

AON1015

De la incapacidad al bienestar: eficacia del pitolisant en las cataplejías refractarias

Autores

Manuel Lorenzo Diéguez, M. José de Aguilar-Amat Prior

Afiliaciones

Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Paz. (M. Lorenzo Diéguez, M.J. de Aguilar- Amat Prior)

Correspondencia

Manuel Lorenzo Diéguez
Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Paz.
Fuencarral-El Pardo, Madrid, España

E-mail

mlorenzo115@gmail.com

Introducción. La narcolepsia es una patología altamente incapacitante y, en ocasiones, refractaria a los tratamientos habituales. A través de este caso clínico queremos mostrar el elevado impacto que esta patología, especialmente cuando es refractaria, tiene en la calidad de vida de nuestros pacientes, y la importancia de conocer y aplicar nuevas opciones terapéuticas para revertir o mitigar esta situación. **Caso clínico.** Mujer de 36 años, con diagnóstico de narcolepsia de tipo 1, que, a pesar de haber recibido tratamiento combinado con fármacos de primera y segunda línea durante cuatro años, sufría cataplejías prácticamente diarias. **Conclusión.** Tras iniciar tratamiento con pitolisant, la paciente presentó una mejoría clínica espectacular y actualmente, en tratamiento sólo con este fármaco, lleva un año libre de cataplejías, con una buena calidad de vida.

Introducción

La narcolepsia es una patología cuyos síntomas principales se producen por déficit de hipocretinas en el líquido cefalorraquídeo, lo que provoca una desregulación del ciclo vigilia-sueño [1] que acaba manifestándose en forma de síntomas altamente incapacitantes, como la hipersomnia y las cataplejías en el caso de la narcolepsia de tipo 1 [2]. A pesar de disponer de distintas opciones terapéuticas, algunos pacientes no presentan una respuesta clínica adecuada a los tratamientos habituales [3].

Presentación del caso

Mujer de 36 años, diagnosticada en 2004 de narcolepsia de tipo 1, que acudió a nuestra consulta en abril de 2014 por persistencia de somnolencia diurna grave (Epworth 24) y cataplejías semanales pese a tratamiento con metilfenidato y venlafaxina. Esta situación le impedía realizar cualquier actividad laboral, sin olvidar el perjuicio constante que esto suponía tanto para su vida social como familiar.

Manuel Lorenzo Diéguez

Dada la mala respuesta observada al tratamiento inicial, se decidió ampliar el estudio para descartar otras posibles causas. De este modo, se realizó un nuevo polisomnograma y un test de latencias múltiples, en el que, además de una latencia de sueño reducida (80 segundos) y 4/5 episodios de comienzo de sueño en fase REM, se objetivó un síndrome de movimientos periódicos de las piernas no descrito previamente. Además, se realizó una determinación de hipocretina 1 en el líquido cefalorraquídeo, con unos niveles de 48 pg/mL, lo que confirmó el diagnóstico de narcolepsia de tipo 1.

En consecuencia, como medida terapéutica inicial, además del pramipexol, se añadió oxibato sódico al tratamiento previo, frente a lo cual la paciente presentó un empeoramiento paradójico, con incremento de la somnolencia diurna y de la frecuencia de las cataplejías, que pasaron a ser diarias. Tras la retirada del oxibato de sodio, y a pesar de múltiples esquemas terapéuticos, incluyendo asociaciones simultáneas de venlafaxina, modafinilo y pramipexol en altas dosis, no se logró mejoría clínica.

En este contexto, en 2018, mediante un programa de acceso temprano, se decidió iniciar tratamiento con pitolisant. Desde el inicio se observó una franca mejoría clínica, lo que permitió una desescalada progresiva del resto de las medidas farmacológicas. Actualmente, la paciente se encuentra en monoterapia con pitolisant, libre de cataplejías y sin somnolencia (Epworth 5), y ha podido recuperar plenamente su actividad laboral, social y familiar.

Discusión

La narcolepsia de tipo 1 conlleva un alto impacto en la calidad de vida [2]. Los tratamientos habituales incluyen estimulantes, antidepresivos y oxibato sódico, pero algunos pacientes no presentan una respuesta adecuada [3]. Además, ninguno de estos fármacos permite tratar la sintomatología global de la enfermedad (Tabla).

En estos últimos años, el paradigma del tratamiento sintomático de la narcolepsia está evolucionando con la incorporación de nuevos fármacos al arsenal terapéutico, que representan una oportunidad para mejorar la calidad de vida, de entre los cuales el pitolisant ya se encuentra comercializado.

El pitolisant, agonista inverso del receptor histamínico H3, ha demostrado reducir tanto la somnolencia diurna como las cataplejías en ensayos clínicos aleatorizados [4,5]. También ha demostrado su eficacia en pacientes refractarios a los tratamientos habituales en estudios en práctica clínica real [3]. Sus principales efectos secundarios son insomnio (6%), náuseas (6%) y ansiedad (5%) [6], y ha demostrado un mejor perfil de efectos adversos y un menor riesgo de abuso que el modafinilo [7]. Esto nos permite situar al pitolisant como un tratamiento global de los principales síntomas de la narcolepsia, especialmente adecuado para rescatar a los pacientes refractarios o con mala tolerancia a tratamientos previos, y en los próximos años podría convertirse en una opción de primera línea.

Además del pitolisant, existen nuevas alternativas terapéuticas que se encuentran o bien en fase de investigación y desarrollo, como los agonistas orexígenos orales [8,9], o bien próximos a su comercialización en España, como el solriamfetol. El solriamfetol es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina que ha demostrado eficacia en la disminución de la somnolencia diurna. Esto, junto con un perfil de efectos secundarios similar al del modafinilo, parece situarlo como una alternativa razonable a aquél en los pacientes que hayan presentado refractariedad o mala tolerancia [10].

Conclusiones

Afortunadamente, el tratamiento de la narcolepsia está evolucionando rápidamente y surgen nuevos fármacos que pueden permitirnos un tratamiento global de la sintomatología, con pocos efectos secundarios y con la capacidad de rescatar a pacientes con ausencia de respuesta a los tratamientos convencionales. Entre éstos destaca el pitolisant, un fármaco que permite un tratamiento global de los síntomas de la narcolepsia de tipo 1 y cuyo uso debemos valorar especialmente en el rescate terapéutico de pacientes refractarios.

Bibliografía

1. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders, second edition. Darien, IL, EE. UU.: AASM; 2005.
2. Daniels E, King MA, Smith IE, Shneerson JM. Health-related quality of life in narcolepsy. *J Sleep Res* 2001; 10: 75-81.
3. Del Río-Villegas R, Martínez-Orozco FJ, Romero-Santo Tomás O, Yébenes-Cortés M, Gómez-Barrera M, Gaig-Ventura C. Real-life WAKE study in narcolepsy patients with cataplexy treated with pitolisant and unresponsive to previous treatments. *Rev Neurol* 2022; 75: 165-71.
4. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, et al; HARMONY I study group. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 1068-75.
5. Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V, Poverennova I, Krylov S, Jankovic S, et al; HARMONY-CTP study group. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 200-7.
6. URL:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/211150Orig2lbl.pdf. Fecha última consulta: 07.05.2023.
7. Fabara SP, Ortiz JF, Anas Sohail A, Hidalgo J, Altamimi A, Tama B, et al. Efficacy of pitolisant on the treatment of narcolepsy: a systematic review. *Cureus* 2021; 13: e16095.
8. Kallweit U, Bassetti CL. Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18: 809-17.
9. Sun Y, Tisdale RK, Kilduff TS. Hypocretin/orexin receptor pharmacology and sleep phases. *Front Neurol Neurosci* 2021; 45: 22-37.
10. Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G, Corser BC, Emsellem H, Plazzi G, et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. *Ann Neurol* 2019; 85: 359-70.

Tabla. Resumen del tratamiento sintomático de la narcolepsia en adultos. En verde se resultan las nuevas alternativas terapéuticas.

	Somnolencia diurna	Cataplejías
1.^a línea	<ul style="list-style-type: none"> – Modafinilo (100-400 mg) – Pitolisant (4,5-36 mg) – Solriamfetol (75-150 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> – Pitolisant (4,5-36 mg) – Oxibato de sodio (4,5-9 g)
2.^a línea	<ul style="list-style-type: none"> – Metilfenidato (10-60 mg) – Dexanfetamina (10-60 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> – ISRS: <ul style="list-style-type: none"> • Venlafaxina (37,5-300 mg) • Fluoxetina (20-60 mg) – Tricíclicos: <ul style="list-style-type: none"> • Clomipramina (10-50 mg) • Citalopram (10-75 mg)
3.^a línea	<ul style="list-style-type: none"> – ISRS: <ul style="list-style-type: none"> • Venlafaxina (37,5-300 mg) • Fluoxetina (20-60 mg) – Tricíclicos: <ul style="list-style-type: none"> • Clomipramina (10-50 mg) • Citalopram (10-75 mg) 	