

Narcolepsia multirresistente

Antonio M. González-García, Marta Morán-Sánchez, Amparo R. Sánchez-Serrano, Jesús A. Vizcaya-Gaona, Yasmina El Berdei-Montero, José C. Morán-Sánchez

Introducción. La narcolepsia de tipo 1 es una enfermedad degenerativa focal del hipotálamo que afecta selectivamente a las neuronas productoras de orexina (hipocretina). Presenta múltiples manifestaciones clínicas, tanto en vigilia como en sueño. Con frecuencia, los síntomas son tan disruptivos que ocasionan enorme sufrimiento y deterioro de la calidad de vida de los pacientes. Aunque en ocasiones es suficiente con un abordaje no farmacológico, la gran mayoría de los enfermos necesita medicación para un adecuado control clínico.

Caso clínico. Varón que a los 43 años comenzó a presentar de forma aguda excesiva somnolencia diurna y episodios de cataplejía. Tras un exhaustivo estudio se le diagnosticó narcolepsia de tipo 1. A lo largo de la evolución de la enfermedad se le prescribieron antidepresivos, neuroestimulantes y oxibato sódico, en monoterapia o en combinación. La respuesta al tratamiento farmacológico fue insuficiente y se acompañó de numerosos efectos secundarios. Tras la introducción de pitolisant se objetivó una franca mejoría de los síntomas, y se consiguió reducir la dosis de los otros fármacos y de sus efectos adversos.

Conclusión. Son numerosas las medidas disponibles en la actualidad para abordar los síntomas cardinales de la enfermedad, aunque siguen existiendo casos resistentes al tratamiento antinarcotéptico. Los fármacos con mecanismos de acción sobre receptores del sistema histaminérgico pueden resultar de gran utilidad en estos casos.

Palabras clave. Cataplejía. Excesiva somnolencia diurna. Farmacorresistencia. Narcolepsia. Orexina. Pitolisant.

Introducción

La narcolepsia de tipo 1 puede conceptualizarse como una enfermedad en la que se alteran los mecanismos de control del sueño y vigilia, creándose un estado de inestabilidad que permite que elementos del sueño irruman en vigilia y viceversa. Su prevalencia en países occidentales varía entre 20 y 60 casos por 100.000 habitantes, y la incidencia en la población general es de 0,74 por 100.000 personas/año, y aumenta en niños entre 5 y 19 años a 0,83/100.000 niños/año [1-3].

El motivo por el que habitualmente se consulta es la excesiva somnolencia diurna, con cuantiosos episodios diarios de sueño irresistible, ocasionalmente abruptos (ataques de sueño). El resto de los síntomas que completan la tétrada narcoléptica son la cataplejía, las parálisis y las alucinaciones hípnicas. Con menos frecuencia aparecen otras manifestaciones, como comportamientos automáticos, lapsus de memoria, ganancia de peso, síntomas depresivos, ptosis palpebral o parasomnias [3-5].

La historia natural de la enfermedad es muy variable de un enfermo a otro, así como la repercusión en la calidad de vida. Para la cuantificación y valoración

de algunos de estos síntomas podemos hacer uso de escalas o cuestionarios, y los más conocidos son la escala de somnolencia de Epworth (ESS) y el índice de calidad de sueño de Pittsburgh (PSQI) [5].

El diagnóstico según la nueva clasificación internacional de los trastornos del sueño exige la presencia de excesiva somnolencia diurna o ataques de sueño durante al menos tres meses. Además, debe acompañarse de episodios de cataplejía junto con una latencia media de sueño menor de ocho minutos y dos o más siestas con entrada en el sueño de movimientos oculares rápidos (REM) en el test de latencias múltiples de sueño; o presentar niveles de orexina en el líquido cefalorraquídeo por debajo de 110 pg/mL medidos por inmunorreactividad.

Está firmemente establecido que la narcolepsia de tipo 1 está causada por la pérdida selectiva de neuronas productoras de orexina en el hipotálamo lateral que ocasiona un déficit de la neurotransmisión orexinérgica. Curiosamente, no están afectadas las neuronas adyacentes que contienen hormona concentradora de melanina [3]. En la patogenia de la enfermedad es probable que esta destrucción neuronal selectiva se produzca en individuos genéticamente susceptibles que porten uno o más alelos

Servicio de Neurología (A.M. González-García, J.A. Vizcaya-Gaona, Y. El Berdei-Montero, J.C. Morán-Sánchez). Servicio de Neumología. Unidad de Sueño. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca (A.R. Sánchez-Serrano). Servicio de Pediatría. Hospital Universitario La Paz. Madrid, España (M. Morán-Sánchez).

Correspondencia:

Dr. Antonio Manuel González García. Hospital Universitario de Salamanca. Calle Paseo de la Transición Española, s/n. E-37007 Salamanca.

E-mail:

antgongar2@gmail.com

Aceptado:

10.07.23.

Financiación:

La redacción de los casos clínicos que han participado en el I Concurso de casos clínicos 'Abre los ojos en narcolepsia' no ha recibido ninguna financiación. La publicación del suplemento ha sido patrocinada por Bioprojet España.

Conflicto de intereses:

No declarado.

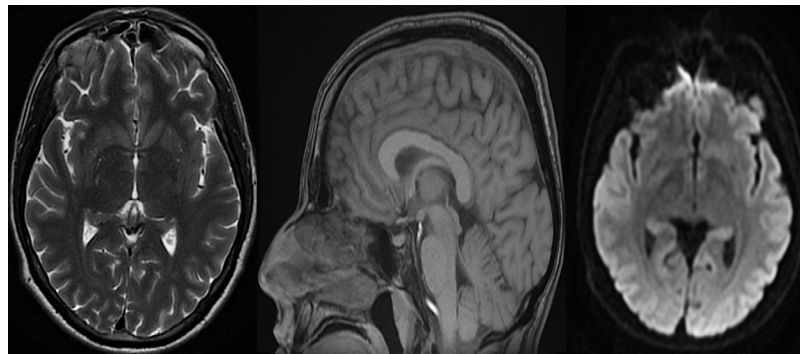
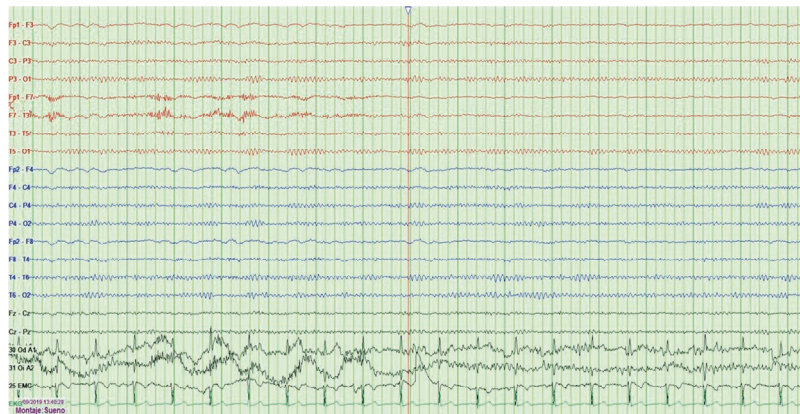
Cómo citar este artículo:

González-García AM, Morán-Sánchez M, Sánchez-Serrano AR, Vizcaya-Gaona JA, El Berdei-Montero Y, Morán-Sánchez JC. Narcolepsia multirresistente. Rev Neurol 2023; 77 (Supl. 1): S13-6. doi: 10.33588/rn.77S01.2023198.

Este suplemento de *Revista de Neurología* no ha estado sujeto al proceso de revisión externa. La veracidad de la información contenida es responsabilidad única de los autores.

© 2023 Revista de Neurología



Figura 1. Resonancia magnética cerebral (secuencias en T₂, T₁ con contraste y difusión).**Figura 2.** Electroencefalograma.

de antígeno leucocitario humano DQB1*0602. Los posibles agentes medioambientales que desencadenarían esta respuesta inmunomediada se desconocen, aunque hay indicios de que ciertas infecciones virales, vacunas, traumatismos craneoencefálicos o enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central podrían promoverla [3,4].

La red neuronal que constituye el sistema orexinérgico es compleja. Las neuronas productoras de orexina se proyectan, entre otros, a los circuitos neuronales involucrados con el mantenimiento de la vigilia y la regulación del sueño REM. La orexina estabiliza la vigilia, previene de la transición inapropiada a sueño REM o no REM y suprime el sueño REM. De esta manera, la pérdida de neuronas orexinérgicas permite que los fenómenos relacio-

nados con el sueño REM se introduzcan tanto en vigilia como en sueño no REM.

Existe un creciente interés en el sistema histaminérgico, pues se ha objetivado un aumento de las neuronas productoras de histamina de los núcleos tuberomamilares del hipotálamo en pacientes con narcolepsia de tipo 1. Este fenómeno se produce como mecanismo compensador frente al déficit de orexina, ya que ambas participan de manera sinérgica en la promoción y la estabilización de los estados de vigilia y sueño. Así, la hiperfunción del sistema histaminérgico intenta mitigar los síntomas de la enfermedad, sobre todo la excesiva somnolencia diurna, aunque, por el contrario, favorece la fragmentación del sueño nocturno [3].

Caso clínico

Varón que a los 43 años comenzó de forma aguda a presentar episodios de debilidad generalizada en relación con emociones intensas y ciertas actividades físicas, como caminar de puntillas, saltar o girar bruscamente. Simultáneamente, desarrolló excesiva somnolencia diurna y la necesidad de dormir siestas, que sólo en ocasiones resultaban reparadoras.

Las escalas de excesiva somnolencia diurna y calidad de sueño nocturno mostraron una somnolencia diurna patológica y mala calidad de sueño nocturno, y la puntuación de la ESS fue de 19, y la del PSQI total, de 7. La neuroimagen (tomografía computarizada craneal y resonancia magnética cerebral; Fig. 1) y el electroencefalograma con actividad de vigilia y de sueño (Fig. 2) no presentaron alteraciones patológicas. Los análisis de sangre y orina, incluyendo autoinmunidad y anticuerpos antineuronales, fueron normales. En el estudio del líquido cefalorraquídeo se evidenciaron niveles de orexina inferiores a 50 pg/mL. El estudio polisomnográfico con videograbación integrada no mostró hallazgos de interés. El día siguiente se realizó el test de latencias múltiples de sueño, con cuatro siestas diurnas de 20 minutos separadas de dos horas, y se obtuvo una latencia media de 1,52 minutos y dos entradas en sueño REM (Fig. 3).

Una vez realizado el diagnóstico de narcolepsia de tipo 1 con hipersomnolencia grave, se le prescribieron dosis crecientes de venlafaxina y modafinilo. Por otra parte, se le proporcionó una guía con pautas de higiene de sueño adaptadas a sus necesidades. A pesar de estas medidas, el paciente no percibió un adecuado control de los síntomas e inevitablemente se vio obligado a abandonar ciertos deportes y hábitos sociales. En los siguientes meses, la

excesiva somnolencia diurna empeoró y los ataques de cataplejía se hicieron más frecuentes y ante estímulos emocionalmente neutros. Por ello, se incrementó la dosis de ambos medicamentos y se asoció oxibato sódico. No obstante, la respuesta al tratamiento siguió siendo insuficiente. Posteriormente, se suspendió la venlafaxina por efectos adversos (mareo, cansancio, episodios de confusión y alteración de la memoria y de la atención) y se sustituyó por clomipramina, de la cual se alcanzó una dosis diaria de 75 mg. Con este esquema terapéutico se logró un adecuado control durante 19 meses. A partir de ese momento empezaron a exacerbarse los síntomas y aparecieron parasomnias como efecto secundario del oxibato sódico.

Dada la refractariedad de la enfermedad al tratamiento, se decidió asociar pitolisant. Para evitar interacciones farmacológicas, se comenzó con una dosis de 4,5 mg y se realizó un ascenso lentamente progresivo hasta alcanzar los 18 mg al día. A partir de ese momento se evidenció una franca mejoría, tanto de la excesiva somnolencia diurna como de las cataplejas, y se objetivó una bajada de la puntuación en las escalas ESS y PSQI (12 y 6, respectivamente). El paciente volvió a su estilo de vida anterior y recuperó las actividades deportivas y sociales abandonadas. Tras unos meses de estabilidad se pudo reducir la dosis de clomipramina y modafinilo sin objetivarse empeoramiento clínico.

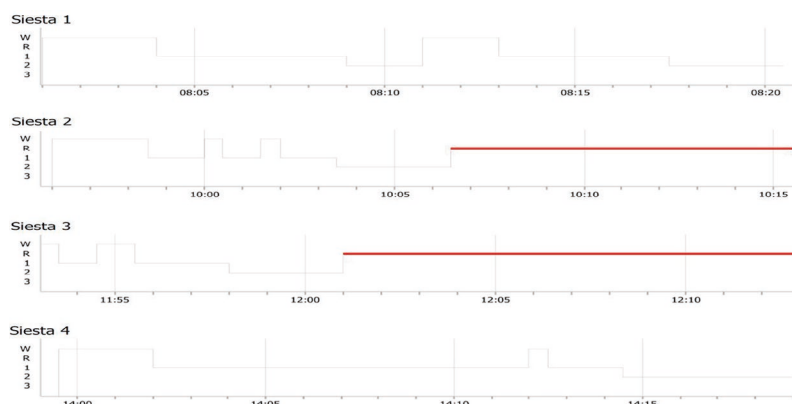
Discusión

Son numerosas las medidas de las que disponemos en la actualidad para aliviar los síntomas cardinales de la enfermedad. A veces, es suficiente con un abordaje no farmacológico que incluya buena higiene de sueño, siestas estratégicamente situadas, ejercicio físico matutino, horario regular de comidas y otros hábitos saludables de sueño. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones se requiere una medicación que permita al sujeto convivir satisfactoriamente con su enfermedad.

La elección del fármaco viene condicionada por la sintomatología predominante y, siempre que sea posible, en monoterapia. Así, en los pacientes con narcolepsia de tipo 1 que presenten exclusivamente excesiva somnolencia diurna se puede iniciar tratamiento con neuroestimulantes, como el modafinilo o el pitolisant; si asocian cataplejía, estaría indicada la administración de oxibato sódico, pitolisant o politerapia con antidepresivos [6,7].

El pitolisant es un fármaco de relativa reciente aparición con un mecanismo de acción completa-

Figura 3. Hipnograma en el test de latencias múltiples de sueño.



mente distinto al del resto de los fármacos antinarcóticos. Es un potente y selectivo antagonista/agonista inverso de los receptores H_3 presinápticos de la histamina. Asimismo, modula la actividad de otros neurotransmisores, aumentando los niveles de acetilcolina, noradrenalina y dopamina, sin actuar sobre las neuronas dopaminérgicas del núcleo *accumbens*, por lo que no presenta riesgo de adicción. De esta manera, al potenciar la actividad histaminérgica, mejora el nivel de alerta, la duración de la vigilia y los episodios de cataplejía [7,8].

En conclusión, el abordaje de la narcolepsia de tipo 1 se está enriqueciendo gracias a la aparición de nuevos fármacos que actúan en diferentes sistemas de neurotransmisión cerebral. El pitolisant es una nueva y potente herramienta farmacológica a nuestro alcance para combatir esta rara e incapacitante enfermedad. Por ello, es crucial continuar profundizando en la comprensión de la fisiopatología de la narcolepsia de tipo 1 con el fin de encontrar nuevos fármacos que actúen sobre otras vías, incluyendo la específica orexinérgica.

Bibliografía

1. Longstreth WT Jr, Koepsell TD, Ton TG, Hendrickson AF, van Belle G. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep* 2007; 30: 13-26.
2. Wijnans L, Lecomte C, de Vries C, Weibel D, Sammon C, Hviid A, et al. The incidence of narcolepsy in Europe: before, during, and after the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic and vaccination campaigns. *Vaccine* 2013; 31: 1246-54.
3. Mahoney CE, Cogswell A, Koralnik IJ, Scammell TE. The neurobiological basis of narcolepsy. *Nat Rev Neurosci* 2019; 20: 83-93.

4. Burgess CR, Scammell TE. Catching up on REMs. *N Engl J Med* 2022; 386: 1950-2.
5. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorder, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
6. 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.
7. Del Río-Villegas R, Martínez-Orozco FJ, Romero-Santo Tomás O, Yébenes-Cortés M, Gómez-Barrera M, Gaig-Ventura C. Estudio WAKE de vida real en pacientes con narcolepsia con cataplejía tratados con pitolisant no respondedores a tratamientos previos. *Rev Neurol* 2022; 75: 165-71.
8. Sarfraz N, Okuampa D, Hansen H, Alvarez M, Cornett EM, Kakazu J, et al. Pitolisant, a novel histamine-3 receptor competitive antagonist, and inverse agonist, in the treatment of excessive daytime sleepiness in adult patients with narcolepsy. *Health Psychol Res* 2022; 10: 34222.

Multidrug resistant narcolepsy

Introduction. Narcolepsy type 1 is a focal degenerative disease of the hypothalamus that selectively affects orexin (hypocretin)-producing neurons. It presents multiple clinical manifestations, both in wakefulness and in sleep. The symptoms are often so disruptive that they cause enormous suffering and impair patients' quality of life. Although a non-pharmacological approach is sometimes sufficient, the vast majority of patients need medication for adequate clinical management.

Case report. A male who, at 43 years of age, began to present acutely with excessive daytime sleepiness and episodes of cataplexy. After a thorough examination, he was diagnosed with narcolepsy type 1. Throughout the course of the disease, he was prescribed antidepressants, neurostimulants and sodium oxybate, in monotherapy or in combination. The response to pharmacological treatment was insufficient and accompanied by numerous side effects. Following the introduction of pitolisant, there was a marked improvement in his symptoms and a reduction in the dose of the other drugs and their adverse effects was achieved.

Conclusion. A number of measures are now available to address the cardinal symptoms of the disease, although there are still cases that are resistant to anti-narcoleptic treatment. Drugs with mechanisms of action that act upon receptors in the histaminergic system can be very useful in these cases.

Key words. Cataplexy. Excessive daytime sleepiness. Narcolepsy. Orexin. Pharmacoresistance. Pitolisant.