53% en el grupo del dimdazenilo y del 5,06% en el grupo del placebo ⁽⁵⁾. En otro ensayo aleatorizado (1:1:1:1), doble ciego y controlado con placebo de fase II (CTR20150664), el dimdazenilo mejoró medidas objetivas y subjetivas del sueño en adultos con insomnio. 288 adultos de 18 a 65 años recibieron dimdazenilo (1,5 mg, 2,5 mg o 5 mg) o placebo oral diario 15-20 minutos antes de acostarse durante 14 días. Tras evaluar el TST mediante polisomnografía los días 1-2 y 13-14 de tratamiento se observó una mejora significativa en comparación con el placebo en todos los grupos de dosis de dimdazenilo los días 1-2 y para los grupos de 2,5 mg y 5 mg los días 13-14. No se observó relación con la dosis de dimdazenilo en la incidencia general de RA. Las RA más frecuentes en pacientes tratados fueron mareos (31,5%, dosis: 5 mg), vértigo (12,3%, dosis: 5 mg) y debilidad (14,3%, dosis: 1,5 mg). No se observaron diferencias significativas en la composición de la gravedad de las RA en cada grupo, incluido el placebo ⁽⁶⁾.

Al igual que con el resto de BZD, se recomienda precaución en el uso de dimdazenilo debido a sus riesgos potenciales, que incluyen depresión del sistema nervioso central, trastornos psicomotores, comportamiento complejo del sueño, así como el potencial de abuso de sustancias y/o dependencia física y mental ⁽⁷⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med*. 2007 Aug 15;3(5 Suppl):S7-10.
2. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017 Feb 15;13(2):307-349.
3. Qaseem A, Kansagara D, Forciea MA, Cooke M, Denberg TD; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016 Jul 19;165(2):125-33.
4. Edinoff AN, Nix CA, Hollier J, Sagrera CE, Delacroix BM, Abubakar T, Cornett EM, Kaye AM, Kaye AD. Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations. *Neurol Int*. 2021 Nov 10;13(4):594-607.
5. Huang Z, Zhan S, Chen C, Zhang R, Zhou Y, He J, Lin Z, Bao C, Zhu S, Zhao J, Zhang S, Jiang Y, Wang Y. Efficacy and safety of Dimdazenil in adults with insomnia disorder: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trials. *Sleep*. 2024 Feb 8;47(2):zsad272.
6. Li Y, Zhang R, Zhou Y, Bao C, Lin Z, Chen C, He J, Jin Z, Song L, Zhang M, Guo S, Jiang Y, Zhao Z. Efficacy and safety of Dimdazenil in the adult insomnia patients: a phase II randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, and parallel-group study. *Sleep*. 2024 Feb 8;47(2):zsad271.
7. Syed YY. Dimdazenil: First Approval. *Drugs*. 2024 Mar 28.