

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE

FARMACOLOGÍA



ESTUDIO DE LA EFICACIA DEL OXIBATO DE SODIO EN EL TRATAMIENTO DE LA NARCOLEPSIA



AUTOR: Paula del Valle Moreno

TUTOR: Isabel Villegas Lama

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE

FARMACOLOGÍA



TRABAJO FIN DE GRADO

(de carácter experimental)

Grado en Farmacia

**ESTUDIO DE LA EFICACIA DEL OXIBATO DE
SODIO EN EL TRATAMIENTO DE LA
NARCOLEPSIA**



AUTOR: Paula del Valle Moreno

TUTOR: Isabel Villegas Lama

Facultad de Farmacia de Sevilla

16 de Junio de 2016

RESUMEN

Antecedentes: La narcolepsia es una enfermedad que puede resultar incapacitante en un gran porcentaje de los pacientes que la padecen. Por ello, se realizan constantes investigaciones para encontrar el tratamiento adecuado a la enfermedad. En este sentido, cobra una gran importancia el oxibato de sodio, que en los últimos años se ha convertido en la principal terapia de la enfermedad. De esta manera, resulta de interés la revisión de la eficacia de este medicamento.

Objetivo: el objetivo principal de este estudio es revisar la eficacia que tiene el oxibato de sodio en el tratamiento de la narcolepsia en pacientes adultos.

Material y métodos: se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédica Pubmed, seleccionando aquellos artículos publicados que trataran sobre la narcolepsia y el uso del oxibato de sodio para su tratamiento. Por otra parte, se recogieron datos de los pacientes con dicha enfermedad que siguen su tratamiento en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, a partir de sus historias clínicas.

Resultados: Se incluyeron 15 pacientes en el estudio. El promedio de edad de la población es de un 41.1 ± 5.2 años y la distribución por sexos es de un 80% de hombres y un 20% de mujeres. Tras la detección de la enfermedad en estos pacientes, mediante las pertinentes pruebas diagnósticas, se comienza el tratamiento en ellos con oxibato de sodio. Como consecuencia de este tratamiento, 10 de los 15 pacientes experimentaron mejoría en la sintomatología y solo 5 de ellos no obtuvieron buenos resultados.

Conclusiones: A partir de los resultados obtenidos, se observa que el tratamiento con oxibato de sodio en pacientes enfermos con narcolepsia resulta eficaz, ya que la mayoría de los pacientes tuvo una mejora de su enfermedad y solo en un reducido número de pacientes no mejoraron los síntomas de la misma.

ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Narcolepsia: concepto	7
1.2. Clasificación y subtipos	7
1.3. Sintomatología	9
1.4. Diagnóstico	10
1.5. Epidemiología	11
1.6. Fisiopatología	11
1.7. Tratamiento	12
2. OBJETIVOS	15
2.1. Objetivo general	15
2.2. Objetivos específicos	15
3. MATERIAL Y MÉTODOS	15
3.1. Tipo de estudio	15
3.2. Ámbito y duración del estudio	15
3.3. Criterios de inclusión y exclusión	15
3.4. Procedimiento de trabajo	16
3.5. Variables de estudio	16
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
5. CONCLUSIÓN	25
6. BIBLIOGRAFÍA	26
GLOSARIO DE TÉRMINOS	29
<u>ANEXO I</u>	31
<u>ANEXO II</u>	35

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Narcolepsia: concepto

La narcolepsia es una enfermedad neurológica crónica. Es una hipersomnia cuyas características principales son la somnolencia diurna excesiva (EDS), cataplejía, interrupción del sueño nocturno (DNS), parálisis del sueño, y alucinaciones hipnagógicas e hipnopómpicas (Mamelak y cols., 2014).

Dentro de las patologías neurológicas que perjudican el sueño, la narcolepsia es la más frecuente. Sin embargo, en muchos casos no se detecta y por lo tanto no es diagnosticada, afectando así esta enfermedad a la vida de los enfermos, pudiendo causar, entre otras cosas, pérdida de autoestima (Sánchez-Izquierdo y Serrano, 2014).

Esta patología es la única que se conoce que altere de manera específica la generación y la organización del sueño, de modo que afecta principalmente a los mecanismos que regulan el sueño en la etapa de movimientos oculares rápidos, lo que se corresponde con el sueño REM (Martínez-Rodríguez y cols., 2002).

Por tanto, sabemos que en la narcolepsia se encuentran alteradas la organización y estructura del sueño, siendo esto significativo, ya que, el ciclo del sueño juega un papel fundamental en la mayoría de los mamíferos estudiados (Martínez, 2006).

Con respecto al ciclo del sueño, se define por un segmento de sueño de movimiento ocular no rápido (NREM) seguido por un período de sueño de movimiento ocular rápido (REM). El sueño REM está acompañado de ráfagas de movimiento ocular rápido junto con actividad cerebral agudamente aumentada y parálisis temporal de los músculos que controlan la postura y el movimiento corporal (NINDS, 2010).

1.2. Clasificación y subtipos

La Tercera Edición de la Clasificación Internacional de Desórdenes del Sueño, subdivide los principales desórdenes de hipersomnia dentro de 8 categorías (Satela, 2014):

- Narcolepsia tipo 1
- Narcolepsia tipo 2
- Hipersomnia idiopática

- Síndrome de Kleine-Levin
- Hipersomnias debidas a problemas médicos
- Hipersomnias secundarias al consumo de fármacos o drogas
- Hipersomnias asociadas a problemas psiquiátricos
- Síndrome del sueño insuficiente

Se sabe que, de esos subtipos, tres no están asociados con otra enfermedad o sustancia, siendo la narcolepsia tipo 1, narcolepsia tipo 2 e hipersomnias idiopáticas (HI) (tabla 1) (Khan y Trotti, 2015).

Tabla 1. Características clínicas de las narcolepsias y la hipersomnias idiopáticas (tomada de Central disorders of hypersomnolence)

Característica	Narcolepsia tipo 1	Narcolepsia tipo 2	Hipersomnias idiopáticas
Somnolencia diurna excesiva	Presente	Presente	Presente
Cataplejia	Generalmente presente	Ausente	Ausente
Parálisis del sueño	Presente en el 69%	Presente en el 35%	Presente en el 20%
Alucinaciones	Presente en el 77%	Presente en el 42%	Presente en el 25%
Tétrada clásica de síntomas	Presente en el 42% (aunque no todos desde el inicio)	Ausente	Ausente
Fragmentación del sueño nocturno	Eficiencia del sueño considerablemente inferior que en N2 o HI	Puede ser común	No es típico
Embriaguez del sueño	Ocasionalmente	Puede ser común	Común
Períodos prolongados de sueño nocturno	Presente en el 18% de los pacientes	Presente en el 18% de los pacientes	Común
Efecto y duración de las siestas	Reactivantes y cortas	-	No reactivantes y largas

1.3. Sintomatología

La téttrada clásica de síntomas de la narcolepsia son EDS, cataplejía, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas.

- a) La EDS es la principal característica de los desórdenes de hipersomnolencia. Se define como la incapacidad de estar despierto durante los principales períodos de vigilia del día, dando lugar a períodos de necesidad incontrolable de dormir o lapsus no intencionados de somnolencia o lapsus en los que se duermen. De manera general, es el primer síntoma que aparece al inicio de la enfermedad. Se da en el 100% de los pacientes que padecen narcolepsia y es similar a la hipersomnolencia que puede sufrir una persona sana cuando tiene falta de sueño (Khan y Trotti, 2015).
- b) La cataplejía es la pérdida repentina de tono muscular como respuesta a una emoción fuerte, pero en ningún momento se pierde la consciencia. La presencia o ausencia de cataplejía es una característica clave para distinguir los dos tipos de narcolepsia, siendo a su vez el mejor parámetro para realizar un diagnóstico de la enfermedad. Por un lado, la cataplejía está presente en la narcolepsia tipo 1, por lo que formalmente se conoce como narcolepsia con cataplejía. Sin embargo, en la narcolepsia tipo 2 este síntoma no aparece, por lo que formalmente se conoce como narcolepsia sin cataplejía (Khan y Trotti, 2015).

Puede ser total o parcial. La cataplejía parcial consiste en la pérdida de tono en grupos musculares específicos. Sin embargo, la completa consiste en la atonía de la mayoría de los músculos del esqueleto (Carretero Colomer, 2007).

- c) Las alucinaciones hipnagógicas e hipnopómpicas son sucesos visuales, táctiles, auditivos u otros sucesos sensoriales, normalmente breves pero a veces prolongados, que ocurren en la transición de la vigilia al sueño (hipnagógico) o del sueño a la vigilia (hipnopómpicas) (Van Diemberbroeck, 2008).
- d) La parálisis del sueño es la incapacidad para moverse, hablar o respirar profundamente, a veces acompañado por alucinaciones, durante la transición vigilia-sueño o sueño-vigilia (Khan y Trotti, 2015). Cuando la parálisis del sueño ocurre inmediatamente antes de quedarse dormido, se trata de parálisis hipnagógica y si se da tras despertarse, parálisis hipnopómpica (Van Diemberbroeck, 2008).

Otro de los síntomas de mayor prevalencia en esta enfermedad y que será objeto de estudio en este análisis, es la fragmentación del sueño. Está determinada por despertares frecuentes durante la noche. Esto da lugar a una alteración de la arquitectura del sueño, provocando una disminución del rendimiento al día siguiente. Por tanto, las actividades diarias que exigen una mayor concentración y destreza son las que se ven más afectadas por los trastornos del sueño (Hernández Gómez, 2006).

Además, entre un tercio y dos tercios de los pacientes con HI experimentan lo que se llama “embriaguez del sueño”, que consiste en que el paciente encuentra dificultad para despertarse de un sueño prolongado, pudiendo encontrarse desorientado o confundido (Blaiwas y cols., 2015).

1.4. Diagnóstico

Para llevar a cabo el diagnóstico de la narcolepsia se distinguen distintos criterios, destacando los que se mencionan a continuación:

- Test de Latencia Múltiple del Sueño (TLMS): consiste en la realización de 4 o 5 siestas cortas a lo largo de toda una mañana, separadas entre sí por intervalos de dos horas (García de Gurtubay, 2007).
- Polisomnografía (PSG): es una técnica neurofisiológica que consiste en la observación del sueño del paciente durante la noche (Clínica del Sueño Estivill, 2016).

También existen otro tipo de escalas útiles para realizar el diagnóstico de la enfermedad, como son:

- Escala de somnolencia de Epworth: es un cuestionario que evalúa la propensión a quedarse dormido en 8 situaciones sedentarias diferentes (anexo I) (Chica-Urzola y cols., 2007).
- Escala de ansiedad y depresión de Goldberg: se trata de un cuestionario con dos subescalas, una de ansiedad y otra de depresión (anexo II) (Consejería de Salud, 2014) (5).

Para llevar a cabo un adecuado protocolo de actuación en el diagnóstico de la narcolepsia, los pacientes pueden completar el cuestionario de la Escala de Epworth, que ayuda a determinar

la gravedad de la EDS. Una vez que ha sido determinada, se pueden realizar al paciente otros tests adicionales para determinar la causa, como, por ejemplo, el de la Escala de Goldberg (Feldman, 2003).

La historia clínica del paciente también es necesaria para un diagnóstico adecuado. Además, la presencia de cataplejía debe crear grandes sospechas para el diagnóstico de la narcolepsia. Estas sospechas serán apoyadas con la presencia en el paciente de los síntomas típicos de la enfermedad (Feldman, 2003).

Por otro lado, un apropiado estudio del sueño es necesario para un diagnóstico positivo de narcolepsia. Estos estudios normalmente incluyen la PSG seguida del TMLS (Feldman, 2003).

1.5. Epidemiología

La narcolepsia puede darse en personas de todo el mundo, en todos los grupos étnicos y raciales, sin que predomine en ningún sexo. Por otro lado, hasta el 10% de los pacientes diagnosticados con narcolepsia con cataplejía refiere tener un familiar con la misma sintomatología. Sin embargo, no solo los factores genéticos son suficientes para causar narcolepsia. Otros factores, como cambios hormonales u estrés, también pueden ser desencadenantes de la enfermedad (NINDS, 2010).

Esta enfermedad, comienza frecuentemente en la adolescencia, aunque en un tercio de los pacientes se manifiestan los síntomas propios con anterioridad, en la infancia (Ministerio de Ciencia e Innovación, 2011). Además, se da un primer pico de incidencia a los 15 años y otro a los 35.

La patología afecta entre el 0,25% y el 0,56% de la población, dándose globalmente la prevalencia más alta en Japón (0,16%) y la más baja en Israel (0,0002%) (Khan y Trotti, 2015).

1.6. Fisiopatología

El mecanismo de la narcolepsia no está completamente claro. Sin embargo, datos experimentales indican que es causada por una pérdida de neuronas de hipocretina en el hipotálamo, probablemente debido a un proceso autoinmune desencadenado por factores

ambientales en individuos susceptibles. Por tanto, la mayoría de los pacientes con narcolepsia y cataplejía presentan muy bajos niveles de hipocretina (NINDS, 2010).

La hipocretina, también llamada orexina (Khan y Trotti, 2015) es un neuropéptido fundamental en la regulación del ciclo del sueño. De esta manera, la enfermedad estaría causada por la incapacidad cerebral de regular el ciclo del sueño de manera normal. Por ello, los pacientes se quedan dormidos durante períodos que duran desde unos segundos a varios minutos y en ocasiones incluso horas. Se quedan dormidos de manera inesperada por lo que en la mayoría de los casos esta enfermedad resulta incapacitante e incluso peligrosa como, por ejemplo, en pacientes conductores de vehículos (NINDS, 2010).

La degeneración tras el parto de las neuronas que expresan hipocretina es la causante de que se dé la pérdida de hipocretina, ya que en el hipotálamo de enfermos narcolépticos se ha detectado la presencia de marcadores de degeneración (Ferré, 2013).

Existe un gen altamente relacionado con la narcolepsia, que es el HLA-DQ. Varios estudios demuestran que la narcolepsia de tipo 1 tiene una gran relación con los subtipos HLA-DQB1*0602 y DRB1*1501, de manera que se considera que son los mejores marcadores para la narcolepsia. Sin embargo, el gen HLA-DQB1*0602 no es específico, ya que también se presenta en el 40% de los casos de narcolepsia tipo 2 (Ferré, 2013).

En un estudio, Rye et al analizaron el líquido cefaloraquídeo de 32 pacientes hipersomnolentos y encontraron que había una ganancia de funcionalidad en el sistema del ácido gamma-aminobutírico A (GABA A). Esto es debido a una mayor presencia de un modulador alostérico positivo del receptor GABA A en pacientes que en sujetos control. Aun así, se necesitan más estudios para establecer el posible papel del sistema GABA en la hipersomnolencia (Khan y Trotti, 2015).

1.7. Tratamiento

En pacientes con desórdenes de hipersomnolencia, el objetivo del tratamiento es acortar la somnolencia diurna. En pacientes con narcolepsia tipo 1, a menudo se busca también el tratamiento de la cataplejía.

El oxibato de sodio, la sal de sodio del gamma-hidroxitirato (GHB), es considerada la terapia estándar para la EDS, la cataplejía y la fragmentación del sueño en narcolepsia por la American Academy of Sleep Medicine (AASM) (Khan y Trotti, 2015).

Esto es porque es un depresor del sistema nervioso central que reduce la EDS y la cataplejía en pacientes con narcolepsia y modifica la arquitectura del sueño reduciendo el sueño nocturno fragmentado (EMA, 2014).

El oxibato sódico por vía oral está indicado para el tratamiento de la narcolepsia con cataplejía en pacientes adultos (en niños no se ha establecido la seguridad y eficacia de oxibato de sodio, no hay datos disponibles). Por vía oral, se administra a una dosis inicial de 4,5g/día, repartida en dos dosis iguales de 2,25g/dosis. La primera dosis debe tomarse por la noche, en la cama; la segunda debe tomarse transcurridas de 2,5 a 4 horas, también en la cama. Por ello, ambas dosis se deben preparar antes de acostarse (EMA, 2014).

Xyrem, así es el nombre comercial del GHB, viene provisto de una jeringa graduada y dos vasos dosificadores de 90 ml con tapón de seguridad resistente a niños. Cada dosis medida de Xyrem debe dispensarse en el vaso dosificador y diluirse en 60 ml de agua antes de la toma (EMA, 2014).

Por otra parte, el mecanismo exacto del GHB es desconocido, pero si se sabe que actúa en el receptor de GABA-B tanto como en su receptor específico. Actúa promoviendo el sueño de onda lenta y consolidando el sueño nocturno (figura 1) (EMA, 2014).

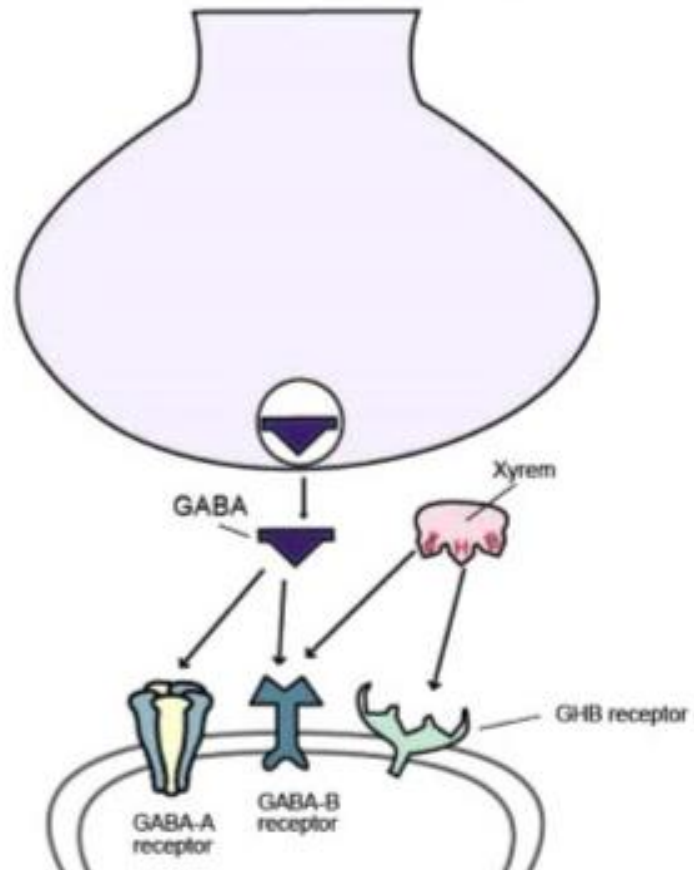


Figura 1. Mecanismo de acción de Oxibato de Sodio (tomada de CNS Spectrums)

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

El objetivo de este estudio es la evaluación de la eficacia del oxibato de sodio en el tratamiento de pacientes adultos diagnosticados de narcolepsia.

2.2. Objetivos específicos

- Definir las características de la población en estudio
- Recoger datos de las historias clínicas de los pacientes con narcolepsia
- Emplear la información obtenida para la determinación de la eficacia

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Tipo de estudio

Se ha llevado a cabo un estudio observacional retrospectivo.

3.2. Ámbito y duración del estudio

La recogida de datos comenzó en marzo de 2016, en el Hospital Universitario Virgen del Rocío y finalizó en abril de 2016. Para el estudio se tuvo en cuenta un período de tiempo comprendido entre 2002 y 2015, siendo la primera vez que se diagnosticó narcolepsia en uno de los pacientes y la última, respectivamente.

3.3. Criterios de inclusión y exclusión

Para la realización del estudio los criterios de inclusión seleccionados fueron los siguientes:

- Pacientes diagnosticados de narcolepsia.
- Pacientes tratados con oxibato de sodio.

Por otra parte, puesto que el número de pacientes con que se contaba en el estudio era reducido, se optó por no incluir ningún criterio de exclusión.

3.4. Procedimiento de trabajo

Para conseguir información relacionada tanto con la enfermedad a analizar (narcolepsia) como con el fármaco (oxibato de sodio), principalmente se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédica MEDLINE (Pubmed). Se extrajo información procedente de artículos de revistas encontradas en dicha fuente.

Por otro lado, para la recopilación de información acerca de los pacientes implicados en el estudio, se utilizó la base de datos del Hospital Universitario Virgen del Rocío. En ella, se revisó la historia clínica de cada paciente y se obtuvieron los datos necesarios para realizar dicho estudio.

3.5. Variables de estudio

Las variables que se tuvieron en cuenta a la hora de valorar la eficacia del tratamiento con oxibato de sodio son:

- Sexo del paciente
- Edad del paciente
- Fecha de diagnóstico de la narcolepsia
- Criterios de detección de la enfermedad (Escala de Epworth, Escala de Goldberg para ansiedad o para depresión, PSG, TLMS)
- Tipo de narcolepsia que padecen los pacientes
- Síntomas de los pacientes con narcolepsia (somnolencia diurna excesiva, cataplejía, parálisis del sueño, fragmentación del sueño)
- Tratamientos previos de los pacientes para la narcolepsia
- Fecha de inicio de tratamiento con oxibato de sodio
- Fecha de revisión del tratamiento con oxibato de sodio (a las 52 semanas aproximadamente)

Con respecto a los síntomas, cada parámetro es valorado una primera vez al inicio del tratamiento y una segunda vez a las 52 semanas de tratamiento. En los pacientes que, por falta de datos, no fue posible analizar la eficacia a las 52 semanas de tratamiento, se valoraron los mismos parámetros en una fecha próxima, ya sea anterior o posterior.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Entre la población de estudio se encuentran 15 pacientes, de los cuales 12 son hombres y 3 mujeres. Por tanto, la distribución por sexos fue de un 80% de hombres y un 20% de mujeres (figura 2). El promedio de edad de la población es de un 41.1 ± 5.2 años, siendo, además, de 12 años de edad el paciente menor y de 78 el mayor (figura 3).

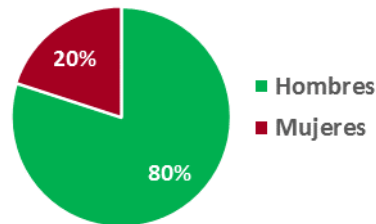


Figura 2. Distribución de los pacientes del estudio por sexos

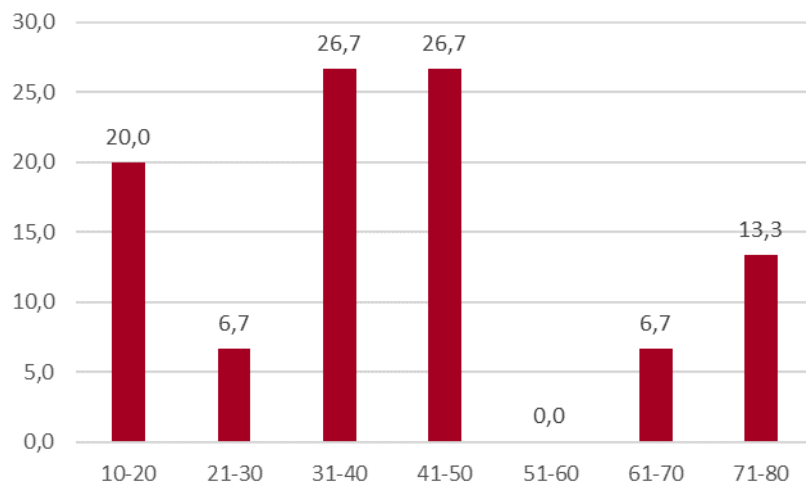


Figura 3. Distribución de edades de los pacientes en estudio

Aunque la mayoría de los pacientes del estudio fueron hombres, este no es un dato significativo, ya que, el sexo no es un condicionante en esta enfermedad, es decir, no influye a la hora de desarrollarla. Sin embargo, con respecto a la edad, aunque la narcolepsia tenga una mayor prevalencia en la adolescencia, en el estudio esto no queda totalmente reflejado al haber utilizado un número reducido de pacientes (NINDS, 2010).

Con respecto a las pruebas diagnósticas realizadas para la detección de la enfermedad, 8 de los 15 pacientes (53.3 %) realizaron el test de la Escala de Epworth y sólo 6 realizaron el test de la Escala de Goldberg (40 %), tanto para la ansiedad como para la depresión (figura 4).

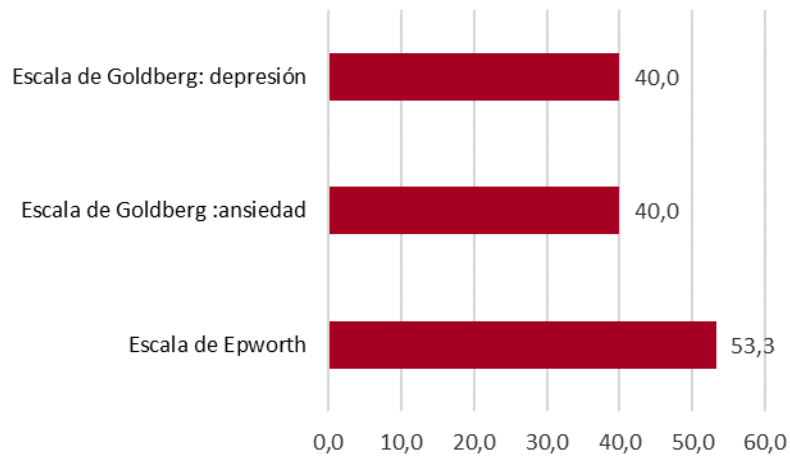


Figura 4. Número de pacientes que realizan cada test diagnóstico

De los 8 pacientes que se sometieron al test de la Escala de Epworth (figura 5), el 100% de ellos tuvo un resultado mayor a 12, lo que indica que tienen un grado anormalmente alto de somnolencia (Feldman, 2003).

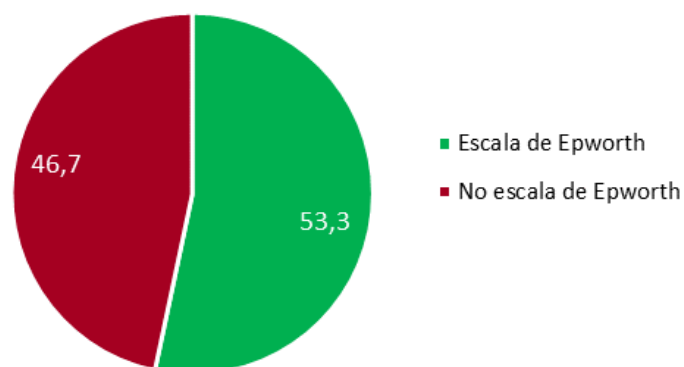


Figura 5. Distribución de pacientes según si realizaron el test de la Escala de Epworth o no

Con respecto al test de la Escala de Goldberg referido a la ansiedad (y realizado en el 40 % de los pacientes), de los 6 pacientes que lo realizaron (figura 6), 4 de ellos (66.7 %) superaron el valor de 4, indicando esto que sufren ansiedad. Sin embargo, dos de ellos (33.3 %) dieron como resultado un valor de 0, queriendo esto decir que no la sufren. Por otro lado, con respecto a la depresión, todos excepto uno de los 6 pacientes (83.3 %; figura 7) superaron el valor de 2 en la escala, de manera que indica que sufren depresión (Consejería de Salud, 2014).

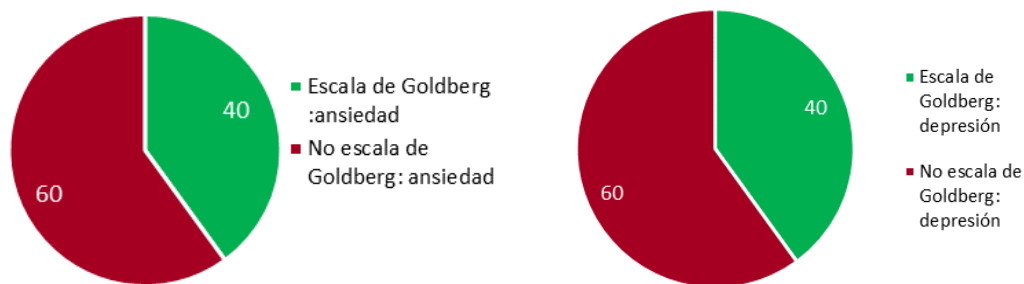


Figura 6 y 7. Distribución de pacientes (%) según si realizaron el test de la Escala de Goldberg para la ansiedad y la depresión o no, respectivamente

Por otro lado, aunque como se dijo anteriormente, tanto la PSG como el TLMS son necesarios para el diagnóstico de la narcolepsia (Feldman, 2003), 3 de los 15 pacientes no se realizaron la PSG y 7 de ellos no se realizaron el TLMS. Como no fue posible la comunicación con los especialistas que trataron con los pacientes, se desconoce la razón por la que no se realizaron las pruebas anteriormente nombradas.

Con respecto a la PSG (realizada en el 80 % de los pacientes), 5 del total de 12 pacientes que se la realizaron (figura 8), presentaron acortamiento de la latencia de sueño REM, siendo la misma menor a 15 minutos. Esto es un gran indicativo de que dichos pacientes presentan narcolepsia (Khan y Trotti, 2015). Otros 6 pacientes presentaron fragmentación del sueño y otros 8 de ellos, un índice de la eficiencia del sueño disminuida. Todo ello es indicativo de que existe hipersomnolencia. Por otra parte, 6 de los pacientes que se sometieron a la prueba, presentaron más de 6-8 episodios de vigilia intrasueño. Al ser ese intervalo el número de despertares normales que se producen en una persona, esto también es indicativo de hipersomnolencia (Esteller y Segarra, 2016).

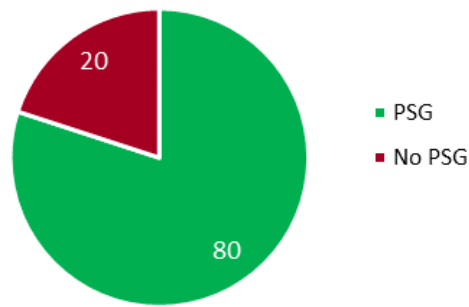


Figura 8. Distribución de pacientes según si se sometieron a la PSG o no

En lo que a resultados del TMLS se refiere, 6 de los 8 pacientes que se realizaron la prueba (figura 9) tuvieron una latencia media de sueño acortada, al ser menor a 5 minutos. Esto confirma el diagnóstico de hipersomnolencia en estos pacientes. Además, 7 de esos 8 pacientes tuvieron más de 2 SOREMPs. Por ello, se confirma que son pacientes narcolépticos (Khan y Trotti, 2015).

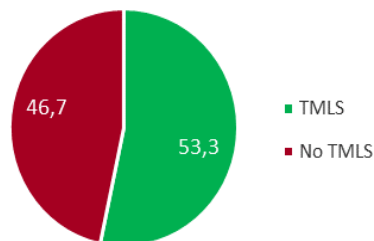


Figura 9. Distribución de pacientes según si se sometieron al TMLS o no

En cuanto a la sintomatología de la enfermedad, el 100% de los pacientes presentaba somnolencia diurna excesiva y únicamente 3 de ellos no presentaban episodios de cataplejía. Con respecto a la parálisis del sueño, no se indicaba en todas las historias clínicas su presencia o ausencia en el paciente, de manera que solo se disponía de datos de 6 del total de pacientes. De esos 6 pacientes, 2 de ellos presentaban dicho síntoma y los otros 4 no. Y el último síntoma que se incluyó en el estudio fue la fragmentación del sueño, del cual tampoco se disponía de datos en todos los pacientes. Se vio que 7 de ellos la presentaban y que los otros 2 no (figura 10).

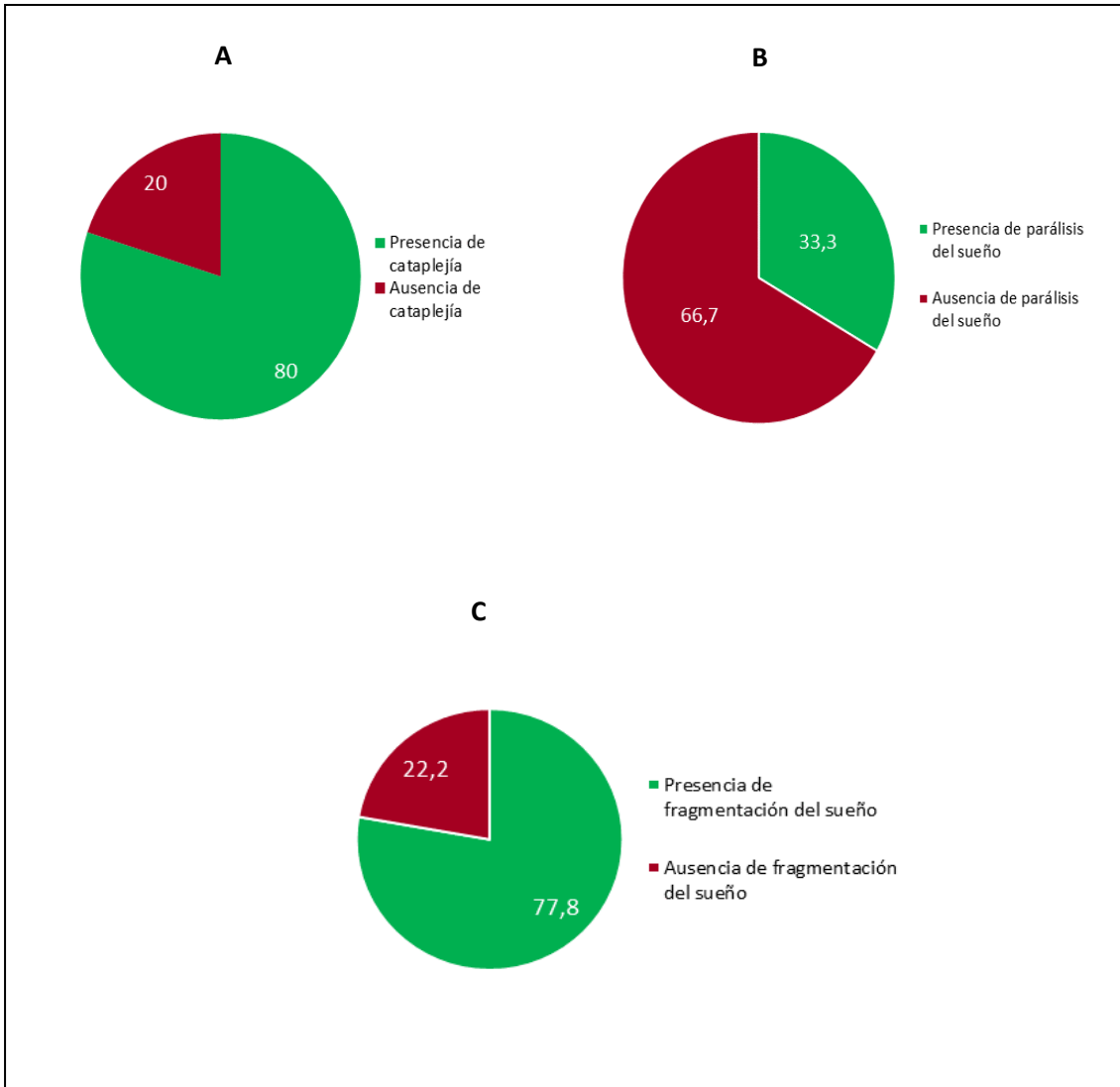


Figura 10. Presencia o ausencia, en los pacientes, de: A) cataplejía, B) parálisis del sueño, y C) fragmentación del sueño.

Además, según si sufrían o no episodios de cataplejía, se clasificaron los pacientes según el tipo de narcolepsia que padecían, pudiendo ser de tipo 1 o 2 (Khan y Trotti, 2015). De esta manera, se vio que el 80% de los pacientes tenían narcolepsia de tipo 1 y el 20% restante, narcolepsia de tipo 2 (figura 11).

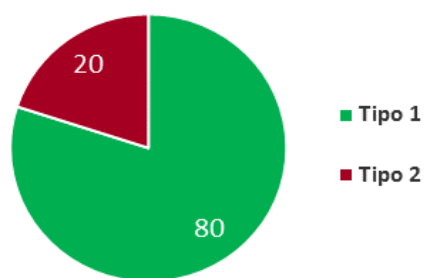


Figura 11. Distribución de los tipos de narcolepsia.

Por otro lado, existen una serie de medicamentos que también se han incluido en el tratamiento de la narcolepsia, como pueden ser la trazodona, el modafinilo, metilfenidato y zolpidem.

La trazodona es un agente antidepresivo capaz de aliviar los ataques de narcolepsia y cataplejía, es decir, puede ser útil en el control a largo plazo de pacientes narcolépticos (Sandyk, 1985). Por otra parte, el modafinilo ha demostrado en estudios aleatorios, a doble ciego y controlados ser efectivo en el tratamiento de la somnolencia excesiva diurna (Gowda y cols., 2014).

Otros como el metilfenidato, pueden usarse para tratar la narcolepsia como tratamiento de tercera línea (Barateau y cols., 2016). Y en cuanto al zolpidem, aunque se han realizado estudios con hipnóticos y benzodiazepinas que parecen haber mostrado un aumento de la eficacia del sueño nocturno, este fármaco en concreto no fue incluido en ninguno de esos estudios (Billiard, 2008). Por tanto, se desconoce realmente su efecto en el tratamiento de la narcolepsia.

En el estudio realizado, se hizo una revisión de los tratamientos para la narcolepsia que tuvieron los pacientes, previos al tratamiento con oxibato de sodio. De los 15 pacientes del estudio, 2 fueron tratados con anterioridad con trazodona y modafinilo de manera concomitante. Otros 2 fueron tratados únicamente con modafinilo y sólo uno de ellos fue tratado con metilfenidato. Por último, se vio que un único paciente estaba siendo tratado previamente con metilfenidato y zolpidem de manera combinada, y que los otros 9 pacientes restantes no tuvieron tratamientos previos para la enfermedad (figura 12).

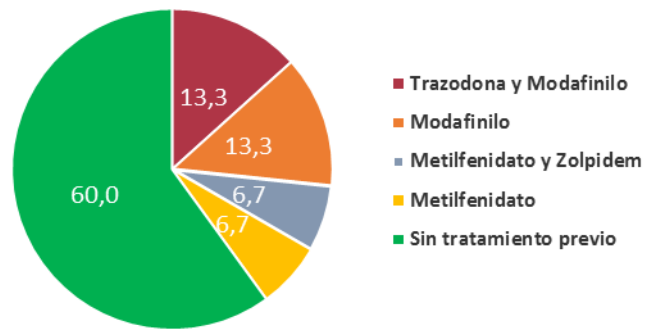


Figura 12. Tratamientos previos al oxibato de sodio

En todos estos pacientes, se comenzó el tratamiento con oxibato de sodio para tratar en ellos la narcolepsia y pasadas unas 52 semanas se realizó una revisión de la sintomatología de cada paciente para analizar su evolución.

En dicha revisión se advirtió que de los 15 pacientes en estudio, 5 no presentaban ya somnolencia diurna, solo 2 de ellos la presentaban en situaciones pasivas y 6 la seguían presentando. Sin embargo, de dos de los pacientes no se obtuvieron datos.

Por otro lado, con respecto a la cataplejía, sólo uno de ellos seguía presentado episodios. Sin embargo, 8 de los pacientes ya no presentaban este síntoma y sólo dos seguían teniendo episodios esporádicos. De 4 de los pacientes tampoco se obtuvieron datos en relación a la cataplejía.

En cuanto a la parálisis del sueño, solo se dispuso de datos de 5 de los pacientes. Entre ellos, 3 pacientes dejaron de presentar este síntoma y dos continuaban presentándolo.

Por último, se evaluó la fragmentación del sueño en 6 de los 15 pacientes al no aparecer datos en el resto de historias clínicas. De esos 6 pacientes, 5 ya no presentaban dicho síntoma y solo uno de ellos seguía padeciéndolo (figura 13).

En el presente estudio, se consideró que el tratamiento de la narcolepsia con oxibato de sodio resultaba eficaz en un paciente, si éste presentaba un grado de mejora con respecto a su enfermedad. De este modo, 10 de los 15 pacientes en estudio presentaron claras mejoras con

respecto a la sintomatología de la enfermedad y solo 5 de ellos no obtuvieron resultados positivos.

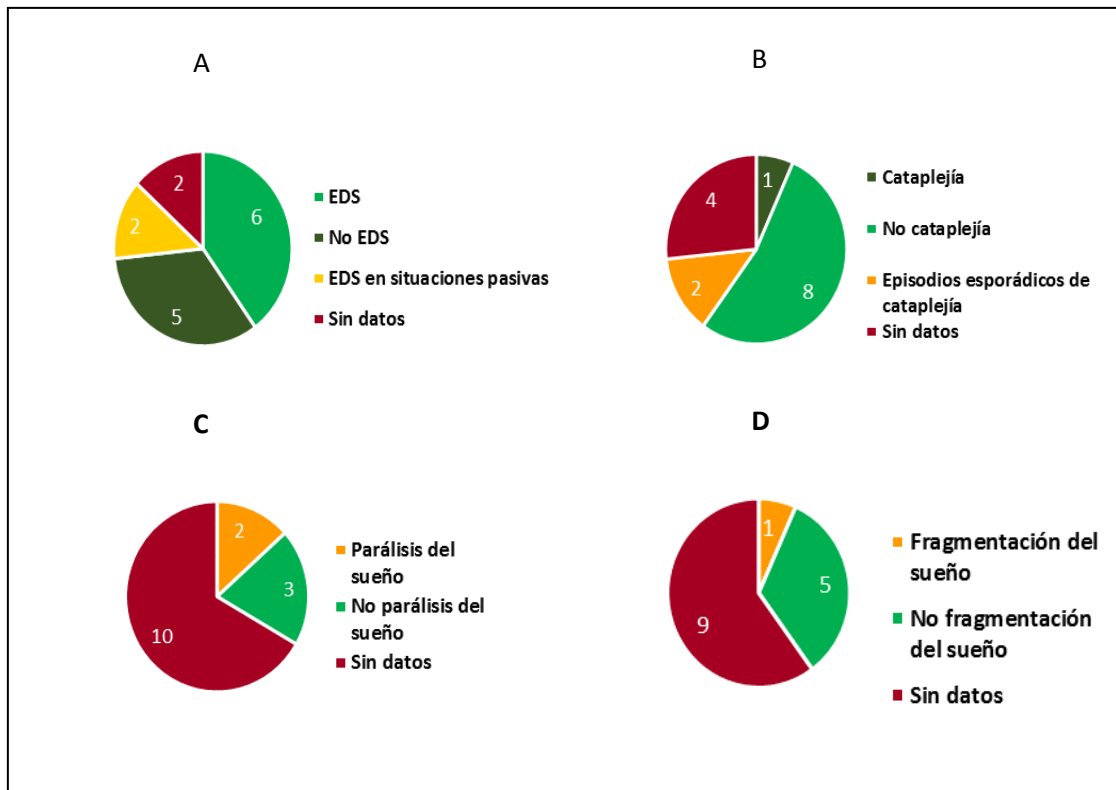


Figura 13. Presencia o ausencia, en los pacientes, de: A) somnolencia diurna excesiva (EDS), B) cataplejía, C) parálisis del sueño y D) fragmentación del sueño.

5. CONCLUSIÓN

- 1º.** Con respecto a los test diagnósticos utilizados para detectar la enfermedad en los pacientes, el Test de la Escala de Epworth es el más realizado por los pacientes y a su vez el que más facilita el diagnóstico de la narcolepsia, al dar en la mayoría de los pacientes un resultado positivo. En relación a las pruebas diagnósticas realizadas en el estudio, tanto la PSG como el TMLS fueron necesarios a la hora de diagnosticar la enfermedad en la mayoría de los pacientes, ya que, como se dijo anteriormente, no todos se realizaron dichas pruebas.
- 2º.** En base a la sintomatología predominante, en este estudio se ha detectado una clara prevalencia de la narcolepsia de tipo 1 sobre la de tipo 2.
- 3º.** Como tratamiento alternativo al oxibato de sodio, la trazodona y el modafinilo han demostrado ser eficaces a la hora de aliviar síntomas tales como la cataplejía o la EDS, pero no logran controlar la enfermedad de manera más general, como lo hace el oxibato de sodio. Otros como el metilfenidato o el zolpidem, se usan como última opción para el tratamiento de la narcolepsia porque ni siquiera han demostrado ser eficaces para el tratamiento de la enfermedad.
- 4º.** Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, se puede decir que el tratamiento con oxibato de sodio en los enfermos de narcolepsia incluidos en el estudio ha resultado ser eficaz, ya que en la mayoría de los casos la sintomatología mejora y solo un pequeño porcentaje de los pacientes no experimenta una mejoría notable en su enfermedad.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Asociación Española de Narcolepsia. Hipersomnias [en línea]. 2016. [Consultado en Abril de 2016]. Disponible en: <http://www.narcolepsia.org/hipersomnias/>
- Barateau L, Lopez R, Dauvilliers Y. Treatment options for narcolepsy. CNS Drugs. 2016; 30 (5): 369-79.
- Billiard M. Narcolepsy: Current treatment options and future approaches. Neuropsychiat Dis Treat. 2008; 4 (3): 557-566.
- Blaivas AJ. Hipersomnia idiopática. Medline Plus [en línea]. 2015. [Consultado en Abril de 2016]. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000803.htm>
- Carretero Colomer M. Cataplejía. Offarm. 2007; 26 (10): 116-118.
- Chica-Urzola H L, Escobar-Córdoba F, Eslava-Schmalbach J. Validación de la Escala de Somnolencia de Epworth. Rev. salud pública. 2007; 9 (4): 558-567.
- Clínica del Sueño Estivill. Polisomnografía [en línea]. 2016. [Consultado en Abril de 2016]. Disponible en: <http://doctorestivill.es/polisomnografia/>
- Esteller Moré E, Segarra Isern F. Interpretación de la Polisomnografía para otorrinolaringólogos. Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología cervicofacial [en línea]. 2016. [Consultado en Mayo de 2016]. Disponible en: www.seorl.net/monografias/
- European Medicines Agency. Xyrem, oxibato de sodio [en línea]. 2014. [Consultado en Abril de 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000593/WC500057100.pdf
- Feldman NT. Narcolepsy. Southern Medical Journal. 2003; 96 (3): 277-282.
- Ferré A. Narcolepsia – Clínica y Diagnóstico [en línea]. 2013. [Consultado en Junio de 2013]. Disponible en: <http://www.doctorferre.com/trastornos-del-sueno/narcolepsia?showall=&start=1>
- García de Gurtubay I. Estudios diagnósticos en patología del sueño. An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 30 (1): 37-51.
- Gowda CR, Lundt Lp. Mechanism of action of narcolepsy medication. CNS Spectrums. 2014; 19: 28-34.

- Hernández Gómez A. Trastornos del sueño y su influencia en la conducta. Medwave. 2006; 6 (2).
- Khan Z, Trotti LM. Central Disorders of Hypersomnolence. Chest. 2015; 148 (1): 262-273.
- Mamelak M, Swick T, Emsellem H, Montplaisir J, Lai C, Black J. A 12-week open-label, multicenter study evaluating the safety and patient-reported efficacy of sodium oxybate in patients with narcolepsy and cataplexy. Sleep Medicine. 2014; 16 (2015): 52-58.
- Martínez-Rodríguez JE, Iranzo A, Santamaría J. Narcolepsia. Med Clin (Barc). 2002; 119 (19): 749-54.
- Martínez Rodríguez JE. EL sistema hipocretina/orexina en la fisiopatología de las hipersomnias de origen central. Tesis Doctoral [en línea]. 2006. [Consultado en Junio de 2016]. Disponible en: http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2217/01.JEMR_TESIS.pdf;jsessionid=4678189C56633AB8D05A1C24F77F2281.tdx1?sequence=1
- Ministerio de Ciencia e Innovación. Guía de práctica clínica sobre trastornos del sueño en la infancia y adolescencia en atención primaria [en línea]. 2011. [Consultado e Junio de 2016]. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DVersi%C3%B3n+resumida.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352812946602&ssbinary=true>
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Narcolepsia [en línea]. 2010. [Consultado en Abril de 2016]. Disponible en: <http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/Narcolepsia.htm?css=print>
- Sánchez-Izquierdo Castellanos S, Serrano Barona DM. Narcolepsia: una patología neurológica que pasa desapercibida y, a menudo es infradiagnosticada. Enfermería Ciudad Real [en línea]. 2014. [Consultado en Junio de 2016]. Disponible en: <http://www.enfermeriadeciudadreal.com/narcolepsia-una-patologia-neurologica-que-pasa-desapercibida-y-a-menudo-es-151.htm>
- Sandyk R. Efficacy of trazodone in narcolepsy. European neurology. 1985; 24 (5): 335-7.

- Satela MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. Chest. 2014; 146 (5): 1387-1394.
- Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Cribado ansiedad depresión-Escala de Goldberg- [en línea]. 2014 [Consultado en Abril de 2016]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/documentosAcc.asp?pagina=pr_desa_Innovacion5
- Van Diemberbroeck I. Hypnagogic hallucinations and sleep paralysis. J. Sleep Res. 2008; 17: 464-467.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Hipersomnia/Hipersomnolencia: es un trastorno del mecanismo del sueño, caracterizado por un sueño excesivo constante e involuntario (Asociación Española de Narcolepsia, 2016).

Latencia de sueño: tiempo que, de media, tarde un individuo en quedarse dormido.

Test de Latencia Múltiple del Sueño (TLMS): estudio que trata de medir la latencia media de sueño de una persona cuando se le somete a condiciones favorables y potencialmente inductoras de sueño (García de Gurtubay, 2007). Una latencia media de sueño menor a 5 minutos, en general, refleja hipersomnolencia.

Otro parámetro que mide son los SOREMPs o presencia de al menos un período REM durante una de las siestas. Los SOREMPs determinan si un paciente con un desorden de hipersomnolencia es clasificado como narcoléptico (Khan y Trotti, 2015).

Polisomnografía: estudio que precede inmediatamente al TLMS. Se realiza habitualmente para describir la estructura del sueño y descartar otras causas de somnolencia diurna.

Se le colocan electrodos en la cabeza y en el cuerpo, que recogen su actividad cerebral, respiración, ronquido, frecuencia cardíaca y movimientos corporales. Se registra todo lo que sucede durante la noche mediante gráficos (Clínica del Sueño Estivill, 2016).

Una latencia REM menor a 15 minutos es altamente específica para el diagnóstico de narcolepsia (Khan y Trotti, 2015).

Escala de somnolencia de Epworth: se creó para ser diligenciada por autorespuesta, dando varias opciones para cada ítem, con puntuaciones posibles de 0 a 3 (0=nunca, 1=leve, 2=moderado y 3=severo), que cuantifican la probabilidad de quedarse dormido. Al final se puntúa entre 0-24, donde valores altos representan mayor grado de somnolencia (Chica-Urzola y cols., 2007), dando positivo de hipersomnia a partir de 12 (Feldman, 2003).

Escala de ansiedad y depresión de Goldberg: se compone de dos subescalas y cada una se estructura en 4 ítems iniciales de despistaje para determinar si es o no probable que exista un trastorno mental, y un segundo grupo de 5 ítems que se formulan sólo si se obtienen respuestas positivas a las preguntas de despistaje (2 o más en la subescala de ansiedad, 1 o más en la subescala de depresión). Será positivo para la escala de ansiedad con un valor mayor o igual a 4, y mayor o igual a 2 para la de depresión (Consejería de Salud, 2014).

ANEXO I

Cuestionario de Somnolencia Diurna de Epworth

Nombre:..... ID#..... Fecha:..... Edad:.....

Este cuestionario pretende valorar la facilidad para amodorrarse o quedarse dormido en cada una de las diferentes situaciones. Aunque no haya vivido alguna de estas situaciones recientemente, intente imaginar cómo le habría afectado.

Situación	Probabilidad de que le dé sueño
-----------	---------------------------------

1.- Sentado y leyendo

- a) Nunca tengo sueño
- b) Ligera probabilidad de tener sueño
- c) Moderada probabilidad de tener sueño
- d) Alta probabilidad de tener sueño

2.- Viendo la TV

- a) Nunca tengo sueño
- b) Ligera probabilidad de tener sueño
- c) Moderada probabilidad de tener sueño
- d) Alta probabilidad de tener sueño

3.- Sentado, inactivo en un lugar público (ej: cine, teatro, conferencia, etc.)

- a) Nunca tengo sueño
- b) Ligera probabilidad de tener sueño
- c) Moderada probabilidad de tener sueño
- d) Alta probabilidad de tener sueño

4.- Como pasajero de un coche en un viaje de 1 hora sin paradas

- a) Nunca tengo sueño
- b) Ligera probabilidad de tener sueño
- c) Moderada probabilidad de tener sueño
- d) Alta probabilidad de tener sueño

5.- Estirado para descansar al mediodía cuando las circunstancias lo permiten

- a) Nunca tengo sueño
- b) Ligera probabilidad de tener sueño
- c) Moderada probabilidad de tener sueño
- d) Alta probabilidad de tener sueño

6.- Sentado y hablando con otra persona

- a) Nunca tengo sueño
- b) Ligera probabilidad de tener sueño
- c) Moderada probabilidad de tener sueño
- d) Alta probabilidad de tener sueño

7.- Sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol

- a) Nunca tengo sueño
- b) Ligera probabilidad de tener sueño
- c) Moderada probabilidad de tener sueño
- d) Alta probabilidad de tener sueño

8.- En un coche, estando parado por el tránsito unos minutos (ej: semáforo, retención,...)

- a) Nunca tengo sueño
- b) Ligera probabilidad de tener sueño

c) Moderada probabilidad de tener sueño

d) Alta probabilidad de tener sueño

Baremación del cuestionario:

Asigne los siguientes puntos a cada situación:

0 puntos -----Nunca.....

1 Punto.....Ligera...

2 Puntos.....Moderada...

3 Puntos.....Alta...

Suma total :.....

Si su puntuación es inferior a 6 puntos su somnolencia diurna es baja o ausente; si está comprendida entre 7 y 8, se encuentra en la media de la población y si es superior a 9 su somnolencia es excesiva y debe consultar a un especialista.

ANEXO II

Escala de EADG – (Escala de ansiedad - depresión)	Si/No
Subescala de ansiedad	
1. ¿Se ha sentido muy excitado, nervioso o en tensión?	
2. ¿Ha estado muy preocupado por algo?	
3. ¿Se ha sentido muy irritable?	
4. ¿Ha tenido dificultades para relajarse?	
Si hay 2 o más respuestas afirmativas, continuar preguntando	
Subtotal	
5. ¿Ha dormido mal, ha tenido dificultades para dormir?	
6. ¿Ha tenido dolores de cabeza o nuca?	
7. ¿Ha tenido los siguientes síntomas: temblores, hormigueos, mareos, sudores, diarrea?	
8. ¿Ha estado preocupado por su salud?	
9. ¿Ha tenido alguna dificultad para quedarse dormido?	
TOTAL ANSIEDAD	

≥ 4 : Ansiedad probable

Subescala de depresión	Si/No
1. ¿Se ha sentido con poca energía?	
2. ¿Ha perdido el interés por las cosas?	
3. ¿Ha perdido la confianza en usted mismo?	
4. ¿Se ha sentido desesperanzado, sin esperanzas?	
Si hay respuestas afirmativas a cualquiera de la preguntas anteriores, continuar preguntando	
Subtotal	
5. ¿Ha tenido dificultades para concentrarse?	
6. ¿Ha perdido peso? (a causa de su falta de apetito)	
7. ¿Se ha estado despertando demasiado temprano?	
8. ¿Se ha sentido usted enlentecido?	
9. ¿Cree usted que ha tenido tendencia a encontrarse peor por las mañanas?	
TOTAL DEPRESIÓN	

≥ 2 : Depresión probable