

Milagros Merino Andreu

AON1040

¿Qué hemos aprendido de la otra gran pandemia de nuestro siglo, anterior al SARS-CoV-2?

Autores

Milagros Merino Andreu

Afiliaciones

Servicio Neurofisiología, Hospital Universitario de la Paz (M. Merino Andreu)

Correspondencia

Milagros Merino Andreu,
Hospital Universitario de la Paz
Madrid, España

E-mail

mmerinoa@salud.madrid.org

Caso clínico. Presentamos el caso de una niña de 9 años con antecedentes de cardiopatía congénita que acude a su médico con fatiga y somnolencia desde hace dos años. De forma brusca comienza a presentar episodios de debilidad, inicialmente valorados como posible cuadro miasténico, y somnolencia diurna excesiva. Las pruebas diagnósticas dirigidas a descartar una posible miastenia grave no muestran hallazgos patológicos, pero el estudio de sueño y la determinación de hipocretina 1 en el líquido cefalorraquídeo confirman el diagnóstico de narcolepsia de tipo 1. En esta paciente se ha encontrado una susceptibilidad genética y el único desencadenante aparente es la vacunación de la gripe estacional. Esta vacuna incluye cepas del virus de la gripe A/H1N1 en los últimos años, tras la pandemia de gripe A/H1N1 en 2009. Inicialmente se recomendó la vacunación contra este virus en la población general, pero, en los países en los que el cumplimiento fue masivo, se registró un llamativo incremento de nuevos casos de narcolepsia de tipo 1 en niños, fundamentalmente en Suecia. Analizando la incidencia antes y después de la campaña de vacunación y en diferentes países, la Organización Mundial de la Salud estableció que existe una relación entre la vacuna de la gripe A/H1N1 y la aparición de narcolepsia de tipo 1 en población pediátrica, y no en adultos ni de otros trastornos autoinmunitarios. **Conclusión.** Nuestra paciente ha estado en tratamiento con metilfenidato (liberación inmediata y prolongada), fluoxetina, venlafaxina y oxibato sódico, con una respuesta fluctuante, y actualmente se encuentra pendiente de inicio de tratamiento con pitolisant.

Introducción

La narcolepsia es un trastorno neurológico crónico raro (prevalencia: 25-50/100.000 habitantes), que suele aparecer en la edad pediátrica, con manifestaciones atípicas y sin un tratamiento curativo. La narcolepsia de tipo 1, con somnolencia diurna excesiva, episodios de debilidad provocada por emociones (cataplejía), sueño nocturno fragmentado y episodios de parálisis de sueño o alucinaciones relacionadas con el sueño,

Milagros Merino Andreu

está causada por la destrucción de neuronas en el hipotálamo y la pérdida de la transmisión hipocretinérgica. En niños, la somnolencia es atípica (siestas prolongadas y no reparadoras) y los episodios de cataplejía son, a menudo, en el territorio facial, con apertura bucal y protrusión de la lengua. Cuando existen factores de riesgo, como cardiopatías congénitas, inmunodeficiencias, trastornos hematológicos, etc., se aconseja la vacunación antigripal en la población pediátrica para evitar complicaciones graves; en los últimos años, con el objetivo de proteger a un amplio rango de la población tras la pandemia de gripe A (A/H1N1) en 2009. Esta vacuna incluye cepas del virus de gripe A/H1N1. En este texto analizamos todas las intervenciones y exponemos las opiniones sobre esta vacunación en menores de edad.

Presentación del caso

Presentamos el caso de una niña de 9 años que acude con fatiga y somnolencia de dos años de evolución.

Entre sus antecedentes personales destaca una gestación gemelar por fecundación *in vitro* (con su hermana gemela sana). A la niña se le ha diagnosticado cardiopatía congénita (atresia de la arteria pulmonar, insuficiencia pulmonar y comunicación interauricular de tipo *ostium secundum*). También ha sufrido un traumatismo craneal (2019) y ha sido intervenida en dos ocasiones: corrección de la cardiopatía y adenoamigdalectomía (2016). Ha cumplido el calendario vacunal según la edad, incluyendo la vacuna antigripal anualmente.

La paciente presenta somnolencia desde dos años antes de nuestra primera consulta, de aparición brusca, en forma de siestas prolongadas, irreprimibles, no reparadoras y que aparecen en clase o caminando.

Por la noche duerme 10,5 horas, concilia bien con 3-4 despertares, somniloquia, bruxismo, sueño agitado, sacudidas en las extremidades y ensoñaciones acompañadas de actividad motora compleja. No describe apneas, episodios sugestivos de parálisis de sueño ni alucinaciones relacionadas con el sueño.

Durante el día, la niña está inquieta, con malestar en las piernas estando en reposo, que aparece al final del día y cede con movimiento. Su rendimiento escolar es muy bueno, pero el ánimo es bajo. Su familia también describe episodios de pérdida de fuerza en las extremidades, llegando a caer al suelo, y en la musculatura facial, con apertura de la boca, protrusión de la lengua y cierre parcial de los párpados. Estos episodios son de breve duración (segundos), no se acompañan de pérdida de consciencia y aparecen tras emociones positivas, con mayor persistencia si se encuentra fatigada o tras un episodio de sueño. Además, ha ganado peso de forma significativa también en los últimos dos años. En su hospital de referencia se ha sospechado una miastenia grave ante estos episodios de debilidad, por lo que se le ingresa en el servicio de neurología infantil, donde se le realizan diferentes pruebas, como test de piridostigmina, electromiograma, electroneurograma, estimulación repetitiva, tomografía axial computarizada craneal y electroencefalograma convencional, que son normales, con determinación de anticuerpos (músculo estriado, músculo liso, MUSK, receptor de la acetilcolina y específicos de la cinasa), todos ellos negativos.

La somnolencia descrita podría estar relacionada con una privación crónica de sueño en el contexto de una posible depresión endógena o provocada por un síndrome de piernas inquietas con posibles movimientos periódicos en las extremidades o parasomnias. Para objetivar este síntoma se realiza un estudio polisomnográfico (Figura) (latencia del sueño, un minuto; latencia del sueño REM, cuatro minutos; eficiencia, 86,2%; 52 despertares; y

Milagros Merino Andreu

31,3 microdespertares/hora, sin eventos respiratorios ni movimientos periódicos en las piernas), seguido de un test de latencias múltiples del sueño (latencia media de sueño de 6,7 minutos; 5/5 comienzos del sueño en fase REM; y latencia media del sueño REM, seis minutos). También se realiza una resonancia magnética craneal, con pequeños focos de gliosis en la sustancia blanca de carácter inespecífico. Aunque el polisomnograma y el test de latencias múltiples del sueño confirman el diagnóstico de narcolepsia de tipo 1, se decide completar el estudio con la determinación de hipocretina 1 en el líquido cefalorraquídeo (10 pg/mL) y tipaje de HLA-DQB1*0602 y HLA-DQA1*0102 (ambos positivos).

Respecto a nuestra paciente, en su hospital de referencia se propone tratamiento con metilfenidato de liberación inmediata (20 mg a las 08:00, 10:00 14:45 horas) y fluoxetina (20 mg/12 horas), que son parcialmente eficaces. La niña es remitida a nuestro centro para iniciar tratamiento con oxibato sódico. En la primera consulta se objetiva obesidad (índice de masa corporal: 24 kg/m²; p98), sin signos de menarquia. Además, se ausculta un soplo pulmonar. La exploración de la orofaringe muestra un Mallampati 2, sin hipertrofia amigdalilar (0/IV). Desde nuestra consulta se recomienda cambio de la pauta a formulación de metilfenidato de liberación prolongada y venlafaxina (75 mg/día). Esta pauta debe modificarse, porque esta formulación de metilfenidato es menos eficaz que la de liberación inmediata en dosis repetidas.

Se aconseja volver a tomar la medicación previa, junto con venlafaxina y oxibato sódico (3-8 g/día, dos dosis), que puede controlar la cataplejía, la somnolencia y las manifestaciones nocturnas, con posible pérdida de peso. Permanece así durante cinco meses, pero, al final de este periodo, el oxibato sódico desencadena episodios de sonambulismo, agitación nocturna y sueño fragmentado. Dos meses después se retira la venlafaxina por alteraciones conductuales, con el acuerdo de su psiquiatra, y mejora clínicamente tras la suspensión del tratamiento. Simultáneamente se incrementa progresivamente la dosis de oxibato sódico (hasta 7,5 g diarios, con dosis única de 4 g en los últimos cuatro meses), pero la niña presenta irritabilidad diurna, insomnio de mantenimiento, conductas complejas durante el sueño y menor eficacia de esta medicación. Finalmente, se decide suspender el oxibato sódico tras un año de tratamiento. Durante la evolución, la niña presenta episodios de ingesta alimentaria compulsiva al final del día, a pesar del oxibato sódico, y se añade un nuevo diagnóstico: trastorno alimentario relacionado con el sueño.

En la actualidad, la niña está pendiente de tratamiento con pitolisant, recientemente aprobado como tratamiento en niños mayores de 6 años con narcolepsia.

Discusión

Hay que recordar que, en la población pediátrica diagnosticada de narcolepsia de tipo 1, no son infrecuentes los síntomas no neurológicos, como el sobrepeso/obesidad (hasta el 90%, sin causa aparente, como síntoma inicial o asociado a un trastorno de la conducta alimentaria al final del día, en el transcurso de la enfermedad), la pubertad precoz (17%), los síntomas depresivos, o el déficit de atención/hiperactividad.

En esta niña, el diagnóstico ha ocurrido dos años después del inicio de los síntomas, pero muy a menudo pasan más de cinco años, en los que los pacientes no tienen un diagnóstico correcto ni un tratamiento adecuado a causa de la atipicidad de los síntomas o la aparición de comorbilidades. Investigando el inicio de los síntomas, que aparecen de forma brusca, se analiza qué posibles desencadenantes han podido intervenir en este caso. En ausencia de traumatismos, factores estresantes o infecciones amigdalares agudas, se plantea la

Milagros Merino Andreu

posible relación con una vacuna. La niña ha recibido las vacunas reglamentarias según la edad, pero la Asociación Española de Pediatría (siguiendo las directrices del Ministerio de Sanidad) recomienda, además, administrar vacunas adicionales que protegen de infecciones intercurrentes, potencialmente graves en niños con patología subyacente. En el caso de la vacuna de la gripe estacional, igualmente en niños y en adultos, esta vacuna también incluye cepas de la variante A/H1N1.

Se debe recordar que, en países del norte de Europa, especialmente en Suecia, la incidencia de narcolepsia de tipo 1 se ha multiplicado significativamente en población pediátrica que ha sido vacunada de gripe A/H1N1 (con coadyuvante AS03) tras la pandemia sufrida en 2009, y con síntomas más llamativos que en los niños no vacunados. Por este motivo, como precaución, la Agencia Europea del Medicamento aconseja no usar vacunas adyuvadas en menores de 20 años.

Se ha postulado que la vacuna de la gripe A/H1N1 podría desencadenar una reacción autoinmunitaria en sujetos susceptibles (HLA-DQB1*0602) o, incluso, la propia infección por el virus de la gripe A/H1N1 ocurrida meses antes del inicio de los síntomas. En este caso, la narcolepsia de tipo 1 sería el resultado de un proceso autoinmunitario mediado por linfocitos T, donde el virus de la gripe A/H1N1 contribuye a desencadenar los síntomas en presencia de los haplotipos HLA-DQA1*01:02~DQB1*06:02 (DQ0602). Este virus, con una presencia geográfica universal y con una distribución estacional, explicaría por qué diferentes grupos étnicos comparten asociaciones genéticas. Respecto a las vacunas, la causa subyacente de este incremento llamativo de nuevos casos pediátricos podría ser el llamado fenómeno de ‘similitud o mimetismo molecular’ (similitudes estructurales compartidas entre los antígenos virales y autoantígenos, como objetivos de las células T y la hipocretina).

Es evidente que, a partir del incremento de la incidencia de narcolepsia de tipo 1 en Europa inmediatamente tras la pandemia de la gripe A/H1N1 en 2009, han surgido estudios epidemiológicos e inmunológicos que intentan explicar esta relación. Comprender los mecanismos inmunológicos que subyacen a este incremento de riesgo en la narcolepsia de tipo 1 es fundamental desde la perspectiva de la salud pública y de los pacientes, porque puede impulsar el diseño de nuevas investigaciones sobre esta enfermedad y, potencialmente, sobre otras enfermedades autoinmunitarias.

La necesidad de la inclusión del virus de la gripe A/H1N1 en la vacunación anual antigripal dependería de la evolución epidemiológica y la aparición de variantes determinaría la composición antigénica del virus anual. Esa pequeña proporción de cepas de gripe A/H1N1 añadida al virus de la gripe estacional tendría el objetivo de proteger de ambas infecciones a toda la población vacunada, pero sería comprensible que surja el temor a un incremento de casos de narcolepsia de tipo 1 en menores de 18 años susceptibles (en relación con el fenómeno de ‘similitud o mimetismo molecular’). En respuesta a esta posible desconfianza, en 2014, los Centers for Diseases Control and Prevention han analizado la aparición de narcolepsia de tipo 1 tras la vacuna de la gripe A/H1N1 y de la gripe estacional, que, en ambos casos, contienen cepas H1N1, y se ha encontrado un riesgo aparente con esta última.

Conclusiones

Vacunas sí, vacunas no: el debate está abierto. Frente a los que plantean una restricción en el programa de vacunación de niños y adolescentes con factores de riesgo para controlar la aparición de narcolepsia de tipo 1 o quienes defienden emplear vacunas antigripales elaboradas únicamente con el virus de la gripe estacional, debemos aplicar la

Milagros Merino Andreu

sensatez y tener en cuenta que los beneficios de la inmunización superan el riesgo de narcolepsia asociada a la vacunación, que sigue siendo una enfermedad rara.

Bibliografía

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3 ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. 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.
3. Buonocore SM, van der Most RG. Narcolepsy and H1N1 influenza immunology a decade later: what have we learned? *Front Immunol* 2022; 13: 902840.
4. Dauvilliers Y, Lecendreux M, Lammers GJ, Franco P, Poluektov M, Caussé C, et al. Safety and efficacy of pitolisant in children aged 6 years or older with narcolepsy with or without cataplexy: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2023; 22: 303-11.
5. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, Carlander B, Ondze B, Besset A, et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 2001; 57: 2029-33.
6. Dodd CN, de Ridder M, Huang WT, Weibel D, Giner-Soriano M, Perez-Vilar S, et al. Incidence rates of narcolepsy diagnoses in Taiwan, Canada, and Europe: The use of statistical simulation to evaluate methods for the rapid assessment of potential safety issues on a population level in the SOMNIA study. *PLoS One* 2018; 13: e0204799.
7. Haba-Rubio J, Rossetti AO, Tafti M, Heinzer R. Narcolepsie avec cataplexie après vaccination anti-H1N1 [Narcolepsy with cataplexy associated with H1N1 vaccination]. *Rev Neurol (Paris)* 2011; 167: 563-6.
8. World Health Organization. New data on narcolepsy following the 2009 pandemic influenza vaccine. URL: <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/influenza-vaccines/h1n1-vaccines>. Fecha última consulta: 07.01.2023.
9. Juvet LK, Robertson AH, Laake I, Mjaaland S, Trogstad L. Safety of influenza A H1N1pdm09 vaccines: an overview of systematic reviews. *Front Immunol* 2021; 12: 740048.
10. Kallweit U, Nilius G, Trümper D, Vogelmann T, Schubert T. Prevalence, incidence, and health care utilization of patients with narcolepsy: a population-representative study. *J Clin Sleep Med* 2022; 18: 1531-7.
11. Ollila HM, Sharon E, Lin L, Sinnott-Armstrong N, Ambati A, Yogeshwar SM, et al. Narcolepsy risk loci outline role of T cell autoimmunity and infectious triggers in narcolepsy. *Nat Commun* 2023; 14: 2709.
12. Plazzi G, Clawges HM, Owens JA. Clinical characteristics and burden of illness in pediatric patients with narcolepsy. *Pediatr Neuro*. 2018; 85: 21-32.
13. Plazzi G, Ruoff C, Lecendreux M, Dauvilliers Y, Rosen CL, Black J, et al. Treatment of paediatric narcolepsy with sodium oxybate: a double-blind, placebo-controlled, randomised-withdrawal multicentre study and open-label investigation. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 483-94.
14. Sarkanen TO, Alakuijala APE, Dauvilliers YA, Partinen MM. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018; 38: 177-86.
15. Serra L, Montagna P, Mignot E, Lugaresi E, Plazzi G. Cataplexy features

Milagros Merino Andreu

in childhood narcolepsy. *Mov Disord* 2008; 23: 858-65.

16. Vignatelli L, Antelmi E, Ceretelli I, Bellini M, Carta C, Cortelli P, et al. Red Flags for early referral of people with symptoms suggestive of narcolepsy: a report from a national multidisciplinary panel. *Neurol Sci* 2019; 40: 447-56.

18. Weibel D, Sturkenboom M, Black S, de Ridder M, Dodd C, Bonhoeffer J, et al. Narcolepsy and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccines – Multi-country assessment. *Vaccine* 2018; 36: 6202-11.

Milagros Merino Andreu

Figura. Polisomnograma nocturno de la paciente (incluyendo una excesiva fragmentación, con una latencia del sueño y una latencia del sueño REM muy reducidas) y test de latencias múltiples del sueño (con comienzo del sueño en fase REM en todos los test). Valores incluidos en el texto.

