



TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES:

NARCOLEPSIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

SALMA OURIACH MAKRINI

INTRODUCCIÓN:

La narcolepsia fue descrita por primera vez por Jean-Baptiste-Édouard Gélinau en 1880. Se define como un trastorno neurológico crónico caracterizado por una excesiva somnolencia diurna (ESD). Síntomas:

ESD
100%

ALUCINACIONES
HIPNAGÓGICAS 30-65%

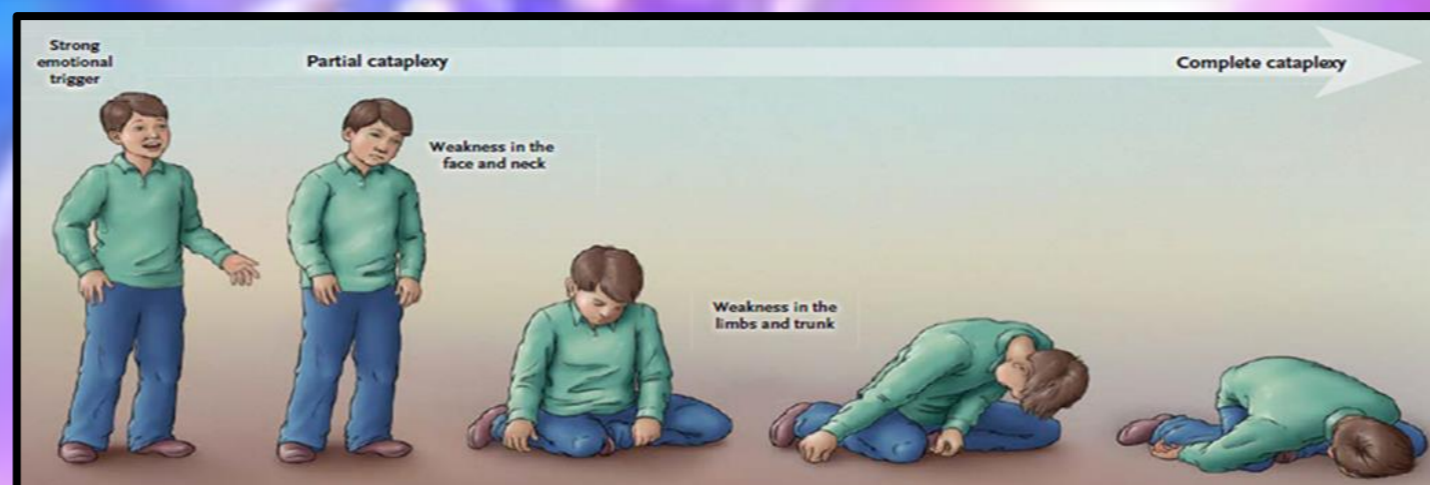
CATAPLEJÍA
60-90%

PARÁLISIS DEL SUEÑO
25-60%

ALTERACIONES DEL
SUEÑO 75%

EPIDEMIOLOGÍA:

- Tétrada clásica presente en 10-15% de los pacientes.
- Incidencia mundial: 0.05%. Predominio ♂.
- Inicio de los síntomas: entre los 15 y 25 años.
- Pico de incidencia: entre los 35-45 años.

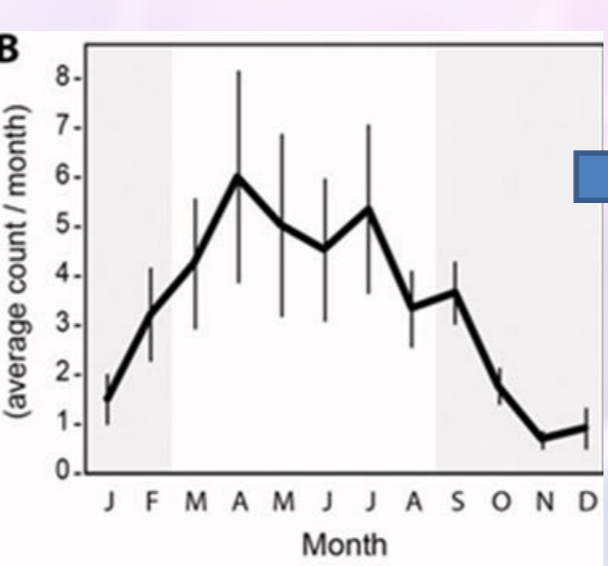
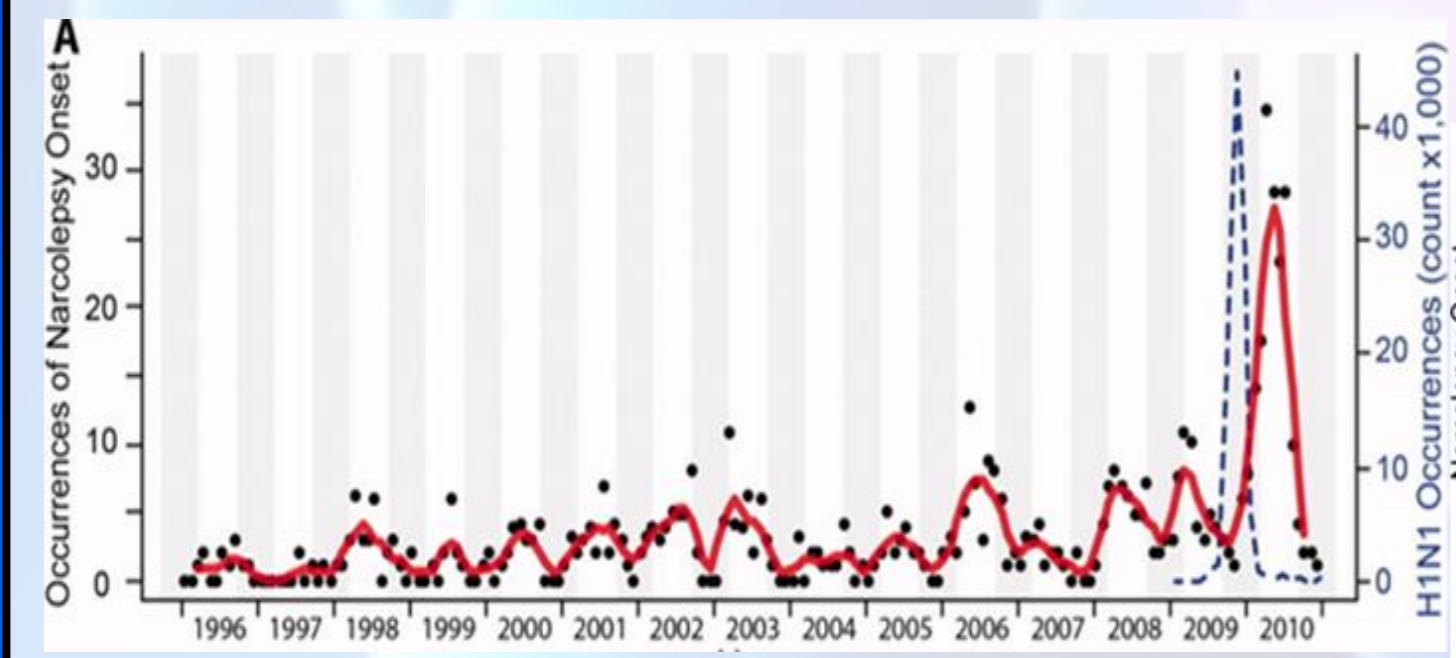
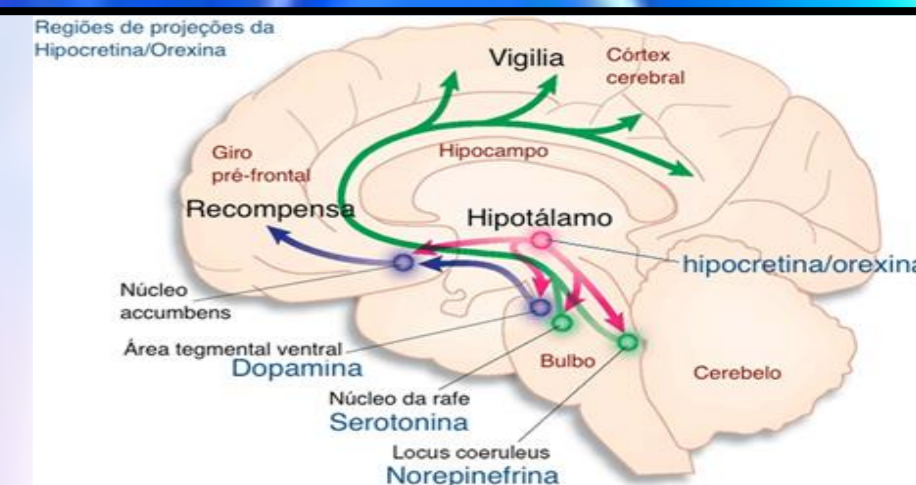


DIAGNÓSTICO:

- Criterios en la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño, Tercera Edición (ICSD-3).
- Polisomnograma.
- Test De Latencias Múltiples (MSLT).

ETIOLOGÍA:

- Consecuencia de una alteración en la regulación del ciclo sueño-vigilia.
- Relación demostrada con la pérdida selectiva de neuronas productoras de hipocretina, HCRT1 y HCRT2, en el hipotálamo lateral.
- Actualmente se desconoce la causa. Sin embargo la **HIPÓTESIS AUTOINMUNE** es la más sostenida:



- Haplotipos: **HLA DQB1*0602-HLA-DRB1*1501-HLA DQA1*0102**.
 - 12-38% de la población sana presentan HLA DQA1*0102-DQB1*0602. No es condición suficiente para desarrollar la enfermedad.
- Año 2009: **Repunte de casos diagnosticados** tras pandemia de gripe provocada por **virus Influenza A (H1N1)**. Menos del 6% de los pacientes estudiados vacunados.
- Finlandia, Suecia e Irlanda: **vacuna Pandemrix H1N1 AS03**, relacionada con un **aumento significativo del riesgo** de sufrir narcolepsia.
- Francia: **Vacunación** fuertemente relacionada con un **aumento de riesgo** de narcolepsia-cataplejía. Especialmente con AS03.

DIFERENCIAS NARCOLEPSIA TIPO 1 Y TIPO 2

Narcolepsia tipo 1:

- Cataplejía.
- Pérdida selectiva de las neuronas encargadas de la síntesis de HCRT.
- 90 % de los pacientes presentan valores disminuidos o indetectables de HCRT en LCR.
- Se mantienen las neuronas colindantes productoras de melatonina.
- Se descarta la mutación en los genes que codifican la síntesis HCRT o sus receptores.
- Estas neuronas producen una proteína llamada Tribble-2 que podría ser directamente atacada por el sistema inmune.

Narcolepsia tipo 2:

- Sin cataplejía.
- No produce una disminución anómala de HCRT en LCR.
- Pérdida más extensa y menos selectiva de neuronas productoras de HCRT.

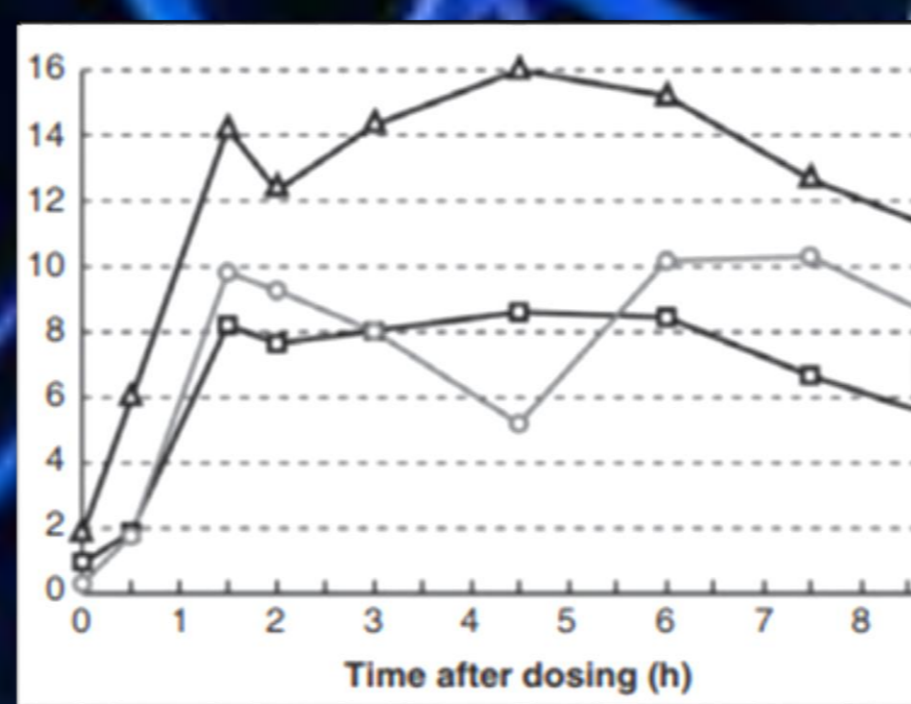
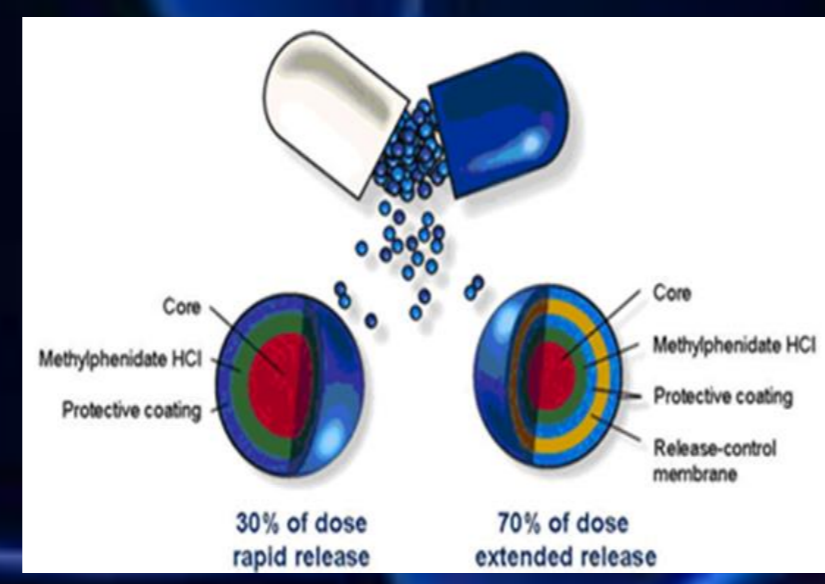
OBJETIVOS:

El objetivo de este trabajo es el estudio de los factores autoinmunes asociados a la narcolepsia, así como, los tratamientos más adecuados acorde a los principios activos disponibles en la actualidad. Este trabajo está basado en una revisión e investigación bibliográfica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Metilfenidato:

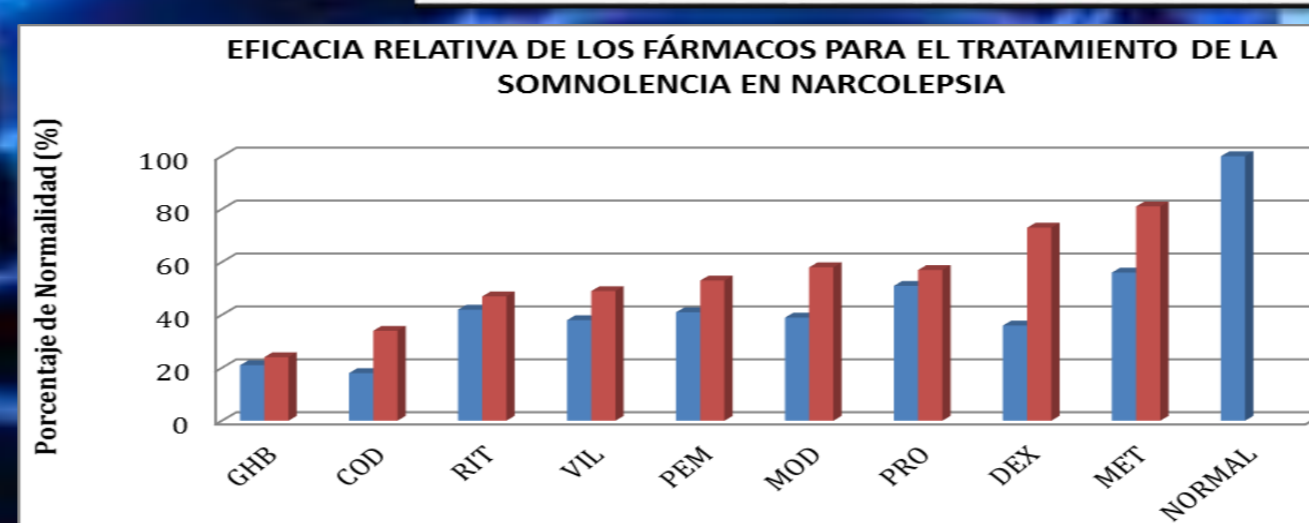
- D eficaz: 10-60 mg /día (v.o).
- Cmax: 1-2 h.
- BD: 30%: Efecto de 1er paso (ácido 2-fenil-2-piperidilacético sin acción terapéutica)
- t_{1/2}: 2 h.
- Acción: 3-4 h.
- ↓ potencial de abuso.
- Tolerancia.
- ESD, cataplejía, parálisis de sueño y alucinaciones hipnagógicas.
- TLD:



Cp de MET en 43 niños tras adm. de 2 dosis de MET de absorción inmediata 10 mg cada 4 horas (□, n=21). Una dosis de Equasym 20 mg (○, n=12). Dos dosis de Equasym 20 mg

Modafinilo:

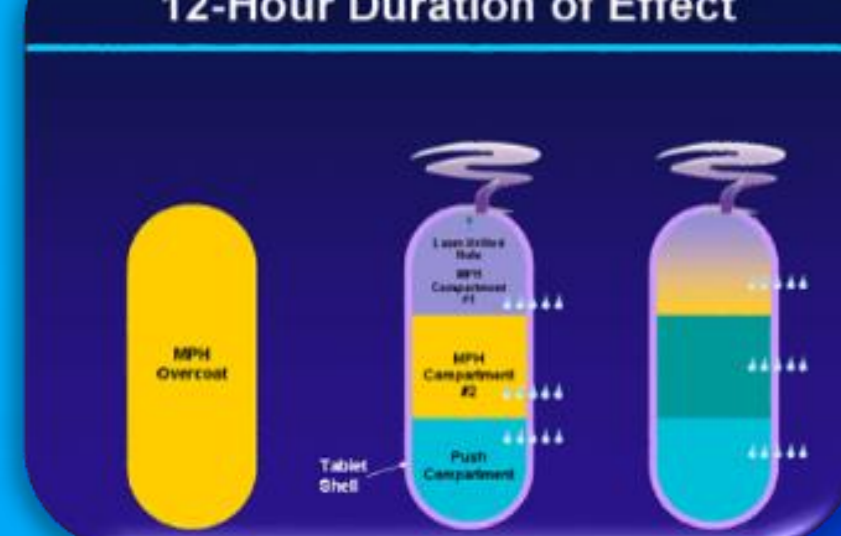
- No anfetamínico. Estimulante de acción prolongada.
- D eficaz: 200 mg /día (v.o).
- D max: 400 mg /día.
- Cmax: 2-4 h.
- t_{1/2}: 5 h.
- Sólo ESD.
- Interacción con anticonceptivos.
- ↓ potencial de abuso. No tolerancia.



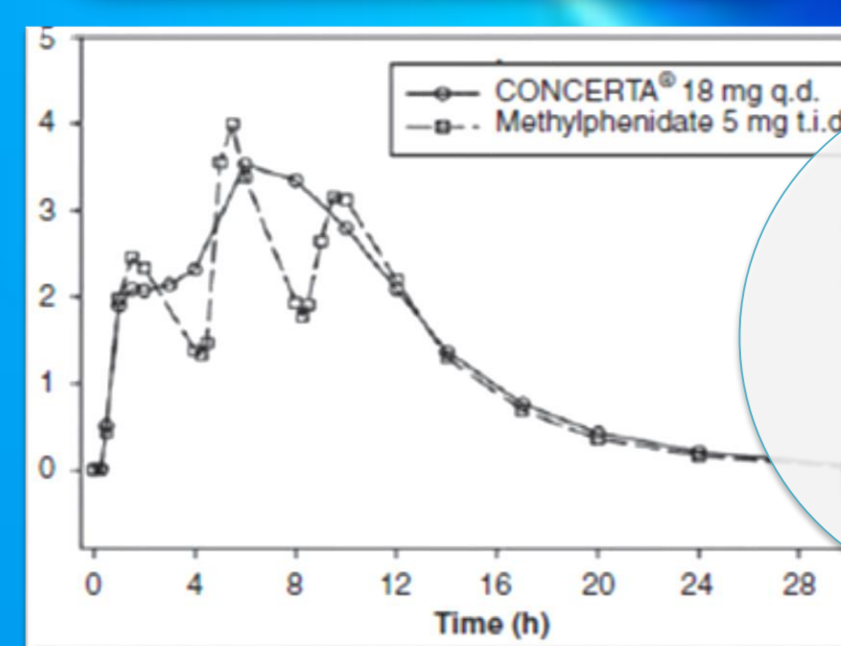
Últimas directrices de la Asociación Americana de Medicina de Sueño y la Federación Europea de Sociedades Neurológicas para el tratamiento de la narcolepsia.

| Síntomas | Guías europeas | Guías americanas |
|-----------------------------|---|--|
| Excesiva somnolencia diurna | Primera línea - Modafinilo (nivel A) 100-400 mg/d - Oxibato sódico (nivel C) 4,5-9 g/d Segunda línea - Metilfenidato (nivel B) 10-60 mg/d | Primera línea o standard - Modafinilo (nivel A) 100-400 mg/d - Oxibato sódico (nivel A) 4,5-9 g/d Segunda línea o Guideline - Metilfenidato 10-60 mg/d |
| Cataplejía | Primera línea - Oxibato sódico (nivel A) 4,5-9 g/d Segunda línea - Tricíclicos (Clomipramina 10-75 mg/d) | Primera línea - Oxibato sódico (nivel A) 4,5-9 g/d Segunda línea o Guideline - Otros antidepressivos (Venlafaxina-Reboxetina) |
| Fragmentación del sueño | Primera línea - Oxibato sódico (nivel A) 4,5-9 g/d - Benzodiazepinas o hipnóticos (nivel C) | Primera línea - Oxibato sódico (nivel A) 4,5-9 g/d |

OROS MPH (CONCERTA) 12-Hour Duration of Effect



| Dosis de MET de liberación inmediata | Dosis de Concerta liberación prolongada |
|--------------------------------------|---|
| 5 mg de MET 3 veces/día. | 18 mg 1 vez/día. |
| 10 mg de MET 3 veces/día. | 36 mg 1 vez/día. |
| 15 mg de MET 3 veces/día. | 54 mg 1 vez/día. |



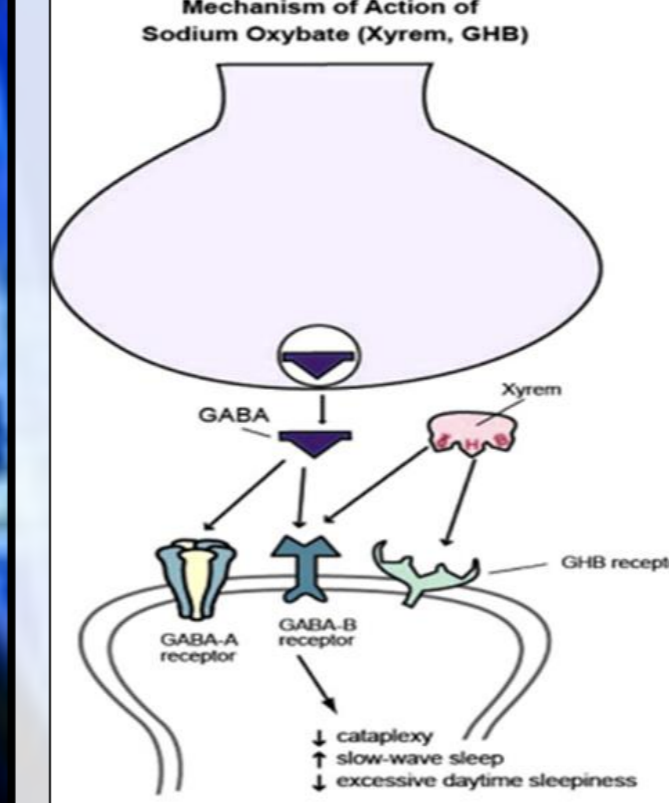
Cp de MET en 36 adultos sanos tras adm de 3 dosis de 5mg de MET de liberación inmediata cada 4 horas o Concerta® 18mg una vez al día.

Pitolisant:

- Wakix®. En España uso compasivo.
- Potente agonista inverso de receptores H3. ↑ vigilia.
- ↑ selectividad.
- D: 4.5 -36 mg/día ☼.
- Cmax: 1-3 h.
- t_{1/2}: 10-12 h.
- ESD y cataplejía.
- Eficacia similar, mejor tolerancia y menores efectos adversos.

Oxibato sódico:

Xyrem®.



- Promueve el sueño de onda lenta (delta) y consolida el sueño nocturno.
- Cmax: 0,5-2 h.
- BD: 25%.
- t_{1/2}: 40 y 60 min.
- D inicial: 4,5 g/día (2 tomas).
- D max: 9 g.
- Intoxicación por alcohol.

CONCLUSIONES:

A la vista de los resultados obtenidos, podemos indicar que la NCL:

- Es una patología crónica de origen autoinmune que afecta al SNC.
- El tratamiento que se emplea actualmente es meramente paliativo.
- Existe una estrecha relación con infecciones víricas.
- Existen dos tipos de NCL bien diferenciadas, tipo 1 y tipo 2.
- Oxibato sódico y Pitolisant son los tratamientos disponibles más novedosos que actúan sobre los principales síntomas desencadenados por esta patología.
- MET posee la principal ventaja por la existencia de TLP disponibles.

BIBLIOGRAFÍA:

- Martínez-Rodríguez J, Iranzo Á, Santamaría J. Narcolepsia. Med Clin (Barc). 2002;119(19):749-754.
- Scammell T. Narcolepsy. New England Journal of Medicine. 2015;373(27):2654-2662
- Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, Monaca Charley C, Franco P, Drouot X et al. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. Brain. 2013;136(8):2486-2496.
- Kawashima M, Lin L, Tanaka S, Jennum P, Knudsen S, Nevsimalova S, Plazzi G, Mignot E. Anti-Tribbles homolog 2 (TRIB2) autoantibodies in narcolepsy are associated with recent onset of cataplexy. SLEEP 2010;33(7):869-874.
- Saper C, Fuller P, Pedersen N, Lu J, Scammell T. Sleep state switching. Neuron 2010;68(6):1023-42.
- Mitler M, Hajdukovic R, Erman M, Koziol J. Narcolepsy. J Clin Neurophysiol. 1990; 7(1):93-118.
- Maldonado R. Comparison of the pharmacokinetics and clinical efficacy of new extended-release formulations of methylphenidate. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2013;9(8):1001-1014.
- AEMPS y EMA.