

AON1022

Adaptación de los avances en el tratamiento farmacológico para la narcolepsia de tipo 1 a su evolución natural: a propósito de un caso

Autores

Lucía Ferro-Florentín; Ion Álvarez-Guerrico

Afiliaciones

Servicio de Neurología. Hospital del Mar.

Correspondencia

Lucía Ferro Florentín.
Servicio de Neurología.
Hospital del Mar.
Barcelona, España.

E-mail

analucia.ferro@psmar.cat

Introducción. La narcolepsia de tipo 1 es un trastorno neurológico crónico poco frecuente, con una edad media de inicio de 25 años y un llamativo retraso en el diagnóstico hasta de 15 años. Actualmente no existe tratamiento curativo y su evolución cambiante requiere un seguimiento para ajustar los tratamientos sintomáticos. **Caso clínico.** Presentamos el caso de una mujer a la que durante un ingreso hospitalario se le diagnostica y exponemos su evolución durante los últimos 13 años para ilustrar la adaptación de los tratamientos a su evolución natural. Para el abordaje de esta enfermedad es fundamental, como estrategia, identificar el síntoma más limitante para el paciente en cada momento y adaptar su tratamiento a partir del mismo, atendiendo a su desarrollo fluctuante, la posible aparición de efectos adversos u otras patologías concurrentes. **Conclusión.** Los últimos avances requieren a los profesionales sanitarios una actualización continua para ofrecer las mejores opciones terapéuticas a lo largo de la evolución de la enfermedad, teniendo en cuenta las particularidades de cada caso.

Introducción

La narcolepsia de tipo 1 es un trastorno neurológico crónico definido por hipersomnolencia asociada a déficit de hipocretina en el líquido cefalorraquídeo o a cataplejía relatada por el paciente, que requiere, en el segundo caso, una latencia media de sueño inferior a ocho minutos con dos entradas en sueño REM en un test de latencias múltiples del sueño [1]. Frecuentemente concurren fragmentación del sueño nocturno, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas-hipnopómpicas [2]. Es una enfermedad poco frecuente, con una prevalencia en nuestro medio de 3,7 casos por cada 100.000 habitantes [3], una edad media de inicio de 25 años y un llamativo retraso en el diagnóstico hasta de 15 años [4]. Actualmente no existe tratamiento curativo y los tratamientos sintomáticos evolucionan con el avance en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y el desarrollo de nuevas terapias

farmacológicas [5,6]. Su evolución cambiante requiere un seguimiento estrecho para ajustar estos tratamientos sintomáticos.

Presentación del caso

Mujer de 48 años con nefropatía intersticial crónica, hipertensión arterial, dislipidemia e hiperparatiroidismo, que ingresa en el hospital para trasplante renal. Durante el ingreso se evidencian episodios breves recurrentes de desconexión, hipotonía muscular y movimientos sutiles estereotipados en el cuello y las manos. En la anamnesis dirigida explica inicio a los 25 años, con hipotonía muscular parcial variable hasta de 1 minuto de duración, sin pérdida de consciencia, desencadenada por emociones; y también ataques súbitos de sueño (3-5 diarios durante 10 minutos, con sensación reparadora ulterior), fragmentación del sueño nocturno persistente, alucinaciones hipnagógicas-hipnopómpicas frecuentes y parálisis del sueño. El test de latencias múltiples del sueño, tras el alta, confirma el diagnóstico. Se indican siestas breves diurnas y clomipramina (25 mg).

Los síntomas mejoran parcialmente. Tres años después aumentan las cataplejías con episodios de caída al suelo, hipersomnolencia limitante con agorafobia, escasa fragmentación del sueño nocturno y alucinaciones intensas con parálisis del despertar. Se ajusta clomipramina (75 mg) e inicia modafinilo (100 mg) matutino y clonacepam (1 mg) nocturno, con fluctuación de síntomas durante dos años. Valorada por neurología y nefrología, se retiran la clomipramina y el clonacepam, se ajusta el modafinilo (200 mg) y se instaura progresivamente oxibato de sodio hasta 6 g en dos dosis nocturnas, sin afectación de la funcionalidad renal ni del control de la hipertensión arterial. Prácticamente desaparecen las cataplejías, no muestra hipersomnolencia limitante y el sueño nocturno es continuado, sin alucinaciones ni parálisis. Cuatro años después ingresa por pericarditis idiopática con derrame pericárdico y se retira abruptamente el oxibato de sodio. Al tercer día presenta episodios de 20 segundos de hipotonía muscular en el cuello y la mandíbula continuados sin relación con estímulos emocionales, y se considera estado catapléjico, que se resuelve con fluoxetina y la reintroducción del oxibato de sodio. En controles sucesivos se ajusta el tratamiento, y se mantiene prácticamente asintomática con siesta programada, oxibato de sodio (7 g) y mirtazapina (15 mg). Cuatro años después se acentúan las cataplejías, la hipersomnolencia y la fragmentación del sueño nocturno, e inicia episodios diarios de parasomnias (despertares confusionales y sonambulismo con actividades de riesgo). Progresivamente, se retiran los tratamientos y se instaura venlafaxina (75 mg) y pitolisant (36 mg) matutinos y mirtazapina (30 mg) nocturna. Un año después presenta control sintomatológico y siete horas de sueño nocturno continuado, sin efectos adversos ni otras complicaciones.

Discusión

Presentamos un caso de narcolepsia de tipo 1 con retraso diagnóstico de 23 años desde el inicio de los síntomas. Su evolución insidiosa permitió la adaptación a su sintomatología, sin limitaciones significativas hasta el diagnóstico.

Exponemos los últimos 13 años en la evolución de este caso con la finalidad de ilustrar la adaptación de los tratamientos a su evolución natural. Es importante complementar el tratamiento farmacológico con la adopción de rutinas estables de sueño y la organización de siestas breves, ya que, además de mejorar la hipersomnolencia, permiten ajustar las

dosis de los medicamentos, mejorando la adhesión [7]. El seguimiento estrecho multidisciplinario con controles analíticos y de la tensión arterial nos permitió el uso seguro del oxibato de sodio, ya que debe emplearse con precaución en pacientes con hipertensión arterial e insuficiencia renal [8]. Se ha descrito estado catapléjico tras la retirada de la clomipramina [9] y la venlafaxina [10], pero nosotros describimos un caso por interrupción brusca del tratamiento con oxibato de sodio. Con el desarrollo de nuevos medicamentos [11] para la narcolepsia, las guías actuales ya consideran el pitolisant como tratamiento de primera línea y su accesibilidad nos permitió el control de los síntomas tras desestimar el oxibato de sodio por sus efectos adversos.

Conclusiones

Para el abordaje de la narcolepsia de tipo 1 es fundamental, como estrategia, identificar el síntoma más limitante para el paciente en cada momento y adaptar su tratamiento a partir de él, atendiendo al desarrollo fluctuante de la enfermedad, la posible aparición de efectos adversos u otras patologías concurrentes [12]. Actualmente, tanto la guía americana [13] como la europea [14] presentan múltiples fármacos disponibles. Estos avances requieren a los profesionales sanitarios una actualización continua para ofrecer las opciones terapéuticas mejor adaptadas a lo largo de la evolución natural de la enfermedad, teniendo en cuenta las particularidades de cada paciente.

Bibliografía

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3 ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. Scammell-Thomas E. Narcolepsy. *N Engl J Med* 2015; 373: 2654-62.
3. Tió E, Gaig C, Giner-Soriano M, Romero O, Jurado MJ, Sansa G, et al. The prevalence of narcolepsy in Catalunya (Spain). *J Sleep Res* 2018; 27: e12640.
4. Thorpy MJ, Krieger AC. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact. *Sleep Med* 2014; 15: 502-7.
5. Adamantidis AR, Schmidt MH, Carter ME, Burdakov D, Peyron C, Scammell TE. A circuit perspective on narcolepsy. *Sleep* 2020; 43: zsz296.
6. Szabo ST, Thorpy MJ, Mayer G, Peever JH, Kilduff TS. Neurobiological and immunogenetic aspects of narcolepsy: implications for pharmacotherapy. *Sleep Med Rev* 2019; 43: 23-36.
7. Thorpy MJ, Dauvilliers Y. Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy. *Sleep Med* 2015; 16: 9-18.
8. Poza-Aldea JJ. Tratamiento integral con oxibato sódico de los síntomas del síndrome narcolepsia-cataplejía. *Rev Neurol* 2009; 48: 27-31.
9. Martínez-Rodríguez JA, Iranzo A, Santamaría J, Genís D, Molins A, Silva Y, Meléndez R. Estado de mal catapléjico inducido por la retirada brusca de clomipramina. *Neurología* 2002; 17: 113-6.
10. Wang J, Greenberg H. Status cataplecticus precipitated by abrupt withdrawal of venlafaxine. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 715-6.
11. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, et al; HARMONY I study group. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 1068-75.

12. Krahn LE, Zee PC, Thorpy MJ. Current understanding of narcolepsy 1 and its comorbidities: what clinicians need to know. *Adv Ther* 2022; 39: 221-43.
13. Maski K, Trotti LM, Kotagal S, Robert Auger R, Swick TJ, Rowley JA, et al. Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta- analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med* 2021; 17: 1895-945.
14. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *J Sleep Res* 2021; 30: e13387.