

AON1038

Pitolisant, una solución segura para la narcolepsia de tipo 1

Autores

Isaac Martín Hazin-Pérez, Carlos Alonso-Huerta, Inés Vicente-Garza, Francisco Díaz-García, María Aguilar-Andújar, Carmen Menéndez-de León

Afiliaciones

Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena (I.M. Hazin Pérez, C. Alonso Huerta, F. Díaz García, M. Aguilar Andújar, C. Menéndez de León), Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario Lozano Blesa (I. Vicente Garza)

Correspondencia

Isaac Hazin-Pérez. Médico Interno Residente, Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, España.

E-mail

isaac.hazim.perez@gmail.com

Introducción. La narcolepsia es un trastorno del sueño que se manifiesta con una variedad de síntomas relacionados con el ciclo sueño-vigilia, como la somnolencia diurna excesiva, la pérdida transitoria del tono muscular desencadenada por emociones (cataplejías), las alucinaciones hipnagógicas/hipnopómpicas, la parálisis y la alteración del sueño, entre otros. **Caso clínico.** Presentamos el caso de una paciente de 30 años a la que se le diagnosticó a los 22 años en nuestra unidad narcolepsia de tipo 1 con manifestaciones clínicas muy características. Tras varios cambios de medicación y posología debido a la poca eficacia, intolerancia y/o desconfianza de la paciente a algún fármaco, se decidió tratar con pitolisant. **Conclusión.** Este caso pone de manifiesto la importancia de un abordaje personalizado del paciente con narcolepsia, teniendo en cuenta las prioridades de cada uno de ellos.

Introducción

La narcolepsia es un trastorno del sueño que se manifiesta con una variedad de síntomas relacionados con el ciclo sueño-vigilia, como la somnolencia diurna excesiva, la pérdida transitoria del tono muscular desencadenada por emociones (cataplejías), las alucinaciones hipnagógicas/hipnopómpicas, la parálisis y la alteración del sueño, entre otros [1]. Es una enfermedad que afecta a 1/2.000 personas en Estados Unidos y Europa, con una tasa de incidencia de 1,37/100.000 nuevos casos por año y una edad de inicio que presenta una distribución bimodal, con picos sobre los 15 y los 35 años [2,3].

El tratamiento adecuado de la narcolepsia sigue suponiendo un reto hoy en día debido a la dificultad que implica conseguir, con las opciones terapéuticas que existen, eficacia y tolerancia

Isaac Martin Hazin Pérez

en un grado adecuado en un mismo paciente. A continuación, presentamos el caso de una paciente a la que se le diagnosticó narcolepsia de tipo 1, homocigota para el haplotipo HLA-DQB1*0602, en la que han sido necesarios varios ajustes de dosis, cambios y combinación de medicación, sin obtener la respuesta terapéutica deseada. Finalmente, hemos prescrito pitolisant en monoterapia, con resultados satisfactorios hasta el momento.

Presentación del caso

Mujer de 29 años sin antecedentes personales de interés a la que se le diagnosticó narcolepsia de tipo 1 con 22 años. Presentaba clínica de somnolencia diurna excesiva, sueños vívidos, alucinaciones hipnagógicas, parálisis del sueño y cataplejías. Dormía siestas cortas muy reparadoras. Tenía una puntuación en la escala de Epworth de 12/24. El polisomnograma con test de latencias múltiples del sueño mostraba una latencia del sueño REM (SOREM) de 0 minutos (Figura) en el polisomnograma y una latencia media de 48 segundos con SOREM en todas las siestas (Tabla) en el test de latencias múltiples del sueño. Presentaba HLA-DQB1*0602 en homocigosis. La analítica completa, incluyendo la tiroides y la resonancia magnética craneocervical, era normal.

La cataplejía era el síntoma más invalidante para la paciente. Se comenzó tratamiento con oxibato hasta llegar a 3 g + 3 g, sin respuesta favorable. Apareció en ese momento ánimo depresivo. Ante esta situación y la desconfianza de la paciente al oxibato, lo bajamos a 1,5 g + 1,5 g y comenzamos tratamiento con modafinilo 200 mg/24 horas. La paciente refirió una leve mejoría en la somnolencia diurna excesiva, pero un claro aumento de la cataplejía, y ella le encontraba una clara relación a esto último con el inicio del modafinilo. Bajamos la dosis de modafinilo a 100 mg/24 horas y encontramos que aumentó de nuevo la somnolencia diurna excesiva, aunque refería una mejoría en la cataplejía. A partir de entonces, por motivos profesionales, la paciente cambió de ciudad, por lo que no volvió a nuestra unidad hasta cuatro años después. En este tiempo intentó tratamiento con modafinilo y metilfenidato (desconocemos la dosis) retirados por taquicardia, agitación y dificultad para el sueño nocturno.

La paciente volvió a nuestra unidad habiendo reanudado el oxibato en dosis de 3 g + 3 g. Posteriormente, se realizaron ajustes de dosis y se llegó hasta 4 g + 4 g o se combinaron dosis diferentes en una misma noche, por falta de control de síntomas o efectos indeseables. En 2022, la paciente acudió muy preocupada, con taquicardia y ansiedad, todo motivado por miedo a los potenciales efectos adversos del oxibato. Ante esto, decidimos realizar el cambio al pitolisant, llegando a una dosis de 36 mg/24 horas y consiguiendo un adecuado control clínico y situación de tranquilidad y confianza para la paciente.

Discusión

El tratamiento de la narcolepsia implica un enfoque integral, en el que se debe individualizar a los pacientes según las manifestaciones clínicas predominantes, comorbilidades, tolerancia y riesgo de interacción medicamentosa.

El oxibato se presenta como primera línea en el tratamiento de la narcolepsia de tipo 1, con buena tolerancia en general; sin embargo, en el caso del oxibato sódico, se debe considerar su utilización en pacientes con hipertensión sensible a la sal, fallo renal crónico o fallo cardíaco congestivo [4].

Isaac Martin Hazin Pérez

Otros efectos adversos, aun con las dosis recomendadas, incluyen náusea, confusión, depresión respiratoria y del sistema nervioso central, depresión neuropsiquiátrica y confusión, incontinencia, sonambulismo, comportamientos automáticos y movimientos involuntarios [2]. Teniendo en cuenta la gran cantidad de efectos adversos, algunos de ellos potencialmente peligrosos, es razonable pensar que algunos pacientes prefieran no tomar la medicación (como es el caso que presentamos), aun cuando la eficacia del tratamiento sea buena.

El modafinilo es un inhibidor débil de la recaptación de la dopamina [5] y ha demostrado que mejora la vigilia en adultos con somnolencia diurna excesiva asociada a narcolepsia [4]. Por lo tanto, como ha sucedido con nuestra paciente, se podría utilizar como tratamiento adyuvante para el tratamiento específicamente de la somnolencia diurna excesiva, aunque en nuestro caso en particular no haya surtido efectos positivos. Un efecto adverso relevante, sobre todo en mujeres jóvenes en edad fértil, es su interacción con los anticonceptivos orales como resultado de la inducción del citocromo P450 [6].

El metilfenidato, un fármaco que aumenta la transmisión de la norepinefrina y la dopamina, está indicado para el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva, con alto potencial adictivo y otros efectos adversos, como irritabilidad, taquicardia e hipertensión [4], efectos adversos reproducidos en nuestra paciente.

En el caso del pitolisant, un antagonista/agonista inverso de los receptores histamínicos H3, su uso está indicado para el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva y la cataplejía en los pacientes narcolépticos [4]. Su ventaja frente a otras opciones terapéuticas es su baja tasa de efectos adversos, que, en caso de presentarse, no representarían un alto grado de peligrosidad, como sí que se presentan con otros fármacos con las mismas indicaciones. Los efectos adversos más frecuentes descritos hasta el momento son cefalea, insomnio y náuseas [7]. De esta forma, el pitolisant se presenta como un fármaco de primera línea, con un perfil de seguridad muy bueno y eficaz para los síntomas principales de la narcolepsia.

Conclusiones

Es evidente que no existe un tratamiento ideal para el tratamiento de la narcolepsia, ya que cada paciente debe individualizarse teniendo en cuenta la eficacia, tolerancia, posibles interacciones medicamentosas y comorbilidades, que en algunos casos pueden llegar a afectar la vida del paciente, así como la desconfianza y falta de seguridad del paciente en el medicamento elegido. Haciendo un análisis de la evolución clínica de nuestra paciente, y sumado a las evidencias científicas existentes en la actualidad, queda claro que el pitolisant es una opción farmacológica muy buena y segura para los pacientes con narcolepsia de tipo 1 y que puede ser la solución definitiva en un grupo de pacientes cuyo principal problema sea la falta de confianza en otras alternativas terapéuticas.

Bibliografía

1. 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. *Eur J Neurol* 2021; 28: 2815-30.

Isaac Martin Hazin Pérez

2. Williams BJ. Challenges in the development of therapeutics for narcolepsy. *Physiol Behav* 2019; 176: 139-48.
3. Mahoney CE, Cogswell A, Korálnik IJ, Scammell TE. The neurobiological basis of narcolepsy. *Nat Rev Neurosci* 2019; 20: 83.
4. Krahn Phyllis C, Zee Michael J, Thorpy LE, Krahn LE, Zee PC, Thorpy MJ. Current understanding of narcolepsy 1 and its comorbidities: what clinicians need to know. *Adv Ther* 1992; 39: 221-43.
5. Wisor J. Modafinil as a catecholaminergic agent: empirical evidence and unanswered questions. *Front Neurol* 2013; 4: 1-10.
6. Thorpy MJ, Dauvilliers Y. Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy. *Sleep Med* 2015; 16: 9-18.
7. Thorpy MJ. Recently approved and upcoming treatments for narcolepsy. *CNS Drugs* 2020; 34: 9-27.

Isaac Martin Hazin Pérez

Tabla. Resultados del test de latencias múltiples del sueño; obsérvese el tiempo de latencia en cada siesta (columna izquierda) así como la aparición del sueño directamente en fase REM (SOREM) en cada una de ella (columna derecha).

	Latencia de sueño	Existencia de SOREM
Siesta 1	2 minutos	Sí
Siesta 2	1 minuto	Sí
Siesta 3	0 minutos	Sí
Siesta 4	0 minutos	Sí
Siesta 5	1 minuto	Sí
Latencia media de sueño: 48 segundos		