

Título: Narcolepsia.

Autores:

Dra. Yaimí Rosales Mesa. Especialista de 1er. Grado en Neurofisiología Clínica. Profesora Asistente.

Dr. Juan Miguel Riol Lozano. Especialista de 1er. Grado en Neurología. Profesor Asistente.

Servicio de Neurología
Email: neuro@hha.sld.cu

Introducción

La narcolepsia es un trastorno crónico del control sueño-vigilia, con inestabilidad en la vigilia y las etapas de sueño. La pérdida de neuronas hipotalámicas productoras de hipocretina, factores genéticos y lesiones encefálicas pueden causar narcolepsia. Numerosos investigadores apoyan la hipótesis de que, con mayor frecuencia, esas neuronas son destruidas de forma selectiva por un proceso autoinmune y prevalencia de narcolepsia (con cataplejía) en E.U. y Europa oscila de 20-67 por 100,000 habitantes . La correspondiente a narcolepsia sin cataplejía supera esas cifras El inicio de los síntomas, habitualmente la somnolencia diurna excesiva, es típico durante el periodo de 10-15 años de edad y existe un pico menor entre 35-40 años. Más del 90% de los pacientes requiere tratamiento farmacológico para toda la vida.

Debido a su complejidad y poco conocimiento entre los profesionales de salud, los pacientes deben ser remitidos al especialista con experiencia en trastornos del sueño Diversos autores coinciden en que 80 % de los narcolépticos no recibe diagnóstico ni tratamiento adecuados. Varios reportan frecuente retardo de 10-15 años en el diagnóstico. Otros asumen que la demora en la remisión contribuye a dilatar el

diagnóstico. Con frecuencia la obesidad se asocia a la narcolepsia, por lo que es probable que sean remitidos por sospecha de síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Aunque la forma clásica incluye una tétrada de síntomas: somnolencia diurna excesiva, cataplejía, parálisis de sueño y alucinaciones hipnagógicas-hipnopómpicas; solo ocurre en 10% de los pacientes. El polisomnograma (PSG) nocturno y el test de latencias múltiples del sueño (TLMS) durante el día siguiente (, así como la determinación de hipocretina-1 (Hcrt-1) en líquido cefalorraquídeo (LCR), constituyen pilares diagnósticos.

Todos los aspectos de la vida suelen ser afectadas: calidad, funcionamiento psicosocial, rendimiento escolar, desempeño laboral, estado de ánimo. La narcolepsia eleva el riesgo de accidentes domésticos, de tránsito y en el trabajo. Este trastorno incrementa los costos sanitarios y tiene alto impacto socioeconómico a nivel individual y social.

Es importante establecer a tiempo el diagnóstico y tratamiento acertado a través de la homogeneización asistencial, propósito al que está dirigido este protocolo.

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 número de complicaciones

Desarrollo

Recursos humanos y materiales

El servicio de Neurología cuenta con los recursos humanos que requiere el protocolo: una neurofisióloga, responsable del grupo multidisciplinario, entrenada en clínica de trastornos del sueño, indicación e interpretación de pruebas polisomnográficas; personal licenciado en enfermería que realiza estas pruebas determinantes para el diagnóstico, y un neurólogo para la atención de pacientes con narcolepsia secundaria a lesiones encefálicas. Otras especialidades, aun sin formar parte del grupo, están disponibles en la institución, por ejemplo Endocrinología y Psiquiatría.

El Laboratorio de sueño debe cumplir estándares establecidos internacionalmente en cuanto a dimensiones, temperatura, mobiliario, disponibilidad de baño independiente, equipamiento y accesorios. En la actualidad está localizado en el Servicio de Neurología.

Entre otros recursos materiales, la determinación de Hcrt-1 en LCR es la técnica diagnóstica de mayor sensibilidad y especificidad para la narcolepsia, no disponible en la actualidad en el país, pero necesaria cuando la anamnesis, el PSG o el TLMS resultan difíciles de interpretar. El actígrafo de muñeca es un dispositivo similar a un reloj de pulsera que se emplea de forma previa al TLMS para graficar el patrón de sueño del paciente y para el diagnóstico diferencial con determinados trastornos del dormir. Por su parte, existe una situación especial de pseudonarcolepsia, en la que se requiere buscar sustancias o medicamentos en sangre u orina en sujetos con ansias de

conseguir estimulantes. Ante sospecha de narcolepsia paraneoplásica es útil detectar anticuerpos antineoplásicos en sangre y/o LCR.

Diagnóstico

En 1880, el médico francés Gélinau utilizó por primera vez el término narcolepsia para referirse a una condición patológica caracterizada por episodios irresistibles de sueño, que recurrían a intervalos breves. Los pacientes experimentan cada día un nivel de somnolencia, del cual solo es posible tener una idea aproximada cuando permanecemos 48 horas continuas sin dormir. La hipersomnolencia puede ocasionar lapsus de memoria e incluso automatismos gestuales, deambulatorios y del lenguaje. Una forma subjetiva de medir la somnolencia es la escala de Epworth, pero el mejor método es objetivo y lo constituye el TLMS, técnica polisomnográfica que consiste en 4-5 oportunidades de dormir durante 20 minutos a intervalos de 2 horas durante el día siguiente al PSG nocturno. Este último, definido como el registro simultáneo de múltiples variables electrofisiológicas durante el sueño, con la ventaja de posibilitar la identificación de otros trastornos del dormir asociados a la narcolepsia.

La cataplejía, pérdida súbita del tono muscular, frecuente ante emociones intensas y por lo general con preservación de la conciencia, no siempre está presente en los pacientes con narcolepsia o es difícil de identificar si las crisis son leves o esporádicas. Los dos síntomas restantes de la tétrada clásica, parálisis del sueño y alucinaciones, pueden ser simultáneos y ocurrir al inicio o fin del dormir, no solo en narcolépticos. La parálisis es una experiencia aterradora en la que es imposible mover los miembros, hablar, o respirar profundamente, con preservación de conciencia y posterior recuerdo del episodio. Las alucinaciones por lo general son visuales o auditivas, vívidas,

desagradables. Es común la fragmentación del sueño nocturno, o sea, despertares repetidos. Debe tenerse en cuenta que otros trastornos del sueño comórbidos pueden contribuir a la alteración del dormir.

La Clasificación internacional de trastornos del sueño, en su tercera y reciente edición del 2014, describe dos tipos de narcolepsia con sus respectivos criterios diagnósticos:

Tipo 1

- A. Somnolencia diurna excesiva y ataques de sueño durante un mínimo de tres meses, y
- B. uno o dos de los siguientes:
 - Cataplejía y una latencia media de sueño ≤ 8 minutos con al menos dos inicios en sueño REM durante el TLMS. La presencia de sueño REM en los primeros 15 minutos tras el inicio del sueño en el PSG nocturno precedente puede reemplazar uno de los periodos REM del TLMS.
 - Una concentración de Hcrt-1 en LCR menor de 110 pg/ml o menor de un tercio del valor promedio en controles sanos.

Tipo 2

- A. Somnolencia diurna excesiva y ataques de sueño durante un mínimo de tres meses,
- B. Una latencia media de sueño ≤ 8 minutos con al menos dos inicios en sueño REM durante el TLMS. La presencia de sueño REM en los primeros 15 minutos tras el inicio de sueño en el PSG nocturno precedente, puede reemplazar uno de los periodos REM del TLMS,
- C. Ausencia de cataplejía,

- D. Hcrt-1 en LCR no determinada o con una concentración superior a 110 pg/ml o mayor de un tercio del valor promedio en controles sanos, y
- E. La hipersomnolencia y/o los hallazgos del TLMS no pueden ser explicados mejor por otros trastornos del sueño, efecto o supresión del consumo de sustancias o medicamentos, u otros procesos.

Existe una forma secundaria o sintomática de la enfermedad, causada por destrucción de neuronas productoras de Hcrt o sus proyecciones, que ocurre en procesos patológicos como tumores, infartos, traumatismos craneoencefálicos, malformaciones vasculares, procesos inflamatorios o desmielinizantes, síndromes genéticos como el Prader-Willi y la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, síndromes paraneoplásicos anti-Ma2.

Esos procesos no se limitan a dañar el sistema hipocretinérgico, por tanto los pacientes con narcolepsia secundaria tienen déficit neurológico evidente, con alteraciones cognitivas, motoras, endocrinas o de los movimientos oculares. A diferencia de la narcolepsia típica, la mayoría presenta incremento de la cantidad total de sueño y con frecuencia duermen más de 12 horas diarias. Los estudios de neuroimagen son innecesarios en pacientes con examen neurológico normal.

Diagnóstico diferencial

Aunque solo serán enunciadas algunas, son varias las alternativas a considerar, en particular si la cataplejía se ausenta. El correcto diagnóstico diferencial dependerá del síntoma o signo que haga sospechar narcolepsia.

Excesiva somnolencia diurna:

- Otros trastornos del sueño
 - Hipersomnias idiopáticas
 - Síndrome de apnea obstructiva del sueño
 - Trastorno de movimientos periódicos de los miembros
 - Síndrome de sueño insuficiente*
 - Trastornos del ritmo sueño-vigilia (síndrome de fase avanzada de sueño, de fase retrasada y de vigilia-sueño diferente a 24 horas, trastorno de trabajo por turnos)*

* Completar un diario de sueño y registrar actigrafía.

- Otros trastornos neurológicos
 - Enfermedades neurodegenerativas
 - Distrofia miotónica
- Entidades médicas
 - Hipotiroidismo
 - Insuficiencia renal crónica
- Trastornos psiquiátricos
 - Depresión
 - Abuso de sustancias (alcohol, abstinencia de estimulantes)
- Ingestión de medicamentos
 - Benzodiazepinas
 - Barbitúricos
 - Antiepilépticos

Cataplejía:

- Episodios de hipotensión arterial
- Accidentes isquémicos transitorios
- Crisis atónicas
- Trastornos neuromusculares como miastenia grave o canalopatías (parálisis periódica)
- Enfermedades psiquiátricas

Parálisis de sueño:

- Retirada abrupta de sustancias (alcohol, antidepresivos)
- Infrecuente aspecto normal del sueño

Alucinaciones:

- Sueños vívidos
- Pesadillas
- Esquizofrenia
- Retirada abrupta de sustancias
- Infrecuente aspecto normal del sueño

Tratamiento

La comprensión de la enfermedad por parte del paciente, el apoyo familiar y psicosocial para enfrentar los problemas escolares, laborales y sociales en general, pueden ayudar a aliviar la carga que esta implica. Aunque no existe cura para la narcolepsia, las opciones terapéuticas disponibles suelen ser efectivas.

Higiénico-conductual y apoyo psicosocial

- Mantener horarios regulares y adecuados de sueño nocturno
- Realizar siestas programadas de corta duración (15-20 min) a lo largo del día, de acuerdo a las necesidades individuales de cada paciente, para el control de la excesiva somnolencia diurna (nivel 2 de evidencia)
- Evitar siempre que sea posible las situaciones desencadenantes de cataplejía

Farmacológico

➤ **Para la SDE:**

- El modafinilo es de primera línea (nivel 1 de evidencia) en dosis de 100-400 mg/día, divididos en dos dosis máximas de 200 mg
- Oxibato sódico o gamma-hidroxitirato (GHB), también efectivo para el tratamiento de la cataplejía y el sueño nocturno fragmentado. Su administración es nocturna, dividida en dos dosis iguales separadas por 2,5-4 h. Se recomiendan dosis de 4,5-9 g/noche (nivel de evidencia 1)
- Las anfetaminas, metanfetaminas, dextroanfetamina y metilfenidato son efectivos (nivel de evidencia 2). Metilfenidato a una dosis diaria de 10-60 mg

➤ **Para la cataplejía:**

- De primera línea es el oxibato sódico
- Los antidepresivos* constituyen la segunda línea de tratamiento: los tricíclicos, particularmente clomipramina (10-75 mg/día) e imipramina (10-75 mg/día), al igual que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como la fluoxetina (20-60 mg/día) (nivel de evidencia 2)
- Inhibidores de la recaptación de noradrenalina/serotonina como la venlafaxina (75-300 mg/día) y reboxetina (falta de evidencia en la literatura científica)

*La retirada abrupta de los antidepresivos puede provocar un estado de mal catapléjico, en el cual la cataplejía es severa y prolongada.

➤ **Para la parálisis de sueño y alucinaciones:**

- Antidepresivos tricíclicos
- *Otros antidepresivos:* han sido estudiados los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores noradrenérgicos, que podrían tener propiedades anticatapléjicas con un perfil de seguridad superior al de los tricíclicos

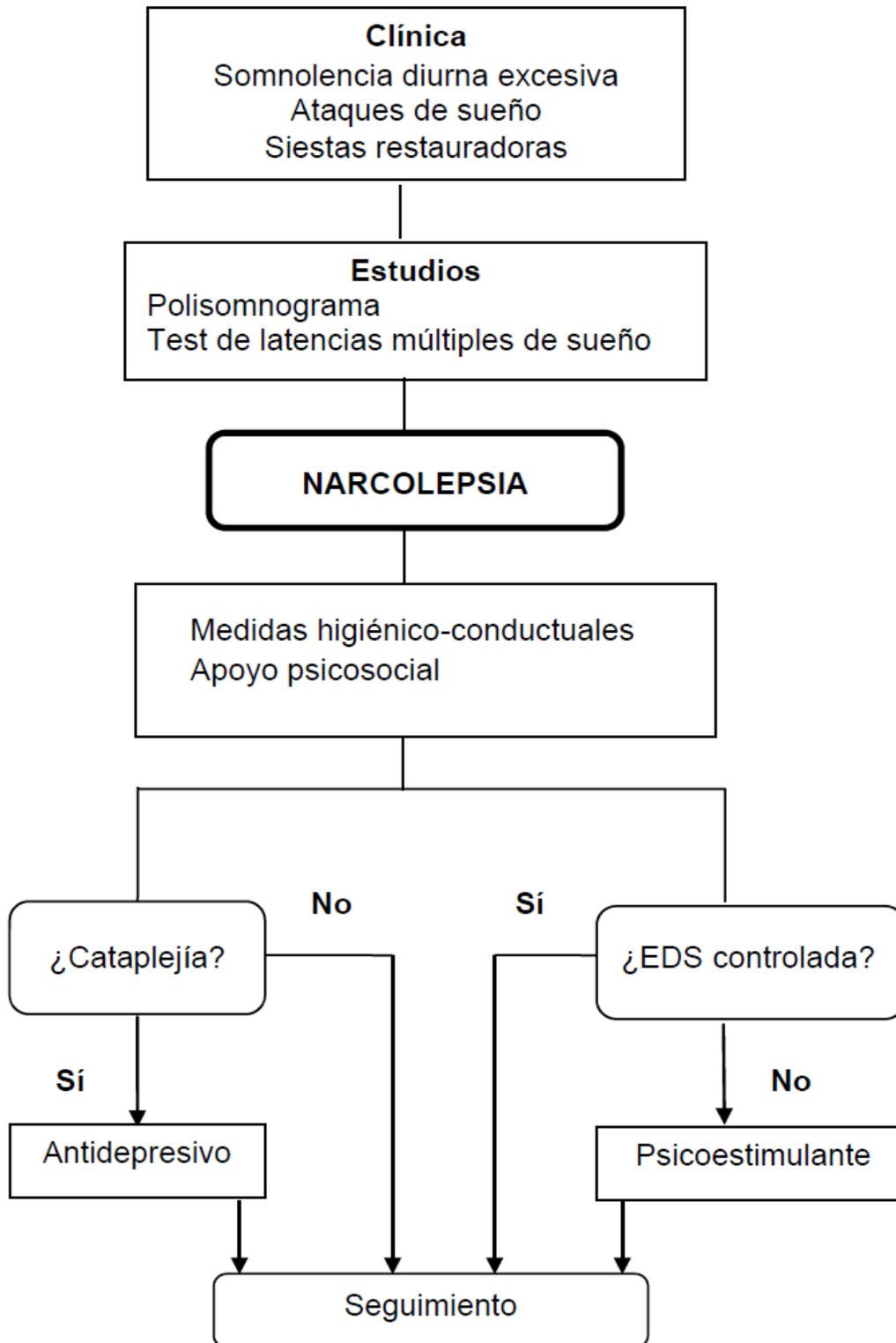
Para la fragmentación del sueño nocturno:

- Como alternativa al GHB pueden ser utilizados hipnóticos benzodiazepínicos y no benzodiazepínicos.

Seguimiento

El paciente debe ser valorado de forma regular después de instaurado el tratamiento para asegurar su eficacia y detectar efectos secundarios. Mensualmente serán expedidas recetas especiales, de estricto control legal. La aplicación de la escala de Epworth es recomendable para valorar los cambios en el nivel de somnolencia diurna. En ocasiones es necesario repetir el PSG y/o TLMS. Es importante distinguir entre somnolencia residual debido a fallo del tratamiento y los síntomas generados por otros trastornos asociados.

ALGORITMO DEL PROCESO ASISTENCIAL DE LA NARCOLEPSIA



Indicadores

Indicadores de estructura	Estándar
Recursos humanos	
% de personal para aplicar el protocolo asistencial (Neurofisióloga, Neurólogo)	>95%
Recursos materiales	
% de aseguramiento de instrumental y equipos médicos	> 95%
% de disponibilidad de medicamentos expuestos en el PA	> 90%
% de recursos para la aplicación de investigaciones	> 90%
Indicadores de procesos	Estándar
% de pacientes con diagnóstico de narcolepsia valorados en consulta especializada	> 90%
% de pacientes con diagnóstico para ser confirmado a través de PSG y TLMS	> 90%
% de pacientes que iniciarán el tratamiento indicado	> 90%
% de pacientes perdidos de seguimiento	< 10%
Indicadores de resultados	Estándar
% de pacientes con respuesta clínica global	>85%
% de pacientes con evidencias de mejoría de la somnolencia diurna excesiva	>85%
% de pacientes con evidencias de mejoría de cataplejía	>70%
% de pacientes con mejoría de síntomas psíquicos	>70%

% de pacientes con adhesión al tratamiento	>50%
--	------

Bibliografía

- Akintomide, G.S. y H. Rickards (2011): Narcolepsy: a review. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 7:507–518.
- Billiard M., C. Bassetti, Y. Dauvilliers, L. Dolenc - Grošelj, G.J. Lammers, et al. (2006): EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur. J. Neurol.*, 13(10):1035-1048.
- Boulos M.I. y B.J. Murray (2010): Current Evaluation and Management of Excessive Daytime Sleepiness. *Can. J. Neurol. Sci.*, 37:167-176.
- Cao M.T. y C. Guilleminault (2017): Narcolepsy. En Principles and Practice of Sleep Medicine. (M. Kryger, T. Roth y W.C. Dement, eds.), Elsevier, Philadelphia, 6th. Ed., pp. 873-882.
- Hayes D. (2017): Narcolepsy. En Ferris clinical advisor. (F. Ferri, ed.), Elsevier, Philadelphia, pp. 855-856.
- Krahn L.E., S. Hershner, L.D. Loeding, K.P. Maski, D.I. Rifkin et al. (2015): Quality measures for the care of patients with narcolepsy. *J. Clin. Sleep Med.*, 11(3):335-355.
- Kushida C.A., M.R. Littner, T.I. Morgenthaler, C.A. Aless, D. Bailey et al. (2005): Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*, 28(4): 499-521.

- Littner M.R., C.A. Kushida, M. Wise, D.G. Davila, T.I. Morgenthaler et al. (2005): Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*, 28 (1): 113-121.
- Morgenthaler T., C. Alessi, L. Friedman, J. Owens, V. Kapur et al. (2007): Practice Parameters for the Use of Actigraphy in the Assessment of Sleep and Sleep Disorders: An Update for 2007. *Sleep*, 30(4):519-529.
- Pabón R.M., I. García de Gurtubay, G. Morales, J. Urriza, L. Imirizaldu et al. (2010): Narcolepsia: actualización en etiología, manifestaciones clínicas y tratamiento. *An. Sist. Sanit. Navar.* , 33(2): 191-201.
- Rosales Y. y M. Meira (2014): Narcolepsy with cataplexy after A/H1N1 vaccination – a case reported from Cuba. *Sleep Sci.*, 7(1): 59-61.
- Sateia M.J. (2014): International Classification of Sleep Disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, 146(5):1387-1394.
- Urrestarazu E., F. Escobar y J. Iriarte (2015): El sueño y su patología. *Medicine*, 11(73):4385-4394.
- Won C., M. Mahmoudi, L. Qin, T. Purvis, A. Mathur et al. (2014): The impact of gender on timeliness of narcolepsy diagnosis. *J. Clin. Sleep Med.*, 10(1): 89-95.
- Wozniak D.R. y T. G. Quinnell (2015): Unmet needs of patients with narcolepsy: perspectives on emerging treatment options. *Nat. Sci. Sleep*, 7: 51-56.