



Narcolepsia: un síndrome de somnolencia diurna con impacto en la calidad de vida

Narcolepsy: a syndrome of daytime sleepiness with an impact on quality of life



Recibido
15/05/2023

Corregido
13/06/2023

Aceptado
20/06/2023

¹ Dra. Fabiola Quirós Porras

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-3780-7062>

² Dr. José Andrés Cornejo Gutiérrez

Emergencias Médicas, Alajuela, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-7050-4667>

RESUMEN

La narcolepsia es un síndrome clínico de somnolencia diurna con cataplejía, alucinaciones hipnagógicas y parálisis del sueño. Es una de las causas más comunes de somnolencia diurna incapacitante. Existen dos tipos, narcolepsia tipo 1 y la narcolepsia tipo 2. Su prevalencia es igual tanto en mujeres como en hombres, y los síntomas suelen comenzar entre los 7 y los 25 años; sin embargo, el diagnóstico a menudo se hace años después del inicio de los síntomas. El tratamiento consiste en terapia conductual, así como tratamiento farmacológico tanto para la somnolencia diurna como para la cataplejía; además, implementar momentos de sueño periódicos y regulares, establecer horas para dormir y realizar siestas diurnas programadas son medidas fundamentales en los pacientes que presentan este trastorno.

PALABRAS CLAVE: narcolepsia; somnolencia diurna; cataplejía; orexina.

ABSTRACT

Narcolepsy is a clinical syndrome of daytime sleepiness with cataplexy, hypnagogic hallucinations, and sleep paralysis. It is one of the most common causes of disabling daytime sleepiness. There are two types, type 1 narcolepsy and type 2 narcolepsy. Its prevalence is the same for women as it is for men, and symptoms usually begins between 7 and 25 years; however, the diagnosis is often made years after the onset of symptoms. The treatment consists of behavioral therapy, as well as pharmacological treatment for both daytime sleepiness and cataplexy, in addition to implementing periodic and regular sleep times, establishing hours to sleep and taking scheduled daytime nap are essential measures in patients with this disorder.

KEYWORDS: narcolepsy; daytime sleepiness; cataplexy; orexin.

¹ Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: [MED16068](#). Correo: fabisqp@gmail.com

² Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: [MED16098](#). Correo: josecor_9419@hotmail.com



INTRODUCCIÓN

La narcolepsia es un síndrome clínico de somnolencia diurna que se caracteriza por ir acompañada de cataplejía, alucinaciones hipnagógicas y parálisis del sueño; causa somnolencia que no se debe a la privación del sueño, mala calidad del sueño o apnea del sueño. Es un síndrome raro, con una prevalencia baja en la población general. Los síntomas suelen ocurrir entre los 7 años y 25 años de edad; sin embargo, el diagnóstico a menudo se hace años después del inicio de los síntomas (1).

Actualmente se reconocen dos tipos de narcolepsia, de acuerdo con sus características clínicas y patogenia: la narcolepsia de tipo 1 es causada por daño en el hipotálamo con disminución en la producción de orexina, y de la narcolepsia de tipo 2 se desconoce su causa, esta no se relaciona con niveles bajos de orexina. Ambas tienen en común la presencia de somnolencia diurna excesiva (SDE), pero se van a diferenciar por la presencia de orexina y de cataplejía (1).

Existen criterios diagnósticos que pueden ayudar a realizar su diagnóstico, y posteriormente individualizar el tratamiento en cada paciente. No existe ningún tratamiento que cambie la historia natural de este trastorno; sin embargo, los pacientes se van a beneficiar del tratamiento, tanto no farmacológico (por ejemplo: la terapia conductual) como farmacológico.

El principal objetivo de realizar esta revisión bibliográfica es recopilar información actualizada, de fuentes confiables y basadas en evidencia, sobre un tema no tan frecuentemente diagnosticado, donde se expongan las principales generalidades de la narcolepsia para proporcionar una guía al personal de salud a realizar un diagnóstico

más temprano y un adecuado abordaje clínico.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda exhaustiva en las diferentes bases de datos de alta calidad, como lo son PubMed, Clinical Key, SciELO, UpToDate, entre otros. En los criterios de inclusión se consideraron bibliografías recientes, de no más de 5 años de publicación, las cuales fueron desde el 2019 hasta el 2023. Con respecto a los criterios de exclusión, no se tomaron en cuenta publicaciones que no pertenecieran al tiempo establecido. Se tomaron en cuenta publicaciones únicamente en español e inglés, y se utilizaron para la búsqueda palabras clave como “narcolepsia”, “cataplejía” y “orexina”. Se realizó una amplia revisión bibliográfica, donde se incluyeron artículos, reportes de casos y libros académicos, para un total de 16 referencias.

DEFINICIÓN

La hipersomnia se usa para describir un grupo de trastornos caracterizados por episodios recurrentes de somnolencia diurna excesiva (SDE). Entre ellos se encuentra la narcolepsia, que es un trastorno crónico del sistema nervioso central (SNC), de localización en el hipotálamo, que dura toda la vida, y es incapacitante, ya que se caracteriza por una SDE y una consiguiente alteración funcional significativa. Algunos pacientes con narcolepsia pueden presentar cataplejía, que se define como la pérdida súbita, breve, parcial o completa del tono muscular esquelético, desencadenada por una emoción intensa (por ejemplo: sorpresa o ira), manteniendo la consciencia (2).

EPIDEMIOLOGÍA

Es un trastorno raro con una prevalencia de aproximadamente 20-50 por 100 000 individuos en la población en general. Algunos estudios indican un ligero predominio en varones y, por el contrario, en niños y adolescentes, las mujeres pueden verse afectadas con mayor frecuencia. Suele ocurrir entre los 7 y 25 años de edad. En el 10-15% de los casos, los síntomas pueden comenzar antes de los 10 años (3).

ETIOLOGÍA

La pérdida de señalización de orexina (hipocretina), factores genéticos y lesiones cerebrales raras pueden causar narcolepsia. Se divide en dos subtipos, según la presentación clínica, los cuales se denominan tipo 1 y tipo 2. La narcolepsia de tipo 1 ocurre cuando el hipotálamo produce poca o ninguna cantidad de orexina, y de la narcolepsia de tipo 2 no tiene una causa conocida. En casos esporádicos, es probable una etiología autoinmune, o en casos secundarios raros asociados con lesiones estructurales del hipotálamo (4).

FISIOPATOLOGÍA

Los ciclos de sueño-vigilia están regulados por vías neuronales específicas en el cerebro, específicamente en el hipotálamo. La orexina (hipocretina) se aloja en el hipotálamo y activa las neuronas que promueven la vigilia en todo el cerebro, este neurotransmisor aumenta la actividad del cerebro que suprimen el sueño de movimientos oculares rápidos (REM) (5). Hay dos tipos de narcolepsia, en el tipo 1, es un trastorno neurológico grave con una característica en particular y, es que hay una pérdida de alrededor del 90% de las neuronas de hipocretina/orexina en el

hipotálamo, lo que provoca la inhibición de las hormonas que promueven la vigilia además de la pérdida de la regulación del sueño REM. Esto da como resultado la desorganización del ciclo normal de sueño-vigilia, lo que lleva a una somnolencia diurna excesiva, en la que el paciente es incapaz de mantener la vigilia durante el día (6). La cataplejía también es un resultado conocido de la deficiencia de células de orexina, hay una intensa inhibición postsináptica de las motoneuronas del asta anterior de la médula, del mismo tipo que induce la hipotonía fisiológica del sueño REM. Se desconoce la causa exacta de la destrucción de estas células, sin embargo, se han propuesto varias hipótesis de que este daño sea por un mecanismo autoinmune mediado por células T, el cual ataca las neuronas de orexina directamente (7). Se descubrió que hay una pérdida severa y altamente selectiva de las neuronas de orexina que resulta en niveles bajos de orexina en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo. También se propone que los antecedentes familiares son un factor contribuyente. Se ha descrito una alta asociación con el antígeno de histocompatibilidad (HLA) DQB1*0602, en los pacientes con narcolepsia se encuentra en más de un 95%. Sin embargo, tener el HLA no es suficiente para desarrollar la enfermedad y son necesarios otros factores para desarrollarla. En casos raros, resulta de lesiones cerebrales que dañan las neuronas de orexina o sus proyecciones (8). Por el contrario, la narcolepsia tipo 2 no se ha relacionado con una pérdida significativa de hipocretina/orexina en el cerebro y, por lo general, los pacientes no experimentan cataplejía y tienen niveles normales de orexina en LCR (6,8).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se presenta una tétrada clásica de somnolencia diurna crónica con grados variables de cataplejía, alucinaciones hipnagógicas (pueden ser alucinaciones visuales, táctiles o auditivas vividas, a menudo aterradoras que ocurren cuando el paciente se está quedando dormido) y parálisis del sueño. Todos los pacientes tienen somnolencia, pero solo un tercio de los pacientes tendrán todos los síntomas (9). Las características de la narcolepsia frecuentemente empeoran durante los primeros meses o años, y luego persisten de por vida.

Los pacientes con narcolepsia de tipo 1 típicamente presentan somnolencia diurna de moderada a severa, debilidad facial transitoria o caídas desencadenadas por alguna emoción, como la risa (cataplejía parcial o completa), o incapacidad para moverse durante uno o dos minutos inmediatamente después de despertarse o justo antes de quedarse dormido. Los pacientes con narcolepsia tipo 2 no tienen cataplejía (9). Los cambios en el sistema de hipocretina/orexina afectan el estado de sueño/vigilia y contribuyen a empeorar la calidad del sueño y la calidad de la vida. Los pacientes con narcolepsia también pueden tener algún grado de disfunción olfatoria y, además, se ha asociado un aumento en las tasas de sobrepeso y obesidad en personas en estos pacientes, lo que demuestra que la disfunción en este sistema puede tener efectos en el balance energético del individuo (10).

DIAGNÓSTICO

Todos los pacientes con somnolencia diurna crónica deben tener una anamnesis completa, antecedentes de sueño, examen físico y examen en busca de síntomas

relacionados con narcolepsia. Para poder hacer el diagnóstico, es necesario que suceda por lo menos tres veces por semana, por un mínimo de 3 meses (11). Para su confirmación, es posible realizar una polisomnografía nocturna, que es un método que puede determinar con precisión la etapa actual del sueño y es una herramienta diagnóstica de referencia, seguida de una prueba de latencia de sueño múltiple (MSLT), que es medir la latencia media del sueño e identificar los períodos de movimientos oculares rápidos de inicio del sueño (12). La prueba de latencia de sueño múltiple consiste en el registro poligráfico diurno de cinco períodos de 20 minutos cada 2 horas, en cada uno de los cuales se mide la latencia de aparición del sueño, y si hay inicio de sueño en fase REM. Una latencia media de sueño menor de 8 minutos y al menos dos inicios de sueño en fase REM son típicos de la narcolepsia (13).

Se han propuesto otras pruebas de laboratorio, como la determinación de los niveles de hipocretina/orexina en el líquido cefalorraquídeo, ya que la mayoría de pacientes con narcolepsia tienen niveles bajos o indetectables de hipocretina/orexina. Esta puede ser útil en determinadas situaciones clínicas (como cuando el MSLT es difícil de interpretar debido a un sueño nocturno deficiente por insomnio o apnea del sueño). También se ha propuesto la tipificación del HLA, sin embargo, no es una prueba de rutina para realizar el diagnóstico. La mayoría de las personas con narcolepsia son DQB1*0602 positivas, pero este hallazgo no es específico porque está presente en un porcentaje de pacientes sanos (más del 99% de las personas con DQB1*0602 positivo no tienen narcolepsia) (9,13).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La evaluación debe incluir un estudio exhaustivo de otros posibles factores contribuyentes a la somnolencia diurna excesiva. Se debe considerar una variedad de condiciones alternativas, principalmente cuando no hay cataplejía, algunas de ellas son: sueño insuficiente, apnea obstructiva del sueño, apnea central del sueño, movimientos periódicos de las extremidades, trastornos del ritmo circadiano del sueño-vigilia, trastornos del estado de ánimo e hipersomnia (9).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la narcolepsia es sintomático, no hay tratamiento que modifique la historia natural de este trastorno. En muchos pacientes, la somnolencia y la cataplejía interfieren sustancialmente con la vida diaria, afectando la escuela, el trabajo, las relaciones y la vida social.

Algunas medidas generales como una o dos siestas diurnas de aproximadamente 20 minutos en el momento adecuado son el pilar de la terapia no farmacológica. Muchos pacientes se sienten más alertas con las siestas diurnas, aunque la mayoría requerirá farmacoterapia adicional. Otra medida general es evitar el uso de ciertos medicamentos como las benzodiazepinas, opiáceos, antipsicóticos, anticonvulsivantes y sustancias como el alcohol que pueden empeorar los síntomas (14). Se recomienda la terapia conductual, asociada con tratamiento farmacológico para tratar la somnolencia diurna, y la cataplejía. Los objetivos del tratamiento son lograr un estado de alerta "normal" durante las horas convencionales de vigilia o minimizar los síntomas. El tratamiento debe ser individualizado en cada paciente, tomando

en cuenta los factores que incluyen la gravedad, el tipo de síntomas, la edad del paciente, las comorbilidades, la eficacia del medicamento, la eficacia y el costo (15).

En pacientes con somnolencia leve a moderada, con o sin cataplejía, se puede administrar como medicamento de primera línea para mejorar la vigilia: modafinilo, que es un inhibidor débil de la recaptación de dopamina que conduce a un aumento de la dopamina extracelular, cuya dosis es de 200-400 mg/día; armodafinilo, su posología recomendada debe iniciar con una dosis única de 100 mg por la mañana hasta un máximo de 250 mg/día. Pitolisant es un antagonista/agonista inverso competitivo selectivo del receptor H3, actúa a nivel presináptico bloqueando la actividad autoinhibidora de la histamina y los agonistas H3R sobre la liberación endógena de histamina, provocando un aumento de la liberación de histamina, la cual tiene una gran variedad de funciones, relacionadas con la vigilia, la atención y la memoria; además, tiene una eficacia para disminuir la cataplejía. La dosis recomendada es una toma única durante el desayuno a partir de 9 mg, titulando hasta 36 mg/día en pocas semanas. Solriamfetol es un inhibidor selectivo de la recaptación de dopamina y norepinefrina, su dosis recomendada es de 75 a 150 mg/día. El metilfenidato y las anfetaminas son medicamentos utilizados de segunda línea en adultos con narcolepsia, porque generalmente tienen más efectos secundarios simpaticomiméticos (16).

En pacientes con somnolencia intensa/incapacitante es menos probable que la monoterapia sea eficaz; en estos casos, se recomienda agregar o cambiar a oxibatos (oxibato de sodio), estos actúan principalmente a través de la consolidación del sueño nocturno y, además, tienen

eficacia contra la cataplejía. Se recomienda su administración en la noche, ya que su vida media es muy corta (40 a 60 min). La dosis recomendada suele comenzar con 4.5 g/noche (fraccionar en dos tomas de 2.25 g la primera a la hora de acostarse, la segunda 2.5-4 horas después de la primera toma), durante 4 semanas y luego aumentando progresivamente 1.5 g/noche por semana hasta alcanzar la dosis objetivo de 6-9 g/noche (15,16).

En pacientes con somnolencia de leve a moderada que responden bien a un agente promotor de vigilia pero que tienen cataplejía disruptiva, se puede agregar venlafaxina. Los antidepresivos tricíclicos (fluoxetina, duloxetina) tienen efectos sobre la cataplejía, por lo que otra alternativa puede ser agregar pitolisant y, para cataplejía más severa, se recomienda agregar o cambiar a oxibatos (15,16).

CONCLUSIONES

La narcolepsia es un trastorno crónico poco frecuente, que afecta el ciclo de sueño/vigilia. Se clasifica en narcolepsia tipo 1 y narcolepsia tipo 2. Es importante conocer las características clínicas que se pueden presentar, como somnolencia diurna excesiva, la cataplejía y otros síntomas que se deben a un sueño anormal de movimientos oculares rápidos (REM), ya que estos pueden llegar a afectar la calidad de vida del paciente. Se debe tener la sospecha clínica en todo paciente que presente somnolencia diurna excesiva, para poder realizar un adecuado diagnóstico y no hacer un retraso en este. Se diagnostica con base en los resultados de un registro del sueño nocturno y una prueba de latencia múltiple de sueño, para lo cual existen otras pruebas complementarias que pueden ayudar a su diagnóstico. El tratamiento en cada paciente se debe individualizar de

acuerdo con los síntomas que se presentan, teniendo siempre como objetivo mejorar la calidad de vida del paciente y sus actividades diarias. Se debe ofrecer tanto tratamiento no farmacológico como farmacológico, y asociar estrategias conductuales y apoyo psicológico. Es de suma importancia conocer sobre este tema, ya que es probable que su primera captación se realice en la atención primaria.

REFERENCIAS

1. Sum-Ping O, Mignot E. What is narcolepsy? JAMA [Internet]. 2023 [citado el 10 mayo 2023]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2804848?resultClick=1>
2. Kliegman RM, Geme JW III, Blum N, Shah SS, Tasker RC, editores. Nelson. Tratado de Pediatría. 21a ed. Elsevier; 2020. p. 172-184.
3. Latorre D, Sallusto F, Bassetti CLA, Kallweit U. Narcolepsy: a model interaction between immune system, nervous system, and sleep-wake regulation. Semin Immunopathol [Internet]. 2022 [citado el 10 mayo 2023];44(5):611–23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35445831/>
4. Hanin C, Arnulf I, Maranci J-B, Lecendreux M, Levinson DF, Cohen D, et al. Narcolepsy and psychosis: A systematic review. Acta Psychiatr Scand [Internet]. 2021 [citado el 10 mayo 2023];144(1):28–41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33779983/>
5. Mignot E, Zeitzer J, Pizza F, Plazzi G. Sleep problems in narcolepsy and the role of hypocretin/orexin deficiency. Front Neurol Neurosci [Internet]. 2021 [citado el 10 mayo 2023];45:103–16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34052809/>
6. Anderson D. Narcolepsy: A clinical review. JAAPA [Internet]. 2021 [citado el 10 mayo 2023];34(6):20–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34031309/>
7. Ollila HM. Narcolepsy type 1: what have we learned from genetics? Sleep [Internet]. 2020 [citado el 10 mayo 2023];43(11). Disponible

- en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32442260/>
8. Mahoney CE, Cogswell A, Koranik IJ, Scammell TE. The neurobiological basis of narcolepsy. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2019 [citado el 10 mayo 2023];20(2):83–93. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30546103/>
 9. Thomas E. Scammell, MD. Clinical features and diagnosis of narcolepsy in adults. *UpToDate*. Wolters Kluwer Health. 2022 [citado el 10 mayo 2023]. Disponible en:
<https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-narcolepsy-in-adults>
 10. Truzzi G de M, Naufel MF, Tufik S, Coelho FM. Narcolepsy: the impact of aging, hypocretin deficiency, and years of formal education in olfactory function and abdominal obesity. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2021 [citado el 10 mayo 2023];79(9):808–15. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34495122/>
 11. Aguera Ortiz L, Carrasco MM, Sánchez Pérez M, editores. *Psiquiatría Geriátrica*. 3a ed. Elsevier; 2021. p. 418-435.
 12. Gropper MA, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Leslie K, editores. *Miller. Anestesia*. 9a ed. Elsevier; 2021. p. 267-290.
 13. Borstnar CR, López FC, editores. *Farreras Rozman. Medicina Interna*. 19a ed. Elsevier; 2020. p.1337-1340.
 14. 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* [Internet]. 2021 [citado el 10 mayo 2023];30(6):e13387. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34173288/>
 15. Thomas E. Scammell, MD. Treatment of narcolepsy in adults. *UpToDate*. Wolters Kluwer Health. 2022 [citado el 10 mayo 2023]. Disponible en:
<https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-narcolepsy-in-adults>
 16. Franceschini C, Pizza F, Cavalli F, Plazzi G. A practical guide to the pharmacological and behavioral therapy of Narcolepsy. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2021 [citado el 10 mayo 2023];18(1):6–19. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33886090/>