

# NARCOLEPSIA

|                   |                                      |
|-------------------|--------------------------------------|
| <i>Autora</i>     | Dra. Yaimí Rosales Mesa              |
| <i>Servicio</i>   | Neurofisiología Clínica              |
| <i>Participan</i> | Genética, Endocrinología, Psicología |

## INTRODUCCIÓN

La narcolepsia es un trastorno en el control del ciclo sueño-vigilia y de la fase REM. Es una enfermedad pobremente conocida, pero no tan rara como se cree. Diversos estudios consideran que solo 15 % a 30 % de los pacientes reciben diagnóstico o tratamiento. Su importancia clínica supera su prevalencia. A pesar de haber sido el primer trastorno de sueño primario en identificarse, con un impacto socio económico en niveles tan elevados como la epilepsia y de disponer de tratamiento efectivo, su conocimiento continúa limitado entre profesionales de salud.

La enfermedad debuta generalmente en la segunda década de la vida y afecta por igual a ambos sexos. Se caracteriza por excesiva somnolencia diurna (ESD), con ataques irresistibles de sueño en situaciones inadecuadas, y en su forma clásica incluye cataplejía, parálisis de sueño y alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas. El paciente narcoléptico experimenta cada día de su vida un nivel de somnolencia, del cual solo es posible tener una idea aproximada cuando permanecemos 48 horas continuas sin dormir. Solo la cataplejía, que consiste en la pérdida repentina del tono muscular ante una emoción, es altamente específica del trastorno. La parálisis y las alucinaciones son fenómenos relacionados con la fase REM que ocurren en la transición sueño-vigilia. La conducta automática y la alteración del sueño nocturno son síntomas accesorios debido a su inconstancia.

Con frecuencia los pacientes son tildados de holgazanes, apáticos o “psiquiátricos”. Resulta obvio que afecte todas las capacidades cognitivas: conlleva a deterioro en el rendimiento físico e intelectual, frustración escolar, aislamiento social, disminución de la autoestima, dificultades laborales y en las relaciones de pareja. Aunque no es una enfermedad fatal, resulta peligrosa pues los accesos de sueño, la cataplejía y el comportamiento automático pueden ocurrir mientras el paciente conduce un vehículo, manipula maquinaria pesada, cruza la calle o se encuentra en sitios elevados.

En las últimas décadas se han logrado avances en el estudio de su fisiopatogenia, entre los cuales se señalan hallazgos neurofisiológicos, genéticos, inmunológicos y farmacológicos. El desarrollo de mediciones objetivas que se aplican en el laboratorio de PSG para evaluar la somnolencia y reconocer otros trastornos de sueño que cursan con ESD, han contribuido de forma significativa al reconocimiento de la narcolepsia como entidad definida. De hecho, la confirmación

del diagnóstico requiere de polisomnograma (PSG) nocturno y test de latencias múltiples del sueño (TLMS) antes de iniciar un tratamiento para toda la vida.

Los hallazgos más importantes de los últimos 20 años han sido: la estrecha asociación con el alelo HLA DQ  $\beta$ 1\* 0602 y las hipocretinas (Hcrt). Se ha comprobado que existen alteraciones en el sistema de este neuropéptido recientemente descubierto, por lo que se recomienda determinar los niveles de Hcrt-1 en líquido cefalorraquídeo como prueba altamente específica de narcolepsia-cataplejía. Incluso se especula acerca del potencial efecto terapéutico de las Hcrt. La narcolepsia dispone de opciones terapéuticas, pero ninguna permite actualmente la remisión completa de los síntomas.

Entre las variantes clínicas del trastorno se encuentran las formas sintomáticas, con mayor frecuencia relacionadas con tumores localizados en el hipotálamo posterior y en la región superior del tronco cerebral. También se ha presentado en pacientes con traumatismos craneoencefálicos, procesos inflamatorios, isquémicos y degenerativos.

## **OBJETIVOS**

- Identificar pacientes con narcolepsia.
- Establecer investigaciones clínicas a realizar en cada paciente.
- Elaborar planes terapéuticos para el manejo de los síntomas.
- Garantizar seguimiento evolutivo.
- Disminuir el número de complicaciones.

## **DESARROLLO**

### **Criterio de admisibilidad**

- Pacientes con manifestaciones de ESD.
- Profesiones de riesgo.
- Complicaciones: déficit cognitivo, historia de accidentes laborales o tránsito.
- Diagnóstico adecuado, pero tratamiento ineficaz.

### **Evaluación diagnóstica**

Los criterios diagnósticos de la Clasificación Internacional de los trastornos del sueño del 2005 son:

#### ***Criterios diagnósticos***

(Según clasificación internacional de los trastornos del sueño)

- A. ESD o debilidad muscular brusca.
- B. Episodios recurrentes de sueño durante el día durante al menos 3 meses
- C. Cataplejía: episodios bruscos de pérdida bilateral del tono muscular, de breve duración, asociados a estímulos emocionales intensos.
- D. Características asociadas: alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas, parálisis del sueño, conducta automática, alteración del sueño nocturno.
- E. Hallazgos positivos del PSG y el TLMS.
- F. HLA positivo.
- G. Las alteraciones no se deben a enfermedad médica o psiquiátrica ni a otro trastorno del sueño.
- H. Otros trastornos del sueño pueden estar presentes pero no son la causa primaria de los síntomas.

\* Se considera que como mínimo debe asociarse B+C ó A+D+E+G.

Entre los métodos subjetivos para determinar el grado de somnolencia diurna, la escala de *Epworth* es ampliamente utilizado en la narcolepsia.

### Examen físico

Debe encaminarse a excluir otras causas de los síntomas. Ningún hallazgo específico es sugerente de narcolepsia.

### Examen psicológico

Los pacientes narcolépticos pagan un alto precio por su enfermedad: desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico habitualmente transcurren varios años, pueden ser diagnosticados erróneamente como esquizofrénicos y en general son frecuentes los problemas psicosociales devastadores, por lo que la alta prevalencia de depresión es consecuencia de esas situaciones.

### Exámenes complementarios

- Determinación a través de genética molecular del alelo DQ  $\beta$ 1\* 0602.
- Estudios imagenológicos (RMN): pueden ser útiles para excluir anomalías estructurales del tronco encefálico y el diencefalo.
- Otros complementarios pueden ser necesarios: hemograma, glicemia, hormonas tiroideas.

### Diagnóstico definitivo

El diagnóstico exacto requiere excluir otros trastornos del sueño para evitar complicaciones innecesarias debidas al tratamiento farmacológico. La realización de PSG y TLMS cumple como objetivos:

- Corroborar un diagnóstico con posibles implicaciones legales y sociales.
- Detectar otros trastornos del sueño que cursan con ESD.
- Excluir a simuladores que desean obtener estimulantes u otra ganancia secundaria.

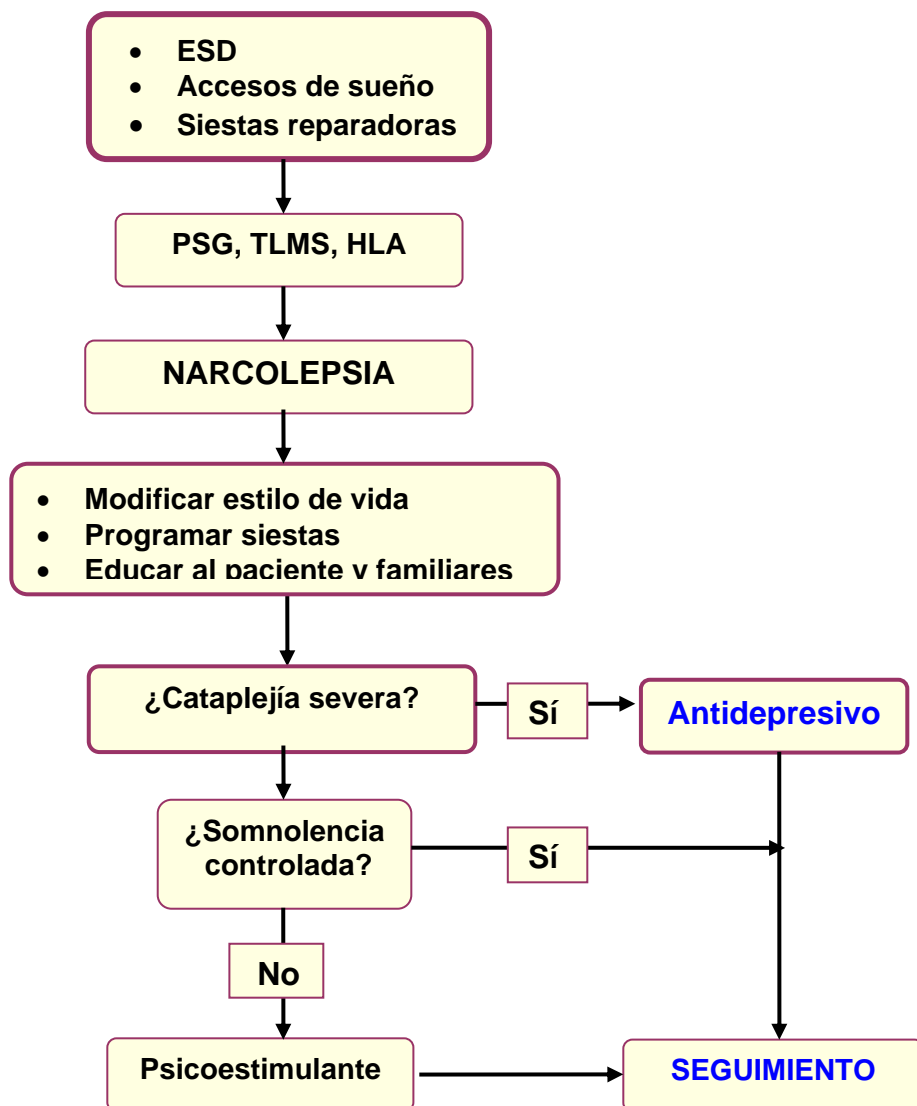
El PSG durante la noche previa es necesario para interpretar el TLMS, el cual de forma aislada no puede ser utilizado para confirmar o excluir el diagnóstico. Por su parte, el test de mantenimiento de la vigilia (TMV) es una técnica poligráfica útil en la valoración de pacientes en los cuales la capacidad para permanecer vigil constituye un principio de seguridad.

### Conducta terapéutica

- El tratamiento es sintomático e individualizado, de acuerdo a la severidad de la enfermedad y a las necesidades del entorno en que se desempeñe el paciente. Se debe informar acerca de la naturaleza de la enfermedad no solo al paciente, sino a sus familiares, profesores, personal administrativo y sanitario.
- Realizar otros cambios en el estilo de vida que resulten necesarios. Se debe brindar apoyo psicológico al paciente y sus familiares. Las alteraciones de la esfera psicológica deben ser abordadas por el especialista en Psicología y/o Psiquiatría.
- Las medidas higiénicas del sueño son importantes pues la mayoría de los pacientes mejoran con un esquema regular de sueño nocturno. La programación de siestas debe adaptarse a la vida sociolaboral del paciente. Aunque en escasas ocasiones es suficiente como terapia fundamental, permite el control de la somnolencia con dosis menores de medicamentos. Las medidas de seguridad son imprescindibles en conductores de vehículos automotores.
- El tratamiento farmacológico consiste en la administración de psicoestimulantes para combatir la ESD y de antidepresivos para los fenómenos asociados al REM, principalmente la cataplejía. De las diversas opciones, los estimulantes tradicionales como **anfetaminas** y **metilfenidato** tienen potencial de abuso, su eficacia es parcial, afectan el sueño nocturno y producen efectos secundarios simpaticomiméticos, por lo cual se requiere cautela en pacientes hipertensos o con trastornos psiquiátricos.
- El **metilfenidato** es la opción empleada con mayor frecuencia en nuestro medio. Se administra como promedio una dosis diaria de 30 mg y como máximo de 60 a 100 mg, sin embargo la variabilidad interindividuo es considerable e impredecible.
- El **modafinil**, propuesto como terapia de primera línea a una dosis diaria de 200 a 400 mg, es una alternativa relativamente nueva y con menos efectos adversos.
- El uso de antidepresivos tricíclicos es eficaz a bajas dosis, pero puede inducir sedación y otros efectos inaceptables como la impotencia sexual. Es común el uso de **clomipramina** a una dosis entre 10 y 150 mg.

- Habitualmente en nuestro país se indica **imipramina** a una dosis diaria entre 25 y 100 mg. Sin embargo, es posible que la interacción entre el metilfenidato y los tricíclicos produzca arritmias severas.
- La **fluoxetina** es uno de los antidepresivos de mejor tolerancia, utilizado a una dosis media diaria de 30 mg.
- El **oxibato de sodio**, también conocido como gamma-hidroxibutirato (GHB), ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de la cataplejía. Como terapia para la alteración del sueño nocturno se emplea el propio oxibato de sodio o hipnóticos de vida media corta como **triazolam** (0.25 mg) y **midazolam** (7.5 mg).

De forma general, proponemos el siguiente algoritmo terapéutico:



**Seguimiento**

El paciente debe ser valorado de forma regular después de instaurado el tratamiento. Mensualmente se monitorea el control de los síntomas, efectos secundarios y tolerancia al medicamento, y se ajusta la dosis. La aplicación de la escala de *Epworth* es recomendable para valorar los cambios en el nivel de somnolencia diurna. En ocasiones es necesario utilizar el TMV para valorar la respuesta al tratamiento medicamentoso.

## EVALUACIÓN Y CONTROL

| <b>Indicadores de Estructura</b>  |  | <b>Plan %</b> | <b>Bueno</b> | <b>Regular</b> | <b>Malo</b> |
|---|--|---------------|--------------|----------------|-------------|
| Recursos humanos  | Personal del GBT para aplicar el PA entrenado en el tema       | 95            | 95           | --             | < 80        |
| Recursos materiales   | Aseguramiento instrumental y equipos médicos según PA          | 95            | 95           | --             | < 80        |
|   | Disponer de los medicamentos expuestos en el PA                | 95            | 95           | --             | < 80        |
|   | Disponer de los recursos para la aplicación de investigaciones | 95            | 95           | --             | < 80        |
| Organiza-<br>tivos  | Disponibilidad diseño organiza-<br>tivo para aplicar el PA     | 95            | 95           | --             | < 80        |
|   | Planilla recogida datos del PA                                 | 100           | 100          | --             | <100        |
|   | Base de datos electrónica                                      | 100           | 100          | --             | <100        |
| <b>Indicadores de Proceso</b>   |  | <b>Plan %</b> | <b>Bueno</b> | <b>Regular</b> | <b>Malo</b> |
| % pacientes con diagnóstico de narcolepsia valorados en la Consulta especializada |  | > 90          | > 90         | 80-90          | < 80        |
| % pacientes con diagnóstico confirmado a Través del PSG y TLMS                    |  | > 90          | > 90         | 80-90          | < 80        |
| % pacientes con estudio del HLA DQ $\beta$ 1* 0602                                |  | > 70          | > 70         | 60-69          | < 60        |
| % pacientes con imposición de tratamiento   |  | > 90          | > 90         | 80-90          | < 80        |
| % pacientes perdidos de seguimiento   |  | < 5           | < 5          | 5-10           | > 10        |
| <b>Indicadores de resultados</b>  |  | <b>Plan %</b> | <b>Bueno</b> | <b>Regular</b> | <b>Malo</b> |
| % pacientes con respuesta clínica global.   |  | > 85          | > 85         | 75-85          | < 75        |
| % pacientes con evidencias de mejoría de la ESD                                   |  | > 85          | > 85         | 65-85          | < 65        |
| % pacientes con evidencias mejoría de Cataplejía                                  |  | > 75          | > 75         | 65-75          | < 65        |
| % pacientes con mejoría síntomas de los síntomas psíquicos                        |  | > 90          | > 90         | 80-90          | < 80        |
| % pacientes con adhesión al tratamiento   |  | > 95          | > 95         | 90-94          | < 90        |

## Información al paciente y familiares sobre la narcolepsia

Es una enfermedad que usualmente se desconoce y se confunde con otros trastornos. Su comienzo ocurre por lo general en la adolescencia. Su síntoma

fundamental es la excesiva somnolencia diurna. Las personas que la padecen presentan episodios irresistibles de sueño durante el día, en situaciones en que normalmente nadie se dormiría: mientras habla, come, camina o en medio de un examen, por lo que son tildados injustamente de haraganes o apáticos.

De forma clásica incluye otros síntomas: cataplejía, la cual consiste en la pérdida brusca del tono muscular desencadenada por emociones, por lo tanto puede ocurrir durante las relaciones sexuales; así como alucinaciones y parálisis que se presentan al inicio o final del sueño, o sea, en la transición vigilia-sueño.

Sus consecuencias son devastadoras, particularmente desde el punto de vista psicosocial, con frustraciones escolares, laborales y amorosas, disminución de la autoestima, aislamiento social.

Son además, causa de accidentes laborales, domésticos y de tránsito. Para su diagnóstico certero es necesario estudiarse en el laboratorio de sueño, donde dormirá toda una noche y permanecerá hasta la tarde siguiente, rodeado de comodidad, sin sufrir ningún dolor. Es posible que además se le realicen pruebas genéticas. Aunque en la actualidad no existe cura, están disponibles una serie de medicamentos que conjuntamente con estrategias conductuales permiten tratar los síntomas. Una vez indicado algún estimulante del sistema nervioso, se expedirán recetas especiales, de estricto control legal para que pueda disponer de ellas mensualmente.

### **Bibliografía**

1. Sturzenegger C and Bassetti CL. The clinical spectrum of narcolepsy with cataplexy: a reappraisal. *J Sleep Res* 2004; 13(4):395-406.
2. Dodel R et al. The socioeconomic impact of narcolepsy. *Sleep* 2004; 27(6):1123-8.
3. Swaab DF: Neuropeptides in hypothalamic neuronal disorders. *Int Rev Cytol* 2004; 240:305-75.
4. Littner MR et al: Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency tests and the maintenance wakefulness test. *Sleep* 2005; 28(1):113-21.
5. International Classification of Sleep Disorders. 2 ed. USA: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
6. Standards for Practice Committee. American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007; 30(12):1705-11.

Billiard M et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. Eur J Neurol 2006; 13(10):1035-48.